



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

1/2016

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**

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

д-р мед. наук, проф. **С. А. Бернс**
д-р мед. наук **В. И. Ганюков**
д-р мед. наук **С. А. Макаров**
д-р мед. наук **А. Н. Сумин**
д-р биол. наук, **Ю. А. Кудрявцева**
д-р мед. наук **С. В. Иванов**
д-р мед. наук **О. В. Груздева**
д-р мед. наук **В. В. Кашталап**
д-р мед. наук **Р. С. Тарасов**
д-р мед. наук **С. Е. Мамчур**

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. **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)
член-кор. РАН **И. Е. Чазова** (Москва)
д-р мед. наук, проф. **А. М. Чернявский** (Новосибирск)
д-р мед. наук, проф. **О. Ю. Александрова** (Москва)
д-р мед. наук **И. М. Давидович** (Хабаровск)
д-р мед. наук, проф. **Г. А. Чумакова** (Барнаул)
д-р мед. наук, проф. **Е. Д. Космачева** (Краснодар)
д-р мед. наук, проф. **И. В. Самородская** (Москва)
д-р биол. наук, проф. **И. Г. Халиулин** (Бристоль, Англия)
проф. **А. М. Сейфалиан** (Лондон, Англия)

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**

EDITORIAL STAFF:

Prof. **S. A. Berns**
Dr. **V. I. Ganyukov**, PhD
Dr. **S. A. Makarov**, PhD
Dr. **A. N. Sumin**, PhD
Dr. **Yu. A. Kudryavtseva**, PhD
Dr. **S. V. Ivanov**, PhD
Dr. **O. V. Gruzdeva**, PhD
Dr. **V. V. Kashtalap**, PhD
Dr. **R. S. Tarasov**, PhD
Dr. **S. E. Mamchur**, PhD

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. **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. Shlyakhto**, Saint Petersburg
RAS academician **R. S. Karpov**, Tomsk
Prof. **Ya. L. Elgudin**, Cleveland, USA
Prof. **R. A. Kloner**, Los Angeles, USA
RAS cor. member **I. E. Chazova**, Moscow
Prof. **A. M. Chernyavsky**, Novosibirsk
Prof. **O. Yu. Aleksandrova** (Moscow)
Dr. **I. M. Davidovich**, PhD (Khabarovsk)
Prof. **G. A. Chumakova** (Barnaul)
Prof. **E. D. Kosmacheva** (Krasnodar)
Prof. **I. V. Samorodskaya** (Moscow)
Prof. **I. G. Khaliulin**, PhD (Bristol, UK)
Prof. **A. M. Seifalian** (London, UK)

ISBN 978-5-202-01300-3

© АИ «Кузбассвуиздат», 2016

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

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю.,
Глушкова Т. В., Барбараш Л. С.
Моделирование имплантации биопротеза
методом конечных элементов

6

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ СТРУКТУР СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Абдулгасанов Р. А.
Инфекция сосудистых протезов

12

Антонова Л. В., Кривкина Е. О., Сергеева Е. А.,
Севостьянова В. В., Бураго А. Ю., Бурков Н. Н.,
Шарифулин Р. Ф., Великанова Е. А., Кудрявцева Ю. А.,
Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.
Тканеинженерный матрикс, модифицированный
биологически активными молекулами
для направленной регенерации тканей

18

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Стародубов В. И., Перхов В. И.,
Кадыров Ф. Н., Янкевич Д. С.
Проблемы оказания медицинской помощи
в рамках клинической апробации

26

Данильченко Я. В., Крючков Д. В., Карась Д. В.,
Костомарова Т. С., Макаров С. А., Артамонова Г. В.
Результативность труда в оценках персонала научно-
медицинской организации кардиологического профиля

31

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Баздырев Е. Д., Иванов С. В.,
Павлова В. Ю., Барбараш О. Л.
Профилактика респираторных осложнений
у пациентов с ишемической болезнью сердца
при проведении планового коронарного шунтирования

37

Барбараш Н. А., Кувшинов Д. Ю.
Курение и факторы сердечно-сосудистого риска

51

Округин С. А., Гарганеева А. А.,
Кужелева Е. А., Борель К. Н.
Оценка влияния инфаркта миокарда в анамнезе
и предынфарктного состояния на продолжительность
догоспитального этапа острого инфаркта миокарда

55

CONTENTS

FUNDAMENTAL MEDICINE. EXPERIMENTAL CARDIOLOGY

Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. U.,
Glushkova T. V., Barbarash L. S.
Finite element analysis of the transcathete
aortic valve bioprosthesis

CURRENT ISSUES OF BIOLOGICAL PROSTHETICS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM STRUCTURES

Abdulgasanov R. A.
Infection of vascular grafts

Antonova L. V., Krivkina E. O., Sergeeva E. A.,
Sevostyanova V. V., A.Yu. Burago, Burkov N. N.,
Sharifulin R. F., Velikanova E. A., Kudryavtseva Yu. A.,
Barbarash O. L., Barbarash L. S.
Tissue engineered scaffold modified
by bioactive molecules
for directed tissue regeneration

HEALTH CARE ORGANIZATION AND PUBLIC HEALTH

Starodubov V. I., Perhov V. I.,
Kadyrov F. N., Yankevich D. S.
Problems of medical care delivery
within clinical testing

Danilchenko Y. V., Kruchkov D. V., Karas D. V.,
Kostomarov T. S., Makarov S. A., Artamonova G. V.
Labour effectiveness in personnel assessments of scientific
healthcare organization of cardiological profile

CLINICAL CARDIOLOGY

Bazdyrev E. D., Ivanov S. V.,
Pavlova V. Yu., Barbarash O. L.
Prevention of respiratory complications
in subjects with coronary artery disease
when performing planned coronary artery bypass grafting

Barbarash N. A., Kuvshinov D. Yu.
Smoking and cardio-vascular risk factors

Okrugin S. A., Garganeeva A. A.,
Kuzheleva E. A., Borel K. N.
Effects of myocardial infarction in past history
and preinfarction syndrome on duration
of prehospital stage of acute myocardial infarction

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Лазаниук В. Н., Тарабрин О. А., Босенко В. И.
Диагностика и комплексная коррекция
геморрагических расстройств у детей оперированных
по поводу цианотических врожденных пороков сердца

60

CONGENITAL HEART DISEASES

Lazaniuk V. N., Tarabrin O. A., Bosenko V. I.
Diagnosis and complex correction
of hemorrhagic disorders in children operated
on for cyanotic congenital heart disease

Абдулгасанов Р. А., Газимагомедов З. И.
Современные принципы диагностики
и лечения параганглиом (хемодектом) шеи

71

Abdulgasanov R. A., Gazimagomedov Z. I.
Modern principles of diagnosis
and treatment paraganglioms (hemodektom) neck

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

**Борщикова Т. И., Кардаш С. В.,
Сергеева О. Н., Цыганова М. П.**
Применение почечно-заместительной терапии
у детей Кемеровской области

77

ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE MEDICINE

**Borschikova T. I., Kardash S. V.,
Sergeeva O. N., Tsyganova M. P.**
Application of renal replacement therapy
in children in Kemerovo region

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Тарасов Р. С., Ганюков В. И.
Медикаментозное сопровождение чрескожных
коронарных вмешательств с использованием
бивалирудина: обзор современных рекомендаций

86

ANALYTICAL REVIEWS

Tarasov R. S., Ganyukov V. I.
Bivalirudin for percutaneous
coronary interventions:
review of current guidelines

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

**Семенов С. Е., Хромов А. А.,
Портнов Ю. М., Нестеровский А. В.**
Исследование перфузии при нарушениях
церебрального кровообращения. Часть I (история,
основные постулаты и методы изучения). Обзор

95

REVIEWS AND LECTURES

**Semenov S. E., Khromov A. A.,
Portnov Yu. M., Nesterovskiy A. V.**
The cerebral perfusion of circulation
disturbances. Part I (history, the basic postulates
and methods of research). Review

ДОРОГИЕ ДРУЗЬЯ, КОЛЛЕГИ!

Прошедший 2015 год был весьма удачен для коллектива авторов, редакционного совета и коллегии нашего журнала. Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. Это знаменательное событие произошло в конце 2015 года. Номер журнала, который вы держите в руках, выходит уже на более высоком и авторитетном уровне. Мы расширили географию нашего редакционного совета, представительство рецензентов, сохраняем и усиливаем сайт журнала.

Этот выпуск содержит традиционные разделы. Фундаментальные аспекты представлены работой авторов – сотрудников НИИ КПССЗ (Е. А. Овчаренко и других), посвященной математическому моделированию имплантации биологического протеза. Данная статья отражает последовательную стратегию разработки оригинальной конструкции клапана для малоинвазивной имплантации. Другой статьей, представляющей стратегическое направление раз-

вития биологического протезирования, является работа Л. В. Антоновой и соавторов, выполненная в рамках гранта Российского научного фонда и посвященная модификации тканеинженерного матрикса биологическими молекулами с целью целенаправленной регенерации тканей. В разделе «Актуальные вопросы биологического протезирования...» представлена работа нашего коллеги из НЦССХ им. Бакулева (Р. А. Абдулгасанов), посвященная вопросам диагностики, прогнозирования, профилактики и лечения инфекций сосудистых протезов.

Несомненный интерес вызывает статья академика РАН В. И. Стародубова и соавторов, посвященная вопросам оказания медицинской помощи в рамках протоколов клинических апробаций. Противоречия существующих подзаконных актов и необходимость внедрения инновационных методов диагностики, лечения, профилактики, а также изделий медицинского назначения, обсужденные в данной статье, стали предметом активной дискуссии ее рецензентов, и редакция журнала призывает читателей к обсуждению проблемы. С позиций эффективного управления организацией интересным является анализ субъективных оценок результативности своего труда персоналом НИИ КПССЗ, предложенный Я. В. Данильченко с соавторами.

Раздел «Клиническая кардиология» содержит традиционные работы, посвященные коморбидной патологии и болезням системы кровообращения (Е. Д. Баздырев и соавторы), сочетанию курения и заболеваний системы кровообращения (Д. Ю. Кувишинов и соавторы), особенностям течения инфаркта миокарда на догоспитальном этапе (С. А. Округин и соавторы).



Врожденным порокам сердца посвящена статья В. Н. Лазанюка и соавторов, характеризующая авторский вариант комплексной диагностики и коррекции расстройств системы гемостаза, что позволило им получить значительный положительный эффект в отношении клинического течения тяжелой категории больных с ВПС. Этот же раздел представляет работу о принципах диагностики и лечения параганглиом шеи (Р. А. Абдулгасанов и соавторы).

Аналитический обзор литературы посвящен использованию бивалирудина при проведении чрескожных коронарных вмешательств (Р. С. Тарасов и соавторы). Принципиальным обзором, посвященным исследованию перфузии головного мозга при острых нарушениях мозгового кровотока, С. Е. Семенов начинает серию публикаций касательно инновационных методов лучевой диагностики острых церебральных сосудистых катастроф.

В разделе «Анестезиология и реаниматология» опубликована работа Т. И. Борицковой и соавторов по вопросу использования методов заместительной почечной терапии у детей в критических состояниях.

Уважаемые коллеги, площадка журнала 2016 года вновь открыта для публикаций и дискуссий, мы ждем ваших комментариев по опубликованным материалам.

Главный редактор журнала
академик РАН



Л. С. БАРБАРАШ

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ FUNDAMENTAL MEDICINE. EXPERIMENTAL CARDIOLOGY

УДК 616.126.3-089.843

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ БИОПРОТЕЗА МЕТОДОМ КОНЕЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Е. А. ОВЧАРЕНКО, К. Ю. КЛЫШНИКОВ, Т. В. ГЛУШКОВА, Л. С. БАРБАРАШ

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

Цель. Моделирование взаимодействия биомеханической системы «корень аорты – транскатетерный протез клапана сердца» методом конечных элементов с оценкой основных функциональных характеристик исследуемой конструкции.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовали модель транскатетерного клапана аорты типоразмера 23 мм, содержащую самораскрывающийся сетчатый опорный каркас, с смонтированным на него тубулярным створчатым аппаратом, выполненным из ксеноперикарда свиньи, стабилизированного глутаровым альдегидом. Моделирование имплантации протеза клапана аорты осуществляли в среде инженерного анализа Abaqus/CAE в трехмерную пространственную модель корня аорты типоразмера № 19.

Результаты. В результате взаимодействия исследуемого протеза и корня аорты было установлено, что возникающие в узлах створчатого аппарата напряжения не превышают допустимого предела прочности: 0,96 МПа против 10,62 МПа соответственно. Отдельные конечные элементы опорного каркаса протеза продемонстрировали незначительное превышение предела прочности, однако максимальный объем необратимой деформации составил не более 0,4 %.

Заключение. Работа продемонстрировала состоятельность подхода моделирования имплантации протеза в сборе с учетом особенностей взаимодействия опорного каркаса и створчатого аппарата с корнем аорты.

Ключевые слова: транскатетерный, метод конечных элементов, моделирование, корень аорты, протез.

FINITE ELEMENT ANALYSIS OF THE TRANSCATHETER AORTIC VALVE BIOPROSTHESIS

E. A. OVCHARENKO, K. U. KLYSHNIKOV, T. V. GLUSHKOVA, L. S. BARBARASH

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

Purpose. Modelling of the interaction of biomechanical systems «aortic root – transcatheter heart valve prosthesis» via finite element method.

Materials and methods. The object of the study used a model of transcatheter aortic valve size 23 mm, contains a self-extracting mesh support frame, with mounted a tubular leaflet apparatus made of porcine pericardium stabilized glutaraldehyde. Modeling of the prosthetic aortic valve implantation was performed in an environment CAE Abaqus/CAE in the three-dimensional aortic root model № 19 size.

Results. As a result of the interaction of the prosthesis and the aortic root has been found that the resulting voltage at the nodes flap apparatus does not exceed the permissible tensile strength: 0.96 MPa against 10.62 MPa, respectively. The individual finite elements of the prosthesis frame showed a slight excess of the tensile strength, but the maximum amount of permanent deformation was not more than 0.4 %.

Conclusion. The work demonstrated the consistency of modeling approach prosthetic implant assembly allowing for the interaction between the support frame and the leaflet apparatus with the aortic root.

Key words: transcatheter, finite element analysis, modelling, aortic root, prosthesis.

Введение

Описание общих подходов к выбору топологии стентов, а также анализ влияния параметров балки ячейки на биомеханическое поведение конечной конструкции так или иначе представлено в литературных данных [1–4]. Кроме того, существуют отдельные работы, посвященные изучению функциональных свойств элементов транскатетерных протезов изолированно: радиальных сил [5] и сил трения [6] опорных каркасов, свойств биоматериала [7]. Однако моделирование имплантации

таких устройств представляется многофакторной проблемой, требующей адекватной оценки и анализа особенностей взаимодействия комплекса «створчатый аппарат – каркас» с биологическим объектом – корнем аорты. Такие работы, учитывающие нелинейность физико-механических характеристик, комплексный характер контакта объектов, практически не представлены в современной литературе, что делает данный анализ затруднительным. С другой стороны, моделирование имплантации протезов с бесшовной фиксацией на

этапах разработки способно качественно повысить безопасность и функциональные характеристики изделия.

Материалы и методы

Объекты

В качестве объекта исследования использовали модель транскатетерного самораскрывающегося биопротеза 23-го типоразмера, предназначенного для имплантации в модель аорты № 19. Данная модель протеза была выбрана в качестве оптимальной в ходе собственных исследований различных геометрических вариантов опорных каркасов при имплантации в типичные модели корня аорты [8]. Помимо опорного каркаса, исследуемый протез включает тубулярный створчатый аппарат со свойствами свиного ксеноперикардимального лоскута, консервированного глутаровым альдегидом (табл. 1), с соотношением «высота – диаметр» 7:10, также обусловленным результатами собственных исследований оптимальной геометрии биоматериала [9]. Целевым местом имплантации выступила модель корня аорты типоразмера № 19, представляющая собой типовую геометрию, полученную на основании статистического анализа МСКТ и ЭхоКГ данных 137 пациентов в возрасте 18–81 [8].

Описание материалов

Описание физико-механических свойств никелидтитанового каркаса было выполнено с использованием сабрутины UMAT на основании верификационных постановочных исследований опытных образцов опорных каркасов. Верификационные тесты были выполнены с помощью универсальной испытательной машины Zwick/Roel (Германия) при температуре 28 °С, при этом конечная температура трансформации мартенсит – аустенит A_f материала каркаса после обработки по данным дифференциального сканирующего калориметра составила 24 °С. Аналогичные тесты были воспроизведены методом конечных элементов в ABAQUS/Standard (рис. 1) с использованием нелинейной модели материала нитинол по Ауриччио [10, 11].

По результатам верификационного теста использованные настройки моделирования продемонстрировали относительно высокую сходимость моделирования с данными физического эксперимента (рис. 2).

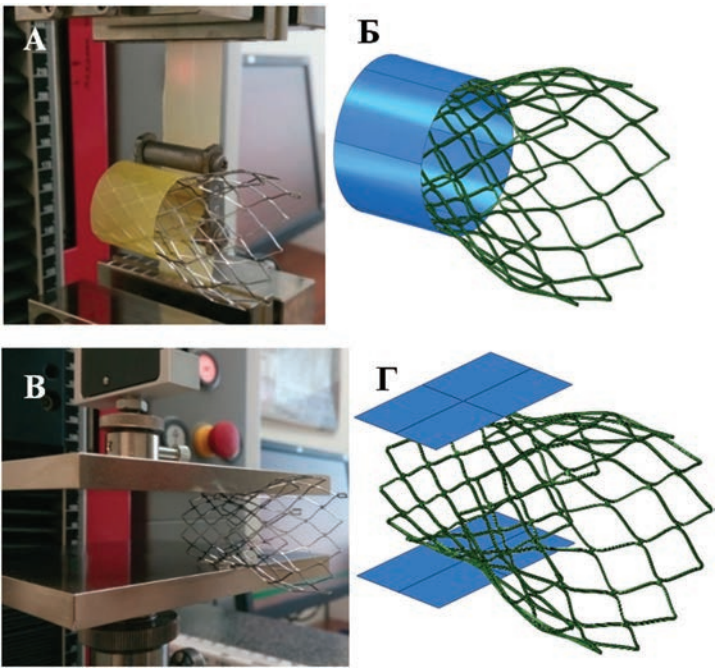


Рис. 1. Постановка теста по верификации МКЭ экспериментов: А – физический эксперимент на радиальное сжатие, Б – МКЭ эксперимент на радиальное сжатие, В – физический эксперимент на осевое сжатие, Г – МКЭ эксперимент на осевое сжатие

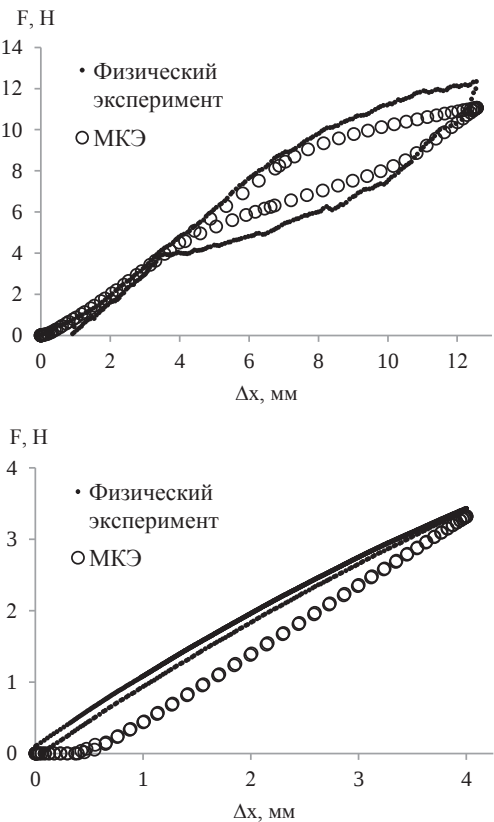


Рис. 2. Результаты тестов по верификации МКЭ экспериментов на основе испытания физических образцов: F – сила на датчике, Δx – перемещение траверсы

На основании проведенного теста были выбраны следующие параметры материала опорного каркаса:

$\sigma_L^S = 460$ МПа – напряжение начала фазы трансформации аустенит – мартенсит;

$\sigma_L^E = 540$ МПа – напряжение окончания фазы трансформации аустенит – мартенсит;

$\sigma_U^S = 370$ МПа – напряжение начала фазы трансформации мартенсит – аустенит;

$\sigma_U^E = 220$ МПа – напряжение окончания фазы трансформации мартенсит – аустенит;

$E_M = 27000$ МПа – модуль упругости мартенсита;

$E_A = 45000$ МПа – модуль упругости аустенита;

$\varepsilon^L = 0,07$ – диапазон напряжения трансформации.

Для модели аорты использовали два варианта описания материала для фиброзного кольца (ФК): представляющее наиболее податливый материал – «некальцинированный» и наиболее жесткий – «кальцинированный». Данный подход обусловлен необходимостью оценки поведения протеза в экстремальных краевых условиях с целью прогнозирования дислокации устройства в случае излишне эластичного материала или неполного раскрытия в случае излишне жесткого материала. Описание материала для «некальцинированной» зоны ФК и ее вышележащих элементов было получено на основании работ по определению физико-механических свойств элементов корня аорты [12]. «Кальцинированное» описание ФК в виде линейной изотропной модели было получено по данным литературы [13].

Вследствие того что основной зоной фиксации транскатетерного протеза является зона ФК, описание вышележащих зон – синусов Вальсальвы и синотубулярного сочленения – не варьировали. Подробные характеристики материалов представлены в таблице 1.

Постановка имплантации

Данные модели были импортированы в комплекс инженерного анализа ABAQUS/CAE (Dassault Systems, Франция), где были реконструиро-

ваны сетки конечных элементов: 12 960 элементов – для опорного каркаса; 31 500 элементов – для створчатого аппарата; 112 500 – для аорты. В работе использовали кубические конечные элементы первого порядка C3D8I-типа. Моделирование имплантации протеза осуществляли в четыре последовательных этапа: сжатие конструкции в «катетер» до 6 мм; раскрытие за счет продольного сдвига «катетера»; приложение запирающего гидростатического давления 80 мм рт. ст. на створчатый аппарат; приложение систолического давления 120 мм рт. ст. для оценки функции створчатого аппарата и риска дислокации биопротеза. На первом и втором этапах имплантации использовали упрощенную модель доставочной системы, представляющей собой две цилиндрические мембраны толщиной 0,1 мм из 3 000 элементов M3D4-типа. Ввиду наличия значимых динамических эффектов в ходе моделирования был выбран метод явной динамики, реализованный в решателе ABAQUS Explicit, который основан на схеме интегрирования уравнений движения во времени с учетом больших перемещений. В ходе эксперимента оценивали напряженно-деформированное состояние и баланс сил системы «протез – корень аорты» и ее компонентов, а также показатели контактного взаимодействия компонентов системы.

Результаты и обсуждения

По результатам исследования модель конструкции биопротеза в сборе продемонстрировала возможность сжатия в катетер целевого диаметра – 18 Fr. При этом показатель максимального напряжения узлов каркаса по Мизесу составил 1 470 МПа, что превышает предел прочности материала, заявленного производителем (960 МПа), однако является лишь косвенным показателем свойств материала (рис. 3). Наиболее полно способность к разрушению узлов и, как следствие, восстановлению заданной формы конструкции в целом характеризует показатель максимума главной логарифмической деформации, который составил в эксперименте 0,096 м/м. Данное зна-

Таблица 1

Коэффициенты моделей материала аорты

Материал	C_{10} , МПа	C_{01} , МПа	C_{20} , МПа	C_{11} , МПа	C_{02} , МПа	D_1 , 1/МПа	D_2 , 1/МПа	E , МПа
Створчатый аппарат	-0,0045	0,0045	2,34	-3,47	1,48	0,01	0,01	–
Аорта	0,062	-0,004	1,37	-1,25	0,3	0,017	0,017	–
ФК – норма	0,134	-0,097	2,68	-2,43	0,59	0,027	0,027	–
ФК – кальций	–	–	–	–	–	–	–	22,6

Примечание. C_{10} , C_{01} , C_{20} , C_{11} , C_{02} , D_1 , D_2 – феноменологические коэффициенты полиномиальной модели второго порядка для ABAQUS/CAE; E – модуль упругости линейной изотропной модели [13, 14].

чение также превышало порог предела прочности (0,08 м/м), что свидетельствует о возникновении в узлах выбранной конструкции пластической деформации. С другой стороны, анализ перемещения опорного каркаса показал, что максимальное отклонение исходной формы от геометрии после цикла «сжатие – разжатие» в свободном состоянии не превышало 0,1 мм, что составляет 0,4 % в пересчете на диаметр конструкции.

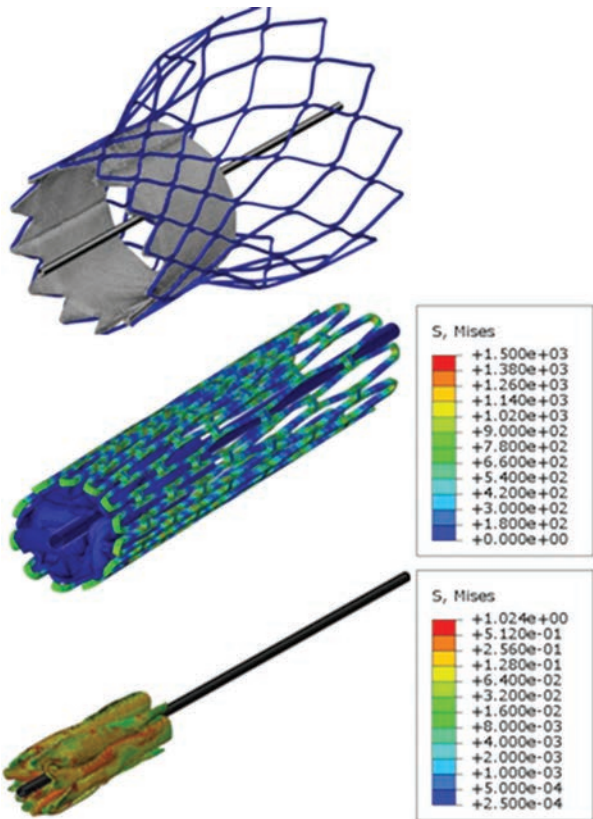


Рис. 3. Моделирование сжатия биопротеза выбранной конструкции в катетер:
А – исходное состояние подготовленной модели,
Б – протез в сжатом состоянии, В – изолированный створчатый аппарат сжатого протеза

Максимум главного напряжения сжатого створчатого аппарата биопротеза составил 0,96 МПа, и, таким образом, оно находилось существенно ниже предела прочности в 10,62 МПа [14], что свидетельствует о существенном запасе прочности. Анализ послойных сечений протеза (рис. 4) также продемонстрировал ожидаемое поведение створок протеза при сжатии: закручивание относительно катетера проводника. Примечательно, что наиболее нагруженное сечение соответствовало приточной части (рис. 4А), в то время как срез, наиболее близкий к свободному краю (рис. 4С), показал меньшее значение напряжения по Мизесу в целом. Подобную особенность следует рассматривать как положительную, поскольку наиболее подверженной циклическому износу в процессе работы протеза в организме пациента является зона комиссуральных стоек протеза (зона С), которая подвергается наименьшей деформации при сжатии в катетер.

Результаты моделирования имплантации биопротеза в значительной степени зависели от свойств ФК – нормального состояния либо «кальцинированного» (рис. 5).

В частности, различалась как геометрия створчатого аппарата, так и количественные характеристики: разница балансного (финального) и исходного диаметров аорты в случае нормы составила 2,12 мм, для «кальцинированного» ФК – 0,80 мм. Несмотря на это, различия в напряженно-деформированном состоянии каркаса были менее выражены – максимумы напряжения по Мизесу – 397 и 520 МПа соответственно.

По результатам квазидинамического моделирования процесса запираания и открытия створчатого аппарата после имплантации протеза дислокация последнего отсутствовала. Сила трения каркаса на срыв (при повышении гидростатического

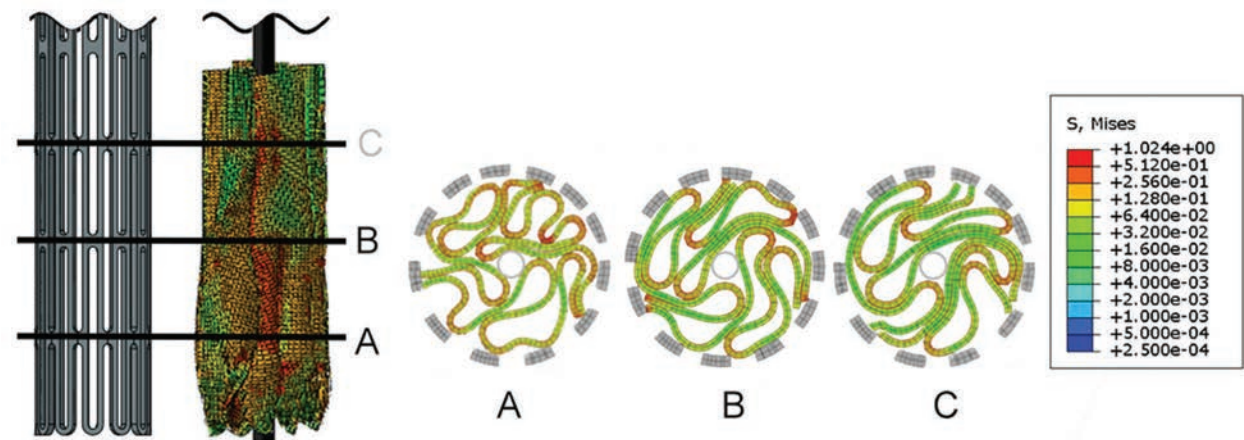


Рис. 4. Послойный анализ модели сжатого биопротеза

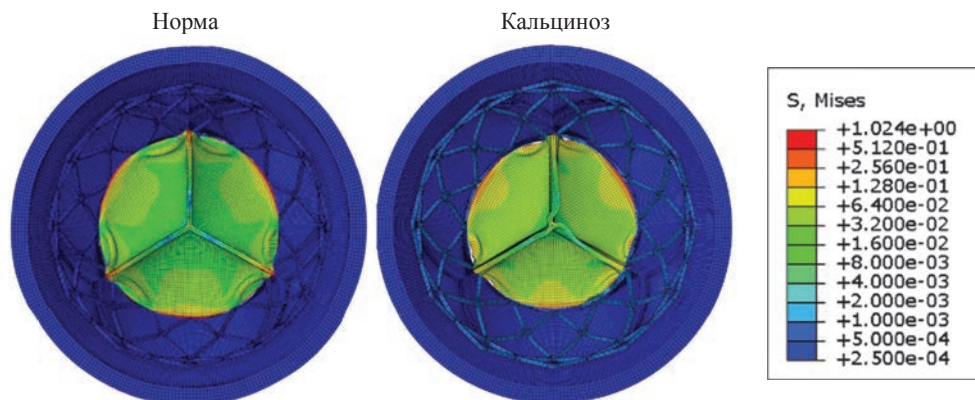


Рис. 5. Моделирование имплантации в модель аорты

давления) составила 6,8 Н в случае использования нормального и 8,4 Н – «кальцинированного» описания аорты, что в пересчете на гидростатическое давление оставляет 160 и 226,5 мм рт. ст. соответственно. Разумный запас радиальной силы следует рассматривать как позитивный фактор, поскольку в случае конечного пациента его аортальное давление, как и свойства его тканей, могут отличаться от расчетных моделей.

По результатам эксперимента поведение створчатого аппарата модели обеспечивало необходимую функцию заперения и открытия. В то же время разница конечного диаметра створчатого аппарата между моделями с «нормальным» и «кальцинированным» состоянием обусловила соответствующие различия в его напряженно-деформируемом состоянии: максимальная главная логарифмическая деформация наиболее нагруженного узла открытого створчатого аппарата в «норме» – 0,83, при «кальцинозе» – 0,86, закрытого – 0,70 и 0,64. Соответствующие показатели максимального главного напряжения – 7,2 и 7,9 МПа; 3,9 и 3,6 МПа.

Выводы

Данное исследование демонстрирует состоятельность подхода моделирования процесса имплантации малоинвазивных устройств с целью оценки безопасности и функциональных свойств протезов. Дальнейшее совершенствование технологии, связанное с использованием методов микрокомпьютерной томографии [15], комплексных физико-механических тестов материалов, а также высокодетализированных моделей аорты конечного пациента [16], способно существенно улучшить качество прогнозирования исходов вмешательства и сократить сроки разработки медицинских изделий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bernardini A., Larrabide I., Petrini L., Pennati G., Flore E., Kim M. et al. Deployment of self-expandable stents in aneurysmatic cerebral vessels: comparison of different computational approaches for interventional planning. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 2011; 15 (3): 303–311. DOI: 10.1080/10255842.2010.527838.
2. Larrabide I., Kim M., Augsburger L., Villa-Uriel M. C., Rüfenacht D., Frangi A. F. Fast virtual deployment of self-expandable stents: Method and in vitro evaluation for intracranial aneurysmal stenting. *Medical Image Analysis*. 2012; 16 (3): 721–730. DOI: 10.1016/j.media.2010.04.009.
3. Бегун П. И. Биомеханическое моделирование объектов протезирования. СПб.; 2011.
4. Begun P. I. Biomechanical modeling of objects of prosthetics. Sankt-Peterburg; 2011.
5. Takashima K., Kitou T., Mori K., Ikeuchi K. Simulation and experimental observation of contact conditions between stents and artery models. *Medical Engineering & Physics*. 2007; 29 (3): 326–335.
6. Tzamtzis S., Viquerat J., Yap J., Mullen M. J., Burriesci G. Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic-CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Medical Engineering & Physics*. 2013; 35 (1): 125–130. DOI: 10.1016/j.medengphy.2012.04.009.
7. Mummert J., Sirois E., Sun W. Quantification of biomechanical interaction of transcatheter aortic valve stent deployed in porcine and ovine hearts. *Annals of Biomedical Engineering*. 2013; 41 (3): 577–586. DOI: 10.1007/s10439-012-0694-1.
8. Кудрявцева Ю. А., Насонова М. В., Глушкова Т. В., Актентьева Т. Н., Бурого А. Ю. Сравнительный анализ биоматериала, потенциально пригодного для создания протеза аортального клапана сердца для транскатетерной имплантации. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013; 120 (5): 66–69.
9. Kudryavtseva Yu. A., Nasonova M. V., Glushkova T. V., Akentieva T. N., Burago A. Yu. Comparative analysis of the biological material potentially suitable for the creation of the aortic heart valve prosthesis for transcatheter implantation. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013; 120 (5): 66–69.
10. Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. U., Vlad A. R., Sizova I. N., Kokov A. N., Nushtaev D. V. et al. Computer-aided

design of the human aortic root. *Computers in Biology and Medicine*. 2014; 54 (1): 109–115. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2014.08.023.

9. Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю., Нуштаев Д. В., Саврасов Г. В., Кудрявцева Ю. А., Барбараши Л. С. Исследование геометрии тубулярного створчатого аппарата протеза клапана аорты методом конечных элементов. *Биофизика*. 2015; 60 (5): 1000–1009.

Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu., Nushtaev D. V., Savrasov G. V., Kudryavtseva Yu. A., Barbarash L. S. Research of tubular geometry leaflet apparatus of the aortic valve prosthesis via finite element method. *Biophysics*. 2015; 60 (5): 1000–1009.

10. Auricchio F., Taylor R. L., Lubliner J. Shape-Memory Alloys: Macromodeling and Numerical Simulations of the Superelastic Behavior. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. 1997; 146: 281.

11. Auricchio F., Taylor R. L. Shape-Memory Alloys: Modeling and Numerical Simulations of the Finite-Strain Superelastic Behavior. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. 1996; 143: 175–194.

12. Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю., Глушкова Т. В., Бураго А. Ю., Журавлева И. Ю. Нелинейная изотропная модель корня аорты человека. *Технологии живых систем*. 2014; 6: 43–47.

Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu., Glushkova T. V., Burago A. Yu., Zhuravleva I. Yu. Nonlinear isotropic model of the aortic root. *Living Systems Technologies*. 2014; 6: 43–47.

13. Hamdan A., Guetta V., Konen E., Goitein O., Segev A., Raanani E. et al. Deformation dynamics and mechanical properties of the aortic annulus by 4-dimensional computed tomography: insights into the functional anatomy of the aortic valve complex and implications for transcatheter aortic valve therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (2): 119–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.045.

14. Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю., Глушкова Т. В., Нуштаев Д. В., Кудрявцева Ю. А., Саврасов Г. В. Выбор ксеноперикардального лоскута для створчатого аппарата транскатетерных биопротезов клапанов сердца. *Медицинская техника*. 2015; 5: 1–4.

Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu., Glushkova T. V., Nushtaev D. V., Kudryavtseva Yu. A., Savrasov G. V. The choosing of the xenopericardial patch for transcatheter heart valve. *Medical equipment*. 2015; 5: 1–4.

15. Stuchebrov S., Batranin A., Verigin D., Lukyanenko Y., Siniagina M., Wagner A. Estimation of radiation doses in x-ray visualization of biological objects *Advanced. Materials Research*. 2014; 880: 53–56.

16. Беликов Н. В., Башлай А. П. Определение упруго-деформативных и прочностных характеристик кровеносных сосудов при одноосном растяжении. *Молодежный научно-технический вестник*. 2013; 6: 35.

Belikov N. V., Bashlai A. P. Determination of elastic-deformation and strength characteristics of the blood vessels under uniaxial tension. *Youth Science and Technology Gazette*. 2013; 6: 35.

Статья поступила 28.01.2016

Для корреспонденции:

Клышников Кирилл Юрьевич

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-45-27

E-mail: klyshnikovk@gmail.com

For correspondence:

Klyshnikov Kirill

Address: 6, Sosnoviy blvd.,

Kemerovo, 650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-45-27

E-mail: klyshnikovk@gmail.com

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ СТРУКТУР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ CURRENT ISSUES OF BIOLOGICAL PROSTHETICS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM STRUCTURES

УДК 616.13/14-089.844.616.9

ИНФЕКЦИЯ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ

Р. А. АБДУЛГАСАНОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Российской академии наук, Москва, Россия

Описаны различные варианты хирургической тактики при протезной инфекции (ПИ) сосудов. Приведены основные виды хирургической тактики, такие как: экстраанатомическое шунтирование, использование искусственных протезов, применение аллографтов и бедренной вены. Указаны достоинства и недостатки каждого метода. Проведен сравнительный анализ используемых методик. Определены показания и противопоказания для каждого способа. Описаны ситуации, в которых возможно предпринять попытку консервативного ведения ПИ, а также применения искусственных протезов для репротезирования. Подробно изложены возможные пути предотвращения ПИ. Описаны различные подходы к антибиотикопрофилактике нагноений сосудистых протезов. Приведено поэтапное развитие методов профилактики инфекционных осложнений со стороны искусственного протеза.

Ключевые слова: искусственный протез, инфекция протеза, экстраанатомическое шунтирование, аллографт.

INFECTION OF VASCULAR GRAFTS

R. A. ABDULGASANOV

*Federal State Budgetary Institution Bakoulev Scientific Centre for Cardiovascular Surgery
Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

Different variants of surgical tactics at suppuration of the vascular prosthesis are described in the review. Basic variants of surgical tactics such as extraanatomic bypass, vascular prosthesis regrafting, appliance of allograft and femoral vein are proposed. Pros and cons of each method are shown. Comparative analysis of the performed techniques was performed. Indications and contraindications for each method are determined. Situations suitable for attempt of conservative treatment of infected prosthesis and regrafting by vascular prosthesis are described. Possible ways of prevention of the vascular prosthesis contamination are described in details. Different approaches to the antibiotics prevention of the infectious complications are listed. Step-by-step development of the prevention methods of the infectious complications is carried out.

Key words: artificial prosthesis, prosthesis infection, extraanatomic bypass, allograft.

Введение

Инфекция сосудистого протеза – одно из самых грозных осложнений в сосудистой хирургии. После реконструкции аорты, артерий у 1–6 % больных наблюдается протезная инфекция (ПИ) [1–2]. ПИ артериальных протезов встречается у 4 % больных, аорты 1–3 %, сопровождается потерей конечностей и высокой летальностью (более 20 %) [3–6]. Актуальность проблемы подтверждает тот факт, что, например, в Швейцарии на лечение одного пациента с ПИ тратится 72 350 франков [1].

Этиология, факторы риска и патогенез

Основными факторами риска развития ПИ являются пожилой возраст, ожирение, сердечная, почечная недостаточности, снижение иммунитета, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, трофические язвы конечностей,

длительное предоперационное пребывание в стационаре, прием кортикостероидов, химиотерапия и др. [7–9]. Хирургические факторы риска включают в себя: трансфеморальную ангиографию, разрез в паху, экстренные, длительные, повторные операции, травмы кишечника, повреждение лимфатических узлов, травматизацию тканей, интраоперационную кровопотерю, наличие несанированных очагов инфекции, симультанные вмешательства на желудочно-кишечном тракте [5, 7, 8, 10]. Послеоперационными факторами риска являются раневая инфекция и местные осложнения (лимфорея, гематома) [7, 9]. Тип протеза также является фактором риска. Полиэфирные протезы более устойчивы к инфекции, чем протезы из PTFE [6].

Инфицирование раны происходит во время оперативного вмешательства из кожи пациента, атеросклеротических бляшек, тромбов аневризма-

тического мешка после стоматологических, урологических, эндоскопических процедур, из соседних органов [10]. Имплантация протеза способствует увеличению риска ПИ с формированием биопленки на поверхности трансплантата. Биопленка защищает микроорганизмы от действия антимикробных препаратов. Стафилококки (золотистые, коагулазонегативные) являются основными микроорганизмами ПИ (80 %) [11], а также грибки (в основном Candida), другие грамположительные кокки (энтерококки, стрептококки) и грамотрицательные микроорганизмы (в основном Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa и Klebsiella spp.) [12]. ПИ часто бывает полимикробной этиологии с привлечением анаэробов [11, 13].

Диагностика ПИ должна быть комплексной, важны клинические данные, данные микробиологических, радиоизотопных, инструментальных методов исследования, маркеры воспаления [13].

Клиническая картина

ПИ очень изменчива и зависит от расположения и срока инфицирования трансплантата. Ранняя ПИ развивается в течение 3 месяцев после операции, основными симптомами являются гипертермия, озноб, бактериемия, признаки воспаления раны (боль, покраснение, отек, кровотечение) в паху. Нередко наблюдаются пульсирующая гематома, лож-

ная аневризма, окклюзия трансплантата. Поздняя ПИ развивается через 3 месяца после операции. Поздняя ПИ сопровождается вялыми симптомами, такими как боль в грудной клетке, спине, гипертермия, образование фистулы, окклюзия трансплантата, формирование ложных аневризм анастомозов. Системные проявления ПИ часто отсутствуют, особенно у больных с сахарным диабетом, при снижении иммунитета. Посев крови у больных нередко отрицательный. Существует две классификации ПИ [14] и [15] (табл.).

При инфицировании протезов грудной аорты отмечается гипертермия, боли в груди, межлопаточной области, одышка, кашель, боли в области сердца, сердцебиение, симптомы сдавления соседних органов: осиплость голоса в связи со сдавлением возвратного нерва, затрудненное глотание и загрудинные боли за счет сдавления пищевода.

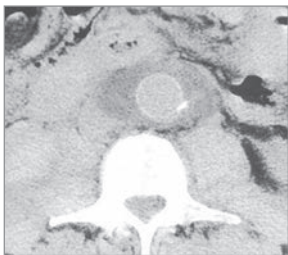
Методы диагностики

Основными методами диагностики ПИ являются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), компьютерная томоангиография (КТА), магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная томоангиография (МРТА), сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами (СМЛ), ФДГ-ПЭТ (рис. 1). По мнению А. Mark и соавт. [17], при ПИ чувствительность КТ состав-

Таблица

Классификация протезной инфекции (ПИ)

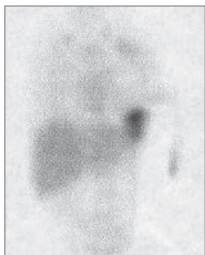
Группа	Классификация Szilagyi [14]	Классификация Samson [15]
1	Инфекция распространяется только на кожу	Инфекция распространяется не глубже кожи
2	Инфекция распространяется на подкожную клетчатку без вовлечения в процесс трансплантата	Инфекция распространяется на подкожную клетчатку без вовлечения в процесс трансплантата
3	Инфекция распространяется на трансплантат	Инфекция распространяется на трансплантат без вовлечения в процесс анастомозов
4		Инфекция распространяется на трансплантат и анастомозы без бактериемии и кровотечения из анастомозов
5		Инфекция распространяется на трансплантат и анастомозы с септициемией и кровотечением



а



б



в

Рис. 1. Результаты диагностики: а – КТ больного с инфицированием протеза брюшной аорты и перипротезного пространства; б – СМЛ того же больного. Усиленное накопление РФП в области инфицированного протеза брюшной аорты после резекции аневризмы; в – СМЛ грудной клетки. Отмечается усиленное накопление РФП в правой плевральной полости и передней грудной клетке на фоне инфицированного гидроторакса и абсцесса передней грудной клетки после аорто-аортального шунтирования по поводу рекоарктации аорты

ляет почти 100 %. По мнению других авторов, информативность КТ при ПИ не высока [16, 18]. При обследовании 33 пациентов с подозрением на ПИ ФДГ-ПЭТ показала высокую чувствительность метода (91 %) [19, 20], при этом прогностическая ценность достигла 95 % [21–25].

Лечение

До сих пор нет четких рекомендаций при лечении ПИ. Методом лечения является хирургическое вмешательство и системная антибактериальная терапия (АБТ). АБТ без хирургического вмешательства сопровождается высокой летальностью [3]. Описаны случаи выздоровления АБТ-пациентов с сопутствующими заболеваниями. Но такой подход неприемлем из-за высокого риска реинфекции, сепсиса, ампутации [26–28].

Хирургическое лечение

Помимо агрессивной хирургической обработки и АБТ, многие ранние подходы включают в себя иссечение трансплантата и реваскуляризацию неинфицированной области. Недостатками экстра-анатомического шунтирования (ЭАШ) являются длительность операции, частые тромбозы, ампутации. Это привело к различным вариантам лечения ПИ: сохранению, частичному удалению трансплантата, реконструкции *in situ* криоконсервированных гомотрансплантатов артериальными аллотрансплантатами, аутологичными венами, протезов с АБТ [4, 29–31] с миопластикой или без. ПИ артериальных и венозных трансплантатов ниже, чем синтетических протезов [9]. Нередко отмечается устойчивость микроорганизмов

ПИ [31]. При АБТ чаще всего используются фузидовая кислота, квинупристин-дальфопристин, ванкомицин, тейкопланин, гентамицин и рифампицин. Три рандомизированных контролируемых исследования оценивали эффективность рифампицинсодержащих протезов [32–34]. Антимикробные протезы несколько снижают реинфекции [35]. Комплексное лечение с использованием отрицательного давления в ране улучшает результаты при ПИ [12, 36–39]. Сочетание эндоваскулярных процедур с хирургическим вмешательством позволяет уменьшить частоту летальных исходов при аррозивных кровотечениях [40].

В НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН было прооперировано 12 пациентов с ПИ нисходящей грудной аорты (ГА) после истмопластики (5 больных), линейного протезирования (6) и эндопротезирования (1). У всех пациентов оперативное вмешательство проводилось двухэтапно. Сначала из правосторонней торакотомии выполнялось аорто-аортальное шунтирование от восходящей к нисходящей грудной аорте *антимикробным протезом «Басэкс»* в условиях вспомогательного ИК. После закрытия торакотомии справа больной переворачивался на правый бок и производилась торакотомия слева. Резецировалась ложная аневризма, удалялся инфицированный протез, *максимально иссекались стенки аневризмы*, неоднократно санировалась полость парааортального абсцесса сильнодействующими бактерицидными средствами (октенисепт, октениман, муравьиная кислота, хлоргексидин, препараты йода). Аорта ушивалась двухрядным швом проксимальнее и дистальнее аневризмы.

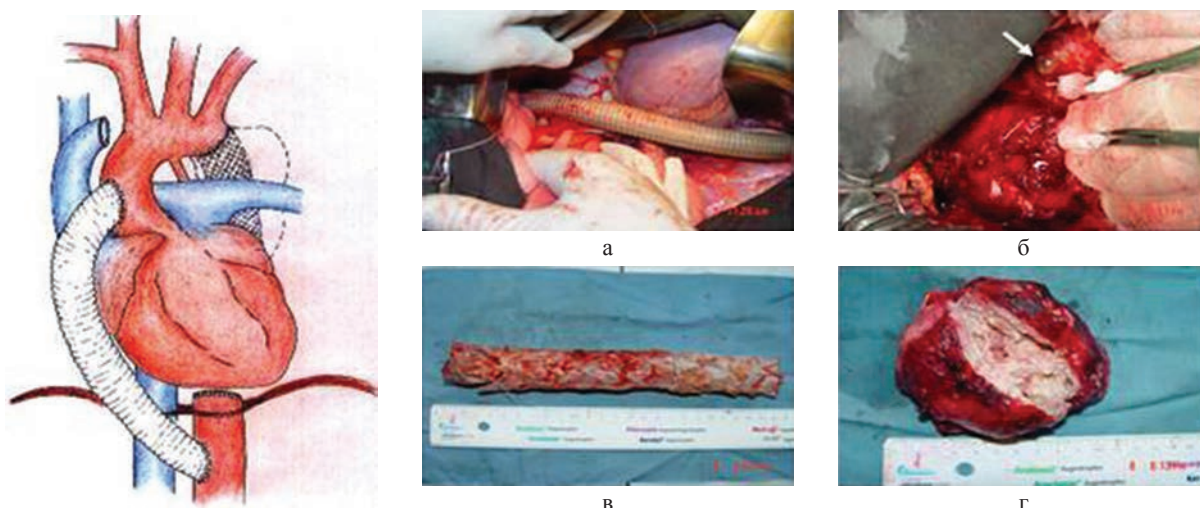


Рис. 2. Схема операции и интраоперационные фото этапов оперативного лечения при ПИ нисходящей грудной аорты: а – аорто-аортальный шунт; б – аневризма нисходящего отдела грудной аорты; в – удаленный эндопротез; г – аневризматическая чаша с инфицированным распадающимся содержимым

Операция завершалась дренированием плевральных полостей и оставлением микроиригаторов для введения антимикробных препаратов в послеоперационном периоде (рис. 2). В послеоперационном периоде проводилась детоксикационная, антибактериальная и иммунокорректирующая терапии. Смертность после операций составила 2 (16,7 %) пациента: в одном случае больной скончался от продолжающегося исходного сепсиса в ближайшем послеоперационном периоде, в другом – смерть была обусловлена острой сердечной недостаточностью. Остальные больные (83,3 %) были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. В отдаленном периоде признаков реинфекции протезов нет.

Антибактериальная терапия (АБТ)

В рандомизированных исследованиях нет единого мнения при лечении ПИ о видах и продолжительности АБТ. Британское общество антимикробной химиотерапии рекомендует комбинированную АБТ с цефуроксимом и метронидазолом [41], L. Legout et al. (2012) при стафилококковой инфекции рекомендуют бета-лактамы или гликопептидные антибиотики с аминогликозидами [42]. По данным M. Szczot et al. (2011), комбинированная АБТ в сочетании с аминогликозидами у 37 пациентов резко снижает 30-дневную летальность [43]. Для пероральной АБТ рекомендуются хинолоны, триметоприм-сульфаметоксазол, тетрациклины, рифампицин из-за их высокой биодоступности [5, 37, 44–47]. После удаления некротических, инфицированных тканей, трансплантата внутривенная АБТ в течение 4–6 недель является оправданной. K. D. Calligaro et al. (2003), L. Legout et al. (2012) предлагают внутривенную АБТ в течение 6 недель с последующим пероральным приемом препаратов в течение 6–12 месяцев [4, 42]. В Японии 9 пациентов выздоровели после внутривенной АБТ с последующим пероральным приемом препаратов в течение 3–6 месяцев [48]. L. Legout et al. (2012) при лечении 68 больных с инфицированием аутовенозных трансплантатов внутривенную АБТ проводили в течение 3 недель без перорального приема препаратов [42]. D. Mayer et al. (2011) у 20 % пациентов с ПИ получил хорошие отдаленные результаты после санации раны и трансплантата с активным (вакуумным) дренированием без АБТ [12].

Результаты

По мнению T. Ohta и соавт. (2001), при *in situ* тромбозы, реинфекция и летальность ниже, чем при ЭАШ [48]. По данным L. Legout et al. (2012),

при ПИ аорты основным фактором риска госпитальной летальности у 85 пациентов был возраст старше 70 лет [42]. Часто используются методы без удаления трансплантата [4]. В небольшой группе пациентов без признаков сепсиса имеются 100 % выздоровление. D. Mayer et al. (2011) сообщили о лечении 44 больных с ПИ локальными методами без удаления протеза с использованием активного (вакуумного) дренирования ран без 30-дневной летальности. Летальность в течение года составила 16 % (7/44), через 43 мес. 41 % (18/44) [48].

Заключение

Таким образом, ПИ является катастрофическим осложнением, несмотря на наличие нескольких направлений лечения, отсутствует единая тактика. В последнее время в нерандомизированных исследованиях пропагандируются хорошие результаты консервативных методов лечения с сохранением протезов. Преимуществом ЭАШ является то, что анастомозы формируются вне зоны инфекции. Удаление протеза можно сочетать как с репротезированием *in situ* (что почти всегда обречено на реинфицирование), так и с ЭАШ. Длительность АБТ при ПИ определяется индивидуально и зависит от течения осложнения.

ПИ грудной аорты – это серьезные осложнения, требующие экстренного хирургического вмешательства. По нашему мнению, наличие ПИ грудной аорты является показанием к операции, и АБТ даже самыми современными средствами при сохранении инфицированного инородного материала бесперспективна. Основными принципами лечения ПИ являются удаление инфицированного протеза, полное удаление инфицированных тканей, экстраанатомическое восстановление кровотока антимикробным протезом «Басэкс» с интенсивной и длительной АБТ. Однако в редких случаях при отсутствии сепсиса и септиемии возможно сохранение инфицированного протеза.

Наиболее достоверными среди диагностических методов является СМЛ, ПЭТ-КТ, позволяющие своевременно верифицировать диагноз. Применение высокоинформативных методов и ранняя диагностика позволяют отказаться от ненужного удаления протеза у большинства пациентов. Своевременная диагностика с использованием современных методов должна быть основана на предупреждении и прогнозировании этого катастрофического осложнения, а не на подтверждении диагноза и погашения септического «пожара».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hasse B., Husmann L., Zinkernagel A., Weber R., Lachat M., Mayer D. Vascular graft infections. *Swiss. Med. Wkly.* 2013; 24; 143: 13754.
2. Darouiche R. O. Treatment of infections associated with surgical implants. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1422–1429.
3. Saleem B. R., Meerwaldt R., Tiellu I. F., Verhoeven E. L., van den Dungen J. J., Zeebregts C. J. Conservative treatment of vascular prosthetic graft infection is associated with high mortality. *Am. J. Surg.* 2010; 200 (1): 47–52.
4. Calligaro K. D., Veith F. J., Yuan J. G., Gargiulo N. J., Dougherty M. J. Intra-abdominal aortic graft infection: complete or partial graft preservation in patients at very high risk. *J. Vasc. Surg.* 2003; 38: 1199–1205.
5. Bandyk D. F. Vascular surgical site infection: risk factors and preventive measures. *Semin. Vasc. Surg.* 2008; 21: 119–123.
6. Swain T. W. 3rd, Calligaro K. D., Dougherty M. D. Management of infected aortic prosthetic grafts. *Vasc. Endovascular Surg.* 2004; 38: 75–82.
7. Antonios V. S., Noel A. A., Steckelberg J. M., Wilson W. R., Mandrekar J. N., Harmsen W. S. et al. Prosthetic vascular graft infection: a risk factor analysis using a case-control study. *J. Infect.* 2006; 53: 49–55.
8. Turtiainen J., Saimanen E., Partio T., Karkkainen J., Kiviniemi V., Makinen K. et al. Surgical wound infections after vascular surgery: prospective multicenter observational study. *Scand. J. Surg.* 2010; 99: 167–172.
9. Nagpal A., Sohail M. R. Prosthetic vascular graft infections: a contemporary approach to diagnosis and management. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2011; 13: 317–323.
10. Seeger J. M. Management of patients with prosthetic vascular graft infection. *Am. Surg.* 2000; 66: 166–177.
11. Stone P. A., Back M. R., Armstrong P. A., Brumberg R. S., Flaherty S. K., Johnson B. L. et al. Evolving microbiology and treatment of extracavitary prosthetic graft infections. *Vasc. Endovascular Surg.* 2008; 42: 537–544.
12. Mayer D., Hasse B., Koelliker J., Enzler M., Veith F. J., Rancic Z. et al. Long-term results of vascular graft and artery preserving treatment with negative pressure wound therapy in Szilágyi grade III infections justify a paradigm shift. *Ann. Surg.* 2011; 254: 754–759.
13. Fitzgerald S. F., Kelly C., Humphreys H. Diagnosis and treatment of prosthetic aortic graft infections: confusion and inconsistency in the absence of evidence or consensus. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56: 996–999.
14. Szilágyi D. E., Smith R. F., Elliott J. P., Vrandecic M. P. Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. *Ann. Surg.* 1972; 176: 321–333.
15. Samson R. H., Veith F. J., Janko G. S., Gupta S. K., Scher L. A. A modified classification and approach to the management of infections involving peripheral arterial prosthetic grafts. *J. Vasc. Surg.* 1988; 8: 147–153.
16. Low R. N., Wall S. D., Jeffrey R. B. Jr., Sollitto R. A., Reilly L. M., Tierney L. M. Aortoenteric fistula and perigraft infection: evaluation with CT. *Radiology.* 1990; 175: 157–162.
17. Mark A., Moss A. A., Lusby R., Kaiser J. A. CT evaluation of complications of abdominal aortic surgery. *Radiology.* 1982; 145: 409–414.
18. Fiorani P., Speziale F., Rizzo L., De Santis F., Masimi G. J., Taurino M. et al. Detection of aortic graft infection with leukocytes labeled with technetium 99m-hexametazime. *J. Vasc. Surg.* 1993; 17: 87–95.
19. Stumpe K. D., Dazzi H., Schaffner A., von Schulthess G. K. Infection imaging using whole-body FDG-PET. *Eur. J. Nucl. Med.* 2000; 27: 822–832.
20. von Schulthess G. K., Meier N., Stumpe K. D. Joint accumulations of FDG in whole body PET scans. *Nuklearmedizin.* 2001; 40: 193–197.
21. Fukuchi K., Ishida Y., Higashi M., Tsunekawa T., Oginoh H., Minatoya K. et al. Detection of aortic graft infection by fluorodeoxyglucose positron emission tomography: comparison with computed tomographic findings. *J. Vasc. Surg.* 2005; 42: 919–925.
22. Keidar Z., Engel A., Hoffman A., Israel O., Nitecki S. Prosthetic vascular graft infection: the role of 18F-FDG PET/CT. *J. Nucl. Med.* 2007; 48: 1230–1236.
23. Bruggink J. L., Glaudemans A. W., Saleem B. R., Meerwaldt R., Alkefaji H., Prins T. R. et al. Accuracy of FDG-PET-CT in the diagnostic work-up of vascular prosthetic graft infection. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010; 40: 348–354.
24. Stadler P., Bilohlavek O., Spacek M., Michalek P. Diagnosis of vascular prosthesis infection with FDG-PET/CT. *J. Vasc. Surg.* 2004; 40: 1246–1247.
25. Spacek M., Belohlavek O., Votrubova J., Sebesta P., Stadler P. Diagnostics of “non-acute” vascular prosthesis infection using 18F-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009; 36: 850–858.
26. Coselli J. S., Koksoy C., LeMaire S. A. Management of thoracic aortic graft infections. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 67: 1990–1993; 1997–1998.
27. Roy D., Grove D. I. Efficacy of long-term antibiotic suppressive therapy in proven or suspected infected abdominal aortic grafts. *J. Infect.* 2000; 40: 184–204.
28. Baddour L. M. Long-term suppressive antimicrobial therapy for intravascular device-related infections. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 322: 209–212.
29. Cherry K. J. Jr., Roland C. F., Pairolero P. C., Hallett J. W. Jr., Meland N. B., Naessens J. M. et al. Infected femorodistal bypass: is graft removal mandatory? *J. Vasc. Surg.* 1992; 15: 295–303; 303–295.
30. Gutowski P. Aortoiliac graft infection as a diagnostic and treatment problem. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 1998; Suppl. 41: 1–72.
31. Topel I., Audebert F., Betz T., Steinbauer M. G. Microbial Spectrum and Primary Resistance to Rifampicin in Infectious Complications in Vascular Surgery: Limits to the Use of Rifampicin-Bonded Prosthetic Grafts. *Angiology.* 2010; 61: 423–426.
32. D’Addato M., Curti T., Freyrie A. Prophylaxis of graft infection with rifampicin-bonded Gelseal graft: 2-year follow-up of a prospective clinical trial. Italian Investigators Group. *Cardiovasc. Surg.* 1996; 4: 200–204.
33. Braithwaite B. D., Davies B., Heather B. P., Earnshaw J. J. Early results of a randomized trial of rifampicin-bonded Dacron grafts for extra-anatomic vascular reconstruction. Joint Vascular Research Group. *Br. J. Surg.* 1998; 85: 1378–1381.
34. Earnshaw J. J., Whitman B., Heather B. P. Two-year results of a randomized controlled trial of rifampicin-bonded extra-anatomic dacron grafts. *Br. J. Surg.* 2000; 87: 758–759.

35. O'Connor S., Andrew P., Batt M., Becquemin J. P. A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. *J. Vasc. Surg.* 2006; 44: 38–45.
36. Morykwas M. J., Argenta L. C., Shelton-Brown E. I., McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann. Plast. Surg.* 1997; 38: 553–562.
37. Dosluoglu H. H., Loghmanee C., Lall P., Cherr G. S., Harris L. M., Dryjski M. L. Management of early (<30 day) vascular groin infections using vacuum-assisted closure alone without muscle flap coverage in a consecutive patient series. *J. Vasc. Surg.* 2010; 51: 1160–1166.
38. Dosluoglu H. H., Schimpf D. K., Schultz R., Cherr G. S. Preservation of infected and exposed vascular grafts using vacuum assisted closure without muscle flap coverage. *J. Vasc. Surg.* 2005; 42: 989–992.
39. Nordmyr J., Svensson S., Bjorck M., Acosta S. Vacuum assisted wound closure in patients with lower extremity arterial disease. The experience from two tertiary referral-centres. *Int. Angiol.* 2009; 28: 26–31.
40. Kragsternan B., Bjorck M., Wanhainen A. EndoVAC, a novel hybrid technique to treat infected vascular reconstructions with an endograft and vacuum-assisted wound closure. *J. Endovasc. Ther.* 2011; 18: 666–673.
41. BSAC – The British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Treatment of hospital infections prosthetic vascular graft infections [Internet]. Available from: <http://www.bsac.org.uk>.
42. Legout L., Sarraz-Bournet B., D'Elia P. V., Devos P., Pasquet A., Caillaux M. et al. Characteristics and prognosis in patients with prosthetic vascular graft infection: a prospective observational cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18: 352–356.
43. Szczot M., Meybeck A., Legout L., Pasquet A., Van Grunderbeeck N., Langlois J. et al. Vascular graft infections in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors. *J. Infect.* 2011; 62: 204–211.
44. Pounds L. L., Montes-Walters M., Mayhall C. G., Falk P. S., Sanderson E., Hunter G. C. et al. A changing pattern of infection after major vascular reconstructions. *Vasc. Endovascular Surg.* 2005; 39: 511–517.
45. Cowie S. E., Ma I., Lee S. K., Smith R. M., Hsiang Y. N. Nosocomial MRSA infection in vascular surgery patients: impact on patient outcome. *Vasc. Endovascular Surg.* 2005; 39: 327–334.
46. Kotsis T., Lioupis C. Use of vacuum assisted closure in vascular graft infection confined to the groin. *Acta Chir. Belg.* 2007; 107: 37–44.
47. Pinocy J., Albes J. M., Wicke C., Ruck P., Ziemer G. Treatment of periprosthetic soft tissue infection of the groin following vascular surgical procedures by means of a polyvinyl alcohol-vacuum sponge system. *Wound Repair Regen.* 2003; 11: 104–109.
48. Ohta T., Hosaka M., Ishibashi H., Sugimoto I., Takeuchi N., Kazui H. et al. Treatment for aortic graft infection. *Surg. Today.* 2001; 31: 18–26.

Статья поступила 01.02.2016

Для корреспонденции:
Абдулгасанов Рамиз Алиевич
 Адрес: 117931, Москва,
 Ленинский проспект, д. 8, к. 7.
 Тел: 8-926-303-07-51
 E-mail: ramizsurgeon@mail.ru

For correspondence:
Abdulgasanov Ramiz
 Address: Apt. 7, 8, Leninskiy prospect, Moscow,
 117931, Russian Federation
 Tel. +7-926-303-07-51,
 E-mail: ramizsurgeon@mail.ru

УДК 616.12-089.819.843:577.1:621.31]-092.9:599.323.45

ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЙ МАТРИКС, МОДИФИЦИРОВАННЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ МОЛЕКУЛАМИ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ

Л. В. АНТОНОВА, Е. О. КРИВКИНА, Е. А. СЕРГЕЕВА, В. В. СЕВОСТЬЯНОВА, А. Ю. БУРАГО, Н. Н. БУРКОВ, Р. Ф. ШАРИФУЛИН, Е. А. ВЕЛИКАНОВА, Ю. А. КУДРЯВЦЕВА, О. Л. БАРБАРАШ, Л. С. БАРБАРАШ

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

Важной задачей тканевой инженерии кровеносных сосудов является поиск материалов для изготовления искусственного матрикса, применяемого в качестве основы для восстановления тканей. Особый интерес представляет модификация матрикса для создания биологически активной среды в месте имплантации. Возможным решением данной проблемы может стать комбинирование биodeградируемых полимеров, ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул.

Цель. Оценить реакцию окружающих тканей на нетканые матриксы из полигидроксibuтирата/валерата (ПГБВ) и поликапролактона (ПКЛ) с VEGF, bFGF и SDF-1 α , имплантированные на переднюю поверхность сердца крыс.

Материалы и методы. Нетканые матриксы ПГБВ/ПКЛ, немодифицированные и модифицированные сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), основным фактором роста фибробластов (bFGF) или хемоаттрактантной молекулой SDF-1 α , изготавливали методом двухфазного электроспиннинга и имплантировали на переднюю поверхность сердца крыс сроком на 2 недели, 1, 2 и 3 месяца. По истечении срока наблюдения матриксы эксплантировали с прилежащими тканями и проводили гистологическое исследование.

Результаты. Имплантация пустых и биофункционализированных ПГБВ/ПКЛ-матрикса не вызывала местной воспалительной реакции. В матриксах с VEGF и прилежащих к ним тканях отмечали активный ангиогенез на протяжении 3 месяцев. Образцы этой группы отличались умеренной клеточной инфильтрацией. ПГБВ/ПКЛ+bFGF-матриксы были значительно заселены фибробластами и окружены наиболее выраженной соединительнотканной капсулой. В матриксах с инкорпорированным SDF-1 α наблюдали активную инфильтрацию клетками, синтезирующими внеклеточный матрикс, и неоангиогенез с образованием более крупных кровеносных сосудов относительно всех исследуемых образцов. Таким образом, инкорпорированные молекулы после высвобождения из матрикса проявляли биологическую активность в окружающих тканях в течение всего эксперимента.

Заключение. Введение ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул в биodeградируемые полимеры позволяет создавать тканеинженерные матриксы, обладающие бионаправленностью своего действия. Данный подход с использованием VEGF, bFGF и SDF-1 α может быть использован в разработке функционально активного биodeградируемого сосудистого графта, способствующего формированию *in situ* ткани *de novo* после имплантации.

Ключевые слова: тканевая инженерия, матрикс, ростовые факторы.

TISSUE ENGINEERED SCAFFOLD MODIFIED BY BIOACTIVE MOLECULES FOR DIRECTED TISSUE REGENERATION

L. V. ANTONOVA, E. O. KRIVKINA, E. A. SERGEEVA, V. V. SEVOSTYANOVA, A. YU. BURAGO, N. N. BURKOV, R. F. SHARIFULIN, E. A. VELIKANOVA, YU. A. KUDRYAVTSEVA, O. L. BARBARASH, L. S. BARBARASH

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

Search of an ideal polymer for the preparation of the artificial scaffolds is an important goal of vascular tissue engineering. Biofunctionalization of the scaffolds may assist in creation of the bioactive environment at the site of implantation. Combination of biodegradable polymers and growth factors may be an appropriate approach for the directed regeneration of the vascular tissues.

Purpose. To assess tissue reaction to nonwoven scaffolds prepared from poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHBV)/polycaprolactone (PCL) with vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), and stromal-derived growth factor-1 α (SDF-1 α) implanted into the rat pericardial sac.

Materials and methods. Nonwoven PHBV/PCL scaffolds with and without VEGF, bFGF, and SDF-1 α were prepared using electrospinning and implanted into the rat pericardial sac for 2 weeks, 1, 2, and 3 months with the further histological examination.

Results. Implantation of the scaffolds did not cause any inflammatory reaction. We detected an active neoangiogenesis in both PHBV/PCL/VEGF and PHBV/PCL/SDF-1 α scaffolds and adjacent tissues at all the time points. Moreover, we observed a considerable cell infiltration and production of extracellular matrix in PHBV/PCL/SDF-1 α scaffolds. PHBV/PCL/bFGF scaffolds were colonized by fibroblasts and were surrounded by a connective tissue capsule. Therefore, growth factors retained their bioactivity in the tissues during the whole time of the experiment.

Conclusions. Incorporation of the growth factors into biodegradable polymers is an appropriate approach for the creation of the tissue engineered scaffolds for directed tissue regeneration. VEGF, bFGF, and SDF-1 α may be used for the creation of biodegradable vascular graft promoting de novo formation of the vascular tissue after the implantation.

Key words: tissue engineering, scaffold, growth factors.

Введение

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания, в особенности ишемическая болезнь сердца, являются основной причиной смерти населения во всем мире [1]. К ишемической болезни сердца приводит поражение коронарных артерий. Количество операций аортокоронарного шунтирования неуклонно растет [2]. Как правило, для восстановления кровотока в качестве шунта используются собственные артерии и вены пациента, однако в ряде случаев они отсутствуют в результате ранее проведенных операций либо не могут быть использованы вследствие имеющихся или перенесенных заболеваний [3]. Поэтому актуальным является поиск подходов к искусственному созданию кровеносных сосудов малого диаметра. Одно из перспективных направлений этой области – разработка сосудистых графтов из биосовместимых материалов, способных имитировать структуру внеклеточного матрикса и управлять процессами регенерации и репарации тканей в организме.

В качестве материала для конструирования искусственного матрикса используют природные или синтетические полимеры. При помощи различных технологий можно добиться вытягивания полимера в микро- и нанонити с формированием из них необходимой структуры матрикса. Основные методы формования полимерных волокон – вытягивание, темплатный синтез и электроспиннинг [4]. Последний является наиболее эффективным методом в силу своей универсальности, лабильности режимов и простоты эксплуатации, что делает его лидером в получении материалов для регенеративной медицины [5].

Метод электроспиннинга позволяет создавать высокопористые тканеинженерные матриксы на основе одного или нескольких полимеров. С помощью различных режимов можно добиться разнообразной морфологии поверхностей: изменению подлежат диаметр и ориентация нитей полимера, вследствие этого – формирование диаметра пор матрикса [6]. Отличительной чертой материалов, изготовленных методом электроспиннинга, является поверхность, схожая по своей архитектонике с естественным внеклеточным матриксом за счет формирования волокон микро- и наноразмерного уровня [7]. Но существующие качественные отличия полимерных имплантатов от нативных

тканей, связанные с отсутствием биоактивного функционала, не допускают их к реализации в клинике. Основными проблемами использования синтетических сосудистых графтов являются тромбоз, инфекция, недостаточная прочность и неспособность к росту. Часть из них можно решить благодаря наделению матрикса биофункциональным потенциалом [8].

Если рассматривать вопрос создания функционально активного сосудистого графта, то его эндотелизация на ранних сроках имплантации является предупреждением процесса тромбообразования и тем самым залогом долгосрочной проходимости. Направленная стимуляция формирования ткани *in situ* способна как активировать миграцию клеток в матрикс, их пролиферацию и дифференцировку, так и расширить капиллярную сеть в толще пористого материала, увеличивая приток кислорода и питательных веществ, ускоряя процессы ремоделирования тканей. Управление данными процессами осуществляют сигнальные белки или ростовые факторы [9]. Нами были выделены биологически активные молекулы, потенциально пригодные для наделения будущего графта биофункциональными свойствами с целью направленной регенерации тканей кровеносного сосуда.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor/VEGF), будучи ключевым регулятором ангиогенеза как при физиологических, так и при паталогических состояниях, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток в постнатальном периоде [10]. Основным фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor/bFGF) ответствен за стимуляцию роста эндотелиальных клеток и организацию их в трубчатую структуру. bFGF ускоряет ангиогенез за счет роста новых кровеносных сосудов из уже существующей сосудистой сети, а также осуществляет хемотаксис, активацию и пролиферацию фибробластов, участвующих в репарации в очаге воспаления [11–13].

Стромальный фактор (stromal cell-derived factor 1/SDF-1 α) является хемоаттрактантной молекулой и также играет важную роль в ангиогенезе путем привлечения эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга, участвуя в различных этапах пролиферации эндотелиальных клеток, препятствуя их апоптозу и стимулируя формирование капиллярной трубки [14–16].

Среди различных способов локальной доставки ростовых факторов одним из наиболее перспективных является их инкорпорирование в полимерный матрикс в процессе электроспиннинга. Данный подход позволяет создавать трехмерные матриксы, модифицированные биологически активными молекулами [17].

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка реакции тканей на тканеинженерные матриксы на основе комбинации полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона, модифицированные VEGF, bFGF и SDF-1 α , на модели околосердечной имплантации.

Материалы и методы

Электроспиннинг и модификация нетканых матриксов

Методом электроспиннинга из смеси 5 % раствора полигидроксibuтирата/валерата (ПГБВ, Sigma, США) и 10 % раствора поликапролактона (ПКЛ, Sigma, США) в хлороформе были изготовлены пустые ПГБВ/ПКЛ-матриксы при напряжении на конце иглы – 20 кВ, скорости потока раствора – 0,5 мл/ч, размер иглы – 22 G, расстояние между иглой и коллектором – 15 см. В качестве коллектора использовали металлический штифт диаметром 8 мм.

ПГБВ/ПКЛ-матриксы с инкорпорированными биологически активными молекулами были изготовлены методом двухфазного электроспиннинга. Для этого VEGF (Invitrogen, США), bFGF (Invitrogen, США) или SDF-1 α (R&D Systems, США) в фосфатно-солевом буфере (10 мкг/мл) вводили в полимерный раствор ПГБВ/ПКЛ в хлороформе. Соотношение раствора полимера к раствору биомолекул составило 20:1. Далее проводили электроспиннинг при напряжении 23 кВ с использованием иглы размером 27 G и при остальных параметрах, как для немодифицированных ПГБВ/ПКЛ-матриксов, с изготовлением трех видов образцов: ПГБВ/ПКЛ+VEGF, ПГБВ/ПКЛ+bFGF и ПГБВ/ПКЛ+SDF-1 α .

Околосердечная имплантация матриксов

Из изготовленных матриксов вырезали плоские образцы размером 10×10 мм и имплантировали крысам-самцам линии Wistar в возрасте 5 месяцев (m=250–300 г) под общим наркозом изофлюраном – 1,5 %, с предварительным введением в наркоз 3 % изофлюрана. Животных разделили на группы в соответствии с видом имплантированного матрикса: ПГБВ/ПКЛ (n=20), ПГБВ/ПКЛ+VEGF (n=20), ПГБВ/ПКЛ+bFGF (n=20),

ПГБВ/ПКЛ+SDF-1 α (n=20). Доступ к сердцу осуществляли с помощью левосторонней торакотомии с расширением пространства между двумя ребрами и вскрытием перикарда. Матриксы фиксировали на передней поверхности сердца, на эпикард за один центральный узел, позволяющий матриксу занять место между основанием и верхушкой сердца.

Животных содержали в полипропиленовых клетках (по пять особей в каждой) при свободном доступе к пище и воде на рационе питания. Эксперимент проводили, соблюдая принципы гуманного обращения с животными, регламентированные требованиями Европейской конвенции (Страсбург, 1986). Через 2 недели, 1, 2 и 3 месяца животных выводили из эксперимента, матриксы выделяли вместе с прилежащими тканями и помещали в 10% забуференный формалин (Electron Microscopy Sciences, США).

Гистологическое исследование

Образцы эксплантированных матриксов после 24-часовой фиксации в 10 % забуференном формалине обезжизняли в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Срезы изготавливали на ротационном микротоме ACCUCUT SRM 200 (SAKURA, Япония) с дальнейшим окрашиванием полученных образцов гематоксилин-эозином и по Ван Гизону.

Гистологическую картину полученных образцов оценивали на микроскопе Axio Imager A1 (Zeiss, Германия) при увеличении ×100 и ×200. Документирование и обработку изображений производили с помощью цифровой видеокамеры AxioCam (Zeiss, Германия) и программы Axiovision (Zeiss, Германия). Подсчет количества сосудов и оценку заселения матрикса клетками проводили в 5 полях зрения на следующих участках: в матриксе, соединительнотканной капсуле и прилежащих тканях. Последующий пересчет проведен на 1 мм². В качестве контроля использовали немодифицированные ПГБВ/ПКЛ-образцы.

Статистика

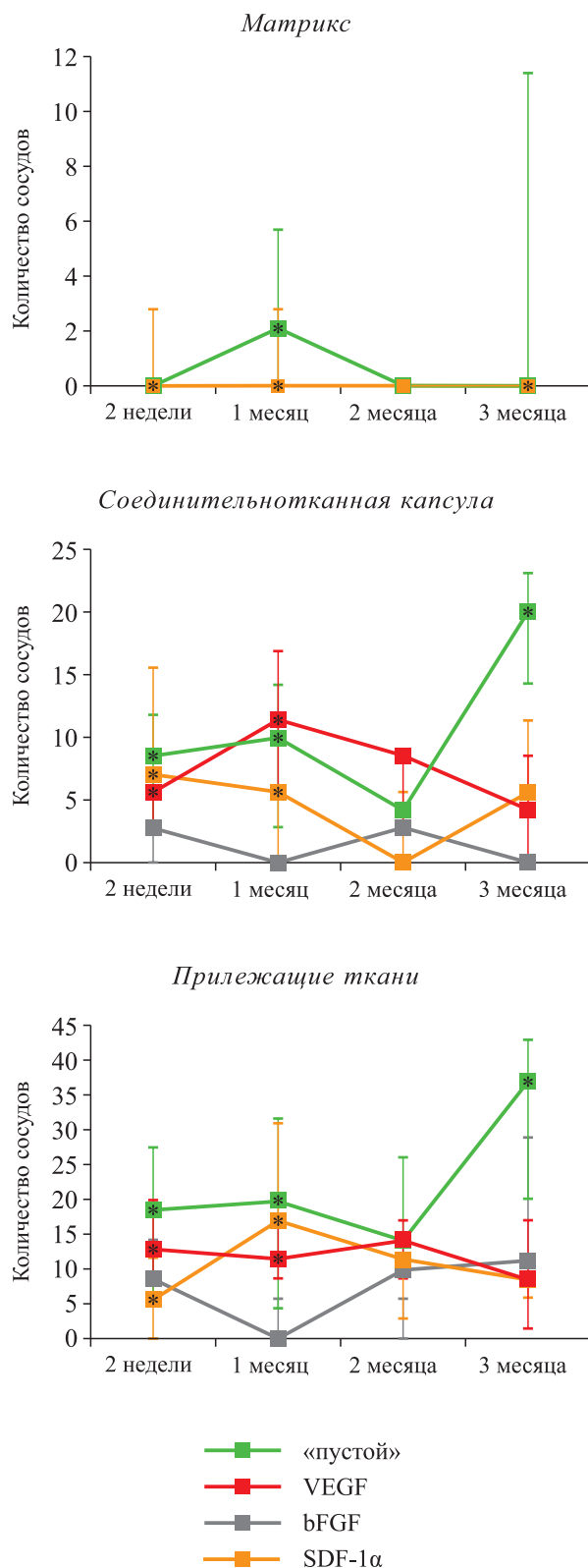
Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Достоверность различий определяли непараметрическим критерием Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при p<0,01. Данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me (25 %; 75 %)).

Результаты исследования

ПГБВ/ПКЛ-матрикс. Гистологическое исследование нетканых матриксов комбинации ПГБВ/ПКЛ показало, что через 2 недели имплантации количество сосудов в прилежащих тканях достигало 8,55 (0; 140,25) на мм^2 , а в капсуле – 2,8 (0; 5,7) на мм^2 (рис. 1). Через 1 месяц имплантации в матриксе, соединительнотканной капсуле и прилежащих тканях кровеносных сосудов зарегистрировано не было. К концу 2-го месяца имплантации в капсуле количество сосудов достигало 2,8 (0; 8,55) на мм^2 . Через 3 месяца от начала эксперимента сосуды располагались только в прилежащих тканях, их количество составило 11,4 (5,7; 29) на мм^2 . На всех этапах эксперимента наблюдали слабое заселение матриксов клетками, которые были представлены преимущественно макрофагами и фибробластами. Через 3 месяца эксперимента вокруг ПГБВ/ПКЛ-матриксов формировалась тонкая соединительнотканная капсула, характерная для биосовместимых материалов.

ПГБВ/ПКЛ+VEGF-матрикс. Анализ образцов ПГБВ/ПКЛ+VEGF показал, что через 2 недели имплантации данная группа по количеству новообразованных кровеносных сосудов в пористом материале значимо не отличалась от группы «пустых» матриксов (рис. 1). Через 1 месяц имплантации в матриксах наблюдали достоверное увеличение числа сосудов относительно группы сравнения. Спустя 2 и 3 месяца имплантации количество сосудов в ПГБВ/ПКЛ+VEGF-матриксах не отличалось от данного показателя в немодифицированных образцах. В соединительнотканной капсуле вокруг ПГБВ/ПКЛ+VEGF количество сосудов было достоверно больше относительно группы «пустых» матриксов через 1 и 3 месяца имплантации, а в прилежащих тканях: в 2 раза больше – через 2 недели, в 1,4 раза – спустя 2 месяца и в 3,2 раза через 3 месяца имплантации ($p < 0,01$). Матриксы этой группы характеризовались умеренной и равномерной инфильтрацией фибробластами и макрофагами толщи матрикса на всем протяжении эксперимента (рис. 2.9–2.16).

ПГБВ/ПКЛ+bFGF-матрикс. В группе матриксов с bFGF кровеносных сосудов внутри пористого материала зарегистрировано не было (рис. 1). В соединительнотканной капсуле через 2 недели имплантации количество сосудов составило 7,125 (2,8; 15,625) на мм^2 , что в 2,5 раза превысило число сосудов в группе сравнения в рассматриваемый период ($p < 0,01$). Однако спустя 3 месяца имплантации число сосудов на матриксах снижалось.



* $p < 0,01$ относительно ПГБВ/ПКЛ-матриксов.

Рис. 1. Количество кровеносных сосудов на ПГБВ/ПКЛ-матриксах и ПГБВ/ПКЛ-матриксах с инкорпорированными VEGF, bFGF и SDF-1α в пересчете на 1 мм^2

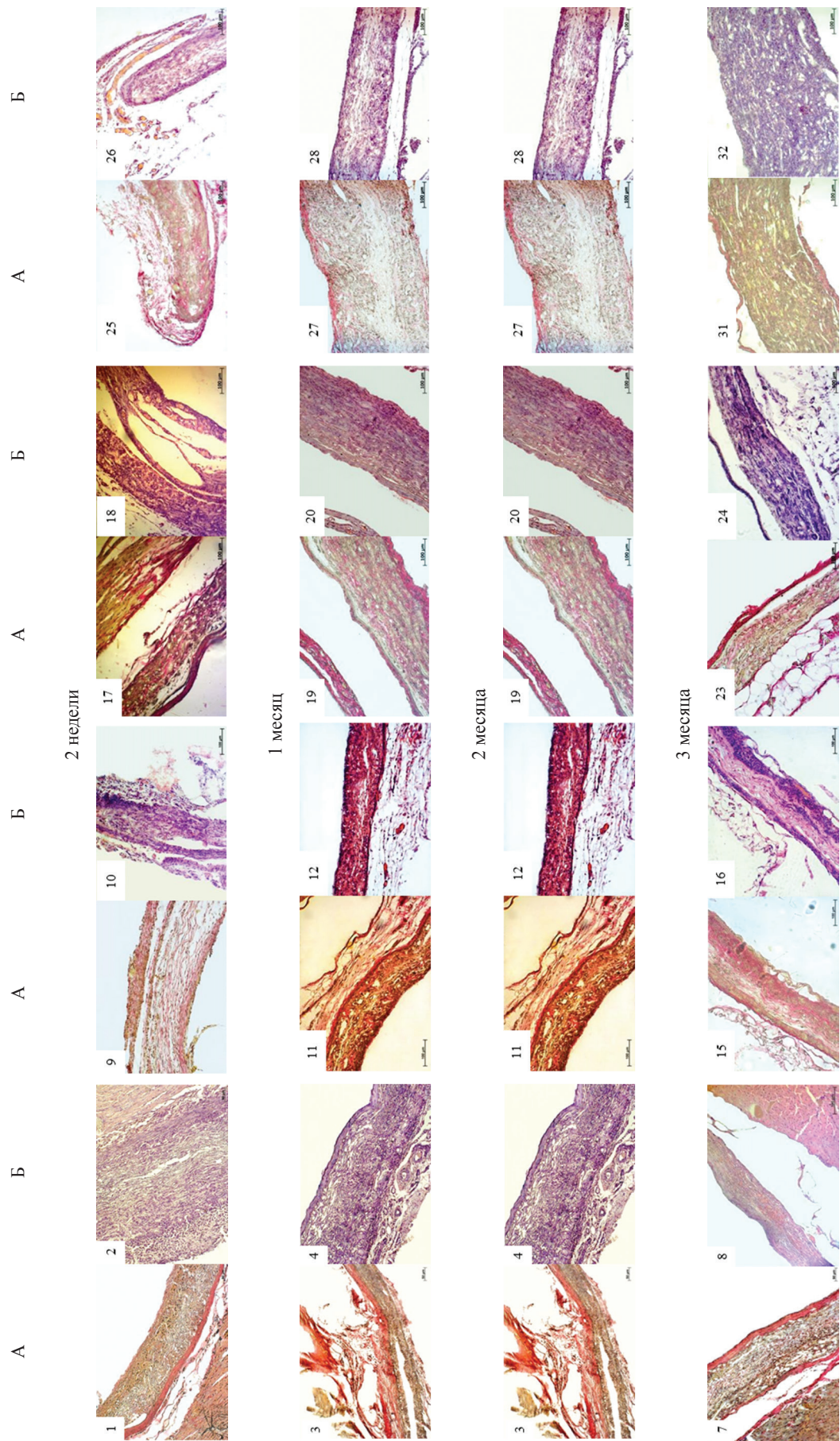


Рис. 2. Нетканые матрицы ПГВ/ПКЛ, имплантированные на поверхность сердца крыс на 2 недели, 1, 2 и 3 месяца:
А – окрасивание по Ван-Гизону; Б – окрасивание гематоксилин-эозином;
1–8 – «пустые» ПГВ/ПКЛ; 9–16 – ПГВ/ПКЛ+VEGF; 17–24 – ПГВ/ПКЛ+bFGF; 25–32 – ПГВ/ПКЛ+SDF-1a (ув. ×200)

Через 2 недели имплантации в прилежащих к ПГБВ/ПКЛ+bFGF-матриксам тканях количество сосудов было в 1,5 раза меньше, чем в группе контроля ($p < 0,01$). Толща матриксов характеризовалась интенсивной инфильтрацией фибробластами, вокруг которых располагался внеклеточный матрикс (рис. 2.17–2.24). Количество клеток, заселявших матриксу, значительно увеличивалось к 3-му месяцу. Соединительнотканная капсула вокруг образцов данной группы отличалась большей толщиной по сравнению с контролем и матриксами с VEGF и SDF-1 α .

ПГБВ/ПКЛ+SDF-1 α -матриксу. Внутри матриксов с инкорпорированным SDF-1 α не было обнаружено новообразованных кровеносных сосудов на протяжении всего эксперимента (рис. 1). Количество сосудов в соединительнотканной капсуле вокруг образцов через 1 месяц имплантации было достоверно выше относительно группы сравнения ($p < 0,01$). В последующие сроки имплантации достоверных различий по числу кровеносных сосудов в капсуле матриксов с SDF-1 α и немодифицированных образцов не наблюдали. В прилежащих к ПГБВ/ПКЛ+SDF-1 α -матриксам тканях количество сосудов через 2 недели и 1 месяц имплантации превышало таковое для «пустых» матриксов, а через 3 месяца было 1,3 раза меньше по отношению к контролю ($p < 0,01$). Интенсивная инфильтрация фибробластами и макрофагами толщи ПГБВ/ПКЛ+SDF-1 α -матриксов наблюдалась на протяжении всего эксперимента (рис. 2.25–2.32). Кроме того, нетканые матриксы данной группы были окружены тонкой соединительнотканной капсулой.

Морфологическое исследование тканей сердца основывалось на оценке гистологической картины препаратов, которая не показала очевидной разницы в строении миокарда между группой сравнения и группами матриксов с инкорпорированными биологически активными молекулами. Во всех исследованных образцах не было обнаружено морфологических признаков повреждения миокарда и признаков воспалительной инфильтрации окружающих тканей.

Обсуждение

Искусственный матрикс представляет собой основу тканеинженерного органа. Требования, предъявляемые к его свойствам, зависят главным образом от строения и функций будущего органа. Так, для создания тканеинженерных сосудов матрикс должен иметь форму трубки с высокопористыми стенками, быть биосовместимым и тромборезистентным, обладать механическими

свойствами, характерными для кровеносных сосудов [18]. Кроме того, для эффективной регенерации тканей сосуда тканеинженерный матрикс должен создавать биологически активное микроокружение, стимулирующее привлечение клеток и поддержание их жизнедеятельности. Одним из способов придания биологической активности искусственному матриксу является его модификация ростовыми факторами и хемоаттрактантами молекулами.

Введение биологически активных молекул в биодеградируемый полимер методом электроспиннинга позволяет создавать трехмерные матриксы, состоящие из микро- и нановолокон с инкорпорированными ростовыми факторами. Высвобождение биомолекул из матриксов данного вида происходит в процессе пассивной диффузии из пор, пронизывающих волокно, а также в результате биодеградации полимера. Таким образом, матрикс является не только механической опорой для клеток, но также и средством доставки биомолекул в зону регенерации. Применение подобных матриксов достаточно перспективно в разработке тканеинженерного сосудистого графта для проведения операций аортокоронарного шунтирования. В связи с этим для изучения особенностей реакции тканей ПГБВ/ПКЛ-матриксу, модифицированные VEGF, bFGF, SDF-1 α , имплантировали на переднюю поверхность сердца крыс. Выбор данного способа имплантации позволяет оценить как влияние имплантируемого материала на ткани сердца, так и процессы регенерации на пористом матриксе в месте потенциального использования сосудистых графтов.

Результаты проведенного эксперимента продемонстрировали биосовместимость с тканями сердца всех ПГБВ/ПКЛ-матриксов, в независимости от модификации.

Инкорпорирование VEGF в полимерный материал способствовало усилению клеточной миграции в поры матрикса относительно немодифицированных ПГБВ/ПКЛ-матриксов. Так, группа ПГБВ/ПКЛ+VEGF через 2 недели после имплантации характеризовалась умеренной клеточной инфильтрацией в толще матрикса начиная с краев полимерного образца. К 3-му месяцу исследования клетки проникали во внутренние слои и располагались по всей толщине матрикса. Известно, что VEGF способен выполнять роль хемоаттрактанта для моноцитов/макрофагов, экспрессирующих рецептор VEGFR1 [19]. В свою очередь, макрофаги являются основными клетками, определяющими биосовместимость имплантируемых материалов. При активации макрофаги

синтезируют IL-1, который является важным медиатором воспалительного процесса и стимулирует рост и активность фибробластов [20].

Являясь важнейшим регулятором ангиогенеза, VEGF в составе ПГБВ/ПКЛ-матрикса также стимулировал образование кровеносных сосудов в имплантированном полимерном материале и прилежащих тканях. Практически на всех сроках околосердечной имплантации ПГБВ/ПКЛ+VEGF-матрикса количество сосудов в материале, соединительнотканной капсуле и окружающих тканях было больше числа кровеносных сосудов в тех же участках немодифицированных матриксов в соответствующие периоды имплантации. Наибольшее количество сосудов в соединительнотканной капсуле и прилежащих тканях, вероятно, связано с естественной реакцией организма в ответ на имплантацию на ранних сроках и стимулированием неоангиогенеза за счет высвобождения VEGF из полимера на поздних сроках имплантации.

Значительное заселение пористого материала из ПГБВ/ПКЛ+bFGF клетками, окруженными обширным внеклеточным матриксом, количество которых увеличивалось к 3-му месяцу эксперимента, связано со способностью bFGF стимулировать пролиферацию фибробластов, что играет важную роль в процессах регенерации и репарации тканей. Также высвобождение bFGF из ПГБВ/ПКЛ-матрикса с последующей активацией фибробластов привело к формированию более толстой соединительнотканной капсулы вокруг полимерного материала по сравнению с остальными видами имплантированных матриксов. Достоверное увеличение количества кровеносных сосудов в тканях, окружающих матрикс с bFGF на 1-м месяце имплантации, вероятно, связано с участием данного ростового фактора в ангиогенезе только на этапе стабилизации новообразованных сосудов [21].

В свою очередь, введение в ПГБВ/ПКЛ-матрикс хемоаттрактантной молекулы SDF-1 α способствовало активному привлечению клеток, которые проникали в поры материала, постепенно заселяя его и синтезируя естественный внеклеточный матрикс. Через 3 месяца имплантации матриксы были полностью заселены клетками и окружены тонкой соединительнотканной капсулой. Одной из главных функций SDF-1 α является регуляция миграции клеток, имеющих рецептор к данному хемокину CXCR4. CXCR4 экспрессирует клетки крови (лимфоциты, моноциты и др.), гемопоэтические стволовые клетки и мезенхимальные стромальные клетки костного мозга. Мобилизация и миграция стволовых и прогениторных клеток в зону повреждения тканей происходит под дей-

ствием SDF-1 α , способствуя процессу регенерации [22]. Кроме того, SDF-1 α способен стимулировать ангиогенез, взаимодействуя с CXCR4 на поверхности эндотелиальных и гладкомышечных клеток, и тем самым обеспечивать выживание клеток и образование трубчатых структур [23]. Вероятно, это и объясняет образование наиболее крупных кровеносных сосудов на ПГБВ/ПКЛ+SDF-1 α -матриксах к окончанию трехмесячной околосердечной имплантации.

Таким образом, высвобождаемые из биodeградируемых ПГБВ/ПКЛ-матрикса VEGF, bFGF и SDF-1 α сохраняли свои функции и способствовали созданию биологически активной среды в области имплантации материала.

Заключение

Проведенное исследование показало высокую биосовместимость матриксов на основе ПГБВ/ПКЛ, изготовленных методом элетроспиннинга. Введение молекул VEGF в ПГБВ/ПКЛ-матриксы приводит к активному ангиогенезу в зоне имплантации последних. В свою очередь, инкорпорирование bFGF и SDF-1 α стимулирует заселение нетканых матриксов клетками и восстановление окружающих тканей. Комбинация VEGF, bFGF и SDF-1 α может быть использована в разработке функционально активного биodeградируемого сосудистого графта, способствующего формированию in situ ткани de novo после имплантации.

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 / REFERENCE

1. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2014. Болезни и аномалии системы кровообращения. М.; 2015.
Bokeriya L. A., Gudkova R. G. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2014. Bolezni i anomalii sistemy krovoobrashcheniya. Moscow; 2015. [In Russ].
2. Allender S., Scarborough P., O'Flaherty M., Capewell S. Patterns of coronary heart disease mortality over the 20th century in England and Wales: possible plateaus in the rate of decline. BMC Public Health. 2008; 8: 148–160. DOI: 10.1186/1471-2458-8-148.
3. Бокерия Л. А. Повторные операции у больных ишемической болезнью сердца – современное состояние проблемы. Бюллетень НЦССХ им. Бакулева РАМН. 2009; 10 (3): 5–27.
Bokeria L. A. Reoperations in patients with coronary heart disease state of the art (meta-analysis). Bulletin NTSSSH them. Bakuleva RAMS. 2009; 10 (3): 5–27. [In Russ].
4. Матвеев А. Т., Афанасов И. М. Получение нановолокон методом электроформования. М.; 2010.

Matveev A. T., Afanasov I. M. Poluchenie nanovolokon metodom jeleketroformovanija. Moscow; 2010. [In Russ].

5. Teo W., Inai R., Ramakrishna S. Technological advances in electrospinning of nanofibers. Science and technology of advanced materials. 2011; 12: 1–19.

6. Greenwald S. E., Berry C. L. Improving vascular grafts: the importance of mechanical and haemodynamic properties. J. Pathol. 2000; 190: 292–299.

7. Barnes C. P., Sell S. A., Boland E. D., Simpson D. G., Bowlin G. L. Nanofiber technology: designing the next generation of tissue engineering scaffolds. Adv. Drug. Deliv. Rev. 2007; 59 (14): 1413–1433.

8. Антонова Л. В., Матвеева В. Г., Барбараш Л. С. Использование метода электроспиннинга в создании биодеградируемых сосудистых графтов малого диаметра: проблемы и решения (обзор). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; 3: 12–22. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-3-12-22.

Antonova L. V., Matveeva V. G., Barbarash L. S. Electrospinning and biodegradable small-diameter vascular grafts: problems and solutions (review). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015; 3: 12–22. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-3-12-22. [In Russ].

9. Briggs T., Arinze T. L. Growth factor delivery from electrospun materials. J. Biomater. Tissue Eng. 2011; 1 (2): 129–138. DOI: 10.1002/jbm.a.34730.

10. Повецхенко О. В., Повецхенко А. Ф., Коненков В. И. Эндотелиальные прогениторные клетки и неоваскулогенез. Успехи современной биологии. 2012; 132 (1): 69–76.

Poveshhenko O. V., Poveshhenko A. F., Konenkov V. I. Endotelialnye progenitornye kletki i neovaskulogenez. Biology Bulletin Reviews. 2012; 132 (1): 69–76. [In Russ].

11. Vlodavsky C. R., Brakenhielm E., Pawliuk R., Wariaro D., Post M. J., Wahlberg E. et al. Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hind-limb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF-2. Nature Med. 2003; 9 (5): 604–613. DOI: 10.1038/nm848.

12. Сологуб Т. В., Романцов М. Г., Кремь Н. В., Александрова Л. М., Аникина О. В., Суханов Д. С. Свободно-радикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). М.; 2008.

Sologub T. V., Romancov M. G., Kremen'N. V., Aleksandrova L. M., Anikina O. V., Suhanov D. S. Svobodnoradikal'nye processy i vospalenie (patogeneticheskie, klinicheskie i terapevticheskie aspekty). Moscow; 2008. [In Russ].

13. Kano M. R., Morishita Y., Iwata C., Iwasaka S., Watabe T., Ouchi Y. et al. VEGF-A and FGF-2 synergistically promote neoangiogenesis through enhancement of endogenous PDGF-B–PDGFR signaling. Journal of Cell Science. 2005; 118: 3759–3768.

14. Zheng H., Fu G., Dai T., Huang H. Migration of endothelial progenitor cells mediated by stromal cell-derived factor-1 α /CXCR4 via PI3K/Akt/eNOS signal transduction pathway. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2007; 50(3): 274–280. DOI: 10.1097/FJC.0b013e318093ec8f.

15. Neuhaus T., Stier S., Totzke G., Gruenewald E., Fronhoffs S., Sachinidis A. et al. Stromal cell-derived factor 1 α (SDF-1 α) induces gene-expression of early growth response-1 (Egr-1) and VEGF in human arterial endothelial cells and enhances VEGF induced cell proliferation. Cell. Prolif. 2003; 36 (2): 75–86.

16. Ho T. K., Shiwen X., Abraham D., Tsui J., Baker D. Stromal-cell-derived factor-1 (SDF-1)/CXCL12 as potential target of therapeutic angiogenesis in critical leg ischaemia. Cardiology Research and Practice. 2012; 2012: 143209. DOI: 10.1155/2012/143209.

17. Севостьянова В. В., Антонова Л. В., Барбараш Л. С. Подходы к модификации искусственных матриц биологически активными молекулами для применения в тканевой инженерии кровеносных сосудов. Фундаментальные исследования. 2014; 11: 1960–1970.

Sevostyanova V. V., Antonova L. V., Barbarash L. S. Approaches to the modification of scaffolds with bioactive molecules for blood vessels tissue engineering. Fundamental research. 2014; 11: 1960–1970. [In Russ].

18. Hasan A., Memic A., Annabi N., Hossain M., Paul A., Dokmeci M. R. et al. Electrospun scaffolds for tissue engineering of vascular grafts. Acta Biomater. 2014, 10 (1): 11–25. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.08.022.

19. Cursiefen C., Chen L., Borges L. P., Jackson D., Cao J., Radziejewski C. et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. J. Clin. Invest. 2004; 113 (7): 1040–1050.

20. Севастьянов В. И., Кирпичникова М. П. Биосовместимые материалы. М.; 2011.

Sevastyanov V. I., Kirpichnikova M. P. Biosovmestimye materialy. Moscow; 2011.

21. Yun Y. R., Won J. E., Jeon E., Lee S., Kang W., Jo H. et al. Fibroblast growth factors: biology, function and application for tissue regeneration. J. Tissue Eng. 2010; 2010–218142. DOI: 10.4061/2010/218142.

22. Schantz J. T., Chim H., Whiteman M. Cell Guidance in Tissue Engineering: SDF-1 Mediates Site-Directed Homing of Mesenchymal Stem Cells within Three-Dimensional Polycaprolactone Scaffolds. Tissue eng. 2007; 13 (11): 2615–2624.

23. Cencioni C., Capogrossi M. C., Napolitano M. The SDF-1/CXCR4 axis in stem cell preconditioning. Cardiovascular Research. 2012; 94 (3): 400–407. DOI: 10.1093/cvr/cvs132.

Статья поступила 25.02.2016

Для корреспонденции:

Кривкина Евгения Олеговна

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел: 8 (3842) 64-38-02

E-mail: kriveo@kemcardio.ru

For correspondence:

Krivkina Evgeniya

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-38-02

E-mail: kriveo@kemcardio.ru

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ HEALTH CARE ORGANIZATION AND PUBLIC HEALTH

УДК 614.2+001.8

ПРОБЛЕМЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РАМКАХ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

В. И. СТАРОДУБОВ¹, В. И. ПЕРХОВ¹, Ф. Н. КАДЫРОВ¹, Д. С. ЯНКЕВИЧ²

¹ *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения, Москва, Россия*

² *Федеральное агентство научных организаций, Москва, Россия*

В целях усиления государственной поддержки отечественной медицинской науки и повышения эффективности использования научно-технического потенциала федеральных клиник в настоящее время создана правовая база для оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. В статье рассматриваются проблемы организации медицинской помощи в рамках клинической апробации. Показано, что приоритетными направлениями нормотворчества в этой сфере являются создание действенных механизмов оценки результативности новых технологий, а также безопасности медицинской помощи, оказываемой пациентам, отобранным и госпитализированным в институты и научные центры по тематике научных исследований.

Ключевые слова: клиническая апробация, медицинская наука, клинические исследования, новые медицинские технологии.

PROBLEMS OF MEDICAL CARE DELIVERY WITHIN CLINICAL TESTING

V. I. STARODUBOV¹, V. I. PERHOV¹, F. N. KADYROV¹, D. S. YANKEVICH²

¹ *Federal State Budgetary Institution Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

² *Federal Agency of Scientific Organizations of Russia, Moscow, Russia*

In order to strengthen the state support of national medical science and to improve the effectiveness of the use of scientific and technological potential of federal clinics currently a legal framework is created for medical care delivery within clinical testing of methods of prevention, diagnostics, treatment and rehabilitation. The article considers the problems of medical care organization within clinical testing. It is shown that the priority areas of rulemaking in this sphere are the creation of viable mechanisms for assessment the effectiveness of new technologies as well as the security of medical care provided to patients who are selected and hospitalized to institutions and research centers according to the themes of scientific researches.

Key words: Clinical testing, medical science, clinical trials, new medical technologies.

Актуальность

Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», уделяя довольно большое внимание проведению клинических исследований лекарственных препаратов и испытаний медицинских изделий, совершенно не касался такого важного этапа внедрения новых методов лечения, как клиническая апробация новых медицинских технологий, полученных в результате научных исследований.

Федеральный закон от 08.03.2015 № 55-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам организации медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики,

лечения и реабилитации» устранил эту брешь в законодательстве. В сжатые сроки были разработаны и приняты подзаконные акты, обеспечивающие формирование необходимой нормативной и методологической базы, связанной с клинической апробацией методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – клиническая апробация).

Цель. Изучить основные положения нормативных актов и выявить основные проблемы в вопросах проведения клинической апробации новых медицинских технологий.

Материалы и методы

Основная нормативная база:

- Федеральный закон от 08.03.2015 № 55-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об

основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам организации медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации» (далее – Федеральный закон № 55-ФЗ);

- постановление Правительства Российской Федерации от 9.07.2015 № 691 «Об утверждении критериев отбора медицинских организаций, участвующих в оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации»;

- приказ Минздрава России от 10.07.2015 № 433н «Об утверждении положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации»;

- приказ Минздрава России от 10.07.2015 № 434н «Об Экспертном совете Министерства здравоохранения Российской Федерации по вопросам организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации»;

- приказ Минздрава России от 10.07.2015 № 435н «Об этическом комитете Министерства здравоохранения Российской Федерации»;

- приказ Минздрава России от 14.07.2015 № 445 «О составе экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по вопросам организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации»;

- приказ Минздрава России от 13.08.2015 № 556 «Об утверждении методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации» (далее – Методические рекомендации);

- приказ Минздрава России от 21.07.2015 № 474н «О порядке дачи информированного добровольного согласия на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, формах информированного добровольного согласия на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилакти-

ки, диагностики, лечения и реабилитации и отказа от медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации»;

- приказ Минздрава России от 09.04.2015 № 179 «О внесении изменений в базовый (отраслевой) перечень государственных услуг (работ), оказываемых (выполняемых) федеральными государственными учреждениями в сфере здравоохранения, обращения лекарственных средств (препаратов) для медицинского применения и санитарно-эпидемиологического благополучия населения, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 декабря 2014 г. № 962»;

- приказ Минздрава России от 09.04.2015 № 180н «О внесении изменения в раздел I ведомственного перечня государственных услуг (работ), оказываемых (выполняемых) находящимися в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации федеральными государственными учреждениями в качестве основных видов деятельности, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 декабря 2014 г. № 970н».

Методы: документальный, аналитический, экспертных оценок.

Результаты

Основная проблема связана с несовершенством самого определения «клиническая апробация». В соответствии со статьей 36.1 Федерального закона № 323-ФЗ клиническая апробация представляет собой практическое применение разработанных и ранее не применявшихся методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи для подтверждения доказательств их эффективности.

Первый опыт показал, что медицинская организация апробирует в основном методы собственной разработки. Вместе с тем определение, которое содержится в статье 36.1 Федерального закона № 323-ФЗ, в качестве предметной области для управления (для планирования, финансирования) выделяет методы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, которые ранее кем-то уже разработаны, но не испытаны (не апробированы). Разработка новых методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации является результатом научных исследований в области клинической медицины, которые невозможны без оказания медицинской помощи, так как объектом исследования в области клинической медицинской науки является здоровый или больной чело-

век (пациент). То есть разработка методов без их практического применения невозможна в одной и той же организации. Следовательно, медицинская научная организация может апробировать только те методы, в разработке которых она не принимала участия.

При разработке новой технологии у научной организации возникают серьезные расходы. Например, в 2015 г. нормативные расходы на разработку в рамках прикладных научных исследований одной новой терапевтической технологии составляют для научных учреждений ФАНО России в среднем 2,1 млн рублей (от 1,8 млн рублей при болезнях глаза до 6,6 млн рублей при психических расстройствах), хирургической – 8,9 млн рублей (от 5,4 млн рублей при туберкулезе до 14,7 млн рублей при врожденных пороках сердца). Эти деньги направлены в научные организации как дополнение к финансированию фундаментальных исследований.

Вместе с тем остается неясным вопрос о том, за счет каких источников будет осуществляться финансирование деятельности по разработке новых методов (технологий), которая должна предшествовать апробации.

Для выполнения государственного задания по клинической апробации федеральные клиники отбирают и госпитализируют пациентов. Существующий порядок направления пациентов в медицинские организации и иные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи предполагает направление в федеральные медицинские организации пациентов даже с уровня первичной специализированной медико-санитарной помощи, минуя возможность оказания квалифицированной помощи в учреждениях субъектов Российской Федерации. Это уже сейчас ведет, с одной стороны, к снижению уровня медицинской помощи, оказываемой федеральными медицинскими организациями, с другой – к неудовлетворенности пациентов ввиду длительных сроков ожидания госпитализации из-за занятости мощностей клиник «рутинной» патологией, не соответствующей уровню федеральной медицины.

Пробелы в нормативном регулировании клинической апробации могут привести к росту платности медицинской помощи на федеральном уровне.

Приказами Минздрава России от 09.04.2015 № 179 и 09.04.2015 № 180н добавлена новая государственная услуга «Медицинская помощь в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации»

как в отраслевой, так и ведомственный перечни государственных работ (услуг). То есть объемы этой деятельности и выделяемые на эти цели финансовые средства должны быть отражены в государственном задании, которое устанавливает учредитель.

Однако статьей 80 Федерального закона № 323-ФЗ установлено, что в программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи входят все виды медицинской помощи, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации. Вместе с тем нигде в подзаконных нормативных актах не затрагивается вопрос платности или бесплатности оказания этой помощи. Это дает право медицинским организациям взимать деньги с госпитализированных пациентов как за оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации, так и за отдельные медицинские услуги.

Важной проблемой является отсутствие планирования количества и предназначения новых методов. Фактически разрешаются к апробации методы, заявленные самими учреждениями, а не заказанные у этих учреждений Минздравом России, например, с учетом структуры и уровня смертности, заболеваемости населения.

Значимой является проблема оценки качества медицинской помощи в рамках клинической апробации. Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» качество медицинской помощи определено как «совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата».

Контроль качества медицинской помощи осуществляется путем проведения экспертизы в соответствии с законодательством Российской Федерации об обязательном медицинском страховании или в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти (ст. 64, Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ). Порядок организации и проведения контроля качества медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию утвержден приказом ФФОМС от 01.12.2010 № 230 (ред. от 21.07.2015) «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию». Порядок организации и проведения контроля

качества медицинской помощи, оказываемой не по обязательному медицинскому страхованию, отсутствует.

Для экспертизы и оценки качества медицинской помощи нужны критерии качества. Эти критерии утверждены приказом Минздрава России от 07.07.2015 № 422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», сформированы на основе порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи, а также клинических рекомендаций (протоколов лечения).

В соответствии с частью 1 статьи 37 Федерального закона № 323-ФЗ «Медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации». То есть порядки оказания медицинской помощи не обязательны для исполнения при клинической апробации, а стандарты не могут являться основой этой деятельности. Таким образом, оценка качества медицинской помощи в рамках клинической апробации практически невозможна.

И наконец требуется ясность в части оценки самой апробируемой технологии с опорой на методологию доказательной медицины. В реальности федеральная медицинская организация сама будет оценивать результаты своей работы. Это может привести к применению значительного числа технологий без определения уровня их потенциальной опасности для пациентов, без доказательств их клинической результативности и без оценки клинико-экономической эффективности и необоснованному расходованию государственных средств.

Выводы и предложения

Безусловно, любая система здравоохранения получает преимущества от практической реализации новых идей, новшеств и инноваций, улучшающих процесс оказания медицинской помощи. Однако не каждое новшество имеет преимущества. В истории медицины известно много примеров технологий, которые не дали ожидаемой пользы или даже принесли вред.

Любая новая технология определяет не только порядок выполнения операций, но и оснащение новыми оборудованием, инструментами, медицинскими изделиями, новую систему подготовки специалистов, что делает инновационный про-

цесс не только науко-, но и капиталоемким процессом. С другой стороны, новые методы и технологии, эффективность которых доказана, могут потребовать дополнительных ресурсов, что вряд ли возможно в условиях существующих экономических ограничений. Поэтому должны быть получены доказательства того, что это действительно новшества, являющиеся результатом фундаментальных исследований в медицинской науке, оформленных в том числе в виде открытий, изобретений, патентов.

Таким образом, нужна уверенность, что новые технологии перед тиражированием должным образом оцениваются и эффективно применяются.

Проведенное исследование нормативных актов по вопросам медицинской помощи в рамках клинической апробации показало, что пока такой уверенности нет. Появление нового канала финансирования федеральных клиник из бюджета явно связано с усложнением экономического положения федеральных клиник, в том числе ввиду расширения страховых принципов оплаты их медицинской деятельности. Эта ситуация напоминает 1992 год, когда законодательно было введено понятие «дорогостоящая (высокотехнологичная) медицинская помощь». В результате нормы, регулирующие оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации, конфликтуют с традиционными организационными механизмами обеспечения потребности населения в доступных и надлежащим образом оказанных медицинских услугах, а используемые финансовые инструменты пока еще никак не увязаны с существующими принципами финансирования прикладных, поисковых или фундаментальных исследований.

Все объемы медицинской деятельности институтов и научных центров относятся к инновационной деятельности как к процессу, результатом которого могут быть новшества или инновации. Поэтому для обеспечения активной диффузии в практическое здравоохранение действительно новых и конкурентоспособных технологий профилактики, диагностики и лечения необходимо развивать стандартизацию процедур проведения их клинической апробации по аналогии, например, с ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика». Подобный подход также будет стимулировать бизнес к софинансированию научных проектов и способствовать обеспечению соответствия предметной структуры прикладной медицинской науки России государственным приоритетам ее развития и финансирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика». Открытая база ГОСТов. Режим доступа: <http://standartgost.ru>.

GOST R ISO 14155-2014 «Natsional'nyy standart Rossiyskoy Federatsii. Klinicheskie issledovaniya. Nadlezhashchaya klinicheskaya praktika». Otkrytaya baza GOSTov. Available from: <http://standartgost.ru>. [In Russ].

2. Куракова Н. Г. Проблемы привлечения промышленных партнеров к софинансированию медико-биологических проектов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014; 1: 5–10.

Kurakova N. G. Problemy privlecheniya industrial'nykh partnerov k sofinansirovaniyu mediko-biologicheskikh proektov. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. 2014; 1: 5–10. [In Russ].

3. Куракова Н. Г., Колин С. К., Оливер Е. А. Вневедомственная система оценки научных медицинских организаций в парадигме двадцатилетней давности. Менеджер здравоохранения. 2014; 8: 29–36.

Kurakova N. G., Kolin S. K., Oliver E. A. Vnevedomstvennaya sistema otsenki nauchnykh meditsinskikh organizatsiy v paradigme dvadtsatiletney davnosti. Menedzher zdravookhraneniya. 2014; 8: 29–36. [In Russ].

4. Оценка медицинских технологий и формирование политики здравоохранения в странах Европы. Европей-

ская обсерватория по системам и политике здравоохранения. 2010.

Otsenka meditsinskikh tekhnologiy i formirovaniye politiki zdravookhraneniya v stranakh Evropy. Evropeyskaya observatoriya po sistemam i politike zdravookhraneniya. 2010. [In Russ].

5. Стародубов В. И., Куракова Н. Г. Финансирование медицинской науки: новые принципы и финансовые инструменты. Менеджер здравоохранения. 2014; 3: 48–60.

Starodubov V. I., Kurakova N. G. Finansirovaniye meditsinskoy nauki: novye printsipy i finansovye instrumenty. Menedzher zdravookhraneniya. 2014; 3: 48–60. [In Russ].

6. Стародубов В. И., Куракова Н. Г., Цветкова Л. А., Арефьев П. Г., Еремченко О. А. Соответствие предметной структуры науки России приоритетам ее финансирования. Научно-техническая информация, серия 1: Организация и методика информационной работы. 2013; 8: 1–14.

Starodubov V. I., Kurakova N. G., Tsvetkova L. A., Aref'ev P. G., Eremchenko O. A. Sootvetstvie predmetnoy struktury nauki Rossii prioritetam ee finansirovaniya. Nauchno-tekhnicheskaya informatsiya, seriya 1: Organizatsiya i metodika informatsionnoy raboty. 2013; 8: 1–14. [In Russ].

7. Фатхутдинов Р. А. Инновационный менеджмент. Учебник для вузов. 6-е изд. СПб.; 2011.

8. Fatkhutdinov R. A. Innovatsionnyy menedzhment. Uchebnik dlya vuzov. 6-e izd. Sankt-Peterburg; 2011. [In Russ].

Статья поступила 22.12.2015

Для корреспонденции:

Перхов Владимир Иванович
Адрес: 127254, Россия, Москва,
ул. Добролюбова, 11
Тел. 8 (495) 618-43-88
E-mail: finramn@mail.ru

For correspondence:

Perhov Vladimir
Address: 11, Dobrolyubova st., Moscow,
127254, Russian Federation
Tel. +7 (495) 618-43-88
E-mail: finramn@mail.ru

УДК 614.254

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ТРУДА В ОЦЕНКАХ ПЕРСОНАЛА НАУЧНО-МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Я. В. ДАНИЛЬЧЕНКО, Д. В. КРЮЧКОВ, Д. В. КАРАСЬ,
Т. С. КОСТОМАРОВА, С. А. МАКАРОВ, Г. В. АРТАМОНОВА

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

Цель. Изучить отношение персонала к результатам труда при выполнении научно-исследовательской и медицинской деятельности в области проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. По оригинальной анкете сплошным методом проведен социологический опрос 312 основных сотрудников НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Анкета направлена на изучение субъективной оценки результативности труда.

Основные результаты. Выявлено, что большая часть сотрудников учреждения активна в оценках результативности своего собственного труда, труда коллег в подразделении, а также сотрудников организации в целом. Большинство респондентов видят перспективы своего профессионального роста и стремятся к поиску возможностей для повышения квалификации. Работники близко к сердцу принимают успехи и неудачи своего подразделения и учреждения в целом. Значительная доля работников, принявших участие в опросе, ходят на работу с положительными эмоциями, считают работу в учреждении престижной и гордятся своей организацией.

Заключение. Выявлены сильные и слабые стороны коллектива научно-медицинской организации. К первым относится удовлетворение результатами своего труда, сотрудников устраивает уровень ответственности на работе, они активны в оценках результативности собственного труда, труда коллег в подразделении и организации в целом, видят перспективы своего профессионального роста. К слабым сторонам относится неполная вовлеченность персонала в работу всей организации и низкий уровень его информированности о результатах работы других подразделений, недостаточное знание основных индикаторов оценки результативности организации в целом.

Ключевые слова: здравоохранение, управление персоналом, оценка результативности труда, мотивация труда, научно-медицинская организация.

LABOUR EFFECTIVENESS IN PERSONNEL ASSESSMENTS OF SCIENTIFIC HEALTHCARE ORGANIZATION OF CARDIOLOGICAL PROFILE

YA. V. DANILCHENKO, D. V. KRUCHKOV, D. V. KARAS,
T. S. KOSTOMAROVA, S. A. MAKAROV, G. V. ARTAMONOVA

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

Purpose. To study the attitude of the staff to the results of labour within the research and medical activities in the field of cardiovascular diseases.

Materials and methods. According to the original questionnaire continuous method carried out a sociological survey 312 key employees of the Research Institute of complex problems of cardiovascular disease. About the study focused on the subjective assessment of work performance

Main results. It's found out that most of the employees of the organization are active in the effectiveness assessment of their own labour, labour of their colleagues in the department, as well as labour of the employees in whole organization. Most of the respondents see the prospects of their professional growth and seek the opportunities for advanced professional training. The employees take personally the successes and failures if their department and organization as a whole. A significant proportion of employees who participated in the survey go for a work with positive emotions, consider working in the institution to be prestigious and are proud of their organization.

Conclusions. We identified the strengths and weaknesses of the collective of scientific healthcare organization. The strengths are the facts that the employees are satisfied with the results of their labour and the level of responsibility at work, they are active in effectiveness assessment of their own labour, labour of their colleagues in the department and the organization as a whole, they see the prospects of their professional growth. The weaknesses of the collective are incomplete involvement of the personnel in the work of the whole organization and a low level of their awareness about the working results of other departments, insufficient knowledge of basic indicators for effectiveness assessment of the organization as a whole.

Key words: health, personnel management, evaluation of work efficiency, effectiveness assessment, scientific healthcare organization.

Введение

Совершенствование медицинской помощи населению возможно при условии эффективного развития здравоохранения на основе достижений науки, создания и внедрения в медицинскую практику новых лечебно-диагностических и управленческих технологий [1].

В современной науке и практике менеджмента существует большое количество разнообразных моделей и подходов к управлению человеческими ресурсами, целью которых является создание условий к достижению личных и коллективных результатов [2–4].

Среди многообразия управленческих методов следует рассматривать наряду с оценкой профессионального поведения и личностных качеств персонала и деловую оценку, что предполагает определение соответствия результатов труда работника поставленным целям, запланированным показателям, нормативным требованиям организации [5].

Известно, что восприятие сотрудниками результативности своего труда и труда своих коллег обуславливает удовлетворенность комплекса потребностей, лежащих в основе участия человека в трудовых отношениях [6]. Соответственно, данные об удовлетворенности персонала трудом позволяют делать выводы и принимать управленческие решения по улучшению условий производственной деятельности работников.

При изучении мнения персонала медицинского учреждения любого профиля важно помнить, что выполнение всех этапов диагностики и лечения является единым процессом, немалая роль в организации которого принадлежит не только основному, но и немедицинскому персоналу вспомогательных служб. При оказании стационарной помощи, когда пациент находится длительное время в условиях ограничения своего привычного образа жизни, роль персонала с позиции его удовлетворенности трудом приобретает особое значение.

В научно-исследовательских организациях медицинского профиля, где результаты собственных научных исследований активно внедряются в клиническую практику, от персонала требуется понимание цели и задач организации и собственной роли в достижении общих результатов.

Цель

Изучить отношение персонала к результатам труда при выполнении научно-исследовательской и медицинской деятельности в области проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

Базовым учреждением в настоящем исследовании выбрано ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (далее – институт), в структуре которого имеются научные подразделения (17 лабораторий) и клинические (165 коек, из них 75,5 % – кардиохирургические). Общая штатная численность работников в учреждении – 528, в ее структуре 22,2 % должностей научных сотрудников (НС), 16,1 % врачей, 26,4 % среднего медицинского персонала (СМП), 12,6 % младшего медицинского персонала (ММП) и 22,7 % прочего персонала (включая административно-управленческий персонал (АУП) и инженерно-технический персонал (ИТП)). Доля женщин составляет 76,8 %, доля основного персонала – 82,4 %.

Персонал института стал объектом исследования, его мнение о результативности труда – предметом. Сплошным методом проведен социологический опрос по оригинальной анкете. Основу анкеты составил комплекс потребностей и ожиданий, удовлетворение и реализация которых наряду с выполнением производственных задач являются результатами труда. Таким образом, субъективные оценки результативности труда могут быть представлены в форме общих оценок самими сотрудниками по различным аспектам работы в организации.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.1 (лицензия № AXXR003E608729FAN10 от 31.10.2010). При анализе количественных данных рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), для качественных данных – частота (P). Для оценки различий количественных показателей применялся критерий Крускала – Уоллиса. Критический уровень значимости (p) равен 0,05.

Результаты

В опросе приняли участие 312 основных сотрудников, что составило 76 % от их общего числа. В целом в половозрастной структуре анкетировемых лиц преобладали женщины (69,8 %), однако структура в профессиональных группах имела особенности. Среди младшего и среднего медицинского персонала практически все женщины, в группе АУП доля мужчин и женщин одинаковая, а среди врачей преобладают мужчины (табл. 1).

Средний возраст респондентов составил $37,5 \pm 9,9$ года, доля лиц старше 40 лет – 31,0 %. Самой младшей по возрасту оказалась группа НС (средний возраст $33,9 \pm 7,0$ года), наиболее старшей – группа АУП ($48,6 \pm 9,7$ года, $p=0,001$).

На вопрос «Устраивает ли Вас уровень Вашей ответственности на работе?» большинство сотрудников (85,4 %) ответили положительно. Меньше ответственности хотят 8,4 % сотрудников, затруднились с ответом – 6,2 %. Диапазон вариантов ответов в различных профессиональных группах составил: 81,2–89,2 % анкетировемых устраивает их уровень ответственности и 5,4–12,8 % сотрудников хотели бы ее уменьшить.

На вопрос «Всегда ли Вы удовлетворены результатами своего труда?» ответ «В полной мере удовлетворены» дали 84,4 % от всех опрошенных (в разных профессиональных группах – от 74,2 до 94,6 % работников). «Не удовлетворены» результатами своего труда 9,3 % анкетировемых (в разных профессиональных группах от 3,8 до 15,0 %).

На вопрос «Если Вы можете работать с большей отдачей, укажите, пожалуйста, резервы для повышения результативности вашей работы?» преимущественно сотрудники выбрали следующие варианты:

- повышение заработной платы (61,4 % респондентов);
- улучшение организации труда (32,9 %);
- более справедливая оценка труда (25,2 %);
- расширение возможностей для повышения квалификации (24,5 %).

Заработная плата является основным резервом

к повышению результативности в трех профессиональных группах: врачи, НС и ММП. Улучшение организации труда – для большей части руководящего состава (66,7 %). Более справедливая оценка труда обеспечит большую отдачу в работе 32,4 % медицинских сестер.

Интересно, что для 85,1 % среднего медицинского персонала расширение возможностей повышения квалификации – это главный резерв их результативности. Этот же фактор важным для себя считают 48,4 % врачей и 40,5 % научных сотрудников (табл. 2).

Социологический опрос показал, что выбором своей профессии довольна большая часть респондентов (86,6 %), в том числе 100 % врачей и АУП, 90 % НС, 91,1 % СМП, 87,2 % ИТП, 46,7 % ММП. Недовольны выбором профессии 5,6 % от всех опрошенных, из них: НС – 3,8 %, СМП и ИТП – по 5,1 %, ММП – 20 %.

Установлено, что хорошие перспективы своего профессионального роста в институте видят около 50 % всех опрошенных (табл. 3): от 25,6 % среди ИТП до 64,7 % в группе врачей. Не видят перспектив роста, но при этом хотят продолжать работать в учреждении около 40 % респондентов. Не видят перспектив и не хотят работать в этой организации только 2,9 % респондентов (в разных профессиональных группах – от 0 до 6,7 %).

Таблица 1

Возрастно-половой состав респондентов НИИ КПССЗ

Профессиональная группа	Доля респондентов, %	Доля женщин, %	Средний возраст, лет
Научные сотрудники	26,9	67,1	33,4±7,0
Врачи	12,5	30,6	38,0±9,8
Средний медицинский персонал	26,6	96,2	36,9±8,8
Младший медицинский персонал	10,8	96,7	43,5±11,7
Инженерно-технический персонал	13,5	60,5	39,6±10,8
Административно-управленческий персонал	3,7	40,0	48,6±9,7
Всего	100	69,8	37,5±9,9

Таблица 2

Распределение ответов на вопрос «Если Вы можете работать с большей отдачей, укажите резервы для повышения результативности Вашей работы» (НИИ КПССЗ), %

Вариант ответа	Все сотрудники	НС	Врачи	СМП	ММП	ИТП	АУП
Повышение заработной платы	61,4	55,4	61,3	82,4	57,1	48,6	11,1
Улучшение организации труда	32,9	33,8	32,3	36,5	7,1	31,4	66,7
Более справедливая оценка труда	25,2	22,9	19,4	32,4	21,4	17,1	11,1
Расширение возможностей для повышения квалификации	24,5	40,5	48,4	85,1	0	20,0	0
Улучшение морально-психологического климата в коллективе	18,4	12,2	22,6	27,0	10,7	14,3	33,3
Увеличение социальных льгот от учреждения	12,1	6,8	3,2	17,6	28,6	5,7	0
Другое	2,5	0	0	0	1,4	7,1	0
Затруднились ответить	7,1	5,4	6,5	5,9	6,8	7,1	8,6

Оценку результативности труда сотрудников всей организации в целом смогли дать 81,6 % всех анкетированных (от 66,7 % среди ММП до 90,9 % среди АУП), в основном считая ее высокой (72,2 % всех ответов), в том числе по профессиональным категориям: АУП – 81,8 %, СМП – 78,9 %, НС – 75,0 %, ИТП – 71,1 %, врачи – 67,6 %, ММП – 56,7 %.

Выявлено, что большая часть сотрудников высоко оценивает уровень профессионализма своих коллег по подразделению (89,7 %) и по организации в целом (75,2 %). Высокие оценки в подразделении установлены СМП (96,2 % группы), в организации в целом – АУП (81,8 %) (табл. 4).

Приятно ходить на работу 83,4 % врачей и 90,9 % руководителей. Нейтральные чувства («ни радости, ни огорчения») испытывают 9,3 % сотрудников. На варианты «без удовольствия»,

«как на каторгу», «затрудняюсь с ответом» пришлось менее 7 % ответов респондентов, и в основном это младший медицинский персонал (6,3 %). В целом на вопрос «С каким чувством Вы обычно ходите на работу?» выбрано «приятно ходить на работу» в 74,0 % ответов и «с радостью» – в 10 % (табл. 5).

На вопросы: «Насколько близко к сердцу Вы принимаете успехи и неудачи в работе своего отдела» и «...организации в целом?» соответственно 80,8 и 69,6 % всех сотрудников выбрали вариант ответа «близко». Максимальная доля таких же ответов – у АУП (соответственно 100 и 90,9 %), минимальная – у ММП – 56,7 и 44,8 %. На вопрос «Как часто Вы испытываете чувство гордости, потому что работаете в данной организации?» положительно ответили 66,1 % опрашиваемых.

Таблица 3

Распределение ответов на вопрос «Как Вы оцениваете перспективы своего профессионального роста в организации?» (НИИ КПССЗ), %

Вариант ответа	Все сотрудники	НС	Врачи	СМП	ММП	ИТП	АУП
Видите хорошие перспективы	47,4	52,6	64,7	42,7	33,3	25,6	63,6
Не видите перспектив, но хотите продолжать работать в этой организации	38,8	25,6	32,4	43,0	43,3	69,2	36,4
Не видите перспектив и не хотите работать в этой организации	2,9	3,9	0	1,3	6,7	5,2	0
Затруднились ответить	10,9	17,9	2,9	12,7	16,7	0	0

Таблица 4

Удельный вес ответов на вопрос «Как Вы оцениваете уровень профессионализма своих коллег по подразделению и в организации в целом?» (НИИ КПССЗ), %

Уровень	Все сотрудники	НС	Врачи	СМП	ММП	ИТС	АУП
<i>В подразделении</i>							
Высокий	89,7	83,8	91,7	96,2	81,3	92,5	91
Низкий	4	7,5	5,6	0	9,4	2,5	9
Затруднились ответить	6,3	8,7	2,7	3,8	9,3	5	0
<i>В организации</i>							
Высокий	75,2	79,8	66,7	79,2	61,3	74,3	81,8
Низкий	6,6	5	16,7	1,3	9,7	5,1	9,2
Затруднились ответить	18,2	15,2	16,6	19,5	29	20,6	9

Таблица 5

Структура ответов на вопрос «С каким чувством Вы обычно ходите на работу?» (НИИ КПССЗ), %

Вариант ответа	Все сотрудники	НС	Врачи	СМП	ММП	ИТП	АУП
Приятно ходить на работу	74	73,1	83,4	68,4	68,8	71	90,9
С радостью	10	11,5	8,3	10,5	6,3	13,2	9,1
Ни радости, ни огорчения	9,3	8,9	5,6	11,8	12,5	10,5	0
Без удовольствия	2,8	2,6	0	5,3	3	2,6	0
Как на каторгу	1,4	0	0	2,6	6,3	0	0
Затруднились ответить	2,5	3,9	2,7	1,4	3,1	2,7	0

Обсуждение

Согласно теории мотивации Л. Портера и Э. Ловлера, достижение результатов зависит от приложенных усилий, способностей и личностных особенностей человека. Уровень затраченных усилий в свою очередь зависит от вознаграждения и веры в существование связи между приложенными усилиями и ожидаемым вознаграждением [6].

Мнение персонала о результативности труда – основание для анализа эффективности системы управления в организации, ориентированной на потребности работников. Почти 90 % всех сотрудников считают, что заняты своим делом, а результатами своего труда удовлетворены 85 % сотрудников.

Основным резервом повышения результативности труда сотрудники института выбрали «повышение заработной платы» (61,4 %), что вполне объяснимо желанием реализовать первую базовую потребность – материальное благополучие. Ответы профессиональных групп могут быть связаны с их разной возрастно-половой структурой и профессией [1]. Так, среди врачей 61,3 % мужчин, роль которых в обществе традиционно заключается в обеспечении материального благополучия своей семьи. Среди научных сотрудников этот фактор в учреждении рассматривается в связи с их личными результатами, в частности научной продукцией (научные публикации, выступления, патенты и пр.). Младший медицинский персонал в бюджетных российских медицинских организациях имеет самую низкую заработную плату, и НИИ КПССЗ тоже не стал исключением.

Необходимо отметить, что после «зарплаты» другими резервами результативной работы выбраны «расширение возможностей для повышения квалификации» (врачи, НС и СМП); «увеличение социальных льгот от учреждения» (ММП); «улучшение организации труда» (ИТП); «улучшение морально-психологического климата в коллективе» (АУП). Следовательно, углубленное изучение этих аспектов для выработки адекватных управленческих решений является реальным способом воздействия на качество мотивации персонала к результативному труду.

Важно, что большая часть сотрудников (более 80 %) активна в оценках результативности своего собственного труда, труда коллег в подразделении и организации в целом. Ответы в профессиональных группах могут являться следствием недостаточной «зрелости коллективов», опыта работы, возраста, низкой вовлеченности и информированности персонала о работе коллектива. Опреде-

ленная часть научных сотрудников и врачей работают совместителями. Выполняя две функции, работник решает разные задачи и, как следствие, может смешивать уровень ответственности за результат, это влияет на оценку удовлетворенности своим трудом. В результате в коллективе может сформироваться неоднородное и даже противоречивое мнение о роли научно-исследовательского процесса как основного при оценке результатов организации в целом.

Преимуществом коллектива НИИ КПССЗ следует считать то, что большая часть основного персонала видит перспективы своего профессионального роста и стремится к поиску возможностей для повышения квалификации. Сотрудники близко к сердцу принимают успехи и неудачи своего подразделения и учреждения в целом. Большинство работников, принявших участие в опросе, ходят на работу с положительными эмоциями, считают работу в учреждении престижной и гордятся своей организацией.

Заключение

Изучение мнения персонала позволило выявить направления для усиления мотивации к результативному труду, которые должны опираться на сильные стороны коллектива. К преимуществам коллектива относится удовлетворение результатами своего труда, сотрудников устраивает уровень ответственности на работе, они активны в оценках результативности собственного труда, труда коллег в подразделении и организации в целом, а также видят перспективы своего профессионального роста. К слабым сторонам коллектива относится неполная вовлеченность персонала в работу всей организации и низкий уровень его информированности о результатах работы других подразделений, недостаточное понимание индикаторов оценки результативности организации в целом. Учет всех изученных факторов позволит повысить эффективность системы управления качеством организации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бедорева И. Ю., Казаков Р. А., Шалыгина Л. С., Мамонова Е. В., Гусев А. Ф. Оптимизация научной деятельности медицинской организации на основе принципов менеджмента качества. Вестник Росздравнадзора. 2014; 6: 24–32.

Bedoreva I. Yu., Kazakov R. A., Shalygina L. S., Mamonova E. V., Gusev A. F. Optimization of the scientific activity of the medical organization based on the principles of quality management. Herald Roszdravnadzor. 2014; 6: 24–32. [In Russ].

2. Системы менеджмента качества – требования. Международный стандарт ISO 9001. 4-е изд. Томск: NQA-Russia; 2008: 13–17.

Quality management systems – Requirements. International standard ISO 9001. 4th ed. Tomsk: NQA-Russia; 2008: 13–17. [In Russ].

3. Князюк Н. Ф., Ермакова Е. И. Социологическое исследование удовлетворенности персонала автономной некоммерческой организации. Бизнес-образование как инструмент устойчивого развития экономики: материалы докл. Байкальской международной бизнес-школы, г. Иркутск, 1 февраля – 22 апреля 2011 г. Иркутск; 2011: 148–154.

Knyazyuk N. F., Ermakova E. I. Sociological research staff satisfaction autonomous nonprofit organization. In: Business education as a tool for sustainable economic development: the materials of reports of Baikal International Business School Irkutsk. Irkutsk, 2011: 148–154. [In Russ].

4. Перфильева М. Б. Социологическое обоснование экономической эффективности регулирования социальных

факторов организации. Известия Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена. 2011; 140: 153–162.

Perfilieva M. B. A sociological study of economic efficiency of the organization regulation of social factors. Proceedings of the Russian State Pedagogical University AI Herzen. 2011; 140: 153–162. [In Russ].

5. Либерман К. А. Оценка результатов труда персонала. Кадровый вопрос. 2012; 12 (22): 71–76.

Lieberman K. A. Evaluation of the results of the personnel. Personnel issues. 2012; 12 (22): 71–76. [In Russ].

6. Тирских Е. В. Обзор теоретического обоснования подходов к мотивации персонала. Вестник магистратуры. 2014; 6 (33): 100–103.

Tirskih E. V. Overview of theoretical approaches to the study of staff motivation. Bulletin of the Judiciary. 2014; 3 (6): 100–103. [In Russ].

Статья поступила 02.02.2016

Для корреспонденции:

Данильченко Яна Владимировна

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-34-71

E-mail: daniyv@kemcardio.ru

For correspondence:

Danilchenko Yana

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-34-71

E-mail: daniyv@kemcardio.ru

УДК 616.127-005.4:616.132.2-089]-084:616.2

ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЛАНОВОГО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Е. Д. БАЗДЫРЕВ¹, С. В. ИВАНОВ¹, В. Ю. ПАВЛОВА², О. Л. БАРБАРАШ^{1,2}

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

² *Государственное образовательное учреждение высшего профессионального обучения «Кемеровская государственная медицинская академия»*

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания, в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС), остаются главной причиной смертности как в России, так и в других индустриально развитых странах. К наиболее эффективному методу лечения ИБС относится коронарное шунтирование (КШ). Несмотря на усовершенствования техники кардиохирургических операций, в послеоперационных осложнениях одно из лидирующих мест занимают бронхолегочные осложнения, увеличивая пребывание пациента в стационаре, стоимость их лечения, повышая смертность. В обзоре представлен методологический подход к подготовке пациентов с ИБС к КШ, а также предложены методы, направленные на снижение послеоперационных респираторных осложнений.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, респираторные осложнения, реабилитация, предоперационная подготовка.

PREVENTION OF RESPIRATORY COMPLICATIONS IN SUBJECTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE WHEN PERFORMING PLANNED CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

E. D. BAZDYREV¹, S. V. IVANOV¹, V. YU. PAVLOVA², O. L. BARBARASH^{1,2}

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

² *State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russia*

Cardiovascular diseases especially coronary artery disease (CAD) remains the major cause of death both in Russian and in other industrialized countries. The most effective method of CAD treatment is a coronary artery bypass grafting (CABG). Despite the technological improvement of cardiac surgery operations, one of the leading position in postoperative complications are taken by bronchopulmonary complications which lengthen a subject's hospital stay, increasing treatment cost and mortality rate. A review provides a methodological approach to the preparation of CAD subjects for CABG, as well as proposes the methods aimed at reducing the postoperative respiratory complications.

Key words: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, respiratory complications, rehabilitation, preoperative preparation.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин смертности населения развитых стран. По сводным данным, ежегодно она уносит жизни более 2,5 млн жителей планеты, причем более одной трети из них – людей трудоспособного возраста [1]. В последние годы достигнуты значительные успехи в борьбе с этим заболеванием. Настоящей революцией в лечении ИБС явилось внедрение в клиническую практику операции прямой реваскуляризации миокарда, улучшающей качество и увеличивающей продолжительность жизни больных, снижающей риск развития возможных осложнений заболевания.

С каждым годом развивается техника коронарного шунтирования (КШ). Однако успех хирургического лечения зависит не только от мастерства хирурга и техники проведения операции, но и от исходного соматического статуса, сопутствующей патологии пациента, а также развития различных интра- и послеоперационных осложнений [2].

В связи с этим большие усилия должны быть направлены на обеспечение эффективной подготовки пациента к хирургическому вмешательству, снижению риска развития интра- и послеоперационных осложнений, а также на оптимальную программу реабилитации, целью которой явля-

ется устранение влияния операционной травмы и профилактика дальнейшего прогрессирования атеросклероза. В нашей стране разработана комплексная программа реабилитации больных после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [3], однако до сих пор отсутствует единый стандарт реабилитации после КШ, существуют лишь единичные исследования, посвященные этой важной проблеме [4]. Вместе с тем следует признать, что отдаленные результаты КШ во многом определяются эффективностью восстановительного лечения.

Наличие сопутствующих заболеваний является одним из важных факторов, повышающих вероятность развития ранних и поздних осложнений и ограничивающих эффективность КШ [5]. Такими факторами могут явиться как мультифокальный атеросклероз, мерцательная аритмия, пороки клапанов сердца и другие, так и патология внутренних органов и систем – сахарный диабет (СД), почечная дисфункция, заболевания бронхолегочной системы (БЛС) [6, 7].

Доля кардиохирургических пациентов с коморбидной патологией в последние годы увеличивается. Во многом это связано со старением популяции, уменьшением существовавших ранее ограничений к проведению КШ. Так, за последние годы пациент с КШ постарел на 10 лет, увеличилась в 2 раза доля пациентов с СД, злокачественным течением артериальной гипертензии с поражением органов-мишеней, мультифокальным атеросклерозом, цереброваскулярной болезнью, почечной недостаточностью [8, 9].

Заболевания БЛС занимают особое место в коморбидной патологии пациента с ИБС. Во многом это связано с едиными факторами риска, механизмами развития и прогрессирования этих патологий, объясняя факт взаимоотягощения этих заболеваний. По данным публикаций, частота коморбидности ССЗ с хронической бронхообструктивной патологией достигает 50 % [10–12].

Сочетание ИБС с патологией БЛС, а также исходное состояние респираторной системы, по мнению зарубежных и российских ученых, является важным прогностическим фактором, определяющим ближайший и отдаленный послеоперационный прогноз [5, 13, 14]. Вместе с тем среди известных и широко применяемых в настоящее время шкал в оценке периоперационного риска патология БЛС представлена скромно. Единственной шкалой, оценивающей риск кардиохирургического вмешательства и учитывающей наличие у пациента хронического заболевания легких, считается шкала EuroSCORE II [15–17]. Однако ее ограничением является тот факт, что она вклю-

чает в расчет рисков только тех пациентов, которые длительное время перед операцией получали бронходилатирующие препараты и глюкокортикоиды на фоне хронического заболевания легких. При этом данная шкала не учитывает сам факт наличия патологии БЛС, а также исходное функциональное состояние системы вентиляции и диффузии в легких. Учитывая, что в России до сих пор существует достаточно большой процент пациентов без верификации существующих хронических заболеваний, приведенное ограничение шкал может определять недооценку исходной предоперационной тяжести пациента.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют рекомендации, направленные на оценку риска, предоперационную подготовку и реабилитацию пациентов после КШ с учетом оценки исходного состояния БЛС, что особенно актуально для России.

Цель настоящего обзора – анализ существующих подходов, направленных на оценку периоперационного риска и профилактики интра- и послеоперационных бронхолегочных осложнений (БЛО) у пациентов с КШ.

Распространенность респираторных осложнений при проведении коронарного шунтирования

БЛО до сих пор остаются одними из ведущих причин послеоперационных осложнений, продлевая пребывание пациента в стационаре, повышая стоимость лечения и смертность кардиохирургических пациентов [13, 14, 18]. Высокая частота встречаемости респираторных осложнений объясняется тесной связью между сердцем – местом операции – и легкими, а также распространенностью сопутствующих заболеваний БЛС и вторичной по отношению к сердечному заболеванию дисфункции легких (застойной сердечной недостаточности) [19, 20].

До сих пор отсутствует единство в определении БЛО после кардиохирургических вмешательств. Ряд исследований [21, 22] определяет послеоперационные респираторные осложнения как наличие у пациента любых симптомов или признаков заболеваний легких, например кашля, хрипов или уменьшения дыхательных шумов, изменения легочного рисунка на рентгенограмме (выявление ателектаза или консолидации) и др. Более поздние исследования [23] ограничивают определение данного понятия осложнениями, которые увеличивают время госпитализации или влияют на заболеваемость и смертность.

Учитывая различия в формулировке послеоперационных БЛО, в 2007 г. А. В. Дергачев с соав-

торами [13] предложили относить к послеоперационным БЛО следующие патологические состояния: пневмонию, плеврит, трахеит, требующие антибактериальной терапии; острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); ателектаз; плевральные эффузии; диафрагмальную дисфункцию; легочную эмболию; пневмоторакс и сегментарный коллапс легкого; медиастинит и инфекцию грудины; отек легких. Медиастинит и стеральная инфекция отнесены к респираторным осложнениям по причине их значительного разрушающего вклада в функцию легких. Необходимо отметить и условность отнесения к БЛО отека легких, причина которого многогранна.

Говоря о распространенности БЛО, необходимо отметить, что данные по этому вопросу имеют широкий разброс. Так, согласно обзору М. В. Спринджук с соавторами [24], общая распространенность легочных осложнений после оперативного лечения на сердце (у взрослых пациентов) представлена следующим образом: ателектаз легких составляет 16,6–88 %, диафрагмальная дисфункция – 2–54, пневмонии – 2–22, формирование плевральных эффузий – 27–95, легочная эмболия – 0,3–9,5, ОРДС – 0,4–2,5 и развитие пневмоторакса 0,7–1,7 %. В трех исследованиях послеоперационных аутопсий было выявлено, что в 5–8 % причинами летального исхода у пациентов были респираторные, такие как легочная эмболия и ОРДС [25].

В исследованиях, посвященных различным факторам риска развития БЛО у кардиохирургических пациентов, были обнаружены противоречивые данные о влиянии тех или иных предикторов на возникновение таких осложнений. Согласно имеющимся публикациям, в таблицу 1 были внесены все возможные факторы риска развития БЛО [5, 13, 14, 24], которые можно разделить на до-, интра- и послеоперационные (табл. 1).

Закономерно, риск развития данных осложнений повышается по мере увеличения возраста пациента [13]. Среди предоперационных факторов риска особое положение занимает табакокурение. Пациенты, страдающие никотиновой зависимостью, имеют повышенный риск развития послеоперационных респираторных осложнений даже при отсутствии хронических заболеваний легких. Курящие свыше 20 лет имеют более высокую частоту развития послеоперационных респираторных осложнений, чем пациенты с меньшей длительностью курения. Относительный риск респираторных осложнений среди курящих и некурящих варьируется от 1,4 до 4,3 [23, 26]. Риск развития осложнений снижается только после отказа от курения в течение 8 недель перед операцией.

Таблица 1

Факторы риска развития послеоперационных
бронхолегочных осложнений
у пациентов кардиохирургического профиля

Типы	Характеристики факторов риска
Дооперационные	<i>Преморбидный фон пациента:</i>
	Острый инфаркт миокарда до операции
	Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)
	Хроническая обструктивная болезнь легких
	Деформация грудной клетки
	Врожденные морфометрические аномалии легких (альвеолярная гиперплазия) и синдром Дауна
	Ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м ²)
	Сахарный диабет
	Дисфункция почек и заболевания желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)
	История цереброваскулярной патологии
	Нарушение нутритивного статуса
	Невыявленные, неадекватно санированные очаги хронической инфекции
	Неадекватно компенсированные хронические заболевания
	Более одного медицинского/хирургического заболевания
	Возраст старше 60 лет
	Курение (не менее 2 недель до операции)
	<i>Показатели инструментальных методов исследования:</i>
	Изменения показателей спирометрии
	Периоперационная легочная артериальная гипертензия
	Низкий уровень альбумина плазмы
	Экстренность и повторные операции на сердце
Интраоперационные	<i>Ряд лекарственных средств, принимаемых до операции:</i>
	Бета-адреноблокаторы (БАБ)
	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)
	Амиодарон
	Миорелаксанты (панкурония)
	Опиоиды
	Неподвижность пациента до операции
	Применение искусственного кровообращения (ИК) и его продолжительность (тотальное время кардиопульмонального байпаса ≥ 140 минут)
	Пережатие аорты
	Кардиоплегия
	Низкая центральная температура тела
	Местное наружное охлаждение сердца (особенно ледяной кашицей)
	Выделение маммарной артерии
	Стернотомический разрез
	Повышенное количество обходных шунтов

Окончание табл. 1

Типы	Характеристики факторов риска
Интраоперационные	Механическая вентиляция
	Отсутствие периодического раздувания легких во время операции
	Высокий уровень С3а (продукта распада комплемента, вырабатываемого во время искусственного кровообращения)
	Перегрузка продуктами переливания крови
	Неврологические повреждения
Послеоперационные	Депрессия дыхания
	Механическая вентиляция более 48 ч
	Более одной последовательной неудачной попытки «отлучения» от инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ)
	Напряжение углекислого газа более 45 мм рт. ст. после экстубации
	Стридор верхних дыхательных путей при экстубации, не требующей немедленной реинтубации
	Тяжесть состояния по шкале Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) (более 12 баллов в день экстубации)
	Дисфункция диафрагмального нерва
	Дисфункция диафрагмы
	Снижение силы и выносливости дыхательных мышц
	Болевой синдром
	Абдоминальный компартмент-синдром
	Сниженный комплайнс легких
	Сниженные жизненная и функциональная остаточная емкости легких
	Короткое поверхностное дыхание
	Нарушение вентиляционно-перфузионного отношения и физиологического шунтирования крови в легких
	Дисбаланс жидкости
	Неподвижность пациента после операции
	Дренажные трубки в грудной полости
	Наличие установленных зондов
	Поврежденный мукоцилиарный клиренс, неэффективный кашель
	Аспирация
	Повышенное давление в левом предсердии
	Отек легких
	Назначение опиоидов
	Уровень гематокрита ≥ 30 % (сразу после операции)
	Послеоперационное повышение уровня креатинина
	Сердечный индекс ≥ 3 л/мин/м ²
	Нозокомиальные инфекции
	Продолжительное лечение в отделении реанимации

Так, в проспективном исследовании Warner et al. [23, 27], включающем 200 пациентов, страдающих никотиновой зависимостью и направленных на плановое КШ, было выявлено, что частота развития послеоперационных осложнений была ниже среди бросивших курить по крайней мере за 2 месяца до операции, в отличие от тех, кто продолжал курить (14,5 % vs. 33 %). Частота развития послеоперационных осложнений значительно не различалась среди пациентов, отказавшихся от курения за 6 месяцев до проведения операции, и пациентов, которые не страдали никотиновой зависимостью (11,1 % vs. 11,9 %). Отказ от курения даже за 24 часа уменьшает количество карбоксигемоглобина и способен улучшить оксигенацию. Однако для нормализации процесса дренирования мокроты требуется отказ от курения не менее чем за 8 недель до планируемого хирургического лечения. Данный факт должен быть учтен на этапе подготовки к планируемому кардиохирургическому вмешательству.

Снижение массы тела у пациентов, имеющих ее избыточный уровень или ожирение, также может относиться к факторам профилактики периоперационной дисфункции респираторной системы, так как при избыточной массе тела и ожирении уменьшаются объемы легких, наблюдается несоответствие вентиляционно-перфузионных процессов, развивается относительная гипоксия. Считается, что подобные изменения могут усугубить негативное влияние наркоза и увеличить риск респираторных осложнений. Однако в настоящее время неоднозначны мнения о влиянии избыточной массы тела и ожирения на риск развития послеоперационных респираторных осложнений. Так, в проспективном исследовании 117 пациентов, перенесших торакальные вмешательства, не выявлена корреляция между риском развития респираторных осложнений и индексом массы тела (ИМТ) [23]. В отличие от приведенного выше примера, проспективное исследование, включившее 1 тыс. пациентов, перенесших лапаротомию, выявило, что ожирение является независимым фактором риска развития респираторных осложнений в послеоперационный период [23]. По данным обзора шести исследований с общим числом пациентов 4 526, риск развития респираторных осложнений среди пациентов с ожирением и без него значительно не различался [23]. В ретроспективном когортном исследовании 10 590 пациентов, подвергшихся КШ, было обнаружено, что у пациентов с недостаточной массой тела (ИМТ менее 19) отмечался самый высокий риск смерти, а также продленной вентили-

ляции легких, реопераций по поводу кровотечений и почечной недостаточности [28].

Исследование, проведенное в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний г. Кемерово (2009–2011 г.), где проанализировано 1 485 оперированных пациентов (КШ), продемонстрировало неблагоприятное влияние недостаточной или нормальной массы тела на результаты операций КШ: трехкратное увеличение риска развития послеоперационных церебро- и кардиоваскулярных событий в группе пациентов с ИМТ менее 25,0 (скорректированное ОШ 3,0, 95 % ДИ 1,4–6,5). Кроме этого, была отмечена тенденция повышения частоты рестернотомий по поводу кровотечений среди пациентов этой группы (скорректированное ОШ 2,0, 95 % ДИ 0,7–5,4) [49].

Еще одним фактором риска развития периоперационных БЛО является использование бета-адреноблокаторов (БАБ). Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца [29], БАБ должны быть назначены как минимум за 24 часа до КШ, а возобновление приема – сразу после КШ всем пациентам, не имеющим противопоказаний, с целью снижения частоты развития послеоперационной фибрилляции предсердий. Но, учитывая их возможные побочные действия в виде бронхообструктивных нарушений, в этом случае оправдано назначение высокоселективных препаратов данной группы – метопролола сукцината замедленного высвобождения, бисопролола, небиволола и карведилола [30]. Кроме того, предоперационное назначение БАБ должно учитывать и результаты тестов, оценивающих бронхиальную проходимость.

Согласно публикациям Y. G. Weiss, Q. Ji, а также исследованию НЦССХ им А. Н. Бакулева, фактором высокого риска развития послеоперационной артериальной гипоксемии, а также предиктором развития БЛО является факт перенесенного ИМ в анамнезе [14].

Количество коронарных шунтов, так же как и количество дренажей в грудной клетке, ассоциируется с тяжелым нарушением легочной функции в послеоперационном периоде. Так, исследование P. Wilcox [31] после проведения дискриминантного анализа показало наличие взаимосвязи между более тяжелыми нарушениями легочной функции (ателектазами) и количеством шунтов. Продолжительность нахождения дренажей более двух суток и наличие плевральных дренажей ассоциируются с риском развития легочных осложнений после КШ, повреждение плевры также сопровождается развитием различных БЛО [14, 32].

Подготовка респираторной системы у пациентов без исходной патологии легких к проведению коронарного шунтирования

Учитывая большое количество факторов (см. табл. 1), повышающих риск развития респираторных осложнений у пациентов с КШ даже при отсутствии сопутствующей патологии БЛС, крайне важной становится подготовка пациентов к оперативному вмешательству.

Мероприятия, проводимые в целях подготовки пациента с ИБС к оперативному вмешательству, можно условно разделить на несколько периодов.

1. Предоперационный этап (в условиях как поликлиники, так и стационара).

2. Стационарный этап, включающий:

- интраоперационный период,
- ранний послеоперационный период (лечение в отделении реанимации),
- поздний послеоперационный период (с момента перевода пациента из отделения реанимации в отделение кардиохирургии и до выписки его из стационара).

3. Санаторно-амбулаторный этап реабилитации.

Предоперационный период. Одной из ведущих рекомендаций является тщательное предоперационное обследование. Детальный анамнез и клинический осмотр являются наиболее важными элементами в проведении оценки предоперационного риска. Следует определить наличие ранее не диагностированных хронических заболеваний легких, оценивая такие симптомы, как одышка и кашель, снижение толерантности к физической нагрузке, необъяснимые существующей патологией сердечно-сосудистой системы (ССС). Физикальное обследование пациента, ориентированное на исключение обструктивных заболеваний легких, должно оценить наличие ослабленного дыхания, хрипов и длительность фазы выдоха. У пациентов с одышкой, кашлем и низкой толерантностью к физической нагрузке, причины которых не ясны, в предоперационном периоде целесообразно проведение спирометрии [23, 33, 34].

Скрининговое исследование функции легких у пациентов, не имеющих ранее диагностированного заболевания легких, в настоящее время остается спорным. Однако, учитывая большую распространенность недиагностированной патологии респираторной системы, считаем, что проведение исследования в предоперационном периоде оправдано. Данное утверждение наиболее актуально для России. Ранее опубликованные нами исследования демонстрируют тот факт, что проведение исследования респираторной функ-

ции легких в предоперационном периоде позволяет выявить различные синдромы поражения БЛС у 50,7 % обследованных пациентов с ИБС, причем у половины из них патология ранее не была диагностирована [35].

Несомненно, важным составляющим предоперационной оценки риска развития периоперационных респираторных осложнений является определение газового состава крови. Бесспорно, гиперкапния не является независимым предиктором респираторных осложнений и чаще наблюдается при хронических заболеваниях легких, но может встречаться и при рестриктивных нарушениях вентиляционной функции легких, которые нередко наблюдаются у пациентов с патологией ССС. Тем не менее высокий ее уровень ($\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст.) ставит под сомнение проведение необходимого вмешательства и объясняет инициацию интенсивной терапии в предоперационном периоде.

Определение индексов сердечного риска широко используется с 1977 года для стратификации вероятности развития кардиологических осложнений в периоперационный период. До недавнего времени аналогичные индексы для стратификации риска респираторных осложнений не были разработаны. На сегодняшний день проведено четыре исследования, предлагающих выделить индексы легочного риска и включающих в себя сердечно-легочный индекс риска [36], индекс риска Лоуренса [37], индекс риска Брукс-Бруна [38] и индекс риска Arozullah (многофакторный) [39, 40].

В исследовании S. K. Epstein с соавторами был предложен индекс кардиопульмонального риска. Он явился комбинацией индекса кардиального риска по L. Goldman (1977) и легочных факторов, включающих ожирение, курение в предшествующие операции 8 недель, продуктивный кашель, одышку. Также учитывалось отношение форсированного объема выдоха за 1 с (FEV_1) к форсированной жизненной емкости (FVC) < 70 %, напряжение двуокиси углерода в артериальной крови (Pa_{CO_2}) > 45 мм Hg. В исследовании J. A. Brooks-Brunn (1997) индекс легочного риска основывался на мультивариантном анализе пациентов, подвергавшихся абдоминальным вмешательствам. Шесть факторов связывались с риском легочных осложнений. Они включали возраст старше 60 лет, индекс массы тела более 27, ухудшение познавательной функции, анамнез онкологического заболевания, курение в предшествующие 8 недель, верхнеабдоминальный доступ.

Согласно руководству по сердечно-сосудистой хирургии J. Hopkins (2008), с целью стратификации риска респираторных осложнений наи-

более оптимальными для использования являются индекс Лоуренса и индекс Arozullah [23]. А. М. Arozullah и соавторы (2001) при расчете риска развития послеоперационной пневмонии предложили учитывать характер операции (нейрохирургическая, торакальная, абдоминальная, сосудистая, операция на шее, аневризма брюшного отдела аорты), возраст, функциональный статус пациента, потерю веса, хроническую обструктивную болезнь легких, общий наркоз, нарушение сознания, травму головного мозга, уровень азота мочевины крови, трансфузию, неотложность проведения хирургического вмешательства, длительный прием ГКС, курение, употребление алкоголя [23]. Каждый фактор имеет свое количество баллов, при суммировании баллов выделено пять классов риска. При количестве баллов 0–15 риск развития пневмонии составляет 0,2 %, 16–25 баллов – риск 1,2, 26–40 – риск 4,0, 41–55 баллов – 9,4, выше 55 баллов – риск 15,3 %.

Э. К. Зильбер и А. И. Боргданец (2006), адаптировав шкалу А. М. Arozullah (2001), предложили предоперационную оценку респираторного индекса риска послеоперационной дыхательной недостаточности и послеоперационной пневмонии [41].

В исследовании, проведенном в НИИ сердечно-сосудистой хирургии им А. Н. Бакулева (2011) [14], на основе анализа 135 пациентов, подвергшихся операции на сердце, была предложена система прогнозирования риска развития послеоперационных БЛО (чувствительность 70 %, специфичность – 74 %, эффективность 73 %) (табл. 2).

Таблица 2

Балльная система прогнозирования риска развития послеоперационных легочных осложнений

Фактор риска	Балл
Индекс массы тела > 25 кг/м ²	26
Инфаркт миокарда в анамнезе	16
Резервный объем выдоха $< 1,0$ л	9
Количество дренажей в грудной полости > 2	26
Длительность операции > 330 мин	8
Продолжительность постельного режима после интубации ≥ 4 сут	15

Таким образом, если сумма баллов менее 40, то вероятность развития послеоперационных БЛО низкая, если 40–51 – средняя, а если более 51 – высокая [14].

Несомненно, ряд шкал имеют свои ограничения и, по сути, дают лишь приблизительные оценки, тем не менее могли бы помочь клиницисту оценить необходимость дальнейшего уточнения

функционального состояния, назначения медикаментозной терапии и проведения оценки риска развития неблагоприятных респираторных расстройств.

На сегодняшний день убедительно доказано, что проведение интенсивных тренировок дыхательной мускулатуры еще до госпитализации улучшает состояние респираторной системы пациентов, готовящихся к операции КШ [23]. Включение лечебной физкультуры [3, 42] в алгоритм подготовки данной категории пациентов с применением дыхательных упражнений позволит укрепить дыхательные мышцы, увеличить подвижность легких и грудной клетки, научить больных правильно дышать, овладеть ритмом дыхательных движений в разных условиях (покой, движение, работа). Обучение пациентов диафрагмальному дыханию позволит улучшить газообмен, окислительно-восстановительные процессы, оптимизировать сердечно-сосудистую и дыхательную системы в послеоперационном периоде.

Тренировка дыхательных мышц осуществляется с применением различных комплексов упражнений (статических, динамических), направленных на развитие дыхательной мускулатуры, с использованием технических средств. Разработка индивидуальных программ тренировки дыхательной мускулатуры проводится врачом ЛФК с учетом тяжести состояния пациента, наличия хронических заболеваний и др. После обучения методикам правильного выполнения упражнений пациент может их выполнять самостоятельно.

Эффективность тренировки инспираторных и экспираторных мышечных групп существенно возрастает при использовании технических средств двух типов:

- контрольных устройств (спирометров, дисплея и др.), позволяющих контролировать усилия дыхательной мускулатуры и достигать заданных пределов (с использованием методики побудительной спирометрии);

- дыхательных сопротивлений вдоху и выдоху, позволяющих повысить нагрузку на дыхательные мышцы (применение дыхательных тренажеров).

Для тренировок дыхательной мускулатуры могут быть использованы различные дыхательные тренажеры (POWERbreathe Великобритания, POWERbreathe K1 Великобритания, Power Lung США, Sport breather США, Threshold США, «Флаттер PARI-O-PEP» Германии, «Альдомед» Санкт-Петербурга) (рис. 1–2). Однако не все дыхательные тренажеры имеют доказательную базу по эффективности их применения у пациентов, готовящихся к КШ. Эффективность применения дыхательных тренажеров Threshold у данной категории пациентов была доказана в ходе рандомизированного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования [3]. Наиболее современным подходом считается применение специальных дыхательных тренажеров с созданием дополнительного сопротивления на вдохе Threshold IMT (тренировка инспираторных мышц) и на выдохе – Threshold PEP (тренировка экспираторных мышц) (рис. 3).

Другой важной и неотъемлемой составляющей являются объяснение и обучение пациентов методике продуктивного кашля и диафрагмальному дыханию.

Пациенту необходимо объяснить, что в послеоперационном периоде кашель является закономерным и полезным. С целью облегчения отхождения мокроты пациенту может помочь следующий совет: в положении сидя, прижав подушку к области послеоперационного шва, необходимо сделать два глубоких вдоха и выдоха, третий вдох сделать в положении стоя, затем резко с силой вытолкнуть воздух из легких. Такой выдох спровоцирует кашель, и произойдет отхождение мокроты. Данной методики пациент должен быть обучен еще в предоперационном периоде врачами амбулаторного звена и стационаров, занимающихся подготовкой пациента к операции.



Рис. 1. Дыхательные тренажеры POWER



Рис. 2. Флампер PARI-O-PEP



Рис. 3. Threshold IMT и Threshold PEP

Методика диафрагмального дыхания, направленная на улучшение газообмена, окислительно-восстановительных процессов, подготавливает сердечно-сосудистую и дыхательную системы к увеличению нагрузок.

Исходное положение – лежа на постели или сидя на стуле, пациенту рекомендуется расслабиться, одну руку положить на живот, другую – на грудь. Сделать спокойный вдох через нос, надувая живот, при этом рука, лежащая на животе, приподнимается, а вторая – на груди – должна оставаться неподвижной. Длительность вдоха – 2–3 с. При выдохе через полуоткрытый рот живот опускается. Длительность выдоха – 4–5 с. После выдоха не надо торопиться снова вдохнуть, а следует выдержать паузу около 3 с – до появления первого желания вдохнуть. В течение одного занятия необходимо проведение от 10 до 20 тренировочных циклов, не менее 4–5 подходов (раз) в день.

При необходимости для улучшения дренажной функции легких можно использовать упражнения дыхательной гимнастики, медикаментозные средства (муколитики), вибрационный, перкуссионный, вакуумный массаж, осциллярную модификацию дыхания [3, 42, 43].

Интраоперационный период. Проведение операции в условиях ИК может провоцировать повреждение легких. Развитие воспалительного ответа, спровоцированного контактом с компонентами крови во время ИК, вызывает повреждения, которые могут варьироваться от микроскопических изменений в легких без клинических последствий до молниеносной формы синдрома повышенной проницаемости капилляров с острой дыхательной недостаточностью. Клиническая значимость данных механических повреждений зависит от исходного резервного объема легких пациента.

Острые рестриктивные заболевания легких являются частыми последствиями кардиохирургических операций, обусловлены анестезиологи-

ческим обеспечением и хирургической тактикой. Наркоз и использование миорелаксантов уменьшают функциональную остаточную емкость легких (ФОЕ), в результате изменяют форму и движения грудной стенки, а также диафрагмы. Диафрагма смещена краниально органами брюшной полости, и поток газа преимущественно распределяется среди несдавленных участков легкого. Это вызывает несоответствие вентиляционно-перфузионных отношений и способствует развитию гиповентиляции и коллапсу сдавленных участков. Известно, что стернотомия и интраторакальные манипуляции приводят к кратковременному 50 %-ному снижению жизненной емкости на 50–75 % [23].

Локализация оперативного вмешательства – основной фактор, обуславливающий развитие послеоперационных респираторных осложнений. Стернотомия с ретракцией ребер ведет к снижению давления в воздухоносных путях и повышению комплаенса легких. Так грудная стенка в течение непродолжительного времени препятствует расширению легких. Закрытие грудной стенки вызывает изменения в противоположенном направлении, которые особенно усиливаются у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких или тучностью [5].

В свою очередь, частота осложнений зависит от размеров хирургического разреза. Соответственно, риск развития осложнений значительно выше при торакальных и верхнеабдоминальных вмешательствах, в отличие от других операций. Частота развития респираторных осложнений при верхнеабдоминальных, нижнеабдоминальных и торакальных вмешательствах составляет 17–76, 0–5, и 19–59 % соответственно [5, 23]. Кроме этого, А. Lichtenberg и соавторы обнаружили взаимосвязь между сохранением нормальной легочной функции и малоинвазивным шунтированием коронарных артерий, при котором выполнялся стернотомический разрез длиной 8 см. Также известно,

что эти операции в большинстве случаев связаны с более короткой их продолжительностью [5].

Операции продолжительностью более 3–4 ч ассоциированы с более высоким риском развития респираторных осложнений [23]. Например, изучение факторов риска, влияющих на развитие послеоперационной пневмонии у 520 пациентов, выявило 8 %-ную частоту развития данного осложнения – при проведении вмешательств продолжительностью менее 2 ч, в то время как вмешательства, длящиеся более 4 ч, характеризовались увеличением до 40 % [44]. Продолжительность же кардиохирургического вмешательства более 4 ч является предиктором реинтубации и задержки экстубации [14].

Поэтому выбор операции у пациентов высокого риска с некорректируемыми факторами риска должен быть ориентирован на вмешательство с наименьшей продолжительностью.

Применение искусственного кровообращения (ИК) является фактором дополнительного повреждения легких и задержки их восстановления. Дисфункция легких возникает в результате острого системного и легочного воспалительного ответа [45, 46]. Легочный кровоток останавливается, кровь подвергается воздействию гипотермии, кардиоплегического раствора, чужеродных поверхностей и механическому воздействию в контуре аппарата ИК. Отмечаются секвестрация крови в микроциркуляторном русле, ишемия легких, повреждение капиллярной стенки, высвобождение воспалительных медиаторов, повышение проницаемости легочных капилляров, заполнение легочного интерстиция, увеличенное внутрилегочное шунтирование и образование микротромбов. Все вышеперечисленное увеличивает патологические изменения в газообмене и приводит к закрытию малых воздухоносных путей [5].

Продолжительный период ИК, использование оксигенаторов немембранного типа, высокий уровень С3а продукта (распада комплемента, вырабатываемого во время ИК) имеют доказательную базу в плане увеличения риска развития легочного повреждения у кардиохирургических пациентов [5].

Согласно данным Э. Е. Власова и соавторов (2010), проведение максимально полной реваскуляризации миокарда с обязательным использованием внутренней грудной артерии является наиболее предпочтительным [47]. Авторы подошли взвешенно к проведению бимаммарного КШ с применением в качестве аутотрансплантатов обеих внутренних грудных артерий у пациентов с большой массой тела и выраженной подкожной

жировой клетчаткой, а также у больных с сахарным диабетом и дыхательной недостаточностью. Наличие у таких пациентов метаболических факторов, снижающих репаративные свойства мягких тканей, применение мультиартериальной методики реваскуляризации миокарда в большей степени увеличивают частоту послеоперационных хирургических осложнений: обширных краевых некрозов мягких тканей, нестабильности грудины, медиастинитов. Поэтому авторы полагают, что стандартная методика реваскуляризации миокарда с применением аутовенозных трансплантатов и левой грудной артерии у данной категории больных предпочтительна. Несмотря на это, имеется ряд публикаций, свидетельствующих, что забор левой внутренней грудной артерии является одной из частых причин нарушения функции легких после операции на сердце [14, 48–51].

Что касается типа анестезии и нейромышечной блокады, существуют противоречивые данные относительно риска развития респираторных осложнений при спинальной или эпидуральной анестезии по сравнению с общим наркозом. Крупнейший систематический обзор имеющейся литературы в настоящий момент [52] включил результаты 141 исследования с общей численностью пациентов 9 559. По их результатам сообщается о снижении риска респираторных осложнений у пациентов с нейроаксиальной анестезией, в отличие от пациентов с общим наркозом. У пациентов с нейроаксиальной анестезией отмечается снижение риска развития пневмонии на 39 % и угнетения дыхания на 59 %. Исходя из результатов комплексного исследования, выявили, что использование общей анестезии ассоциируется с более высоким риском развития клинически значимых респираторных осложнений по сравнению с эпидуральной или спинальной анестезией. К сожалению, большинство торакальных операций требуют проведения общей анестезии или ее комбинации с нейроаксиальной. Однако многие исследователи полагают, что нейроаксиальная анестезия не всегда возможна ввиду необходимости системной антикоагуляции.

По результатам одного исследования, более высокая частота развития респираторных осложнений выявлена у пациентов, получавших в качестве миорелаксанта панкуроний, долгодействующий препарат, в отличие от краткосрочного векурониума и атракуриума [23]. В проспективном исследовании, включавшем 691 пациента, частота развития респираторных осложнений у больных с резидуальной нейромышечной блокадой была в 3 раза выше по сравнению с пациентами без нее.

Подводя итог, следует сформулировать ряд положений, способствующих уменьшению риска развития респираторных осложнений при выполнении КШ:

- преимущественное проведение КШ без ИК;
- сокращение продолжительности ИК;
- применение микрохирургической техники при операциях КШ;
- применение оксигенаторов мембранного типа;
- быстрее экстубация и реализации «fast track»;
- возможное рассмотрение целесообразности проведения высокой грудной эпидуральной анальгезии для улучшения функции легких после КШ;
- применение перемежающего раздувания легких во время операции;
- предотвращение аспирации путем быстрого удаления оро- и назогастральных зондов;
- адекватная гемотранфузионная поддержка.

Ранний послеоперационный период. Реабилитация пациентов, перенесших КШ, должна осуществляться специалистами мультидисциплинарной бригады при стабилизации гемодинамики и жизненно важных параметров с учетом показаний и противопоказаний к назначению методов, используемых в ЛФК, физиотерапии, медицинской психологии, рефлексотерапии, сестринском деле. В состав мультидисциплинарной кардиологической бригады входят: реаниматолог, кардиолог, реабилитолог, физиотерапевт, врач ЛФК, рефлексотерапевт, диетолог, медицинский психолог и психотерапевт, а также медицинские сестры отделения реанимации, физиотерапии, по массажу, инструкторы ЛФК и палатные медицинские сестры [53–55].

В НИИ КПССЗ г. Кемерово в 2009 г. разработана методика ранней реабилитации (приоритетная справка Роспатента № 045544, регистрационный № 2009132434 от 27.08.09) и проведено исследование ее эффективности у пациентов с развившейся после кардиохирургических вмешательств полиорганной недостаточностью. Наряду со стандартным объемом интенсивной терапии с первых послеоперационных суток проводился оригинальный комплекс реабилитационных мероприятий, включающий кинезиологические упражнения – дозированную физическую (активную и пассивную) нагрузку на скелетную мускулатуру, массажные воздействия, вентиляционные активные и пассивные упражнения, пальцевое воздействие на биологически активные точки; периодическое высаживание пациентов в функциональные ортопедические кресла без прерывания базовой интенсивной терапии. Авторами была оценена эффективность дан-

ной программы по следующим критериям: время перевода пациента на вспомогательные режимы вентиляции, время перехода к самостоятельному дыханию через естественные дыхательные пути (часы), длительность восстановления полноценной двигательной активности, длительность пребывания в отделении реанимации для выживших пациентов (сутки). Данный комплекс имеет абсолютные противопоказания для активной кинезиореспираторной реабилитации при следующих состояниях: избыточных дренажных потерях (более 1 мл/кг/ч) и отрицательных результатах первичных тестовых воздействий на пассивную физическую нагрузку (нарастание цены дыхания, значимое увеличение дозровок вазопрессорной и инотропной поддержки, нарушения ритма, требующие медикаментозной коррекции). В этих случаях предусмотрена возможность пассивного реабилитационного комплекса с помощью электростимуляции скелетных мышц [56].

Согласно имеющимся публикациям [3, 5, 13, 23, 42–44, 47, 57], посвященным профилактике развития послеоперационных БЛО, а также реабилитации пациентов в раннем послеоперационном периоде, сформированы следующие рекомендации:

1. Ранняя экстубация (особенно если общее время ИК менее 100 минут).

2. После КШ может быть целесообразным проведение неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением в конце выхода для улучшения легочной механики и снижения необходимости в реинтубации (с использованием назальных катетеров (1–3 л/мин); лицевая маска (3–8 л/мин); кислородный шлем).

3. Устранение болевого синдрома без избыточного применения опиоидов.

4. Ранняя активизация больного в пределах кровати (в первые сутки послеоперационного периода), придание пациенту полуплежачего положения в постели, простые активные и пассивные движения конечностями, дыхательная гимнастика.

5. Контроль над секрецией мокроты (стимуляция кашля).

6. Проведение мероприятий для нормализации процесса дренирования мокроты (восстановление естественных механизмов улучшения мукоцилиарного транспорта и кашля, улучшение реологии мокроты и повышение активности слизистой оболочки дыхательных путей). С этой целью необходим ряд мероприятий:

- проведение адекватной инфузионной регидратации;
- пре кондиционирование газа (увлажнение, согревание, фильтрация);

- аэрозольная терапия – ингаляции с применением небулайзер-терапии (увлажнители: вода, слабые растворы NaCl и NaHCO₃; бронхолитические, муколитические средства и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) по показаниям);

- трахеальные инсталляции;

- увеличение коллатеральной вентиляции – ПДКВ, постоянное положительное давление (ППД);

- стимуляция движения мокроты (проведение вибрационного, перкуSSIONного, вакуумного массажа, осциллярная модификация дыхания);

- эвакуация мокроты (возможно применение постурального дренажа, стимуляции и имитации кашля, аспирации мокроты, санационной бронхоскопии (СБ). Применение СБ оправдано в случае обструкции дыхательных путей густым секретом. Рутинное применение СБ у пациентов на ИВЛ приводит к повторному коллапсу альвеол, ухудшению оксигенации).

7. Продолжение дооперационных мероприятий по тренировке дыхательных мышц (статических упражнений).

8. Удаление дренажей из плевральной полости и переднего средостения в сроки до 24 часов после операции только при условии полного прекращения кровотечения, под рентгенологическим контролем ширины тени средостения и наличия плеврального выпота.

9. Обработка послеоперационных швов раствором антисептика.

10. Применение грудных бандажей для ускорения консолидации грудины.

11. Контроль над нозокомиальной инфекцией.

12. Регулярное рентгенологическое исследование грудной клетки (в среднем 1 раз в 3 дня), что позволяет своевременно диагностировать различные нарушения легочной вентиляции (ателектазы, послеоперационный парез купола диафрагмы, гидроторакс).

13. Выполнение ранней плевральной пункции в случае обнаружения плеврального выпота, выходящего за пределы плеврального синуса более чем на одно ребро, т. к. это позволяет существенно ускорить процесс разрешения гиповентиляции базальных отделов легких.

Поздний послеоперационный период. В поздний послеоперационный период, а также на амбулаторном этапе реабилитации целесообразно расширение режима физической активности (при отсутствии противопоказаний), к проводимым статическим упражнениям добавляются динамические, проведение процедур закаливания путем аэротерапии, минеральных ванн, контрастных

ванн и душей, лечебной физкультуры в бассейне с формированием правильного стереотипа дыхания, морских купаний, дозированных физических тренировок. Могут присоединяться различные методы физиотерапевтического воздействия (диадинамотерапия, электростимуляция диафрагмы, применение дециметроволновой терапии, использование ультрафиолетового излучения и ультразвука и др.) – методики, направленные на укрепление мышечного каркаса, усиление процессов заживления послеоперационного рубца, консолидации грудины, предотвращение формирования плевральных спаек [3, 5, 13, 23, 42–44, 57].

В данном обзоре представлено мнение экспертов – ученых и практических врачей, занимающихся вопросами профилактики послеоперационных бронхолегочных осложнений. В настоящее время – время доказательной медицины, любые используемые алгоритмы ведения пациентов, в том числе на этапе подготовки к оперативному вмешательству, должны основываться на данных рандомизированных исследований. К сожалению, доказательная база по данной проблеме крайне ограничена. Существующие подходы основаны на небольших по объему наблюдения когортных исследованиях. Вместе с тем потребность в разработке эффективного и безопасного мультидисциплинарного подхода к предоперационной оценке риска и реабилитации пациентов после проведения КШ, в том числе и с позиции профилактики бронхолегочных осложнений, является крайне актуальной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Фуштей И. М., Лапкул З. В., Кацуба Ю. В.* Особенности ведения пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, в раннем и позднем послеоперационном периоде. *Лики Украины.* 2008; 9: 31–35.

Fushtej I. M., Lashkul Z. V., Kacuba Yu. V. Management of patients undergoing coronary artery bypass grafting, in the early and late postoperative period. *Liki Ukrainy.* 2008; 9: 31–35. [In Russ].

2. *Шафранская К. С., Зыков М. В., Быкова И. С., Калаева В. В., Евсеева М. В., Иванов С. В. и др.* Связь почечной дисфункции с госпитальными осложнениями у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. *Креативная кардиология.* 2013; 2: 5–14.

Shafranskaja K. S., Zykov M. V., Bykova I. S., Kalaeva V. V., Evseeva M. V., Ivanov S. V. et al. Communication of renal dysfunction with hospital complications in patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Kreativnaja kardiologija.* 2013; 2: 5–14. [In Russ].

3. *Кардиореабилитация.* Под ред. Г. П. Арутюнова. М.: МЕДпресс-информ; 2013.

Kardioreabilitacija. Pod red. G. P. Arutjunova. Moscow; 2013. [In Russ].

4. Тепляков А. Т., Мамчур С. Е., Вечерский Ю. Ю. Коронарное шунтирование. Оптимизация восстановительного лечения. Томск: Изд-во Том. ун-та; 2006.
5. Тепляков А. Т., Мамчур С. Е., Вечерский Ю. Ю. Коронарное шунтирование. Оптимизация восстановительного лечения. Томск; 2006. [In Russ].
6. Медресова А. Т., Лукашкин М. А., Голухова Е. З., Лобачева Г. В., Мерзляков В. Ю., Шумилов К. В. и др. Послеоперационные легочные осложнения у кардиохирургических пациентов. Креативная кардиология. 2010; 1: 5–16.
7. Medresova A. T., Lukashkin M. A., Goluhova E. Z., Lobacheva G. V., Merzljakov V. Yu., Shumilov K. V. et al. Postoperative pulmonary complications in patients undergoing cardiac surgery. Kreativnaja kardiologija. 2010; 1: 5–16. [In Russ].
8. Wu C. P., Camacho F. T., Wechsler A. S., Lahey S., Culiford A. T., Jordan D. et al. Risk score for predicting long term mortality after coronary artery bypass graft surgery. Circulation. 2012; 125 (20): 2423–2430.
9. Эфрос Л. А., Самородская И. В. Факторы, оказывающие влияние на отдаленную выживаемость после коронарного шунтирования. Сибирский медицинский журнал. 2013; 28 (2): 7–14.
10. Jefros L. A., Samorodskaja I. V. Factors influencing the long-term survival after coronary bypass surgery. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2013; 28 (2): 7–14. [In Russ].
11. Abu-Omar Y., Taggart D. P. The present status of off-pump coronary artery bypass grafting. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2009; 36: 312–321.
12. Бокерия Л. А. Современные тенденции развития сердечно-сосудистой хирургии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 1: 45–51.
13. Bokerija L. A. Modern trends in cardiovascular surgery. Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija. 2013; 1: 45–51. [In Russ].
14. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–25.
15. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (fourth revision). Sistemnye gipertenzii. 2010; 3: 3–25. [In Russ].
16. Ратова Л. Г., Зыков К. А., Долгушева Ю. А., Агапова О. Ю., Назаров Б. М., Чазова И. Е. Артериальная гипертензия и бронхообструктивная патология – особенности клинической картины. Системные гипертензии. 2012; 9 (1): 54–58.
17. Ratova L. G., Zykov K. A., Dolgusheva Yu. A., Agapova O. Yu., Nazarov B. M., Chazova I. E. Hypertension and broncho-obstructive pathology – clinical features. Sistemnye gipertenzii. 2012; 9 (1): 54–58. [In Russ].
18. Назаров Б. М., Агапова О. Ю., Долгушева Ю. А., Зыков К. А., Чазова И. Е. Эффективность и безопасность применения селективного β-блокатора бисопролола у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями. Атеросклероз и дислипидемии. 2014; 4: 38–45.
19. Nazarov B. M., Agapova O. Yu., Dolgusheva Yu. A., Zykov K. A., Chazova I. E. The efficacy and safety of selective β-blocker bisoprolol in patients with cardiovascular and broncho-obstructive diseases. Ateroskleroz i dislipidemii. 2014; 4: 38–45. [In Russ].
20. Дергачев А. В., Лаптева И. М., Спринджук М. В. Бронхолегочные осложнения после операции на сердце. Российский кардиологический журнал. 2007; 5 (67): 92–96.
21. Dergachev A. V., Lapteva I. M., Sprindzhuk M. V. Broncho-pulmonary complications after heart surgery. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2007; 5 (67): 92–96. [In Russ].
22. Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Мерзляков В. Ю., Шумков К. В., Медресова А. Т. Факторы риска и система прогнозирования развития послеоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов. Креативная кардиология. 2011; 2: 24–36.
23. Bokerija L. A., Goluhova E. Z., Merzljakov V. Yu., Shumkov K. V., Medresova A. T. Risk factors and forecasting system of postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery. Kreativnaja kardiologija. 2011; 2: 24–36. [In Russ].
24. Roques F., Nashef S. A., Michel P., Gauducheau E., de Vincentiis C., Baudet E. et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1999; 15 (6): 816–822.
25. Roques F., Michel P., Goldstone A. R., Nashef S. A. The logistic EuroSCORE. Eur. Heart J. 2003; 24 (9): 882–883.
26. Шкала оценки риска неблагоприятного исхода коронарного шунтирования EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation). Калькулятор шкалы EuroSCORE II. Режим доступа: <http://euroscore.org/calc.html>.
27. Shkala otsenki riska neblagopriyatnogo iskhoda koronar-nogo shuntirovaniya EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation). Kal'kulyator shkaly EuroSCORE II [Internet]. Available from: <http://euroscore.org/calc.html>. [In Russ].
28. Sode B. F., Dahl M., Nordestgaard B. G. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals. Eur. Heart J. 2011; 32 (19): 2365–2375.
29. Айсанов З. Р., Козлова Л. И., Калманова Е. Н., Чу-чалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: опыт применения формотерола. Пульмонология. 2006; 2: 68–71.
30. Ajsanov Z. R., Kozlova L. I., Kalmanova E. N., Chuchalin A. G. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease: experience with formoterol. Pul'monologija. 2006; 2: 68–71. [In Russ].
31. Меццержакова Н. Н. Особенности бронхолитической терапии у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2007; 1: 39–42.
32. Meshherjakova N. N. Features of bronchodilator therapy in patients with underlying cardiovascular disease. Atmosfera. Pul'monologija i allergologija. 2007; 1: 39–42. [In Russ].
33. Hulzebos E. H., Helder P. J., Favié N. J., De Bie R. A., Brutel de la Riviere A., Van Meeteren N. L. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. JAMA. 2006; 296 (15): 1851–1857.
34. Kroenke K., Lawrence V. A., Theroux J. F., Tuley M. R. Operative risk in patients with severe obstructive pulmonary disease. Arch. Intern. Med. 1992; 152 (5): 967–971.
35. Conte J. V., Baumgartner W. A., Dorman T., Owens S. G. The Johns Hopkins manual of cardiac surgical care. 2nd ed. Mosby; 2008.
36. Спринджук М. В., Адзерихо И. Э., Лаптева И. М., Дергачев А. В. Бронхолегочные осложнения в кардиохирургии. Новости хирургии. 2008; 16 (2): 149–157.

- Sprindzhuk M. V., Adzeriho I. Je., Lapleva I. M., Dergachev A. V.* Bronchopulmonary complications in cardiac surgery. *Novosti hirurgii*. 2008; 16 (2): 149–157. [In Russ].
25. *Weissman C.* Pulmonary complications after cardiac surgery. *Sem. Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004; 8 (3): 185–211.
26. *Smetana G. W.* Preoperative pulmonary evaluation. *N. Engl. J. Med*. 1999; 340: 937–944.
27. *Warner M. A., Diverie M. B., Tinker J. H.* Preoperative cessation of smoking and pulmonary complication in coronary artery bypass patients. *Anesthesiology*. 1984; 60 (4): 380–383.
28. *Алтарев С. С., Барбараш О. Л.* Результаты коронарного шунтирования у пациентов с различной массой тела. *Креативная кардиология*. 2014; 1: 5–15.
- Altarev S. S., Barbarash O. L.* The results of coronary artery bypass grafting in patients with different body mass. *Kreativnaja kardiologija*. 2014; 1: 5–15. [In Russ].
29. *Hillis L. D., Smith P. K., Anderson J. L., Bittl J. A., Bridges C. R., Byrne J. G. et al.* 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011; 58 (24): 123–210. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.009.
30. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.): пер. с англ. Под ред. А. С. Белявского. М.: Российское респираторное общество; 2012.
- Global'naja strategija diagnostiki, lechenija i profilaktiki hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih (peresmotr 2011 g.): per. s angl. Pod red. A. S. Beljavskogo.* Moscow; 2012. [In Russ].
31. *Wilcox P., Baile E. M., Hards J., Muller N. L., Dunn L., Pardy R. L. et al.* Phrenic nerve function and its relationship to atelectasis after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 1988; 93 (4): 693–698.
32. *Ortiz L. D., Schaan C. W., Leguisamo C. P., Tremarin K., Mattos W. L., Kalil R. A. et al.* Incidence of pulmonary complications in myocardial revascularization. *Arq. Bras. Cardiol*. 2010; 95 (4): 441–446.
33. American College of Physicians: Preoperative pulmonary function testing. *Ann. Intern. Med*. 1990; 112: 793.
34. *Ширвинская Э. К., Андреев Ю. И., Блужас Й. П., Ралене Л. П., Сюдикас А. А.* Изменения функции легких в ранний послеоперационный период. *Терапевтический архив*. 2006; 3: 44–51.
- Shirvinskaja Je. K., Andrejajtene Ju. I., Bluzhas J. P., Ralene L. P., Sjudikas A. A.* Changes in lung function in the early postoperative period. *Terapevticheskij arhiv*. 2006; 3: 44–51. [In Russ].
35. *Баздырев Е. Д., Байракова Ю. В., Казачек Я. В., Безденежных Н. А., Поликутина О. М., Слепынина Ю. С. и др.* Патология респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012; 112 (5): 46–50.
- Bazdyrev E. D., Bajrakova Ju. V., Kazachek Ja. V., Bezdenezhnyh N. A., Polikutina O. M., Slepynina Ju. S. et al.* Pathology of the respiratory system in patients with coronary heart disease. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2012; 112 (5): 46–50. [In Russ].
36. *Epstein S. K., Faling J., Daly B. D., Celli B. R.* Predicting complications after pulmonary resection. Preoperative exercise testing vs a multifactorial cardiopulmonary risk index. *Chest*. 1993; 104: 694–700.
37. *Lawrence V. A., Dhanda R., Hilsenbeck S. G., Page C. P.* Risk of pulmonary complications after elective abdominal surgery. *Chest*. 1996; 110: 744–750.
38. *Brooks-Brunn J. A.* Predictors of postoperative complication following abdominal surgery. *Chest*. 1997; 111: 564–571.
39. *Arozullah A. M., Daley J., Henderson W. G., Khuri S. F.* Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. *Ann. Surg*. 2000; 232: 242–253.
40. *Arozullah A. M., Khuri S. F., Henderson W. G., Daley J.* Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann. Intern. Med*. 2001; 135 (10): 847–857.
41. *Зильбер Э. К., Богданец А. И.* Послеоперационная дыхательная недостаточность: респираторный индекс риска, ранняя диагностика и реабилитация. *Вестник интенсивной терапии*. 2006; 1: 24–30.
- Zil'ber Je. K., Bogdanec A. I.* Postoperative respiratory failure: respiratory risk index, early diagnosis and rehabilitation. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2006; 1: 24–30. [In Russ].
42. *Малявин А. Г., Епифанов В. А., Глазкова И. И.* Реабилитация при заболеваниях органов дыхания. М.: GEOTAR-Media; 2010.
- Maljavin A. G., Epifanov V. A., Glazkova I. I.* Reabilitacija pri zabolevanijah organov dyhanija. M.: GEOTAR-Media; 2010. [In Russ].
43. *Мещерякова Н. Н., Черняк А. В.* Влияние методов высокочастотной осцилляции грудной клетки на функциональное состояние легких у больных с легочной патологией. *Пульмонология*. 2011; 5: 57–60.
- Meshherjakova N. N., Chernjak A. V.* Effect of high-frequency oscillation of the chest on the functional state of the lungs in patients with pulmonary diseases. *Pul'monologija*. 2011; 5: 57–60. [In Russ].
44. *Власова Э. Е., Комлев А. Е., Васильев В. П., Ширяев А. А., Лепилин М. Г., Акчурин Р. С.* Ускоренная госпитальная реабилитация после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением. *Кардиологический вестник*. 2009; 1: 33–39.
- Vlasova Je. E., Komlev A. E., Vasil'ev V. P., Shirjaev A. A., Lepilin M. G., Akchurin R. S.* Express-hospital rehabilitation after coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Kardiologicheskij vestnik*. 2009; 1: 33–39. [In Russ].
45. *Massoudy P., Zahler S., Besker B. F., Braun S. L., Barankay A., Meisner H.* Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest*. 2001; 119 (1): 31–36.
46. *Roth-Isigkeit A., Hasselbach L., Ocklitz E., Brückner S., Ros A., Gehring H. et al.* Inter-individual differences in cytokine release in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin. Exp. Immunol*. 2001; 125 (1): 80–88.
47. *Власова Э. Е., Комлев А. Е., Васильев В. П., Ширяев А. А., Лепилин М. Г., Акчурин Р. С.* Опыт ранней реабилитации больных после коронарного шунтирования. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2010; 16 (1): 21–35.
- Vlasova Je. E., Komlev A. E., Vasil'ev V. P., Shirjaev A. A., Lepilin M. G., Akchurin R. S.* Experience in the early rehabilitation of patients after coronary bypass surgery. *Angiologija i sosudistaja hirurgija*. 2010; 16 (1): 21–35. [In Russ].
48. *Kollef M. H.* Chronic pleural effusion following coronary artery revascularization with the internal mammary artery. *Chest*. 1990; 97: 750–751.

49. Kollef M. H., Peller T., Knodel A., Gradun W. H. Delayed pleuropulmonary complications following coronary artery revascularization with the internal mammary artery. *Chest*. 1988; 94: 68–71.

50. Shapira N., Zabatino S. M., Ahmed S., Murphy D. M., Sullivan D., Lemole G. M. Determinants of pulmonary function in patients undergoing coronary bypass operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1990; 50 (2): 268–273.

51. Weiss Y. G., Merin G., Koganov E., Ribo A., Oppenheim-Eden A., Medalion B. et al. Postcardiopulmonary bypass hypoxemia: a prospective study on incidence, risk factors, and clinical significance. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2000; 14 (5): 506–513.

52. Rodgers A., Walker N., Schug S., McKee A., Kehlet H., van Zundert A. et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: Results from overview of randomized trials. *BMJ*. 2000; 321: 1493.

53. Куимов А. Д., Москаленко И. В. Кардиореабилитация: новый взгляд на старые проблемы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; 1: 5–11.

Kuimov A. D., Moskalenko I. V. Cardiorehabilitation: A new look at old problems. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2014; 1: 5–11. [In Russ].

54. О порядке организации медицинской реабилитации: приказ Министерства здравоохранения РФ № 1705н от 29.12.2012. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_143130/?frame=13.

О порядке организации медицинской реабилитации: приказ Министерства здравоохранения РФ № 1705н от 29.12.2012 [In-

ternet]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_143130/?frame=13. [In Russ].

55. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями: приказ Министерства здравоохранения РФ № 918н от 15.11.2012. Режим доступа: <http://www.rg.ru/2013/04/25/serdechniki-dok.html>.

Ob utverzhdenii porjadka okazaniya medicinskoj pomoshhi bol'nym s serdechno-sosudistymi zabolevanijami: prikaz Ministerstva zdravooohranenija RF № 918n ot 15.11.2012 [Internet]. Available from: <http://www.rg.ru/2013/04/25/serdechniki-dok.html>. [In Russ].

56. Барбараши Л. С., Григорьев Е. В., Плотников Г. П., Сумин А. Н., Шукевич Д. Л., Херасков В. Ю. Респираторно-кинезиологическая реабилитация после кардиохирургических вмешательств: методические рекомендации. Кемерово; 2011.

Barbarash L. S., Grigor'ev E. V., Plotnikov G. P., Sumin A. N., Shukevich D. L., Heraskov V. Yu. Respiratorno-kineziologicheskaja reabilitacija posle kardiohirurgicheskikh vmeshatel'stv: metodicheskie rekomendacii. Kemerovo; 2011. [In Russ].

57. Авдеев С. Н., Чикина С. Ю. Жилет Vest-метод высокочастотной осцилляции грудной стенки в лечении бронхолегочных заболеваний (обзор литературы). *Научное обозрение респираторной медицины*. 2013; 1: 13–18.

Avdeev S. N., Chikina S. Yu. Vest Vest-method of high-frequency chest wall oscillation in the treatment of bronchopulmonary diseases (review). *Nauchnoe obozrenie respiratornoj mediciny*. 2013; 1: 13–18. [In Russ].

Статья поступила 10.11.2015

Для корреспонденции:

Баздырев Евгений Дмитриевич

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-33-67

E-mail: bazded@kemcardio.ru

For correspondence:

Bazdyrev Evgeniy

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-33-67

E-mail: bazded@kemcardio.ru

УДК 613.84+616.1

КУРЕНИЕ И ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Н. А. БАРБАРАШ, Д. Ю. КУВШИНОВ

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия*

В обзоре проанализированы данные литературы 2010–2015 гг., отражающие распространенность курения, механизмы его влияния на мозг, сердце, кровеносные сосуды, кровь и эффекты лечения с учетом возрастных, гендерных, генетических аспектов и длительности курения. Отмечены результаты прекращения курения, их биоритмологические особенности.

Ключевые слова: курение, сердце, сосуды, возраст, биоритмы.

SMOKING AND CARDIO-VASCULAR RISK FACTORS

N. A. BARBARASH, D. YU. KUVSHINOV

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Kemerovo State Medical Academy Ministries of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia

In this review the literature data of 2010–2015 years were analysed for smoking prevalence and its influence on brain, heart, blood vessels, blood and treatment effects with taking into account of age, gender, genetic factors, duration of smoking. The results of smoking stopping and its biorhythmic aspects were presented too.

Key words: smoking, heart, vessels, age, biorhythms.

*Если вы не избавитесь от вредных привычек,
то вредные привычки избавятся от вас.*

Народная мудрость

Вместо падения числа сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие годы можно ожидать его рост, что связано со старением населения [2]. Курение – причина смерти десятой части населения планеты; к 2030 г. эти потери могут составить 10 млн человек в год [4]. Среди факторов риска на первом месте – курение населения [2–5, 29]. По результатам анализа российской популяции (исследования ЭССЕ–РФ) в нашей стране курят 18 305 человек, 40 % мужчин и 12,8 % женщин [7]. Проанализировав этот опасный показатель, академик Р. Г. Оганов и Г. В. Масленникова [5] обращаются к российским специалистам с лозунгом: «Медики – инициаторы, анализаторы и катализаторы популяционной стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, должны влиять на большую часть населения – не только на больных и имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и на здоровых».

Табак содержит около 400 токсических веществ, на сердечно-сосудистую систему влияют никотин и его метаболиты, СО, тиоцианат; особенно опасны никотин и СО [19], необратимо по-

вреждающие миокард и эндотелиальные клетки, что приводит к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и кардиомиопатии.

Среди жителей Китая в возрасте менее 45 лет курение является независимым фактором риска первого инфаркта миокарда [12]. У курящих больных после чрескожных коронарных вмешательств чаще проводится реваскуляризация целевого сосуда [16], снижены лечебные эффекты бета-блокаторов [4].

В Южной и Юго-Восточной Азии, Африке, Северной Европе часто используется бездымный, жевательный табак. В проспективном европейском исследовании [27] показано, что это повышает риск смерти от ИБС на 13 %, острых коронарных событий – на 123 %. У обычных курильщиков этот риск повышен на 189 %, а при сочетании с жеванием табака – на 309 %. Бездымный табак приводит к гипертонии, метаболическому синдрому, ускорению развития атеротромбозов.

В последние годы получили распространение электронные сигареты (е-сигареты). Они также приводят к ингаляции никотина, ультрачастиц и летучих органических веществ, но в меньшей степени, чем обычное и бездымное курение. Это создает риск повышения сопротивления дыха-

тельных путей, числа аритмий сердца и гипертонии [13].

Курение изменяет нервную – симпатическую – регуляцию сердца, снижая вариабельность его ритма (BPC) [17]. Вариабельность и турбулентность ритма сердца (TRC) – независимые и мощные предикторы смертности у особых групп кардиологических больных. Появление TRC при 24-часовом холтеровском мониторинге у курящих бывает чаще, и это коррелирует с числом ежедневно выкуриваемых сигарет.

В Японии [15] недавно выяснили, что курение – независимый предиктор повышения индекса коронарного микроциркуляторного сокращения (ИМС). С помощью коронарной ангиографии этот индекс оценили в покое и при гиперемии, вызываемой введением аденозиндифосфорной кислоты (АДФ). И в покое, и при гиперемии ИМС был больше у курящих: при введении АДФ он достигал у них величин 24,2, а у некурящих – 18,5.

В Мексике [21] у 60 пациентов после 21 года курения оценивали пиковую систолическую скорость в верхней брыжеечной артерии с помощью пульсового доплер-исследования. Выявлено ее значительное повышение, что может свидетельствовать о снижении просвета сосуда.

У 32 студентов 20±1 лет недавно [26] оценили ряд параметров системы кровообращения, в том числе эндотелийзависимую вазодилатацию. Выяснилось, что выкуривание хотя бы одной сигареты ухудшает функцию сосудистого эндотелия, что может стать фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Несколько лет тому назад [24] был проведен метаанализ 89 проспективных когортных исследований, участниками которых были жители Китая, Сингапура и США. Оценивалось влияние курения на риск сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с диабетом II типа. У тех, кто курил, мультивариационный относительный риск (RR) общей смертности был равен 1,55, сердечно-сосудистой смертности – 1,49, болезни периферических артерий – 2,15, сердечной недостаточности – 1,43. У тех, кто прекратил курение, риск был меньше: 1,19 – для общей смертности, 1,15 – для сердечно-сосудистой смертности и только 1,04 – для инсульта.

Параметры коагуляции и фибринолиза являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и могут меняться под влиянием курения. В исследовании, проведенном в Германии [23], эти параметры сравнивали у 777 активных курильщиков и 1 178 некурящих в течение 10 лет. Оценивали ингибитор активатора плазминогена (РАУ-1),

антиген тканевого активатора плазминогена (t-РА) и D-димер. У курящих обнаружены изменения фибринолитической системы, более выраженные у лиц мужского пола. Установлена значительная предикторная роль этих показателей в отношении смертности курящих, что делает необходимым их включение в оценку сердечно-сосудистого риска.

Существуют и определенные возрастные особенности риска курения. Он особенно высок, когда курение начинается в возрасте 15 или менее лет, за счет ускорения развития атеросклероза [1]. В недавнем международном исследовании, проведенном в Корее, Бельгии, Нидерландах и США [11], показано, что у курящих младше 65 лет чаще развивается коронарная вазоконстрикция со значительным стенозом, у курящих старше 65 лет выявляется больше нестабильных склеротических бляшек, в 4,7 % бляшек обнаружены разрывы, у некурящих – в 1,8 % бляшек.

В подобном исследовании, проведенном в США, Израиле и Корее [10], показано, что в возрасте 65 лет и более курение также повышает нестабильность склеротических бляшек с увеличением некротического стержня, его фиброатером с тонкой капсулой, ускоряет ремоделирование и разрывы бляшек.

В отличие от мужчин, для которых особенно неблагоприятно выкуривание 15 сигарет в день, у женщин это наблюдается при выкуривании только 1–4 сигарет. В России регулярно курящих женщин в последние годы стало значительно больше, чем в конце XX столетия [8].

Давно вызывает тревогу пассивное курение, роль которого в снижении здоровья населения, в частности детей и подростков, отражена в нашем недавнем обзоре [3]. В 31 стране трех континентов 88 % людей курят дома и около 80 % – в обществе детей. В волосах таких детей содержится вдвое больше никотина, чем в некурящих семьях [22, 32]. В 2004 году пассивным курением были охвачены в разных странах до 40 % детей, 35 % женщин и 33 % мужчин, что стало причиной 379 тысяч смертей от ИБС.

В 2015 году [25] появились данные о том, что у пассивных курильщиков относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний такой же, как у активных курильщиков, несмотря на значительно меньшие дозы ингаляции сигаретного дыма. При пассивном курении повышается воспаление сосудистого эндотелия, снижается активность NO-синтазы в такой же степени, как у активных курильщиков, что свидетельствует о прямом токсическом влиянии пассивного курения на сосуды.

Недавно опубликованы результаты исследований, проведенных в США [9], Канаде, Праге и Греции [28], о генетических аспектах курения и связи с ними такого явления, как ишемический инсульт.

Расставание с курением может давать разнообразные эффекты в зависимости от интенсивности курения. Так, в Швеции при обследовании 1 481 пациента с оценкой ВРС установили, что у слабых курильщиков (с относительно небольшим числом выкуриваемых сигарет) полное восстановление ВРС развивается через 15 лет после прекращения курения, а при более интенсивном курении – через 15–25 лет.

Успехи борьбы с курением в разных странах и России мы отразили в обзоре [3]. Считаем особенно важной такую работу среди молодежи, в частности среди будущих врачей. Этому была посвящена диссертационная работа на кафедре нормальной физиологии врача-хирурга А. Перминова [6]. Разработан биоритмологический подход к борьбе с курением. При обследовании студентов 2-го курса оказалось, что в течение индивидуального года (ИГ), длящегося у каждого человека от одного дня рождения до следующего, есть периоды, когда значительно меняется потребность в курении. Она снижается у юношей в период с 4-го до 6-го месяца после дня рождения, когда у человека максимальны здоровье и работоспособность. Проведение обучающих и мотивирующих воздействий более успешно именно в этот период ИГ, когда половина курящих юношей расстаются с курением.

Таким образом, публикации последних шести лет, посвященные роли курения в формировании факторов риска сердечно-сосудистой патологии, отражают громадную значимость этой проблемы для здоровья населения, очень важным на сегодняшний день является развитие и реализация подходов к снижению курения жителей планеты для повышения сердечно-сосудистого здоровья, качества и успехов в жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. Под ред. А. Д. Кэмма, Т. Ф. Люшера, П. В. Сердиуса. М.: GEOTAP-Медиа; 2011.
2. Bolezni serdtsa i sosudov. Rukovodstvo Evropeyskogo obshchestva kardiologov. Pod red. A. D. Kemma, T. F. Lyushera, P. V. Serdiusa. Moscow; 2011. [In Russ].
3. Болезни сердца по Браунвальду. Том 1. Руководство по сердечно-сосудистой медицине. Под ред. П. Либби, Р. О. Боноу, Д. Л. Манна, Д. П. Зайпа. М.: Рид Этсвер; 2010.
4. Bolezni serdtsa po Braunval'du. Tom 1. Rukovodstvo po serdechno-sosudistoy meditsine. pod red. P. Libbi, R. O. Bonou, D. L. Manna, D. P. Zaypa. Moscow, 2010. [In Russ].
5. Барбараш Н. А., Барбараш О. Л., Завырылина И. Н. Курение и сердечно-сосудистая система. Кардиосоматика. 2013; 1: 44–47.
6. Barbarash N. A., Barbarash O. L., Zavyrylina I. N. Kurenje i serdechno-sosudistaya sistema. Kardiosomatika. 2013; 1: 44–47. [In Russ].
7. Леонова М. В. Влияние курения на эффективность кардиоваскулярных препаратов. Consilium Medicum (Кардиология). 2013; 1: 27.
8. Leonova M. V. Vliyanie kureniya na effektivnost' kardiovaskulyarnykh preparatov. Consilium Medicum (Kardiologiya). 2013; 1: 27. [In Russ].
9. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Достижения и неудачи в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (1): 4–7.
10. Oganov R. G., Maslennikova G. Ya. Dostizheniya i neudachi v profilaktike serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2014; 13 (1): 4–7. [In Russ].
11. Перминов А. А., Кувшинов Д. Ю., Барбараш Н. А. Индивидуальный год и курение юношей. Germany, Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2011.
12. Perminov A. A., Kuvshinov D. Yu., Barbarash N. A. Individual'nyy god i kurenje yunoshey. Germany, Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2011. [In Russ].
13. Баланова Ю. А., Концевая А. В., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина. 2014; 5: 42–52.
14. Balanova Yu. A., Kontsevaya A. V., Shal'nova S. A., Deev A. D., Artamonova G. V., Gatagonova T. M. Rasprostranennost' povedencheskikh faktorov riska serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v rossiyskoy populyatsii po rezul'tatam issledovaniya ESSE-RF. Profilakticheskaya meditsina. 2014; 5: 42–52. [In Russ].
15. Цыганкова О. В., Николаев К. Ю., Федорова Е. Л., Бондарева З. Г., Рагино Ю. И., Платонов Д. Ю. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Взгляд на женщину. Атеросклероз. 2014; 10 (1): 44–55.
16. Tsygankova O. V., Nikolaev K. Yu., Fedorova E. L., Bondareva Z. G., Ragino Yu. I., Platonov D. Yu. Faktory riska serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. Vzgl'yad na zhenshchinu. Ateroskleroz. 2014; 10 (1): 44–55. [In Russ].
17. Jensen K. P., DeVito E. E., Herman A. I., Valentine G. W., Gelernter J., Sofuoglu M. A CHRNA5 smoking risk variant decreases the aversive effects of nicotine in humans. Neuropsychopharmacology. 2015; 40: 2813–2821. DOI: 10.1038/npp.2015.131.
18. Kang S. J., Mintz G. S., Witzendichler B., Metzger D. C., Rinaldi M. J., Duffy P. L. Age-related effects of smoking on culprit lesion plaque vulnerability as assessed by grayscale and virtual histology-intravascular ultrasound. Coron. Artery Dis. 2015; 26 (6): 476–483.
19. Kang S. J., Mintz G. S., Weisz G., Mehran R., Rabban L. E., Verheye S. Age-related effects of smoking on coronary artery disease assessed by gray scale and virtual histology intravascular ultrasound. Am. J. Cardiol. 2015; 115 (8): 1056–1062. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.535.
20. Du H., Dong C. Y., Lin Q. Y. Risk factors of acute myocardial infarction in middle-aged and adolescent people

(<45 years) in Yantai. BMC Cardiovasc. Disord. 2015; 15 (1): 106.

13. Lippi G., Favaloro E. J., Meschi T., Mattiuzzi C., Borghi L., Cervellin G. E-cigarettes and cardiovascular risk: beyond science and mysticism. Semin. Thromb. Hemost. 2014; 40 (1): 60–65.

14. Chomistek A. K., Chiuve S. E., Eliassen A. H. et al. Healthy lifestyle in the primordial prevention of cardiovascular disease among young women. J. Am. Coll. Cardiol. 2015; 65 (1): 43–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.024.

15. Miyazaki T., Ashikaga T., Ohigashi H., Komura M., Kobayashi K., Isobe M. Impact of smoking on coronary microcirculatory resistance in patients with coronary artery disease. Int. Heart J. 2015; 56 (1): 29–36. DOI: 10.1536/ihj.14-189.

16. Lee M. H., Park J. J., Yoon C. H., Cha M. J., Park S. D., Oh I. Y. et al. Impact of smoking status on clinical outcomes after successful chronic total occlusion intervention: Korean national registry of CTO intervention. Catheter Cardiovasc. Interv. 2015; Sep. 2. DOI: 10.1002/ccd.26167. [Epub ahead of print].

17. Cagirci G., Cay S., Karakurt O., Eryasar N., Kaya V., Canga A. et al. Influence of heavy cigarette smoking on heart rate variability and heart rate turbulence parameters. Ann. Noninvasive Electrocardiol. 2009; 14 (4): 327–332.

18. Koh H. K., Sebelius K. G. Ending the tobacco epidemic. JAMA. 2012; 309: 2087.

19. Leone A. Toxics of tobacco smoke and cardiovascular system: From functional to cellular damage. Curr. Pharm. Des. 2015; 21 (30): 4370–4379.

20. Girard D., Delgado-Eckert E., Schaffner E. et al. Long-term smoking cessation and heart rate dynamics in an aging healthy cohort: Is it possible to fully recover? Environ Res. 2015; 143 (Pt. A): 39–48.

21. Muraira-Cárdenas L. C., Gutiérrez-Dolores M. Effects of chronic smoking on the superior mesenteric artery (SMA). Gac. Med. Mex. 2015; 151 (3): 294–298.

22. Hamer M., Stamatakis E., Kivimäki M. et al. Objectively measured secondhand smoke exposure and risk of cardiovascular disease: what is the mediating role of inflammatory and hemostatic factors? J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 56 (1): 18–23. DOI:10.1016/j.jacc.2010.03.032.

23. Delgado G. E., Siekmeier R., Kramer B. K., Marz W., Kleber M. E. Plasma fibrinolysis parameters in smokers and non-smokers of the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. Adv. Exp. Med. Biol. 2015; 858: 69–77.

24. Pan A., Wang Y., Talaei M., Hu F. B. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes: a meta-analysis and systematic review. Circulation. 2015; 132 (19): 1795–804. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.01792.

25. Adams T., Wan E., Wei Y., Wahab R., Castagna F., Wang G. et al. Secondhand smoking is associated with vascular inflammation. Chest. 2015; 148 (1): 112–119. DOI: 10.1378/chest.14-2045.

26. Miyata S., Noda A., Ito Y., Iizuka R., Shimokata K. Smoking acutely impaired endothelial function in healthy college students. ActaCardiol. 2015; 70 (3): 282–285. DOI: 10.2143/AC.70.3.3080632.

27. Gupta R., Gupta N., Khedar R. S. Smokeless tobacco and cardiovascular disease in low and middle income countries. Indian Heart J. 2013; 65 (4): 369–377.

28. Kraljčevićová A., Wohlfahrt P., Mayer O., Vaněk J., Hajkova J., Hlinovsky D. Tobacco smoking strongly modifies the association of prothrombin G20210A with undetermined stroke: consecutive survivors and population-based controls. Atherosclerosis. 2015; 240 (2): 446–452. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.010.

29. Uoyd-Jones D. M. Cardiovascular health and protection against CVD. More than the sum of the parts? Circulation. 2014; 30: 1671–1673.

30. Kaufmann R. B., Babb S., O'Halloran A., Asman K., Bishop E., Tynan M. et al. Vital signs: nonsmokers exposure to secondhand smoke – United states 1998–2008. JAMA. 2010; 304: 1892–1894.

31. Oberg M., Jaakkola M. S., Woodward A., Peruga A., Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. Lancet. 2011; 377: 139–146. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61388-8.

32. Wipfli H. L., Samet J. M. Second-hand smoke's worldwide disease toll. Lancet. 2011; 377: 101–102.

Статья поступила 30.11.2015

Для корреспонденции:
Барбараш Нина Алексеевна
Адрес: 650029, г. Кемерово,
ул. Ворошилова, д. 22А
Тел. 8 (3842) 73-29-84
E-mail: olb61@mail.ru

For correspondence:
Barbarash Nina
Address: 22A, Voroshilova st., Kemerovo,
650029, Russian Federation
Tel. +7 (3842) 73-29-84
E-mail: olb61@mail.ru

УДК 616.127-005.8

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА В АНАМНЕЗЕ И ПРЕДЫНФАРКТНОГО СОСТОЯНИЯ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДОГОСПИТАЛЬНОГО ЭТАПА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

С. А. ОКРУГИН, А. А. ГАРГАНЕЕВА, Е. А. КУЖЕЛЕВА, К. Н. БОРЕЛЬ

*Отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии
сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии, Томск, Россия*

Цель. Сравнить продолжительность догоспитального этапа (ДЭ) острого инфаркта миокарда (ОИМ) у больных с инфарктом в анамнезе и без такового, а также с предынфарктным состоянием (ПС) и без ПС, в динамике за шесть лет.

Материалы и методы. В основу исследования положены данные информационно-аналитической базы данных эпидемиологической популяционной программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» за 2008 и 2013 гг. Проанализировано 627 случаев заболевания ОИМ в Томске в 2008-м и 840 – в 2013 г. Число лиц с ОИМ в анамнезе в первый и во второй анализируемый период исследования составило 170 (27,1 %) и 223 (27,7 %), с ПС в анамнезе – 382 (60,9 %) и 448 (53,3 %) больных соответственно.

Результаты. В первый и во второй годы исследования существенных различий в продолжительности ДЭ, как в целом так и в отдельных периодах, его составляющих, среди больных с ОИМ и без ОИМ в анамнезе выявлено не было. Общая продолжительность ДЭ у больных с ПС оказалась значительно большей, чем у лиц без ПС. Это отмечено как в отношении всего ДЭ, так и в отношении периодов, его составляющих, за исключением врачебной задержки (осмотр – госпитализация), где различия были незначительными.

Заключение. Проведенное исследование показало, что перенесенный в прошлом ОИМ не оказывает существенного влияния на продолжительность ДЭ индексного ОИМ и своевременность обращения больных за медицинской помощью. Были подтверждены имеющиеся в литературе данные о том, что наличие ПС способствует большей продолжительности ДЭ ОИМ, поскольку больные, привыкая к своим болевым ощущениям, тратят больше времени на принятие решения обратиться за медицинской помощью.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, догоспитальный этап.

EFFECTS OF MYOCARDIAL INFARCTION IN PAST HISTORY AND PREINFARCTION SYNDROME ON DURATION OF PREHOSPITAL STAGE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

S. A. OKRUGIN, A. A. GARGANEEVA, E. A. KUZHELEVA, K. N. BOREL

*Department of General Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases,
Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russia*

Purpose. To compare duration of the prehospital stage of acute myocardial infarction (AMI) in patients with and without myocardial infarction in past medical history and with and without preinfarction syndrome over six years.

Materials and methods. The study was based on 2008 and 2013 data from the information analysis database of the population-based epidemiology program of the World Health Organization "Register of Acute Myocardial Infarction". A total of 627 and 840 cases of AMI were analyzed in Tomsk in 2008 and 2013, respectively. The rates of individuals with AMI in past medical history were 170 (27.1 %) in 2008 and 223 (27.7 %) in 2013; the rates of patients with preinfarction syndrome were 382 (60.9 %) in 2008 and 448 (53.3 %) in 2013.

Results. Among patients with and without AMI in past medical history, no significant differences were found in duration of prehospital stages between 2008 and 2015 both for the entire periods and for the temporal components of prehospital stage. Total duration of prehospital stage was longer in patients with preinfarction syndrome compared with those without it. It was true both for the entire prehospital stage duration and for the particular periods except the period of medical delay (physical examination and hospital admission) when the differences were insignificant.

Conclusion. This study showed that AMI in past medical history significantly affected neither prehospital stage duration of index AMI nor promptness of seeking medical help by patients. Our results confirmed literature data suggesting that the presence of preinfarction syndrome contributes to the longer duration of the prehospital stage of AMI because patients get used to their pain and spend more time on making decision to seek medical assistance.

Key words: myocardial infarction, prehospital stage.

Введение

Считается, что фактор времени существенно влияет на результат лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ). Это положение не изменилось

даже после внедрения в практику реперфузии миокарда на догоспитальном этапе (ДЭ). Более того, было высказано мнение, что при проведении реперфузии определяющим фактором является

именно время, а не способ и место ее проведения [1–3]. Подобная ситуация объясняется не только самым большим числом смертей от ОИМ, регистрируемых в первые 1–2 часа от момента появления симптомов заболевания, но и значительным повышением риска госпитальной летальности среди больных, обратившихся за медицинской помощью позже двух часов, а также самым плохим прогнозом у пациентов, получавших лечение на поздних сроках заболевания [4–7]. Среди причин поздней госпитализации больных с ОИМ существуют факторы, связанные с организацией работы системы медицинской помощи, но основной причиной считается несвоевременное обращение к врачу [8]. Существует мнение, что исход заболевания напрямую зависит от времени обращения пациента за помощью [7]. В многочисленных исследованиях среди причин позднего обращения больных с ОИМ за медицинской помощью указываются как объективные, так и субъективные факторы: пол и возраст пациентов, степень их информированности о характере, течении и прогнозе заболевания, наличие или отсутствие сопутствующей патологии и продромальной симптоматики, семейные обстоятельства и т. д. [9–12]. Результаты отдельных исследований не позволяют объективно оценить степень влияния того или иного фактора на своевременность обращения больных с ОИМ за помощью [11]. Возможно, это связано с используемыми методиками исследования или селективностью анализируемого контингента, поэтому, по нашему мнению, особый интерес могли бы вызвать аналогичные работы, выполненные на популяционном уровне. Все вышесказанное и обусловило актуальность настоящего исследования, цель которого заключалась в оценке возможного влияния перенесенного ранее инфаркта миокарда, а также наличия предынфарктного состояния (ПС), на продолжительность ДЭ ОИМ и периодов, его составляющих, проведенного в Томске, в динамике за шесть лет.

Материалы и методы

В основу исследования положены данные информационно-аналитической базы данных эпидемиологической популяционной программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» за 2008 и 2013 гг. [13]. Под ДЭ подразумевался интервал времени от момента появления первых симптомов заболевания до поступления больного в стационар. Весь ДЭ был разделен на три временных периода: первый – от момента развития ОИМ до обращения больного за медицинской помощью, второй – от обращения за медицинской помощью

до первого врачебного осмотра и третий – от осмотра до госпитализации. Следовательно, первый период характеризовал состояние медицинской грамотности населения, второй – уровень организации медицинской помощи и третий – степень квалификации врачей первичного звена, в основном врачей скорой медицинской помощи (СМП), их умение своевременно поставить правильный диагноз и принять решение об экстренной госпитализации больного. Под ПС подразумевался продромальный период, характеризующийся обострением коронарной недостаточности, длительностью не более 28 дней, который предшествовал развитию ОИМ, а по своему течению отличался от обычного течения ИБС [14]. В ходе исследования было проанализировано 627 случаев заболевания ОИМ в 2008-м и 840 – в 2013 г. независимо от клинической картины заболевания и места обращения за помощью. Число лиц с ОИМ в анамнезе в первый и во второй анализируемый год исследования составило 170 (27,1 %) и 223 (27,7 %) человека соответственно. При сравнении из этих групп больных были исключены пациенты с ПС. Больных с ПС было зарегистрировано в 2008 и 2013 гг. соответственно 382 (60,9 %) и 448 (53,3 %). В подавляющем большинстве случаев ПС проявлялось в виде различных клинических вариантов нестабильной (прогрессирующей) стенокардии. При проведении исследования из данной когорты больных были исключены лица, перенесшие ранее ОИМ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Для каждого показателя, измеряемого в количественной шкале, осуществлялась проверка на нормальность, в случае нормального закона распределения определялось среднее значение и среднее квадратичное отклонение. Описание количественных признаков, распределение которых не соответствовало нормальному закону, приводится в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me (Q_{25}; Q_{75})$). Сравнение двух независимых выборок осуществлялось при помощи критерия Манна – Уитни. Для оценки значимости различий качественных признаков применялся непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2) для парных значений, а также критерий Фишера для особо малых величин. Различие считалось статистически значимым при $p \leq 0,05$.

Результаты

В первый год исследования существенных различий в продолжительности ДЭ как в целом, так и в отдельных периодах, его составляющих, среди

больных с ОИМ и без ОИМ в анамнезе выявлено не было (табл. 1).

Через шесть лет положение не изменилось. На ситуацию не повлиял даже тот факт, что больные с ОИМ в анамнезе стали быстрее обращаться за медицинской помощью. При этом следует отметить, что общие временные потери на ДЭ существенно сократились во всех анализируемых группах за счет периода осмотр – госпитализация, то есть за счет более оперативной работы врачей скорой медицинской помощи.

Общая продолжительность ДЭ у больных с ПС оказалась значительно большей, чем у лиц без ПС. Это отмечено как в отношении всего ДЭ, так и в отношении периодов, его составляющих, за исключением врачебной задержки (осмотр – госпитализация), где различия были незначительными (табл. 2).

Выявленная закономерность прослеживалась и в 2008-м, и в 2013 г. Проведенное исследование позволило установить также существенное сокращение ДЭ у больных с ПС в 2013 г. по сравнению с первым годом исследования за счет сокращения временных затрат в периоде от врачебного осмотра до госпитализации, при этом в группе больных без ПС аналогичной ситуации не отмечено.

Выполненный дополнительно анализ влияния указанных факторов на продолжительность ДЭ ОИМ в возрастно-гендерном аспекте выявил следующее: в 2008 г. женщины моложе 60 лет с инфарктом в анамнезе больше, чем мужчины указанного возраста, тратили времени на принятие решения

обратиться за медицинской помощью: 155 (79–490) мин и 61 (36–133) мин; $p<0,001$. Через шесть лет подобных гендерных различий уже не установлено. В 2013 г., в отличие от первого года исследования, женщины моложе 60 лет без ПС больше, чем мужчины указанного возраста, тратили времени на принятие решения обратиться за помощью: 135 (82–196) мин и 62 (25–175) мин ($p<0,015$). Кроме того, мужчины моложе 60 лет с инфарктом в анамнезе быстрее обращались за помощью, чем мужчины старше 60 лет, – 41 (16–125) мин и 110 (60–258) мин ($p<0,003$) и быстрее госпитализировались после врачебного осмотра – 61 (42–85) мин и 72 (51–99) мин ($p<0,01$) соответственно. Остальные различия были незначительными.

Обсуждение

Таким образом, проведенное исследование показало, что самые большие временные потери на ДЭ ОИМ связаны с обращением больных за медицинской помощью, что вполне согласуется с данными литературы [8]. Более того, по данным некоторых авторов, общая продолжительность ДЭ, даже в экономически благополучных странах с хорошо отлаженной системой здравоохранения, за последние 20 лет существенно не изменилась и составляет в среднем более 180 мин, при этом на интервал приступ – обращение приходится не менее 120 мин [2, 15]. Настораживает тот факт, что наличие перенесенного ранее ОИМ не способствует более быстрому принятию больным соответствующего решения. Задержку с принятием решения

Таблица 1

Общая продолжительность догоспитального этапа острого инфаркта миокарда у больных с инфарктом и без инфаркта миокарда в анамнезе в 2008 и 2013 гг. (мин)

Этап	2008			2013		
	ИМ (+)	ИМ (–)	p	ИМ (+)	ИМ (–)	p
Приступ – госпитализация	229 (152–490)	240 (160–413)	0,9	190* (135–366)	220* (140–370)	0,2
Приступ – обращение	102 (50–298)	103 (48–240)	0,4	91* (34–213)	103 (44–233)	0,2
Обращение – осмотр	23 (17–30)	22 (17–29)	0,7	26* (17–32)	22 (17–30)	0,005
Осмотр – госпитализация	79 (54–110)	79 (57–109)	0,7	63* (44–91)	67* (49–94)	0,3

Примечания. p – достоверность различий показателя в 2008 и 2013 гг.; * $p<0,05$ по отношению к 2008 г.

Таблица 2

Общая продолжительность догоспитального этапа острого инфаркта миокарда у больных с предынфарктным состоянием и без такового в 2008 и 2013 гг. (мин)

Этап	2008			2013		
	ПС (+)	ПС (–)	p	ПС (+)	ПС (–)	p
Приступ – госпитализация	260 (170–440)	190 (135–431)	0,002	235* (146–370)	180 (125–353)	0,008
Приступ – обращение	123 (59–260)	80 (40–199)	0,042	111 (50–239)	78 (37–213)	0,012
Обращение – осмотр	23 (18–31)	20 (15–25)	0,001	24 (18–33)	21 (15–29)	0,001
Осмотр – госпитализация	80 (59–109)	75 (53–110)	0,2	68* (48–99)	64* (46–86)	0,2

Примечания. p – достоверность различий показателя в 2008 и 2013 гг.; * $p<0,05$ по отношению к 2008 г.

обратиться к врачу у больных, для которых ОИМ явился дебютом заболевания ИБС, можно объяснить тем, что для них это заболевание является полной неожиданностью. Они не могут правильно оценить ситуацию и психологически не готовы обратиться за скорой медицинской помощью, кроме того, у многих из них, даже длительно страдающих ИБС, отсутствуют элементарные знания о связи болей за грудиной с возможным развитием ОИМ [7, 16]. Однако все вышесказанное не может быть применимо к больным, уже перенесшим ранее это заболевание. Возможно, в этом случае, согласно литературным данным, на первое место выступают факторы субъективного характера: семейные и другие обстоятельства, надежда на то, что боль пройдет сама, нежелание беспокоить врачей и т. д. [5, 7, 16]. Нам представляется важным учитывать перечисленные обстоятельства при проведении санитарно-просветительной работы с населением на этапе амбулаторно-поликлинической помощи, а также при разработке программ для школ здоровья больным с ИБС [5, 7].

Относительно ПС выявленные закономерности вполне объяснимы и полностью согласуются с данными литературы. Они связаны с тем, что больные с ПС постепенно привыкают к своим ощущениям и в дальнейшем не придают им должного значения, следовательно, тратят больше времени на принятие решения обратиться к врачу [16].

Установленные в процессе исследования, в данные временные интервалы, некоторые существенные различия в продолжительности ДЭ, связанные с возрастными-гендерными параметрами у больных с ОИМ и без ОИМ в анамнезе, а также с ПС и без ПС, не могут считаться факторами, влияющими на продолжительность ДЭ, поскольку не носили стабильного характера.

Необходимо отметить также тот факт, что за указанный период во всех анализируемых группах существенно сократились временные затраты в интервале осмотр – госпитализация. Вероятнее всего, это связано с повышением профессиональной подготовки врачей первичного звена и увеличением у них настороженности в отношении ОИМ. В пользу этого предположения говорит то, что за изучаемый период распознаваемость ОИМ после первого врачебного осмотра выросла с 71,8 до 84,5 % ($p < 0,001$).

Выводы

1. Перенесенный в прошлом ОИМ не оказывает существенного влияния на продолжительность ДЭ ОИМ и на своевременность обращения больных за медицинской помощью.

2. Наличие ПС является фактором, способствующим большей продолжительности ДЭ ОИМ.

3. При проведении санитарно-просветительной работы с населением на этапе амбулаторно-поликлинической помощи, а также при разработке программ для школ здоровья для больных с ИБС необходимо акцентировать внимание больных на возможные клинические проявления ОИМ и ориентировать на срочный вызов скорой помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Набережнова И. Г., Маянская С. Д.* Проблемы догоспитального тромболизиса при инфаркте миокарда и их решение. Практическая медицина. 2011; 4 (52): 23–28.
Naberezhnova I. G., Mayanskaya S. D. Problems of prehospital thrombolysis in myocardial infarction and their solution. Prakticheskaya Meditsina. 2011; 4 (52): 23–28. [In Russ].
2. *Sayah A. J., Roe M. T.* The Role of Fibrinolytics in the Prehospital Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI). J. of Emerg. Med. 2008; 34 (4): 405–416. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.02.068.
3. *Bergmeijer T. O., Postma S., Vant Hof A. W., Lich-tveldt R. A., Ten Berg J.* Prehospital treatment of ST-segment elevated myocardial infarction patients. Future Cardiol. 2013; 9 (2): 229–241. DOI: 10.2217/fca.12.90.
4. *Иванцов Е. Н., Хасанов Н. Р.* Госпитальная летальность при инфаркте миокарда с подъемом ST: фактор времени до первого медицинского контакта. Практическая медицина. 2014; 6 (82): 118–120.
Ivantsov E. N., Khasanov N. R. Hospital lethality in ST segment elevation myocardial infarction: factor of time before first medical contact. Prakticheskaya Meditsina. 2014; 6 (82): 118–120. [In Russ].
5. *Остроумова Л. А.* Влияние базовой терапии на клинический исход острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе скорой медицинской помощи. Скорая медицинская помощь. 2013; 4: 39–45.
Ostroumova L. A. Effects of background therapy on clinical outcome of acute myocardial infarction at the prehospital stage of emergency. Skoraya Meditsinskaya Pomoshch. 2013; 4: 39–45. [In Russ].
6. *Гарганеева А. А., Округин С. А., Борель К. Н., Ефимова Е. В.* Догоспитальная летальность от острого инфаркта миокарда и возможные пути ее снижения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012; 2: 28–32.
Garganeeva A. A., Okrugin S. A., Borel K. N., Efimova E. V. Prehospital lethality from acute myocardial infarction and possible ways of reducing it. Kompleksnie Problemy Serdechno-Sosudistikh Zabolevaniy. 2012; 2: 28–32. [In Russ].
7. *Ким З. Ф., Подольская А. А.* Некоторые аспекты организации неотложной кардиологической помощи. Вестник современной клинической медицины. 2013; 6 (5): 103–108.
Kim Z. F., Podolskaya A. A. Some aspects of emergency cardiac care organization. Vestnik Sovremennoy Klinichaskoy Meditsiny. 2013; 6 (5): 103–108. [In Russ].
8. *Назаров А. М.* Нереализованные возможности скорой медицинской помощи при госпитализации больных инфарктом миокарда. Скорая медицинская помощь. 2014; 4: 27–30.

Nazarov A. M. Opportunities of emergency medical services in hospitalizing myocardial infarction patients. *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch.* 2014; 4: 27–30. [In Russ].

9. Isacsson R. M., Brulin C., Eliasson M., Naslund U., Zingmark K. Older womens prehospital experiences of their first myocardial infarction. *J. cardiovasc. Nurs.* 2013; 28: 360–369.

10. Gao Y., Zhang H. J. The Effect of symptoms on prehospital delay time in patients with acute myocardial infarction. *J. Int. Med. Res.* 2013; 41(5): 1724–1731.

11. Гинзбург М. Л., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. Анализ факторов, влияющих на сроки поступления в стационар пациентов с острым коронарным синдромом (по данным исследования ЛИС – Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012; 8 (2): 141–148.

Ginzburg M. L., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu. Analysis of factors affecting hospital admittance time in patients with acute coronary syndrome (according to data of LIS study – Lubertsy study of mortality among patients who suffered acute myocardial infarction). *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2012; 8 (2): 141–148. [In Russ].

12. Пайков В. Л. Острый коронарный синдром: оценка своевременности обращаемости населения и оказания скорой медицинской помощи. *Вестник современной клинической медицины.* 2012; 5 (3): 9–11.

Paykov V. L. Acute coronary syndrome: evaluation of promptness of seeking medical assistance by population and delivery of emergency medical services. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny.* 2012; 5 (3): 9–11. [In Russ].

13. Бетиг З., Мазур Н. А., Метелица В. И. Сравнительные данные по регистрам инфаркта миокарда в Москве и Берлине. *Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний.* М.: Медицина. 1977: 166–193.

Betig Z., Mazur N. A., Metelitsa V. I. Comparative data of myocardial infarction registers in Moscow and Berlin. *Epidemiology of cardiovascular diseases.* Moscow: Meditsina; 1977: 166–193. [In Russ].

14. Малая Л. Т., Власенко М. А., Микляев И. Ю. Инфаркт миокарда. М.: Медицина; 1981.

Malaya L. T., Vlasenko M. A., Miklyaev I. Yu. Myocardial infarction. Moscow: Meditsina; 1981. [In Russ].

15. Kalla K., Christ G., Karnik R., Malzer R., Norman G., Prachar H. et al. Implementation of Guidelines Improves the Standard of Care: The Viennese Registry on Reperfusion Strategies in ST-Elevation Myocardial Infarction (Vienna STEMI Registry). *Circulation.* 2006; 113: 2398–2405.

16. Руда М. Я. Острый коронарный синдром: система организации лечения. *Кардиология.* 2011; 3: 4–9.

Ruda M. Ya. Acute coronary syndrome: health management system. *Kardiologiya.* 2011; 3: 4–9. [In Russ].

Статья поступила 18.11.2015

Для корреспонденции:

Округин Сергей Анатольевич
Адрес: 634012, г. Томск,
ул. Киевская, 111А
Тел. 8 (3822) 56-52-75
E-mail: sao@cardio-tomsk.ru

For correspondence:

Okrugin Sergey
Address: 111A, Kievskaya st., Tomsk,
634012, Russian Federation
Tel. +7 (3822) 56-52-75
E-mail: sao@cardio-tomsk.ru

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА CONGENITAL HEART DISEASES

УДК 616.12-007.2-053.2-005.1-07-085

ДИАГНОСТИКА И КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ЦИАНОТИЧЕСКИХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

В. Н. ЛАЗАНЮК, О. А. ТАРАБРИН, В. И. БОСЕНКО

*Одесский национальный медицинский университет,
Одесская областная детская клиническая больница. Одесса, Украина*

Цель. Изучить функциональное состояние системы гемостаза у детей с цианотическими ВПС до и после оперативного вмешательства, а также причины геморрагических расстройств для проведения адекватной гемостатической терапии.

Материалы и методы. Были изучены группа детей с цианотическими ВПС, гемостатическая терапия в которой проводилась под контролем НПТЭГ, и группа, в которой коррекция системы гемостаза проводилась без учета показателей НПТЭГ.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что в конце основного этапа хирургического лечения в исследуемых группах наблюдались явления гипокоагуляции за счет коагуляционного звена системы гемостаза, о чем свидетельствовало достоверное снижение показателей КТА, ВСК, ИКД, ИПС, МА и ИТС по сравнению с показателями группы здоровых детей. В связи с этим в 1-й группе гемостатическая терапия базировалась на трансфузии СЗП. Во 2-й группе помимо СЗП применялись препараты транексамовой кислоты и этамзилат. При этом объем и скорость кровопотери достоверно не различались в обеих группах. Частота кровотечения, которая превышала 3 мл/кг/ч в первые сутки послеоперационного периода, в 1-й группе составляла 6,6 %, во 2-й – 10 %.

Заключение. Тактика дифференцированной комплексной коррекции системы гемостаза у детей с цианотическим ВПС под контролем НПТЭГ позволила минимизировать объем медикаментозной терапии, уменьшить частоту геморрагических осложнений на 3,3 %, снизить продолжительность ИВЛ в послеоперационном периоде в среднем на 9,4 ч, а также на 24 ч сократить проведение инотропной поддержки, что в итоге уменьшило среднее время лечения в палате интенсивной терапии на 33,6 ч.

Ключевые слова: цианотические врожденные пороки сердца, система гемостаза, низкочастотная пьезоэлектрическая тромбозастрография, кровотечение.

Пациенты с цианотическими врожденными пороками сердца (ВПС) составляют особую группу, нарушение гемостаза у них связано с полицитемией, уменьшением количества и угнетением функции тромбоцитов, активацией фибринолиза [1, 2]. Расстройства системы гемостаза у детей с цианотическими ВПС в послеоперационном периоде были обнаружены многими исследователями. Н. Н. Самсонова и Е. Ф. Козар (2008) показали, что операции у детей с ВПС в условиях искусственного кровообращения (ИК) сопровождаются выраженными нарушениями тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, которые определяют риск развития геморрагических осложнений. В частности, геморрагические расстройства усложнили ход 1,9 % операций, средний возраст больных при этом составлял 5,1 года. В послеоперационном периоде частота послеоперационных кровотечений, превышающая 3 мл/кг/ч, составляла 10,8 %, у новорожденных – 13,1 % случаев от общего количества больных с любыми формами ВПС, операции которым были проведены в условиях ИК [1]. В исследование входили больные в возрасте от 0 до 14 лет, оно включало весь спектр врожденных пороков сердца (ВПС). По данным других авторов (S. Moganasundram, B. J. Hunt и др., 2010), объем

кровотечения в первые часы послеоперационного периода, превышающий 5 мл/кг/ч, наблюдался в 38 % случаев [3]. D. Faraoni и P. Van der Linden (2014) обнаружили, что объем кровопотери у детей с цианотическими ВПС достоверно выше по сравнению с пациентами с ацианотическими формами ВПС [4]. G. D. Williams, S. L. Bratton и др. (1998) исследовали объем кровопотери у детей с ВПС, средняя величина которой в интраоперационном периоде составляла от 17 до 32 мл/кг (у новорожденных – 50–61 мл/кг) [5]. В первые двое суток послеоперационного периода показатели кровопотери, по данным разных авторов, составляют от 15 до 110 мл/кг/сут. [6–8] (у новорожденных 94–100 мл/кг) [6]. Частота кровотечений у детей в возрасте от 0 до 14 лет в интраоперационном периоде составляет 2 %, в послеоперационном – 10,8 % [1], у новорожденных – 13,1 % [2].

Таким образом, дети – особый контингент кардиохирургических больных, вопрос гемостаза в котором требует отдельного рассмотрения. Именно поэтому целью нашей работы было исследование функционального состояния системы гемостаза и фибринолиза у детей с цианотическими ВПС до и после оперативного вмешательства, а также изучение причины геморрагических рас-

стройств для проведения адекватной гемостатической терапии.

Материалы и методы

Исследование системы гемостаза проводилось у 60 детей с цианотическими ВПС (атрезия легочной артерии, транспозиция магистральных сосудов, общий желудочек, тетрада Фалло, двойное отхождение магистральных сосудов, тотальный аномальный дренаж легочных вен, аномалия Эбштейна), которые были прооперированы в условиях искусственного кровообращения (ИК) в отделении сердечно-сосудистой хирургии Одесской областной детской клинической больницы (ОДКБ) с 2011 по 2015 г. При поступлении у всех больных отмечалась гипоксемия. Средний уровень насыщения крови методом пульсоксиметрии составлял $72,9 \pm 3,0$ %. В зависимости от тактики выбранной терапии, пациенты были разделены на две группы по 30 детей. В 1-й группе тактика гемостатической терапии в интраоперационном и послеоперационном периодах базировалась на полученных результатах инструментального исследования системы гемостаза методом низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии (НПТЭГ), включала в себя дифференцированное применение гемостатических препаратов с целью воздействия на ослабленное звено системы гемостаза и исключала эмпирическое лечение геморрагических расстройств в периоперационном периоде. Гемостатическая терапия во 2-й группе проводилась согласно стандартной тактике анестезиологического обеспечения отделения сердечно-сосудистой хирургии ОДКБ. Данная тактика заключалась в осуществлении лечения геморрагических осложнений и включала в себя проведение всем больным с цианотическими ВПС трансфузии тромбоконцентрата (ТК) в дозе 15 мл/кг и свежзамороженной плазмы (СЗП) (15 мл/кг). Указанная терапия проводилась по окончании ИК и нейтрализации гепарина расчетной дозой протамина сульфат. В случаях длительного кровотечения, кроме указанной терапии, вводилась дополнительная доза протамина сульфат, которая составляла $\frac{1}{4}$ дозы от расчетной. Кроме того, гемостатическую терапию проводили введением транексамовой кислоты в дозе 10 мг/кг и этамзилата (12,5 мг/кг). Результаты исследования состояния системы гемостаза методом НПТЭГ во 2-й группе не принимались во внимание. Средний возраст больных в группах достоверно не различался и составлял в 1-й группе – $20,1 \pm 10$ мес., во 2-й – $20,6 \pm 12,5$ мес. Показатели НПТЭГ двух групп больных сравнивались с контрольной группой, которая включала

в себя 30 здоровых детей, средний возраст которых достоверно не отличался от возраста детей с цианотическими ВПС и составлял $20,7 \pm 7,9$ мес.

Метод низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии (НПТЭГ) проводился с помощью аппаратно-программного комплекса реологических исследований крови «АРП-01М Меднорд» (Томск, Россия), принцип работы которого заключается в регистрации и оценке вязкостных характеристик свертывания крови с помощью низкочастотного пьезоэлектрического вибративного датчика. Для инструментального метода исследования забор крови осуществлялся в операционной из левой подключичной вены в количестве 0,5 мл и вводился в прогретую до 37°C кювету тромбоэластографа, после чего проводили непрерывную регистрацию и запись кривой тромбоэластограммы (ТЭГ), которая характеризует процессы свертывания крови и фибринолиза.

В процессе изучения полученных кривых ТЭГ были определены амплитудные и хронометрические константы, характеризующие I, II, III стадию гемокоагуляции, степень и продолжительность ретракции и суммарную фибринолитическую активность. Основные показатели ТЭГ: ИКК – интенсивность контактной фазы коагуляции, позволяет оценить состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза; ИКД – интенсивность коагуляционного драйва (интенсивность образования сгустка); ВСК – время свертывания крови; КТА – константа тромбиновой активности, характеризует образование тромбина и скорость формирования сгустка крови; ИПС – интенсивность полимеризации сгустка; МА – максимальная плотность сгустка, ИТС – интенсивность тотального свертывания; ИРЛС – суммарная фибринолитическая активность, то есть суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка; КСПА – коэффициент суммарной противосвертывающей активности [9, 10].

Контроль состояния системы гемостаза всем больным проводился до начала хирургического лечения, в конце основного этапа хирургического лечения (после завершения ШК и нейтрализации гепарина протамином сульфат) и в конце интраоперационного периода.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.1 (StatSoft of Tulsa, USA). Характеристику параметров проводили с помощью расчета среднего значения, стандартного отклонения, ошибки среднего и доверительного интервала. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего арифметического с за-

данной доверительной вероятностью 95 % ($\gamma=0,95$). Нормальность распределения количественных показателей была проверена с помощью критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении данных применяли критерий Стьюдента для независимых выборок. В противном случае для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически достоверными считали значения $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании состояния системы гемостаза методом НПТЭГ в дооперационном периоде существенной разницы в показателях НПТЭГ между 1-й и 2-й группами выявлено не было. Однако при сравнении со здоровыми детьми было выявлено статистически достоверное отклонение показателей: ИКК, ИПС, МА, КСПА (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика состояния системы гемостаза у детей с цианотическими ВПС до начала хирургического лечения и у здоровых детей, $M\pm m$

Показатель НПТЭГ	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
ИКК (отн. ед.)	31,9 $\pm$ 10,9*	34,2 $\pm$ 10,5*	10,5 $\pm$ 10,5
КТА (отн. ед.)	37,7 $\pm$ 6,5	38,35 $\pm$ 5,4	30,4 $\pm$ 4,8
ВСК (мин)	6,9 $\pm$ 1,2	7,02 $\pm$ 1,1	7,4 $\pm$ 0,8
ИКД (отн. ед.)	32,3 $\pm$ 3,7	32,3 $\pm$ 3,5	33,5 $\pm$ 3,2
ИПС (отн. ед.)	14,1 $\pm$ 1,8*	14,2 $\pm$ 1,6*	18,6 $\pm$ 1,8
МА (отн. ед.)	425,8 $\pm$ 31,9*	430 $\pm$ 31,3*	522,4 $\pm$ 23,2
ИТС (отн. ед.)	12,1 $\pm$ 1,8	13 $\pm$ 1,5	12,4 $\pm$ 1,6
ИРЛС (%)	1,9 $\pm$ 1,87	0,96 $\pm$ 0,56	2,3 $\pm$ 2,1
КСПА (отн. ед.)	2,42 $\pm$ 0,27*	2,38 $\pm$ 0,25*	1,93 $\pm$ 0,27

* Различия достоверны при сравнении с группой здоровых детей ($p<0,05$).

Так, показатель ИКК, который отвечает за сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза и характеризует агрегационную способность тромбоцитов, в 1-й группе до начала хирургического лечения значительно превышал данный показатель у здоровых детей и в среднем составлял – 31,9 $\pm$ 10,9 отн. ед. ($p=0,009$). Аналогичная картина наблюдалась при сопоставлении показателя ИКК контрольной группы с показателем 2-й группы, в которой он в среднем достигал отметки 34,2 $\pm$ 10,5 отн. ед. ($p=0,003$). Данная особенность в сосудисто-тромбоцитарном звене системы гемостаза (увеличение интенсивности контактной фазы коагуляции) указывает на достоверное усиление агрегации тромбоцитов у детей с цианотическими ВПС до начала

хирургического лечения. Другая картина наблюдалась в коагуляционном звене системы гемостаза. В частности, было выявлено достоверное снижение показателей ИПС и МА в 1-й и 2-й группах по сравнению с группой здоровых детей. Так, уровень ИПС в 1-й и 2-й группах на 24,2 % ($p=0,0007$) и на 23,8 % ($p=0,0006$) соответственно не достигал уровня показателей здоровых детей. Значительно ниже у детей 1-й и 2-й групп был и показатель максимальной плотности сгустка (МА) – отмечалось снижение на 18,5 % ($p=0,00007$) и на 17,7 % ($p=0,0001$) соответственно. При исследовании состояния антикоагулянтной активности плазмы, за которую отвечает показатель КСПА, оказалось, что его уровень в 1-й группе на 26,3 % был выше показателя здоровых детей ($p=0,006$). Похожая картина была отмечена и во 2-й группе, где показатель КСПА на 23,3 % превышал показатель здоровых детей ($p=0,015$) (табл. 1). На рисунке 1 представлен график НПТЭГ у детей с цианотическими ВПС до начала хирургического лечения.

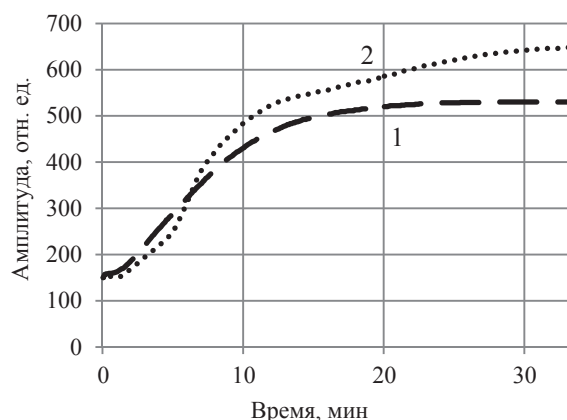


Рис. 1. Динамика НПТЭГ:

1 – среднестатистическая ТЭГ детей с цианотическими ВПС до начала хирургического лечения;
2 – среднестатистическая ТЭГ здорового ребенка

При исследовании реологических свойств крови в конце основного этапа хирургического лечения (завершение ИК) у детей с цианотическими ВПС наблюдалась отрицательная динамика состояния системы гемостаза во всех ее составляющих компонентах по сравнению с показателями дооперационного периода. Негативные изменения показателей были одинаковыми для обеих групп детей с цианотическими ВПС, и при сравнении 1-й и 2-й групп достоверной разницы в значениях показателей НПТЭГ после завершения ИК обнаружено не было. В обеих группах отмечено достоверное снижение всех амплитудных и удлинение хронометрических показателей НПТЭГ (табл. 2). В частности, после завершения ИК, несмотря на нейтрализацию гепарина протамином

сульфат, в 1-й и 2-й группах наблюдалось достоверное снижение уровня показателей КТА, ИКД, ИПС, МА, ИТС и увеличение продолжительности показателя ВСК. Так, по данным НПТЭГ, показатели КТА в конце основного этапа хирургического лечения в 1-й и 2-й группах на 26,4 % ($p=0,016$) и на 26,8 % ($p=0,008$) соответственно были ниже уровня показателей здоровых детей. Показатель ИКД был в 1-й и 2-й группах на 42,6 % ($p=0,00001$) и 42,9 % ($p=0,00001$) соответственно ниже. Показатель ИПС уменьшился в 1-й группе на 42 % ($p=0,00001$), во 2-й группе – на 39,8 % ($p=0,00001$). Максимальная плотность сгустка (МА) уменьшилась в 1-й и 2-й группах на 30 % ($p=0,00001$) и на 30,4 % ($p=0,00001$) соответственно. Снизилась также и интенсивность тотального свертывания крови (ИТС) – на 34,7 % ($p=0,00008$) в 1-й группе, и на 31,5 % ($p=0,0003$) во 2-й группе. Время свертывания крови (ВСК) в 1-й группе было на 52,7 % длиннее ($p=0,0002$) по отношению к норме, во 2-й группе – на 56,7 % ($p=0,00001$). Обнаружены следующие результаты исследования состояния системы гемостаза у детей 1-й группы методом НПТЕГ:

1) в 53,3 % случаев – снижение уровня показателей коагуляционного звена системы гемостаза, в связи с чем указанным больным проводилась трансфузия одноклассной СЗП;

2) в 23,3 % случаев – повышение уровня показателя КСПА, пациентам вводилась дополнительная доза протамина.

Кроме того, в 96,6 % случаев после завершения ИК наблюдалась тромбоцитопения, в связи с чем проводилась трансфузия тромбоконцентрата.

Во 2-й группе гемостатическая терапия проводилась по стандарту анестезиологического

обеспечения и включала в себя трансфузию СЗП (в 100 % случаях) и тромбоконцентрата (100 % случаев). Кроме того, в 43,3 % случаев, при которых наблюдались геморрагические осложнения, с гемостатической целью вводились препараты транексамовой кислоты, этамзилат и дополнительная доза протамина сульфат.

В результате проведенного лечения в 1-й и 2-й группах, несмотря на различную тактику гемостатической терапии, наблюдалась похожая положительная динамика изменений основных показателей НПТЕГ. Однако при сравнении результатов исследования системы гемостаза в конце интраоперационного периода обеих групп с результатами группы здоровых детей наблюдались различия. В частности, среди структурных констант в 1-й группе сохранялся достоверно низкий уровень показателей ИПС и ИТС, которые на 15,1 % ($p=0,02$) и 29,9 % ($p=0,0001$) соответственно были ниже нормы (табл. 3). Во 2-й группе достоверное различие наблюдалось между показателями ИТС, которые на 20,2 % ($p=0,04$) были ниже показателей здоровых детей. Среди амплитудных констант НПТЕГ в 1-й группе достоверное отличие от нормы наблюдалось между показателями МА, которые были на 22 % ($p=0,005$) ниже показателей здоровых детей. В 2-й группе показатель МА достоверно не отличался от нормы. Среди остальных показателей НПТЕГ у больных с цианотическими ВПС в конце интраоперационного периода после проведенной гемостатической терапии достоверных различий с показателями здоровых детей не наблюдалось (табл. 3). Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и системы фибринолиза в обеих группах не отличалось от нормы.

Таблица 2

Сравнительная характеристика основных показателей НПТЭГ у детей с цианотическими ВПС в конце ИК, $M \pm m$

Показатель НПТЭГ	1-я группа		2-я группа	
	до операции	конец ИК	до операции	конец ИК
ИКК (отн. ед.)	31,9±10,9	25,3±8,8	34,2±10,5	21,7±9,4
КТА(отн. ед.)	37,7±6,5	22,4±5,3*, +	38,35±5,4	22,3±5,3*, +
ВСК (мин)	6,9±1,2	11,3±1,6*, +	7,02±1,1	11,6±1,6*, +
ИКД (отн. ед.)	32,3±3,7	19,3±3,6*, +	32,3±3,5	19,2±3,2*, +
ИПС (отн. ед.)	14,1±1,8	10,8±1,9*, +	14,2±1,6*	11,2±1,7*, +
МА (отн. ед.)	425,8±31,9	365,9±42,4*, +	430±31,3	363,6±8,3*, +
ИТС (отн. ед.)	12,1±1,8	8,1±1,1*, +	13±1,5	8,5±1,1*, +
ИРЛС (%)	1,9±1,87	0,25±0,73+	0,96±0,56	0,3±0,8+
КСПА (отн. ед.)	2,4±0,3	1,8±0,2+	2,38±0,25	1,7±0,2+

* Различия достоверны при сравнении с группой здоровых детей ($p<0,05$); + различия достоверны при сравнении с дооперационным этапом лечения ($p<0,05$).

Таблица 3

Динамика основных показателей НПТЭГ у детей с цианотическими ВПС в конце интраоперационного периода, M±m

Показатель НПТЭГ	1-я группа		2-я группа	
	конец ИК	конец операции	конец ИК	конец операции
ИКК (отн. ед.)	25,3±8,8	14,8±6,6	21,7±9,4	11,3±4,7
КТА(отн. ед.)	22,4±5,3	34±7@	22,3±5,3	35,9±6,6@
ВСК (мин)	11,3±1,6	8±2@	11,6±1,6	7,4±1,4@
ИКД (отн. ед.)	19,3±3,6	29,3±4,2@	19,2±3,2	31,6±4,2@
ИПС (отн. ед.)	10,8±1,9	15,8±1,5@. *	11,2±1,7	17,1±1,4@
МА (отн. ед.)	365,9±42,4	460±27,8@. *	363,6±38,3	483±27@
ИТС (отн. ед.)	8,1±1,1	8,7±0,9*	8,5±1,1	9,9±0,9@. *
ИРЛС (%)	0,25±0,73	-0,26±0,3	0,3±0,8	-0,02±0,4
КСПА (отн. ед.)	1,8±0,2+	1,9±0,3	1,7±0,2	1,8±0,2

@ Различия достоверны при сравнении показателей в конце операции и окончания ИК (p<0,05); * различия достоверны при сравнении с группой здоровых детей (p<0,05).

На рисунке 2 представлено обобщенное графическое изображение динамики изменений системы гемостаза у детей с цианотическими ВПС на всех этапах хирургического лечения.

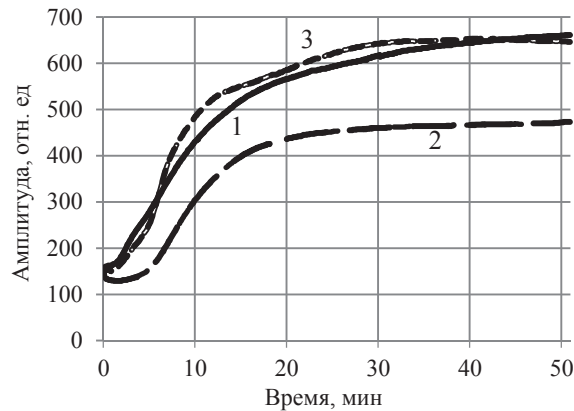


Рис. 2. Динамика: 1 – НПТЭГ детей с цианотическими ВПС в конце интраоперационного периода; 2 – НПТЭГ в конце основного этапа хирургического лечения (конец ИК); 3 – НПТЭГ здорового ребенка

Эффективность проводимой гемостатической терапии оценивали по частоте геморрагических осложнений и основным показателям витальных функций, к которым мы отнесли средний темп диуреза, продолжительность ИВЛ, продолжительность инотропной поддержки, средний уровень температуры тела и общую продолжительность лечения в палате интенсивной терапии.

В процессе исследования показателей пациентов 1-й и 2-й групп было выявлено, что величина интраоперационной кровопотери между группами достоверно не отличалась и в среднем составляла в 1 группе 11,1 ± 3,9 мл/кг, а во 2 группе – 12,1 ± 8,4 мл/кг.

В послеоперационном периоде мы сравнивали средний темп экссудации, общий объем кровотока за первые сутки послеоперационного периода и частоту геморрагических осложнений (количество случаев, при которых интенсивность кровотечения в первые 5 ч послеоперационного периода превышала 3 мл/кг/ч).

При сравнении указанных групп больных было выявлено, что средний темп кровотечения у детей 1-й группы составлял 0,99±0,2 мл/кг/ч, что достоверно не отличалось от показателя 2-й группы, где данный показатель в среднем достигал значения 1,15±0,3 мл/кг/ч (p=0,75). Также не было выявлено достоверной разницы между средним объемом кровопотери в первые сутки послеоперационного периода. У детей 1-й группы он составлял 11,8±2,2 мл/кг, тогда как у пациентов 2-й группы средний объем кровопотери составлял 11,5±4,2 мл/кг (p=0,2).

При сравнении частоты геморрагических осложнений в первые сутки послеоперационного периода было выявлено, что во 2-й группе количество случаев, при которых интенсивность кровотечения в первые 5 ч послеоперационного периода превышала 3 мл/кг/ч, составляла 10 % (3 прооперированных больных), что на 3,3 % превышало аналогичный показатель 1-й группы, в которой геморрагические осложнения наблюдались у 2 больных (6,7 % случаев).

Что касается показателей витальных функций организма, в процессе исследования в послеоперационном периоде были выявлены существенные расхождения между показателями среднестатистической продолжительности инотропной поддержки, темпа диуреза и количества суток, проведенных в палате интенсивной терапии.

В частности, продолжительность инотропной поддержки у детей 1-й группы в среднем составляла $2,4 \pm 0,8$ суток, что на 29,5 % меньше по сравнению с продолжительностью во 2-й группе ($p=0,03$). Средний темп диуреза у детей 1-й группы был на 25 % выше темпа 2-й группы и в первые сутки послеоперационного периода составлял $5,5 \pm 0,5$ мл/кг/ч. Длительность лечения в палате интенсивной терапии составляла $3,9 \pm 1,2$ койко-дня, что на 26,5 % меньше по сравнению с аналогичными показателями 2-й группы.

Кроме основных показателей витальных функций организма, была проанализирована структура послеоперационных осложнений, которые возникали у детей с цианотическими ВПС. К осложнениям, количество которых существенно различалось между 1-й и 2-й группами, можно отнести гемоторакс, острую почечную недостаточность. Например, частота возникновения гемоторакса у детей, гемостатическая терапия которым проводилась без учета показателей НПТЭГ, была в три раза выше и возникла у 3 больных (10 % случаев). Вдвое чаще во 2-й группе по сравнению с 1-й группой были случаи почечной недостаточности. Случаи возникновения ателектаза легких и хилоторакса в обеих группах были единичными.

Обсуждение

Таким образом, у детей с цианотическими ВПС в дооперационном периоде наблюдаются измене-

ния в системе свертывания крови, суть которых заключается в повышении активности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с одновременным снижением уровня показателей коагуляционного звена системы гемостаза, что свидетельствует о негативном влиянии хронической гипоксемии на гемостатический потенциал крови у детей с цианотическими ВПС.

В интраоперационном периоде у детей с цианотическими ВПС наблюдались расстройства системы гемостаза за счет коагуляционного звена системы гемостаза, а поэтому применение препаратов, влияющих на сосудисто-тромбоцитарное и фибринолитическое звено системы гемостаза, является нецелесообразным.

Тактика дифференцированной комплексной коррекции под контролем НПТЭГ помогла уменьшить объем медикаментозной нагрузки, что, по нашему мнению, повлияло на показатели витальных функций. В частности, средний темп диуреза у детей 1-й группы был на 25 % выше темпа 2-й группы, продолжительность ИВЛ в послеоперационном периоде в 1-й группе в среднем на 9,4 ч была меньше. Кроме того, указанная тактика позволила на 24 ч сократить проведение инотропной поддержки, что в итоге уменьшило среднее время лечения в палате интенсивной терапии на 33,6 ч. Несмотря на то что средний объем и темп кровопотери достоверно не различались между группами, частота геморрагических осложнений у детей 1-й группы на 3,3 % была ниже.

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HEMORRHAGIC DISORDERS IN CHILDREN WITH CYANOTIC CONGENITAL HEART DISEASE UNDERGOING CARDIAC SURGERY

V. N. LAZANIUK, O. A. TARABRIN, V. I. BOSENKO

Odessa National Medical University, Odessa Regional Children's Hospital. Odessa. Ukraine.

Purpose. To assess the functional state of hemostasis and fibrinolysis in children with cyanotic CHD before and after cardiac surgery, as well as to identify possible causes of hemorrhagic disorders to ensure adequate therapy.

Materials and Methods. Children with cyanotic CHD were enrolled into two groups: Group 1 ($n=30$) patients received the LPTEG-guided therapy and Group 2 ($n=30$) patients received standard hemostatic therapy.

Results. Hypocoagulation caused by the abnormalities in the clotting phase of hemostasis was found in the study groups in the end of the main stage of cardiac surgery. CTA, TBC, ICD, ICP, MA and CPH significantly decreased compared to the control group. Therefore, haemostatic therapy in Group 1 patients included the transfusion of FFP, whereas in Group 2, in addition to the FFP transfusion, tranexamic acid and etamzilat were used. The amount and rate of blood loss did not differ significantly between the study groups. The rate of bleeding >3 ml/kg/hr during 24 hours in the postoperative day was 6.6 % in Group 1 and 10 % in Group 2.

Conclusion. The approach of differentiated LPTEG-guided therapy allows to reduce the medication load, decrease the bleeding rate by 3.3 %, decrease the ventilation time on 9.4 hours. Moreover, this approach allowed to reduce the duration of inotropic support on 24 hours as well as the ICU stay on 33.6 hours.

Key words: cyanotic congenital heart disease, hemostasis, low-frequency piezoelectric thromboelastography, bleeding.

Patients with cyanotic congenital heart disease (CHD) are at high risk for developing hemostatic defects associated with polycythemia, thrombocyto-

penia, suppressed platelet function, and activation of fibrinolysis [1, 2]. Hemostatic defects in the postoperative period in children with cyanotic CHD have

been found by many researchers. N. N. Samsonova and E. F. Kozar (2008) found that on-pump cardiac surgery in children with CHD is accompanied by severe disorders of platelet and coagulation hemostasis, which determine the risk of developing hemorrhagic complications. In particular, hemorrhagic disorders were found in 1.9 % of cases undergoing cardiac surgery (the mean age of patients was 5.1 years). Out of the total number of patients with any CHD, undergoing on-pump cardiac surgery, there were a 10.8 % postoperative bleeding rate (>3 ml/kg/h) in children >28 days, and a 13.1 % bleeding rate in newborns [1]. Patients with different types of CHD aged 0 to 14 years were enrolled in the study. Recent studies (S. Moganasundram, B. J. Hunt et al., 2010) reported that bleedings >5 ml/kg/h in the immediate postoperative period occurred in 38 % of cases [3]. D. Faraoni and P. Van der Linden (2014) found that blood loss in children with cyanotic CHD was significantly higher in comparison with patients with acyanotic CHD. G. D. Williams, S. L. Bratton et al. (1998) assessed the mean intraoperative blood loss in children with CHD, ranging from 17 to 32 ml/kg (in newborns – from 50 to 61 ml/kg) [5]. According to different studies, blood loss in the early postoperative period ranged from 15 to 110 ml/kg/days [6, 7, 8] (in newborn 94–100 ml/kg) [6]. Bleeding rates in the intraoperative and postoperative period in children aged 0 to 14 years was 2% and 10.8 %, respectively [1], whereas in newborns, it increased up to 13.1 % [2].

Therefore, it is pivotal to take into account peculiarities of hemostasis in this group of children. The study is aimed at the assessment of the functional state of hemostasis and fibrinolysis in children with cyanotic CHD before and after cardiac surgery, as well as identifying possible causes of hemorrhagic disorders to ensure adequate therapy.

Materials and Methods

60 children with cyanotic CHD (pulmonary atresia, transposition of the great arteries, single ventricle, tetralogy of Fallot, double-outlet right ventricle, total anomalous pulmonary venous connection, Ebstein's anomaly) who have undergone on-pump cardiac surgery in the Department of Cardiovascular Surgery at the Odessa Regional Children's Hospital (ORCH) in the period from 2011 to 2015 were included in the study. All patients underwent the assessment of hemostasis system. On admission, all patients had hypoxemia. The mean arterial oxygen saturation level measured by a pulse oximetry was 72.9 ± 3.0 %. All patients were assigned to two groups according to the chosen treatment therapy. Group 1 patients ($n=30$) received the hemostatic therapy based on the find-

ings of the instrumental studies of the low-frequency piezoelectric thromboelastography (LPTEG) initiated in the intraoperative and postoperative period, including the differentiated use of hemostatic agents targeted at the improvement of the hemostatic parameters and allowed to exclude empirical management of hemorrhagic disorders in the perioperative period. In Group 2 patients ($n=30$), standard hemostatic therapy was initiated in the Department of Cardiovascular Surgery at the ORCH. This therapy was aimed on the management of hemorrhagic complications, i. e. the transfusions of platelets at a dose of 15 ml/kg and fresh-frozen plasma (FFP) (15 ml/kg) in all patients with cyanotic CHD. After the bypass mode had been finished, heparin was neutralized by the dose of protamine sulfate determined by the dose of heparin received and the therapy was initiated. In cases of excessive bleedings, an additional dose of protamine sulfate was given ($1/4$ of the dose of protamine sulfate determined by the dose of heparin received). Hemostatic therapy included the administration of tranexamic acid at a dose of 10 mg/kg and etamsylate at a dose of 12.5 mg/kg. The results of the LPTEG regarding hemostatic parameters in Group 2 were not taken into account. The study groups did not differ significantly in age (the mean age in Group 1 – 20.1 ± 10 months vs. the mean age in Group 2 – 20.6 ± 12.5 months). The values of hemostatic parameters assessed by the LPTEG in two groups of patients were compared with the values of the control group, which included 30 healthy subjects. The mean age (20.7 ± 7.9 months) did not differ significantly between the control group and children with cyanotic CHD.

The low-frequency piezoelectric thromboelastography (LPTEG) was performed using the apparatus for assessing rheological properties of blood "ARP-01M Mednord" (Tomsk, Russia). The ARP-01M Mednord registers and evaluates viscoelastic properties of blood during clotting using a low-frequency piezoelectric vibration sensor. Blood samples were obtained from the left subclavian vein (0.5 ml) in the operating room to perform instrumental blood analysis. The whole blood sample was added to a heated thromboelastographic cuvette at 37°C , followed by continuous monitoring and recording of TEG traces, characterizing the process of blood coagulation and fibrinolysis.

The analysis of TEG traces allowed to determine the amplitude and chronometric constants of steps I, II, III of hemocoagulation, the extent and duration of the retraction and total fibrinolytic activity. The following parameters of the TEG traces were measured: intensity of a contact phase of coagulation (ICC, this parameter allowed to assess the vascular platelet

phase of hemostasis), intensity of coagulation drive (ICD), time of blood coagulation (TBC), constant of thrombin activity (CTA), characterizing the speed of thrombin-formation growth, intensity of the proteo-clastic stage of clot formation, intensity of clot polymerization (ICP), maximum clot density (MA), intensity of the continuous process of hemocoagulation (CPH), intensity of clot lysis and retraction (ICLR), coefficient of total anticoagulant activity (CTAA).

The control of hemostatic parameters was performed in the preoperative period, in the end of the bypass mode during surgery (after protamine sulphate neutralization of heparin) and in the end of intraoperative period.

The data were processed using the statistical software package Statistica 6.1 (Stat Soft of Tulsa, USA) and Microsoft Excel 2007. Mean, standard deviation, standard error and confidence interval were calculated to characterize the studied parameters. The data are presented as $M\pm m$, where M is the arithmetic mean, m is a standard error of arithmetic mean with given confidence probability of 95 % ($\gamma=0.95$). The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of distribution. The Student's t-test was used for independent samples. The nonparametric Mann-Whitney test was used for skewed distribution. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results and Discussion

There were no significant differences found in LPTEG parameters between Group 1 and Group 2 during the assessment of hemostatsis system in the preoperative period. However, statistically significant differences were found in ICC, ICP, MA, CTAA between the study groups and the control group (Table 1).

Table 1
The comparative analysis of hemostatic parameters in children with cyanotic CHD before cardiac surgery and healthy subjects, $M\pm m$

LPTEG parameters	Group 1	Group 2	Control group
ICC (r. u.)	31.9±10.9*	34.2±10.5*	10.5±10.5
CTA (r. u.)	37.7±6.5	38.35±5.4	30.4±4.8
TBC (min)	6.9±1.2	7.02±1.1	7.4±0.8
ICD (r. u.)	32.3±3.7	32.3±3.5	33.5±3.2
ICP (r. u.)	14.1±1.8*	14.2±1.6*	18.6±1.8
MA (r. u.)	425.8±31.9*	430±31.3*	522.4±23.2
CPH (r. u.)	12.1±1.8	13±1.5	12.4±1.6
ICLR (%)	1.9±1.87	0.96±0.56	2.3±2.1
CTAA (r. u.)	2.42±0.27*	2.38±0.25*	1.93±0.27

* Statistically significant differences compared to healthy subjects ($p<0.05$).

The values of ICC, characterizing intensity of CCCC-reaction of blood, pro-thrombin activity, aggregation activity of platelets and other blood cells, were significantly higher in Group 1 (the mean value 31.9 ± 10.9 r. u., $p=0.009$) in the preoperative period, compared to those in healthy subjects. Similarly, the values of ICC were significantly higher in Group 2 (34.2 ± 10.5 r. u., $p=0.003$) compared to those in the control group. High-intensity of a contact phase of coagulation in the vascular platelet phase of hemostasis suggested that children with cyanotic CHD had significantly increased platelet aggregation in the preoperative period. Moreover, significantly decreased ICP and MA values in the study groups in comparison to those in healthy subjects suggested the abnormalities of the coagulation phase in hemostasis. ICP values in Groups 1 and 2 were lower by 24.2 % ($p=0.0007$) and 24.2 % ($p=0.0007$), than those in healthy subjects. MA values were significantly lower by 18.5 % ($p=0.00007$) in Group 1 and by 17.7 % ($p=0.0001$) in Group 2. CTAA values were higher by 26.3 % in Group 1 than those in the control group ($p=0.006$). Similarly, CTAA values were higher by 23.3 % in Group 2 compared to those in healthy subjects ($p=0.015$) (Table 1). The LPTEG trace in children with cyanotic CHD in the preoperative period is presented on Figure 1.

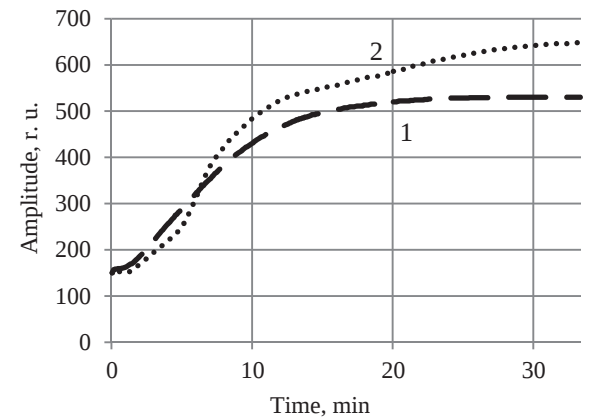


Figure 1. The LPTEG trace in children with cyanotic CHD in the preoperative period and the LPTEG trace in healthy subjects: 1 – the mean TEG trace in children with cyanotic CHD; 2 – the mean LPTEG trace in healthy subjects

The assessment of rheological properties of blood at the end of the bypass mode in children with cyanotic CHD showed a negative tendency in the changes of hemostatic parameters compared to those in the preoperative period. The negative changes in hemostatic parameters were similar in both groups of children with cyanotic CHD. There were no significant differences found in the values of LPTEG parameters in the end of the bypass mode between the study groups.

Both study groups demonstrated a decrease in the amplitude and an increase in chronometric constants of LPTEG (Table 2). Thus, the following parameters significantly decreased in the study groups after the end of the bypass mode, despite heparin neutralization by protamine sulfate: CTA, ICD, ICP, MA, CPH. However, TBC increased significantly. According to the TEG trace, CTA values decreased by 26.4 % ($r=0.016$) in Group 1 and by 26.8 % ($r=0.008$) in Group 2 in the end of the main stage of cardiac surgery, compared to those in healthy subjects. Similarly, ICD decreased by 42.6 % ($r=0.00001$) in Group 1 and by 42.9 % ($r=0.00001$) in Group 2. IPC decreased by 42 % ($r=0.00001$) in Group 1 and by 39.8 % ($r=0.00001$) in Group 2. MA decreased by 30 % ($r=0.00001$) in Group 1 and by 30.4 % ($r=0.00001$) in Group 2. Moreover, CHP decreased by 34.7 % ($r=0.00008$) in Group 1, and by 31.5 % ($r=0.0003$) in Group 2. TBC increased by 52.7 % ($r=0.0002$) in Group 1 and by 56.7 % ($r=0.00001$) in Group 2 compared to the reference values.

The assessment of hemostatic parameters with the LPTEG in Group 1 found the following:

1) 53.3 % of cases had the abnormalities in the coagulation phase of hemostasis. Therefore, patients received the transfusion of FFP;

2) 23.3 % of cases had increased CTAA. All these patients received additional dose of protamine.

It should be noted that 96.6 % of cases had thrombocytopenia after the end of the bypass mode. Therefore, the platelet transfusion was administered.

Standard hemostatic therapy initiated in Group 2 included the transfusions of platelet and FFP in 100 % of cases. Moreover, tranexamic acid, etamsylate and an additional dose of protamin sulfate were adminis-

tered in 43.3 % of cases because of the hemorrhagic complications.

The comparative analysis of the LPTEG parameters after two types of therapy in Groups 1 and 2 reported a positive dynamics. However, the comparative analysis of the hemostatic parameters in the intraoperative period between the study groups and the control group reported several differences. Thus, IPC and ITC values in Group 1 were lower than the reference values by 15.1 % ($r=0.02$) and by 29.9 % ($r=0.0001$), respectively (Table 3). ITC significantly decreased by 20.2 % ($r=0.04$) in Group 2 compared to the control group. According the assessment of the amplitude LPTEG constants, a 22 % decrease in MA ($r=0.005$) was found in Group 1 compared to healthy subjects. However, MA did not differ significantly between Group 2 and the control group. There were no significant differences found in other LPTEG parameters between patients with cyanotic CHD and the control group in the end of the intraoperative period (Table 3). The vascular platelet phase of hemostasis as well as the fibrinolysis phase did not differ significantly between the study groups and the reference values.

Changes in the phases of hemostasis in children with cyanotic CHD during the perioperative period is presented in Figure 2.

The efficiency of hemostatic therapy was evaluated using the rate of hemorrhagic complications and the main indications of vital functions, namely the mean rate of diuresis, the ventilation time, the duration of inotropic support, the mean body temperature and the ICU stay.

There were significant differences found in the intraoperative blood loss between the study groups (11.1 ± 3.9 ml/kg in Group 1 vs. 12.1 ± 8.4 ml/kg in Group 2).

Table 2

The comparative analysis of the LPTEG parameters
in children with cyanotic CHD in the end of the bypass mode, $M \pm m$

LPTEG parameters	Group 1		Group 2	
	Before surgery	End of bypass mode	Before surgery	End of bypass mode
ICC (r. u.)	31.9 $\pm$ 10.9	25.3 $\pm$ 8.8	34.2 $\pm$ 10.5	21.7 $\pm$ 9.4
CTA (r. u.)	37.7 $\pm$ 6.5	22.4 $\pm$ 5.3* ⁺	38.35 $\pm$ 5.4	22.3 $\pm$ 5.3* ⁺
TBC (min)	6.9 $\pm$ 1.2	11.3 $\pm$ 1.6* ⁺	7.02 $\pm$ 1.1	11.6 $\pm$ 1.6* ⁺
ICD (r. u.)	32.3 $\pm$ 3.7	19.3 $\pm$ 3.6* ⁺	32.3 $\pm$ 3.5	19.2 $\pm$ 3.2* ⁺
ICP (r. u.)	14.1 $\pm$ 1.8	10.8 $\pm$ 1.9* ⁺	14.2 $\pm$ 1.6*	11.2 $\pm$ 1.7* ⁺
MA (r. u.)	425.8 $\pm$ 31.9	365.9 $\pm$ 42.4* ⁺	430 $\pm$ 31.3	363.6 $\pm$ 8.3* ⁺
CPH (r. u.)	12.1 $\pm$ 1.8	8.1 $\pm$ 1.1* ⁺	13 $\pm$ 1.5	8.5 $\pm$ 1.1* ⁺
ICLR (%)	1.9 $\pm$ 1.87	0.25 $\pm$ 0.73 ⁺	0.96 $\pm$ 0.56	0.3 $\pm$ 0.8 ⁺
CTAA (r. u.)	2.4 $\pm$ 0.3	1.8 $\pm$ 0.2 ⁺	2.38 $\pm$ 0.25	1.7 $\pm$ 0.2 ⁺

* Statistically significant differences compared to healthy subjects ($p<0.05$); ⁺ statistically significant differences compared to the preoperative period ($p<0.05$).

Table 3

LPTEG parameters	Group 1		Group 2	
	End of bypass mode	End of surgery	End of bypass mode	End of surgery
ICC (r. u.)	25.3±8.8	14.8±6.6	21.7±9.4	11.3±4.7
CTA (r. u.)	22.4±5.3	34±7@	22.3±5.3	35.9±6.6@
TBC (min)	11.3±1.6	8±2@	11.6±1.6	7.4±1.4@
ICD (r. u.)	19.3±3.6	29.3±4.2@	19.2±3.2	31.6±4.2@
ICP (r. u.)	10.8±1.9	15.8±1.5@, *	11.2±1.7	17.1±1.4@
MA (r. u.)	365.9±42.4	460±27.8@, *	363.6±38.3	483±27@
CPH (r. u.)	8.1±1.1	8.7±0.9*	8.5±1.1	9.9±0.9@, *
ICLR (%)	0.25±0.73	-0.26±0.3	0.3±0.8	-0.02±0.4
CTAA (r. u.)	1.8±0.2+	1.9±0.3	1.7±0.2	1.8±0.2

@ Statistically significant differences in hemostatic parameters in the end of the bypass mode and the end of the surgery (p<0.05);
* statistically significant differences compared to healthy subjects (p<0.05).

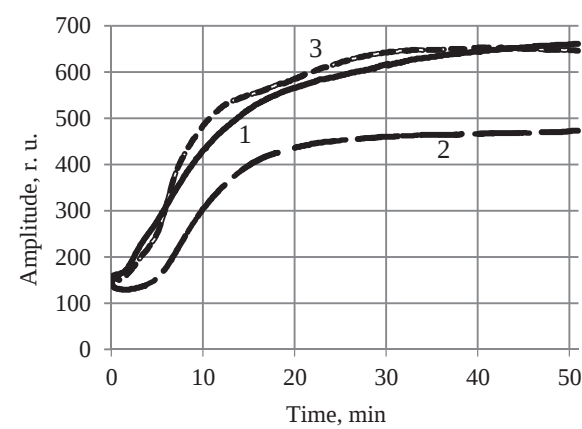


Figure 2. The LPTEG trace in children with cyanotic CHD during surgery in and the LPTEG trace in healthy subjects: 1 – the LPTEG trace in children with cyanotic CHD in the end of the intraoperative; 2 – the LPTEG trace in children with cyanotic CHD in the end of the bypass mode; 3 – the LPTEG trace in healthy subjects

The following parameters were assessed in the postoperative period: the mean exudation rate, the total bleeding amount in the immediate postoperative period and the rate of hemorrhagic complications (the number of cases with bleeding >3 ml/kg/h in the first 5 hours of the postoperative period).

According to the comparative analysis of the study groups, the mean bleeding rate in Group 1 was 0.99±0.2 ml/kg/h, which did not differ significantly(r=0.75) from Group 2 (1.15±0.3 ml/kg/h). Moreover, there were no significant differences found in the mean blood loss in the early postoperative period between the study groups (11.8±2.2 ml/kg in Group 1 vs. 11.5±4.2 ml/kg in Group 2, r=0.2).

According to the assessment of the hemorrhagic rate in the immediate postoperative period, it was

found that 10 % of patients (n=3) in Group 2 had bleedings >3 ml/kg/hr during the first 5 hours after cardiac surgery, compared to 6.7 % (n=2) in Group 1. There was a 3.3 % increase in the bleeding rate.

The comparative analysis of vital functions in the postoperative period reported significant differences in the duration of inotropic support, the diuresis rate and a number of days in the ICU. Thus, the mean duration of inotropic support in Group 1 was 2.4±0.8 days, suggesting a 29.5 % decrease in comparison with Group 2 patients (p=0.03). The mean diuresis rate in Group 1 patients (5.5±0.5 ml/kg/hr in the first 24 hours of the postoperative period) was 25 % higher than in Group 2 patients. The length of the ICU stay was 3.9±1.2 bed-days in Group 1 (a 26.6 % increase) in comparison with Group 2.

Additionally to vital functions, the structure of postoperative complications in children with cyanotic CHD was analyzed. The postoperative incidence rate of hemothorax and acute renal dysfunction significantly differed between the study groups. Thus, there was a 3-fold increase in the rate of hemothorax in children without TEG-guided therapy (n=3, 10 % of cases) as well as a 2-fold increase in the incidence rate of acute renal dysfunction. The incidence rate of atelectasis and chylothorax was similar in both groups.

Conclusion

Children with cyanotic CHD in the preoperative period had the abnormalities in hemostasis, i. e. increased values of the parameters in the vascular platelet phase of hemostasis and decreased values of the parameters in the clotting phase of hemostasis. These changes are associated with chronic hypoxemia, re-

sulted in worse hemostatic blood potential in children with cyanotic CHD.

The intraoperative period in children with cyanotic CHD was characterized by the abnormalities in the clotting phase of hemostasis. It means that the use of drugs able to improve the vascular platelet phase as well as the fibrinolysis phase is inefficient.

The approach of differentiated LPTEG-guided therapy allows to reduce the medication load and improve vital functions. In particular, the mean diuresis rate was 25 % higher and the ventilation time was a 9.4-hour shorter in Group 1 patients than in Group 2 patients. Moreover, this approach allowed to reduce the duration of inotropic support on 24 hours as well as the ICU stay on 33.6 hours. Despite the fact that the mean bleeding amount and rate did not differ significantly between the study groups, a 3.3 % decrease was determined in Group 1 patients.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Самсонова Н. Н., Козар Е. Ф., Климович Л. Г. Диагностика гемостазнологических нарушений в раннем послеоперационном периоде у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца. Бюлетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2008; 6: 247–254.
2. Samsonova N. N., Kozar E. F., Klimovich L. G. Diagnostika gemostaziologicheskikh narusheniy v rannem posleoperacionnom periode u detej pervogo goda zhizni s vrozhdennymi porokami serdca. Byuleten' NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN. 2008; 6: 247–254. [In Russ].
3. Харьков А. В. Комплексная интенсивная терапия у новорожденных после кардиохирургических вмешательств. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008.
4. Kharkin A. V. Kompleksnaja intensivnaja terapija u novorozhdenykh posle kardiohirurgicheskikh vmeshatel'stv. [dissertation]. Moscow; 2008. [In Russ].
5. Moganasundram S., Hunt B. J., Sykes K., Holton F., Parmar K., Durward A. et al. The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children. Anesth. Analg. 2010; 110 (4): 995–1002. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181cd6d20.
6. Faraoni D., Van der Linden P. Factors affecting postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery. J. of Cardiothor. Surg. 2014; 9: 32. DOI:10.1186/1749-8090-9-32.
7. Williams G. D., Bratton S. L., Riley E. C., Ramamoorthy C. Association between age and blood loss in children undergoing open heart operations. The Annals of thoracic surgery. 1998. 66 (3): 870–875.
8. Самсонова Н. Н., Климович Л. Г., Диасамидзе К. Э., Купряшов А. А. Использование рекомбинантного активированного фактора VII в кардиохирургии. Тромбоз, гемостаз и реология. 2011; 4: 41–46.
9. Samsonova N. N., Klimovich L. G., Diasamidze K. E., Kupryashov A. A. Usage of recombinant activated factor vii in cardio surgery. Tromboz, gemostaz i reologija. 2011; 4: 41–46. [In Russ].
10. Бокерия Л. А., Купряшов А. А., Козар Е. Ф. и др. Роль искусственного кровообращения в развитии геморрагических осложнений у детей после коррекции врожденных пороков сердца. Детские болезни сердца и сосудов. 2011; 3: 4–14.
11. Bokerija L. A., Kuprjashov A. A., Kozar E. F. et al. Rol' iskusstvennogo krovoobrashhenija v razvitii gemorragicheskikh oslozhenij u detej posle korrekcii vrozhdennykh porokov serdca. Detskie bolezni serdca i sosudov. 2011; 3: 4–14. [In Russ].
12. Murugesan C., Banakal S. K., Garg R., Keshavamurthy S., Muralidhar K. The efficacy of aprotinin in arterial switch operations in infants. Anesthesia and analgesia. 2008; 107: 783–787. DOI: 10.1213/ane.0b013e31817f8b2c.
13. Тарабрин О. А., Щербakov С. С., Гавриченко Д. Г. Использование пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности для определения риска тромбоопасности. Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. 2010; 3: 6–9.
14. Tarabrin O. A., Shcherbakov S. S., Gavrichenko D. G. Ispol'zovanie proby s dvukratnoj lokal'noj gipoksiej verhnej konechnosti dlja opredelenija riska tromboopasnosti. Bil', zneboljuvannja ta intensivna terapija. 2010; 3: 6–9. [In Russ].
15. Тютрин И. И., Удут В. В., Шписман М. Н. Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазнологических расстройств. Томск; 2013: 67.
16. Tyutrin I. I., Udut V. V., Shpisman M. N. Nizkochastotnaja p'ezotrombojelastografija v diagnostike gemostaziologicheskikh rasstrojstv. Tomsk. 2013: 67. [In Russ].

Статья поступила 21.12.2015

Для корреспонденции:

Лазанюк Виктор Николаевич
Адрес: 65000, Украина, г. Одесса,
ул. Торговая, д. 15
Тел. 8 (380) 97-659-73-99
E-mail: lazanyuk_victor@mail.ru

For correspondence:

Lazaniuk Victor
Address: 15, Torgovaya st., Odessa,
65000, Ukraine
Tel. +380-97-659-73-99
E-mail: lazanyuk_victor@mail.ru

УДК 617.53-006.488-07-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАРААНГЛИОМ (ХЕМОДЕКТОВ) ШЕИ

Р. А. АБДУЛГАСАНОВ, З. И. ГАЗИМАГОМЕДОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Российской академии наук, Москва, Россия

Представлены современные принципы диагностики и лечения параанглиом (ПГ) шеи. При анализе литературных данных выявлено, что ПГ встречаются с частотой около 0,01 % от всех онкологических заболеваний головы и шеи. Этиология и патогенез заболевания до настоящего времени полностью не изучены. При диагностике ПГ часто встречаются ошибки. Клиническая картина также разнообразна. Современными методами диагностики являются КТ, МРТ с визуализацией сосудов головы и шеи, а также традиционные методы ультразвуковой диагностики и ангиография с введением контрастирующих веществ. Радикальным лечением ПГ является хирургический метод. При малигнизации ПГ консервативные методы лечения (химио- и радиотерапия) малоэффективны.

Ключевые слова: параанглиомы (хемодектомы) шеи, артериальная гипертензия, диагностика, лечение.

MODERN PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT PARAGANGLIOMS (HEMODEKTOM) NECK

R. A. ABDULGASANOV, Z. I. GAZIMAGOMEDOV

*Federal State Budgetary Institution Bakoulev Scientific Centre for Cardiovascular Surgery
Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

In this review, the authors have put forward modern principles of diagnosis and treatment of paraganglioma (chemodectoma) of neck. The analysis of data in the literature revealed that paraganglioma occurs with a frequency of 0.01 % of all cancers of the head and neck. The etiology and pathogenesis of the disease is not completely understood till date. Paraganglioma is often misdiagnosed. The clinical picture is also diverse. Modern methods of diagnosis include CT, MRI with visualization of vessels of the head and neck, as well as traditional methods like ultrasonic diagnostic angiography with the introduction of contrast medium. Radical treatment of paraganglioma includes the surgical method. When malignancy, conservative treatment (chemotherapy and radiotherapy) of paraganglioma are ineffective.

Key words: paraganglioma (chemodectoma) of neck, hypertension, diagnosis and treatment.

Параанглиома (ПГ) (хемодектома) – редкое заболевание области головы и шеи, составляющее 0,5–0,6 % всех опухолей этой зоны [3, 15, 19, 24]. Среди внеорганных опухолей шеи важное место занимают опухоли нейроэктодермального генеза, к которым относятся ПГ шеи. В литературе представлен опыт лечения около 2 тыс. больных с ПГ [7, 13, 15]. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН имеет опыт лечения 47 больных с ПГ шеи. Частота ПГ среди всех онкологических заболеваний головы и шеи не превышает 0,01 % [14, 25], а из общего числа внеорганных опухолей шеи на долю ПГ приходится 0,5–0,9 % [7, 36]. Больные с каротидной (КПГ) и вагальной параанглиомами (ВПГ) в этой группе составляют 15–18 % [13, 35]. Частота ПГ шеи встречается у женщин в 2,5–3 раза чаще, чем у мужчин [7, 8, 24, 26].

Этиология ПГ до настоящего времени полностью не изучена. По мнению некоторых авторов, ПГ является результатом автономного возбуж-

дения хеморецепторов. Существует также точка зрения о вирусном происхождении ПГ [7]. По гистологическому строению каротидные ПГ разделяют на обычные, аденомоподобные и ангиоматозные. Выделяют особенности гистоструктуры каротидных ПГ: васкулярность опухоли – она бывает настолько интенсивной, что сразу свидетельствует об ангиоматозности опухоли. Некоторые авторы отмечают нечеткость существующих критериев злокачественности ПГ и трудность их морфологической оценки [2, 3, 27, 31]. Для более точного определения недоброкачественного роста ПГ используются гистологическое и цитологическое исследования [2, 6]. Выделяют каротидные ПГ (КПГ), ПГ блуждающего нерва (вагальные) (ВПГ) и атипичные ПГ [1–6, 32]. Наиболее часто ПГ развиваются из рецепторных клеток каротидного гломуса и ganglion nodosum блуждающего нерва. Каротидные ПГ составляют 62–90 % всех случаев заболеваний ПГ [5, 6,

23, 35]. Вагальные и атипичные ПГ наблюдаются значительно реже. В основном ПГ выявляются у лиц старше 40–50 лет и редко у пожилых людей [14, 15, 31]. У пациентов с наследственной ПГ множественное поражение наблюдается в 27–87 %, а при отсутствии семейного анамнеза – примерно в 3 % случаев [28, 32, 35]. Выделяется четыре варианта роста каротидной ПГ: 1) не изменяющий область развилки общей сонной артерии (ОСА); 2) распространяющийся на наружную сонную артерию (НСА); 3) захватывающий внутреннюю сонную артерию (ВСА); 4) окутывающий все сонные артерии [1, 7].

При КППГ чаще, чем при других локализациях опухоли, наблюдаются головная боль, раздражительность, субфебрильная температура, бессонница. Боль может иррадиировать в висок, зубы и надплечье. Для пациентов старше 40–50 лет типичны колебания АД и при дополнительном обследовании выявляется повышенный уровень содержания катехоламинов в моче и крови. Боль в области сердца (обычно на фоне повышенного АД) отмечается у 30–35 % пациентов старше 35–40 лет. Над опухолью в 5–10 % случаев выслушивается систолический шум. Среди местных симптомов КППГ выделяют глоточные и шейные. Наружная деформация шеи по мере роста ПГ каротидного тельца отмечается преимущественно на границе средней и верхней третей, вблизи развилки ОСА. У 25–30 % больных отсутствуют типичные для окологлоточных опухолей субъективные ощущения [2, 4–7, 21].

Наиболее частой жалобой больных с ВППГ является наличие опухолевидного образования в боковых отделах верхней половины шеи и ощущение инородного тела в глотке. Общие симптомы наблюдаются значительно реже, чем при КППГ, и проявляются головной болью и головокружением. Чаще больные отмечают неприятные ощущения в голове на стороне поражения. В ряде случаев наблюдается АГ. Пациенты с ВППГ значительно реже отмечают ощущение пульсации новообразования. ВППГ вследствие деформации глотки вызывают дискомфорт, ощущение инородного тела, першение в горле, заложенность в ухе. Пальпация опухоли, особенно одновременно со стороны глотки и со стороны шеи, позволяет ориентировочно установить источник и размеры ВППГ, определить ее смещаемость по отношению к основанию черепа. Верхний полюс, как правило, не определяется, так как уходит в зачелюстную ямку. В связи с тем что основная масса опухоли располагается в парафарингеальном пространстве, это обуславливает симптоматику, характерную для различных не-

врожденных новообразований этой локализации [1, 5, 6, 10, 19].

ПГ атипичной локализации располагаются на боковой поверхности шеи вблизи сосудисто-нервного пучка, но вне его фасциального футляра. Они отличаются упорным местным рецидивированием и более частым метастазированием. Указания на развитие ПГ шеи в зонах, где фиксированные ганглии не известны, встречаются в литературе довольно часто, но, как правило, не приводятся собственных наблюдений, а имеются лишь ссылки на других авторов. Такие опухоли трактуют как исходящие из подъязычного нерва, шейных корешков или мелких веточек любого нерва шеи. Атипичная ПГ встречается у женщин в три раза чаще в возрасте от 37 до 70 лет, одинаково часто справа и слева [6]. Таким образом, в целом клиническая картина атипичной ПГ шеи более скудная, чем при типичных локализациях параганглиом, и также в основном определяется локализацией, размерами и наличием попыток ее удаления в прошлом [7, 9, 33, 35].

Если при спорадических ПГ частота двустороннего поражения составляет 8–8,8 %, то при семейных она возрастает до 38–39 % [7, 35]. До 25 % множественных параганглиом имеют семейный характер [30, 31]. Среди всех пациентов с ПГ семейная форма составляет 5–10 %, причем у трети из них имеется двустороннее поражение или сочетание с ПГ других локализаций [39]. В целом частота множественных ПГ в семейных наблюдениях достигает 26 %. Множественные ПГ шеи у женщин встречаются более чем в два раза чаще, чем у мужчин, причем преобладают каротидные ПГ [24, 29].

Генетическую зависимость развития каротидных ПГ объясняют на основании наблюдений за семейственностью в их возникновении [7, 5, 16, 21]. По мнению многих авторов, ПГ возникает вследствие повреждения 11q и других хромосом при наследовании по аутосомно-доминантному генетическому пути передачи [1, 3, 5, 7]. ПГ нередко встречается в сочетании с нейрофиброматозом, болезнью Hippel-Lindau, множественным эндокринным аденоматозом МЭА-1, синдромом Sipple (МЭА-2), триадой Коту. Опухоль каротидного тельца иногда может сочетаться с ПГ, находящейся в брюшной или грудной полости. Если при спорадических ПГ шеи у 6–25 % больных имеется тенденция к развитию множественных опухолей, то при наследственной форме частота их возникновения составляет 33–53 % [7, 13, 29, 31, 35].

Наследование ПГ в основном прослеживается от отца к детям, а по материнской линии переда-

ется очень редко. Достаточно хорошо представлена частота каротидных семейных ПГ, тогда как в отношении других локализаций этих опухолей подобные сведения отсутствуют. В наблюдениях Е. Г. Матякина и соавт. было 9 каротидных и 3 вагальных ПГ (соотношение 3:1) [7]. Знание о наличии подобной патологии в семье воспринимается больными по-разному. Некоторые пациенты, информированные об относительно доброкачественном развитии ПГ, могут не обращаться к врачу. В дальнейшем, узнавая о высоком риске, они часто отказываются от операции [7].

Ряд авторов высказывают мнение о существовании неких гипотетических врожденных функциональных особенностей, требующих избыточной выработки катехоламинов, вследствие чего после удаления КПП с одной стороны шеи развивается вначале гиперплазия, а затем опухоль ткани каротидного тельца – с другой. Малое количество собственных наблюдений и неполное представление о физиологической функции параганглионарных структур не позволяет нам сделать такого вывода. Двустороннее поражение блуждающего нерва столь же опасно, как и пересечение ВСА. Так как у высших животных двустороннее пересечение его несовместимо с жизнью. В литературе сведения об удалении двусторонних ВПП отсутствуют [7]. М. С. Самедов предлагает при двусторонних каротидных ПГ начинать с удаления опухоли меньшего размера, что позволяет сохранить элементы сосудистого пучка шеи и следующим этапом осуществить удаление опухоли с другой стороны [12].

Ошибки при первичной диагностике ПГ шеи достигают 90 %, что связано и с редкостью данного заболевания, и с недостаточными знаниями практических врачей об этой группе больных [8,

15]. Обычный осмотр и пальпация не позволяют определить топографию сонных артерий и их взаимоотношение с ПГ, протяженность и степень обрастания сосудов опухолью. В специальный инструментальный комплекс обследования в настоящее время входят УЗИ, КТ, МРТ, рентгеноконтрастное, радиоизотопное исследование, бронхоскопия [1–11, 21–35].

Ультразвуковая доплерография позволяет оценить состояние коллатерального кровообращения головного мозга, а также контроля над эффективностью пережатия ОСА. Дуплексное сканирование (ДС) включает исследование артерий, а также состояние венозного оттока. Одним из преимуществ ДС является возможность получения объективной информации о взаимоотношении опухоли и сонных артерий. Транскраниальная доплерография позволяет получить информацию о величине линейной скорости кровотока (ЛСК) и характере потока крови в артериях мозга, формирующих виллизиев круг. Транскраниальное дуплексное сканирование визуализирует структуры головного мозга на уровне виллизиева круга. Методика предполагает также проведение интраоперационного мониторинга кровотока по СМА [1, 2, 7].

КТ позволяет быстро и точно определить локализацию, размеры, границы, плотность ПГ, ее вид. Преимуществом метода является возможность четкого определения состояния прилежащих к опухоли позвоночника, черепа, выявления метастазов. Мультиспиральная КТ (МСКТ) позволяет получить изображение артериального русла, построить мультипланарную реконструкцию и трехмерное изображение опухоли и сосудов, что дает возможность оценить взаимоотношение ПГ с сонными артериями (рис. 1–4) [2, 4, 25–35].



Рис. 1. МСКТ. Каротидная ПГ слева

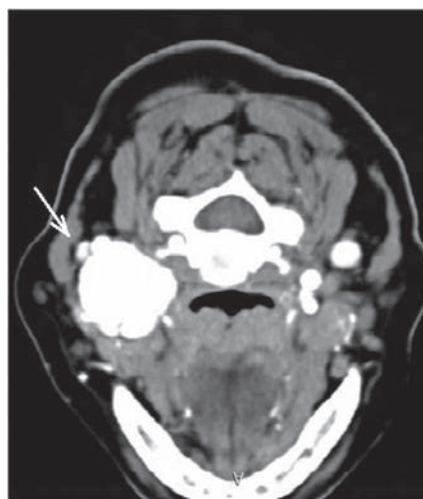


Рис. 2. МСКТ того же больного – поперечный срез

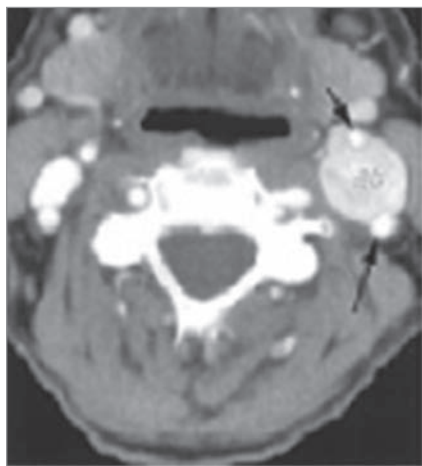


Рис. 3. КТ. Каротидная парангангиома слева



Рис. 4. КТ с контрастным усилением. Вагальная парангангиома слева

Магнитно-резонансная томография (МРТ) отражает состояние мягкотканых структур, позволяет провести дифференциальный диагноз между воспалительным процессом и ПГ [4, 7, 10, 31–35].

Рентгеноконтрастная ангиография позволяет провести топическую диагностику, оценить размеры ПГ и их взаимоотношение с сосудами, по зоне накопления контрастного вещества предположить распространение патологического процесса (рис. 5, 6) [1–35].

Сцинтиграфия также является чувствительным и специфичным методом визуализации ПГ (рис. 7).

Химиотерапия противоопухолевыми препаратами при ПГ не эффективна. Лучевая терапия при лечении ПГ применяется в виде радиохирургии. Принцип такого метода заключается в облучении опухоли тонким слабым пучком радиации с разных сторон под контролем положения опухоли с помощью КТ или МРТ. Такой способ облучения позволяет минимизировать воздействие радиации на окружающие ткани и направить всю

дозу радиации на ПГ. Полное излечение при лучевой терапии отмечается только в 21–23 %, а частичное – в 54–55 % случаев [10, 13, 15, 31–35]. У некоторых больных с ПГ шеи перевязка ВСА не приводит к развитию ишемического инсульта головного мозга, так как постепенное сдавление сонных артерий самой ПГ способствует улучшению коллатерального кровообращения. Тем не менее выраженные сдвиги гемодинамики, возникающие вследствие прекращения кровотока по ВСА при удалении ПГ шеи, сопряжены с высоким риском развития инсульта [5, 6, 27, 31]. Длительное время предпочтение отдавалось тесту Маттаса. Хирурги применяют этот метод, хотя возможны осложнения [7, 10, 15, 24, 31, 35].

Радикальному удалению ПГ из-за угрозы озлокачествления отдают предпочтение большинство хирургов [1–15, 25–24]. Операцией выбора является удаление ПГ. По данным А. А. Шубина, необходимость реконструктивных операций на ВСА возникает у 29,6 % первичных и у 48,2 % повторно

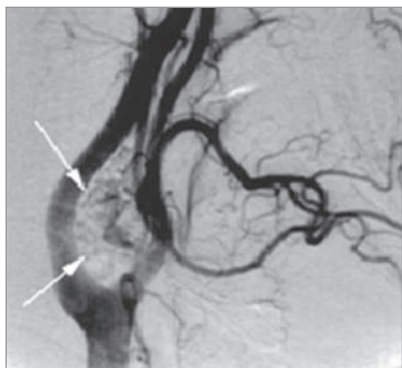


Рис. 5. Контрастная ангиография. Гиперваскуляризованная ПГ бифуркации общей сонной артерии

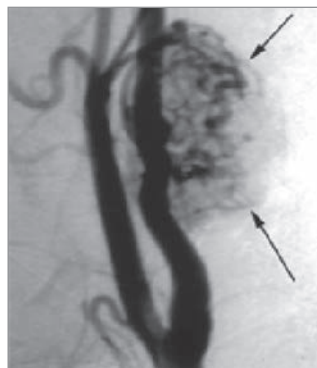


Рис. 6. Контрастная ангиография. Гиперваскуляризованная ПГ шеи

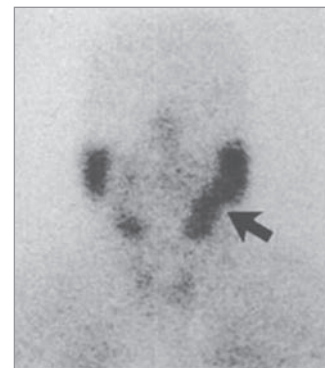


Рис. 7. Радиоизотопная сцинтиграфия. Хемодектома шеи справа

оперированных больных с ПГ шеи. Частичное обрастание ВСА опухолью отмечается при каротидных ПГ в 23,5 %, а при вагальных ПГ – в 24,3 %, циркулярное: соответственно у 18,4 и 27 % больных. Атипичные хемодектомы не охватывают ВСА [15]. По мнению А. В. Покровского и соавт., плотное и пролонгированное (более 3 см) сращение опухоли с ВСА следует считать показанием к ее резекции с последующим пластическим замещением синтетическим протезом или бедренным сегментом большой подкожной вены [10].

Парезы и параличи, обусловленные иссечением вместе с ПГ черепных нервов, встречаются в 40–65 %, острое нарушение мозгового кровообращения 2–7 %, кровотечения – до 2,5–3 % случаев [1–7, 21–35].

Общепринято, что опухоль размером более 3 см идеально подходит для эмболизации [4, 10, 14, 15]. Е. Г. Матякин и соавт. опубликовали результаты использования метода у 8 больных, попытки предоперационной эмболизации оказались эффективными лишь у 4 [7]. По данным И. В. Залуцкого и соавт., предоперационная эмболизация артерий ПГ у 27 пациентов позволила уменьшить интраоперационную кровопотерю с 428 ± 30 до 122 ± 9 мл ($p < 0,001$) [4]. Для эмболизации используют поливинилалкоголь, изобутил-2-цианакрилат, смешанный с липиодолом, букрилат, силикон, частицы гемостатической губки. Доля успешных эмболизаций составляет 55–80 %. Рекомендуемый период между эмболизацией и операцией – 1–4 дня, но не более 2 недель во избежание восстановления просвета артерий [2, 4, 11, 18, 31–35].

По данным А. А. Шубина, общая летальность от генерализации ПГ в отдаленные сроки после радикальных операций составляет 5,9 %, рецидивы возникают у 8,5 % больных. При паллиативных вмешательствах эти показатели составляют соответственно 40 и 60 %. В группе неоперированных больных прогрессирование ПГ явилось причиной летального исхода в 27,3 % случаев [15]. По данным Е. Г. Матякина и соавт., показатели пятилетней выживаемости после хирургического лечения каротидных и вагальных ПГ составляют 93–99 %, атипичных – 50–61 % [7]. Нерадикально оперированные больные с ВПГ погибают от генерализации процесса преимущественно в течение первых 3 лет, реже переживают пятилетний период. Результаты хирургического лечения больных с атипичной ПГ значительно хуже. Хуже и результаты в группе больных с протезированием ВСА синтетическим трансплантатом [7, 15].

Таким образом, основным методом лечения больных с ПГ является открытая операция,

и успех лечения зависит от хороших знаний клинической картины ПГ шеи, тактики обследования и подходов к лечению. После иссечения ПГ шеи рекомендуется регулярное (каждые 6 месяцев) диспансерное обследование больных, включающее комплексное ультразвуковое исследование, при необходимости в сочетании с КТ, МРТ, что позволяет своевременно выявлять рецидивы и метастазы опухоли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Втюрин Б. М. Риск хирургического лечения хемодектомой шеи и возможности его снижения. Вестник хирургии. 1977; 5: 20–24.
1. Vtjurin B. M. The risk of surgery chemodectoma neck and the possibility of its reduction. Vestnik hirurgii. 1977; 5: 20–24. [In Russ].
2. Дан В. Н., Матякин Е. Г., Коков Л. С., Кармазановский Г. Г. и др. Предварительная эмболизация при хирургическом лечении хемодектомой шеи. Ангиология и сосудистая хирургия. 2000; 2: 109–115.
2. Dan V. N., Matjakin E. G., Kokov L. S., Karmazanovskij G. G. et al. Pre-embolization in surgical treatment of neck chemodectoma. Ang i sosud hirurgija. 2000; 2: 109–115. [In Russ].
3. Дудицкая Т. К. Параганглиомы шеи: клиника, диагностика и лечение. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.
3. Dudickaja T. K. Neck paraganglioma: clinic, diagnostics and treatment. [dissertation]. Moscow; 2000. [In Russ].
4. Залуцкий И. В., Белоцерковский И. В., Акинфеев В. В. Хирургическое лечение параганглиомы шеи. Материалы XIII Российского онкологического конгресса. М.; 2009; 21–22.
4. Zaluckij I. V., Belocerkovskij I. V., Akinfeev V. V. Hirurgicheskoe lechenie paragangliom shei. Surgical treatment of neck paraganglia. Proceedings of XIII Russian Cancer Congress, Moscow; 2009; 21–22. [In Russ].
5. Зотиков А. Е., Алексанян В. М., Бадретдинов И. А. Возможности хирургического лечения параганглиомы шеи, распространяющейся до основания черепа. Ангиология и сосудистая хирургия. 2012; 4: 107–111.
5. Zotikov A. E., Aleksanjan V. M., Badretdinov I. A. The possibilities of surgical treatment of paraganglioma of the neck, extending to the base of the skull. Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2012; 4: 107–111. [In Russ].
6. Ключихин А. Л., Буниатян А. А. Случай злокачественной параганглиомы полости носа. Российская ринология. 2012; 4: 23–24.
6. Kluchihin A. L., Buniatjan A. A. The case of malignant paraganglioma of the nasal cavity. Rossijskaja rinologija. 2012; 4: 23–24. [In Russ].
7. Матякин Е. Г., Дан В. Н., Шубин А. А., Вельшер Л. З., Дудицкая Т. К. Параганглиомы шеи (хемодектомы). М.; 2005.
7. Matjakin E. G., Dan V. N., Shubin A. A., Vel'sher L. Z., Dudickaja T. K. Neck paraganglioma (chemodectoma). Moscow; 2005. [In Russ].
8. Москаленко Ю. Д., Спиридонов А. А., Клионер Л. И. и др. Реконструктивная хирургия сонных артерий при радикальном удалении каротидных хемодектом. Клиническая хирургия. 1985; 7: 15–17.

- Moskalenko Ju. D., Spiridonov A. A., Klioner L. I. et al. Reconstructive surgery of the carotid arteries in the radical removal of carotid hemodectom. Klinicheskaja hirurgija. 1985; 7: 15–17. [In Russ].
9. Ольшанский М. С., Коротких Н. Г., Есипенко В. В. и др. Комбинированное, эндоваскулярное и хирургическое лечение каротидной параганглиомы. Ангиология и сосудистая хирургия. 2010; 1: 65–69.
- Ol'shanskij M. S., Korotkih N. G., Esipenko V. V. et al. Combined endovascular and surgical treatment of carotid paraganglioma. Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2010; 1: 65–69. [In Russ].
10. Покровский А. В. Клиническая ангиология. М.; 2004.
- Pokrovskij A. V. Clinical Angiology. Moscow; 2004. [In Russ].
11. Рабкин И. Х., Матевосов А. Л., Готман Л. Н. Рентгеноэндоваскулярная хирургия. М.; 1987.
- Rabkin I. H., Matevosov A. L., Gotman L. N. Rentgenoehn-dovaskuljarnaja surgery. Moscow; 1987. [In Russ].
12. Самедов М. С. Диагностика и результаты лечения каротидных хемодектом. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1986.
- Samedov M. S. Diagnosis and treatment outcomes of carotid hemodectom. [dissertation]. Moscow; 1986. [In Russ].
13. Фалилеев Г. В. Опухоли шеи. М.; 1978.
- Falileev G. V. Swelling of the neck. Moscow; 1978. [In Russ].
14. Хмельницкий О. К., Черемных А. А., Крейчман Г. С. Дифференциальная диагностика феохромоцитом и хемодектом. АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорadiологии и патологии. Сб. науч. трудов. Обнинск; 1988; 73–77.
- Hmel'nickij O. K., Cheremnyh A. A., Krejchman G. S. Differential diagnosis of pheochromocytoma and hemodectom. APUD system: achievements and prospects of studying in onkoradiologii and pathology. Sb. nauch. trudov. Obninsk; 1988; 73–77. [In Russ].
15. Шубин А. А. Ангиохирургические аспекты лечения хемодектом шеи. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003.
- Shubin A. A. Surgical aspects of the treatment of neck chemodectoma. [dissertation]. Moscow; 2003. [In Russ].
16. Fishbein L., Nathanson K. Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. Cancer Genetics. 2012; 205 (1): 1–11.
17. Franclin J., Goncalves S., Cruz E. Tumores do corpo carotideo. Acta-Med-port. 1990; 3: 89–93.
18. Ghilardi G., Bortolani E. M., Pizzocari P., Vandoni P. L., De-Monti M. Paragangliomi del collo. Analisi di 32 casi operati. Minerva Chir. 1991; 46 (20): 1109–1117.
19. Green J., Olsen K., De Santo L., Scheithauer B. Neoplasms of the vagus nerve. Laryngoscope. 1998; 98: 648–654.
20. Gruferman S., Gillman M., Pasternak L. Familial carotid body tumors: Case report and epidemiologic review. Cancer. 1980; 46: 2116–2119.
21. Harisankar C. B., Mittal B. R., Bhattacharya A., Kashyap R., Bhansali A. Iodine-131 meta-iodobenzylguanidine single photon emission computed tomography/computerized tomography in diagnosis of neuroendocrine tumors. Indian. J. Nucl. Med. 2012; 27: 55–58.
22. Kakkos S. K., Reddy D. J., Shepard A. D., Lin J. C. Contemporary Presentation and Evolution of Management of Neck Paragangliomas. J. Vasc. Surg. 2009; 49: 1365–1373.
23. Kogel H., Volimar J., Mohr W., Bianchi D. Paragangliome des Glomus caroticum Klinische Problematik und Therapie. Vasa. Suppl. 1991; 33: 279–280.
24. Nidia Y., Luis E., Francisco J. Mutation of SDHB is a Cause of Hypoxia-Related High-Altitude Paraganglioma. Clin. Cancer. Res. 2010; 16 (16): 4148–4154.
25. Offergeld C. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. Clinics. 2012; 67 (S. 1): 19–28.
26. Power A. H., Bower T. C., Kasperbauer J., Link M. J., Oderich G., Cloft H. et al. Impact of Preoperative Embolization on Outcomes of Carotid Body Tumor resections. J. Vasc. Surg. 2012; 56: 979–989.
27. Prouse G., Mazzaccaro D., Settembrini F., Carmo M., Biglioli F., Settembrini P. Double Osteotomy of Mandibula in the Treatment of Carotid Body Tumors with Skull Base Extension: Short Series. J. Vasc. Surg. 2013; 58 (2): 486–490.
28. Resse H., Lucas R. Malignant carotid body tumors: Report of a case. Ann. Surg. 1963; 157: 232–236.
29. Ridge B., Brewster D., Darling R., Cambria R., LaMuraglia G., Abbott W. Familial carotid body tumors: incidence and implications. Ann. Vasc. Surg. 1993; 7 (2): 190–194.
30. Rose K., Jahnke K., Galanski M. Die Tumoren des Glomus Caroticum und des Glomus vagale. Eine Darstellung von 24 einnschliblich familiar gehaufter bilateraler Tumoren. HNO. (Berl). 1979; 27 (6): 192–200.
31. Rosen I., Palmer J., Goldberg M. Vascular problems associated with carotid body tumors. Am. J. Surg. 1981; 142: 459–463.
32. Van der Berg R. Imaging and Management of Head and Neck Paragangliomas. Eur. Radiol. 2005; 15: 1310–1318.
33. Van der Bogt K. E. A., van Baalen J. M., Hamming J. F. Comment on Carotid Chemodectomas: Long-term Results of Subadventitial Resection With Deliberate External Carotid Resection. Ann. of Vascular. Surg. 2009; 23 (12): 288–289.
34. Voggel T. R. Carotid Body Tumor Surgery: Management and Outcomes in the Nation. Vasc. and Endovasc. Surg. 2009; 43 (5): 457–462.
35. Wieneke J. A., Smith A. Paraganglioma: Carotid Body Tumor. Head and Neck Pathol. 2009; 3: 303–306.

Статья поступила 11.03.2016

Для корреспонденции:

Абдулгасанов Рамиз Алиевич
Адрес: 117931, Москва,
Ленинский проспект, д. 8, к. 7.
Тел. 8-926-303-07-51,
E-mail: ramizsurgeon@mail.ru

For correspondence:

Abdulgasanov Ramiz
Address: Apt. 7, 8, Leninskiy prospect, Moscow,
117931, Russian Federation
Tel. +7-926-303-07-51
E-mail: ramizsurgeon@mail.ru

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE MEDICINE

УДК 61

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЧЕЧНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Т. И. БОРЩИКОВА, С. В. КАРДАШ, О. Н. СЕРГЕЕВА, М. П. ЦЫГАНОВА

Муниципальное бюджетное лечебно-профилактическое учреждение «Зональный перинатальный центр», детская клиническая больница, г. Новокузнецк, Россия

Представлены результаты применения методов почечно-заместительной терапии детям с острой и хронической почечной недостаточностью в отделении анестезиологии-реанимации МБЛПУ «Зональный перинатальный центр» г. Новокузнецка в 2005–2015 гг. как оптимальных методов, позволяющих обеспечить адекватное и эффективное замещение почечной функции и детоксикацию при критических состояниях. Пролечено 58 детей, из них 37 с острым почечным повреждением и 21 с терминальной хронической почечной недостаточностью. Острая почечная недостаточность превалировала у дошкольников 1–6 лет – 24 (64,8 %) случая, терминальная хроническая почечная недостаточность у школьников и подростков – 16 (76,2 %). По внепочечным показаниям методы ПЗТ применялись у 5 (13,5 %) пациентов с гнойно-септическими заболеваниями и у 6 (16,2 %) токсикологических больных.

Методы почечно-заместительной терапии дают возможность безопасно и эффективно проводить очищение крови у критически тяжелых пациентов, снизить летальность, эффективно корректировать гомеостаз при тяжелых инфекционных заболеваниях, гнойно-септических процессах, синдроме полиорганной недостаточности, а также у токсикологических больных. Применение перитонеального диализа позволяет обеспечить адекватное и эффективное замещение почечной функции при сложности постановки сосудистого доступа у ребенка.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, заместительная почечная терапия, гемодиализ, перитонеальный диализ, дети.

APPLICATION RENAL REPLACEMENT THERAPY IN CHILDREN IN KEMEROVO REGION

T. I. BORSHCHIKOVA, S. V. KARDASH, O. N. SERGEEVA, M. P. TSYGANOVA

*Municipal Budgetary Medical Prophylactic Establishment Zonal Perinatal Center,
Children's Clinical Hospital Novokuznetsk, Russia*

The paper features comparative outcomes of applying different methods of renal replacement therapy for acute renal failure and chronic renal failure in children at the pediatric dialysis unit of the Russian children's hospital «Zonal perinatal centre» in Novokuznetsk. The use of renal replacement therapy as an optimal method for achieving adequate and effective replacement of kidney function is validated. There are treated 58 children, 37 patients with acute kidney injury and 21 with terminal chronic renal failure. Acute renal failure was prevailed in preschoolers of 1–6 years old children – 24 (64,8 %), the terminal chronic renal failure in school children and teenagers – 16 (76,2 %). The renal replacement therapy used in 5 (13,5 %) patients with septic diseases, and in 6 (16,2 %) patients with poisons diseases.

Methods of renal replacement therapy is effectively cleansing of the blood in critically ill patients. This method can reduce the rate of mortality and effectively adjust homeostasis in severe infections, septic diseases, multiple organ dysfunction syndrome and in patients with poisons diseases. Application of peritoneal dialysis allows as effective replacement of renal function in the children with difficulty vascular access.

Key words: chronic renal failure, renal replacement therapy, hemodialysis, peritoneal dialysis, children.

Экстракорпоральная детоксикация имеет важное значение в терапии больных с острым почечным повреждением (ОПП) и терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН). Почечно-заместительная терапия (ПЗТ) позволяет пациенту с острой почечной недостаточностью (ОПП) пережить период до момента восстановления функционирования нативных почек, а у больных с ТХПН – компенсировать состояние, обеспечить рост, развитие и качество жизни до периода операции трансплантации почки. Главной задачей ПЗТ является предотвращение

нежелательных эффектов уремической интоксикации и поддержание «внутренней среды» пациента в состоянии, максимально приближенном к физиологическому, предотвращение тяжелых последствий уремии [1]. У больных в критических состояниях методы ПЗТ также необходимы для поддержки функции почек, с этой точки зрения их можно сравнить с поддержкой дыхания с помощью искусственной вентиляции легких при респираторной недостаточности. Широкое внедрение методов ПЗТ в практическое здравоохранение Российской Федерации – одна из важ-

ных задач оказания специализированной медицинской помощи детям.

В отделении анестезиологии-реанимации МБЛПУ «Зональный перинатальный центр» методы ПЗТ (гемодиализ, гемофильтрация) выполняются при неотложных состояниях у детей с 2005 г. аппаратами фирмы Gambro Prisma и Prisma-flex. В 2008 г. по программе организации детских диализных центров «Мы вместе» партией «Единая Россия» были приобретены высокопоточные аппараты для гемодиализа 5008 и 5008S фирмы Fresenius. В соответствии с приказом Минздрава РФ от 13.08.2002 № 254 «О совершенствовании организации оказания диализной помощи населению Российской Федерации» был создан зал гемодиализа для оказания специализированной помощи детям, страдающим почечной недостаточностью. За 2005–2015 гг. пролечено 58 больных, из них 37 с острым почечным повреждением и 21 с ТХПН. При проведении анализа места жительства пролеченных пациентов выявлена интересная особенность – превалирование развития почечной недостаточности у детей, проживающих на юге Кемеровской области. Так, отношение числа больных с острым почечным повреждением, проживающих на юге и севере Кемеровской области, составило 27:10, а с ТХПН – 17:4 (табл. 1). На сегодняшний день все дети Кемеровской области, страдающие ТХПН 3–5-й стадии, охвачены диализной помощью.

Число пациентов (рис. 1), нуждающихся в почечно-заместительной терапии, ежегодно увеличивается. Так, в 2012–2015 гг. число процедур достигло 420–438 сеансов в год (рис. 2).

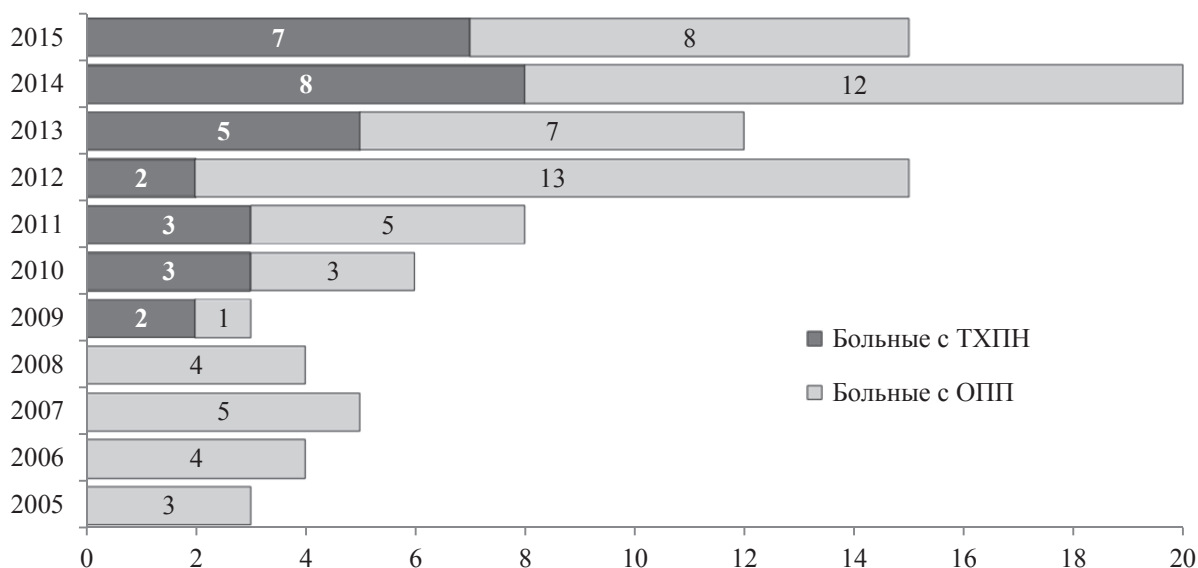


Рис. 1. Число больных с острым почечным повреждением и хронической почечной недостаточностью, пролеченных в 2005–2015 гг.

Таблица 1

Распределение детей с острым почечным повреждением и терминальной хронической почечной недостаточностью по месту жительства

Место жительства ребенка	Повреждение почек	
	ОПП/ОПН	ТХПН
Кемерово	3	1
Юрга	1	2
Ленинск-Кузнецкий	3	–
Березовский	1	–
Тисульский район	1	1
Новокузнецк	18	8
Междуреченск	3	1
Осинники	1	–
Прокопьевск	1	4
Таштагол	1	2
Мыски	–	1
Темиртау	–	1
Старобачаты, Краснодарский, Новостройка	3	–
Томск	1	–
Всего	37	21

При анализе возрастных групп (табл. 2) выявлено превалирование острой почечной недостаточности у дошкольников в возрасте 1–6 лет – 24 (64,8 %), а ТХПН у школьников 7–10 лет и подростков 10–18 лет – 16 (76,2 %) случаев заболевания.

Наиболее часто к развитию ОПН (табл. 3) приводили острые кишечные инфекции – 20 (54,1 %), из них в 85,7 % почечная недостаточность была обусловлена диареейассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (СТЕС-ГУС). У 2 (5,2 %)

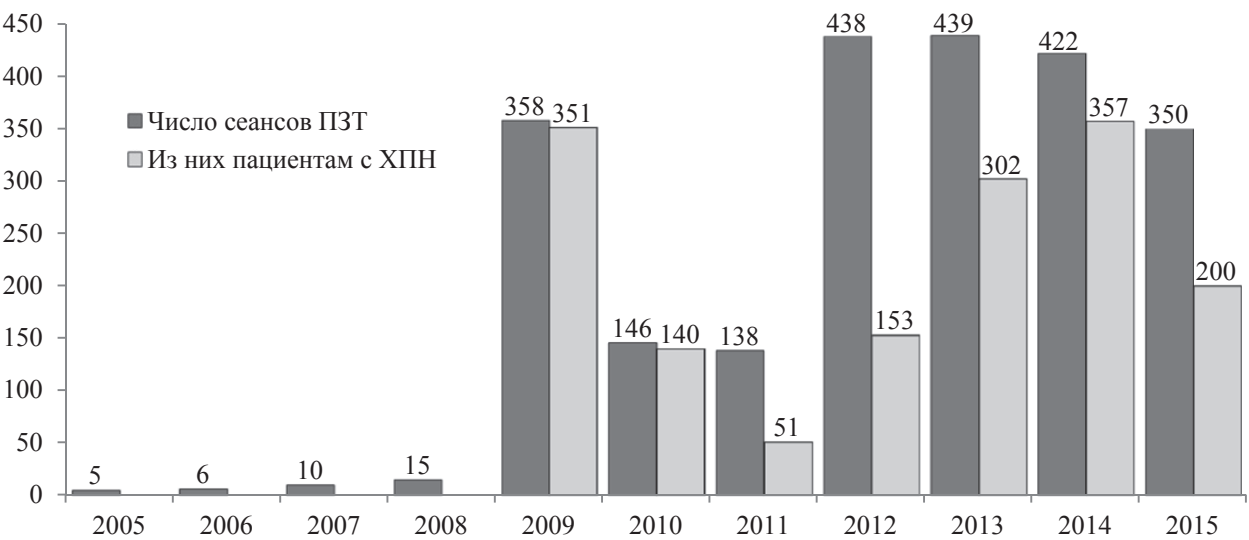


Рис. 2. Динамика числа сеансов почечно-заместительной терапии в Зональном перинатальном центре в 2005–2015 гг.

больных острое почечное повреждение было вызвано менингококковым сепсисом.

В структуре заболеваний, приведших к 3–5-й стадии ТХПН (табл. 4), преобладали врожденные аномалии мочеполовой системы – 13 (62 %) случаев. У 4 (19 %) больных к терминальной стадии хронического заболевания почек привели болезни гломерулярного аппарата и у 3 (14 %) – канальцев почек.

Показаниями для инициации методов ПЗТ принято считать наличие острого почечного повреждения по классификации RIFLE [2]. У детей наряду с этими критериями мы учитывали прогрессирование гипергидратации, острой дыхательной недостаточности, неконтролируемой артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, гиперкалиемии более 6,5 ммоль/л и декомпенсированного метаболического ацидоза, прирост креатинина более 120 мкмоль/сут, снижение уровня свободной клубочковой фильтрации до 10–15 мл/мин/1,73 м². Решение о начале ПЗТ чаще основывалось на наличии вышеуказанных критериев с одновременным нарастанием тяжести состояния пациента и углублением метаболических изменений в сыворотке крови.

В качестве сосудистого доступа использовали двухпросветные катетеры фирм Gambro, Joline, Arrow. При массе ребенка до 6 кг использовали катетеры диаметром 6,5 Fr, от 6 до 20 кг – 8 Fr, более 20 кг – 10 Fr. Скоростные потоки крови рассчитывали в зависимости от массы ребенка – 4–6 мл/кг/мин. Скорость потока замещающего раствора чаще была низкообъемной – 30–40 мл/кг/ч или среднеобъемной – до 50 мл/кг/ч. Скорость потока диализирующего раствора в 1,5–2 раза превышала скорость обмена и соответствовала у новорожденных детей 10–14 мл/мин/м²,

Таблица 2
Распределение детей с острой и хронической почечной недостаточностью по возрасту

Возраст	Число больных	
	ОПП/ОПН	ТХПН
Новорожденные	1	
Младенцы (1 месяц – 1 год)	2	
Дети-дошкольники (1–3 года)	17	4
Дети-дошкольники (4–6 лет)	7	1
Дети-школьники (7–10 лет)	6	4
Подростки (10–18 лет)	5	12
Всего	37	21

Таблица 3
Структура заболеваний, приведших к острому почечному повреждению

Нозология	Число больных
Диареяассоциированный гемолитико-уремический синдром	18
Острая кишечная инфекция, инфекционно-токсический шок	2
Сепсис, вызванный метициллинрезистентным стафилококком	1
Менингококковая инфекция	2
Перитонит, абдоминальный сепсис	2
Пневмония стрептококковой этиологии	1
Острый гематогенный остеомиелит	1
Деструктивный панкреатит	1
Отравление уксусной эссенцией	2
Отравление аспирином	2
Отравление амитриптилином	1
Отравление синтетическим наркотиком «Спайс»	1
Острый лейкоз	1
Гормонорезистентный нефрит	2
Всего	37

у детей до 1 года – 10–14 мл/мин/м², у детей старше 1 года – 15–20 мл/мин/м².

Таблица 4

**Структура заболеваний, приведших
к хронической почечной недостаточности**

Нозология	Число больных
Врожденная дисплазия, гипоплазия, агенезия почек	6
Уретерогидронефроз	1
Сложный порок мочевыводящей системы	1
Поликистоз почек	2
Врожденный нефрит	1
Синдром Поттера	1
Синдром Альпорта	1
Хронический гормонорезистентный нефрит	1
Быстропрогрессирующий гломерулонефрит	1
Хронический гломерулонефрит, смешанная форма	2
Хронический тубулоинтестиниальный нефрит	1
Нефронофтиз Фанкони	1
Канальцевый ацидоз	1
Юношеский ревматоидный артрит	1
Всего	21

В последние годы гемофильтрация применяется у детей при почечных дисфункциях, вызванных критическими состояниями. Специально выработанных критериев для начала проведения ПЗТ у этой категории пациентов до настоящего времени не существует. К вопросу о показаниях к применению этих методов детоксикации подходили комплексно, оценивая изменения гомеостаза и функций жизненно важных органов. Учитывая высокий риск летального исхода при наличии острого почечного повреждения и относительно невысокий риск, связанный с техникой проведения ПЗТ, мы придерживаемся тактики раннего начала ПЗТ, поскольку предотвращение физиологических нарушений органов и систем предпочтительнее, чем их лечебное восстановление. По утверждению Р. М. Нопге (2000), конвенционные методы терапии имеют большой успех при лечении сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) не только с позиций поддержки функции почек, но также в качестве патогенетической терапии, направленной на элиминацию медиаторов воспаления [3]. Способность эфферентной терапии эффективно, медленно, без существенных колебаний гемодинамических показателей фильтровать жидкость приводит к восстановлению «сухого» веса пациента, уменьшению гуморальной активности и других нежелательных проявлений системного воспаления. Поэтому важным являет-

ся максимально раннее включение методов ПЗТ в комплексную интенсивную терапию заболеваний, способных вызвать СПОН [1]. Мембраны AN69 и High flux способствуют восстановлению гомеостаза, так как имеют особенность элиминации провоспалительных медиаторов, эндотоксинов, иммунных комплексов. Хотя синтетические мембраны High flux обеспечивают небольшой клиренс среднемолекулярных пептидов, механизмы адсорбции и конвекции оказывают благоприятное влияние на снижение уровня интоксикации [4, 5]. С этих позиций, чем раньше начата ПЗТ при критических состояниях, тем лучше прогноз за счет предупреждения СПОН путем пролонгированной коррекции гомеостаза на ранних стадиях развития системного воспалительного ответа [1].

Внепочечными показаниями к применению ПЗТ при критических состояниях у детей считали наличие выраженных симптомов гипергидратации, декомпенсированных метаболических изменений, высокого уровня эндо- и экзотоксикозов, наличие риска развития СПОН. Внепочечные показания были выставлены у 5 (13,5 %) пациентов с гнойно-септическими заболеваниями и у 6 (16,2 %) токсикологических больных. У пациентов с гнойно-септическими заболеваниями отмечено снижение уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, среднемолекулярных пептидов. У токсикологических больных гемофильтрация способствовала выведению свободного гемоглобина при отравлении уксусной эссенцией, свободной фракции токсических веществ при отравлении амитриптилином, эффективной коррекции декомпенсированного ацидоза при отравлении аспирином, поддержанию гомеостаза при уже развившемся СПОН после отравления синтетическим наркотиком «Спайс».

Пациенты с острой и хронической почечной недостаточностью, как правило (80 %), поступали в отделение анестезиологии-реанимации в состоянии уремической комы с гиперкалиемией, генерализованными отеками, наличием перикардита с выпотом, острым респираторным дистресс-синдромом, гипертензией, уровнем свободной клубочковой фильтрации менее 10–15 мл/мин/1,73 м². Наиболее часто им проводилась гемофильтрация с ультрафильтрацией в течение первой недели лечения, что позволяло плавно снижать уровни мочевины и купировать симптомы гипергидратации. Целевыми показателями снижения уровня мочевины в каждые сутки лечения было ее снижение на 25 % от исходного показателя. Ежесуточное снижение веса больного не должно было превышать 5 % от исходного. При таком подходе

за 5–7 дней мы добивались нормализации уровня шлаков крови и «сухого» веса пациента.

Наиболее сложная категория больных – дети раннего возраста. Трудности проведения ПЗТ у младенцев связаны с малой массой тела, сложностью создания адекватного сосудистого доступа, опасностью развития волемических осложнений, а также применением оборудования, предназначенного для взрослых больных. При наличии вышеуказанных проблем в последние годы у детей мы все чаще применяем метод перитонеального диализа (ПД). Анатомическим основанием его применения служит то, что брюшина является самой большой серозной мембраной в организме. Площадь брюшины у взрослого человека равна площади поверхности тела, а у новорожденного ребенка она в 2 раза превышает его поверхность [6]. Скорость кровотока по брюшине составляет 70–100 мл/мин, размер пор брюшины – 0,75 мкм. Брюшина хорошо проницаема для веществ с молекулярной массой до 50 кДа. К тому же она обладает всеми необходимыми механизмами обеспечивающими очищение сыворотки крови: диффузией, конвекцией, ультрафильтрацией. Схема проведения ПД показана на рисунке 3 [1]. На сегодняшний день для проведения перитонеального диализа мы используем системы PD-PAED и растворы Balans фирмы Fresenius. Несомненны достоинства этого интракорпорального метода – относительная дешевизна при достаточной эффективности, а также то, что его может проводить средний медицинский персонал или родители ребенка. К недостаткам метода мы относим медленный темп коррекции гомеостаза, возможность инфицирования брюшной полости с развитием перитонита.

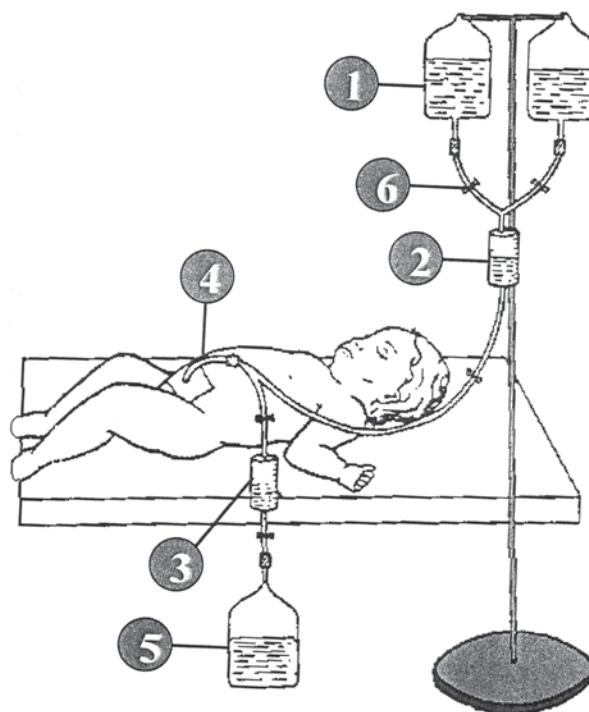


Рис. 3. Система для проведения перитонеального диализа у детей: 1 – пакеты с диализным раствором, 2 и 3 – измерительные цилиндры, 4 – перитонеальный катетер, 5 – пакет для сбора использованного диализата, 6 – зажимы

В 2015 г. число процедур ПД в МБЛПУ «Зональный перинатальный центр» увеличилось до 452 в год, большая часть из которых проводится в отделении нефрологии (рис. 4). За 2011–2015 гг. 18 больным с почечной патологией проведено 1 616 сеансов ПД длительностью от 20 дней до 1 года. По данным исследований D. P. Gabriel (2008), динамика основных лабораторных показателей крови (мочевины, креатинина, натрия, pH) была оди-

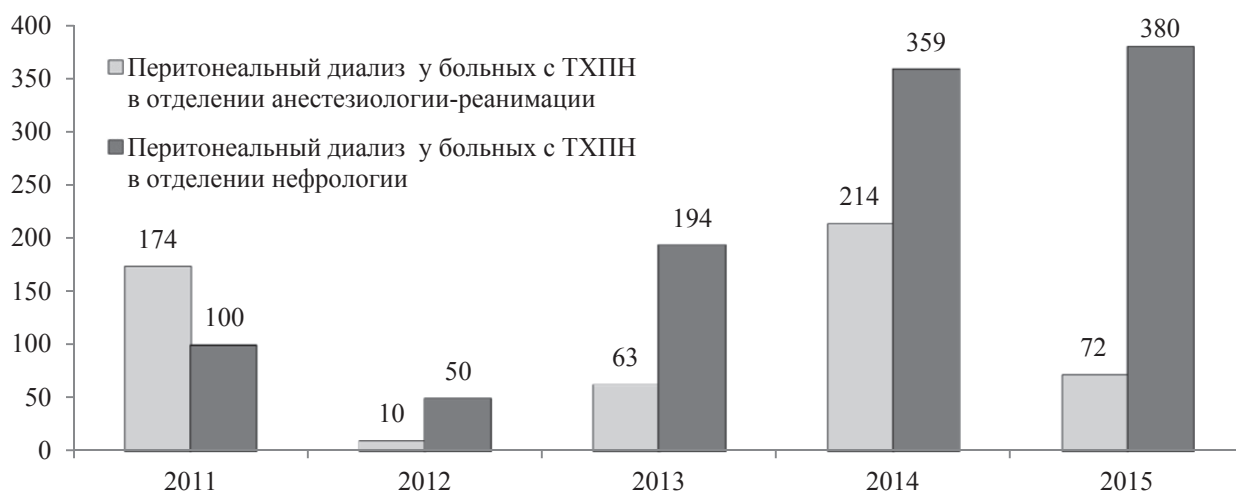


Рис. 4. Динамика числа сеансов перитонеального диализа в отделениях анестезиологии-реанимации и нефрологии, 2011–2015 гг.

наковой при проведении ПД и гемодиализа [7]. Однако нами отмечены другие тенденции – рост мочевины и креатинина в первые 2–3 суток перитонеального диализа с последующим их снижением (рис. 5). Перитонит при проведении перитонеального диализа развился у 3 (16,6 %) пациентов. Клиническое течение перитонита при ПД кардинально отличалось от острого хирургического перитонита как по степени интоксикации, так и по скорости санации брюшной полости. Лечение перитонита при ПД не требовало хирургических методов санации и основывалось на рекомендациях Консультативного комитета по лечению перитонита Международного общества перитонеального диализа [8]. Главными диагностическими признаками развития перитонита были появление разлитой боли в области живота, наличие лихорадки, помутнения диализата, цитоза более 100 лейкоцитов в микролитре, позитивного посева микрофлоры (*Streptococcus*

pneumoniae, *Pseudomonas aeruginosa*) в диализирующей жидкости.

За десять лет работы нами выработана собственная стратегия лечения больных с ОПН и ТХПН (рис. 6). При ОПН в первую неделю лечения применяли режим гемофильтрации или гемодиофильтрации. Далее переходили на полупродленный режим (12–18 ч ежедневно) до восстановления почечной функции. В случае проблем с сосудистым доступом или необходимости продолжить ПЗТ после 21–28-го дня лечения, переходили на перитонеальный диализ. Только 2 больным с ОПН после 28-го дня гемодиализа использовали ПД длительностью 2–3 недели. В обоих случаях функция почек была полностью восстановлена. При поступлении пациентов с ТХПН в уремической коме в первую неделю использовали гемодиофильтрацию в интермиттирующем (до 8 ч) или полупродленном (12–18 ч) режиме, с переходом на второй неделе лечения

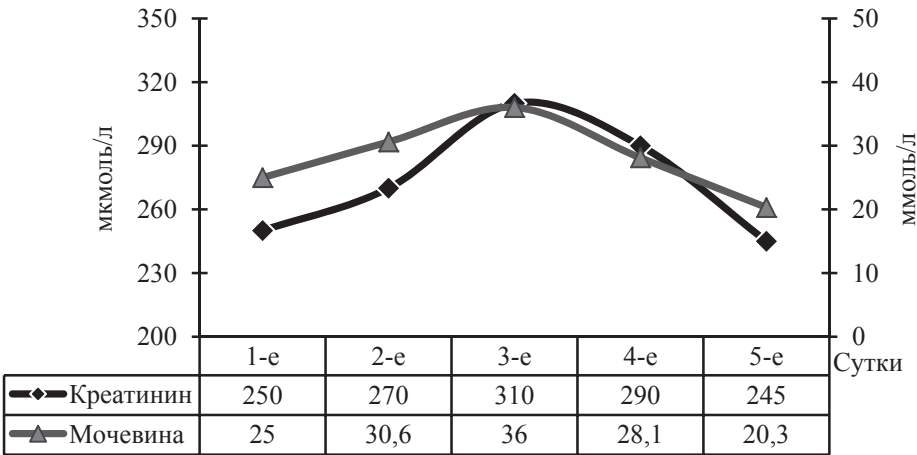


Рис. 5. Динамика уровня мочевины и креатинина у больных, получавших лечение методом перитонеального диализа

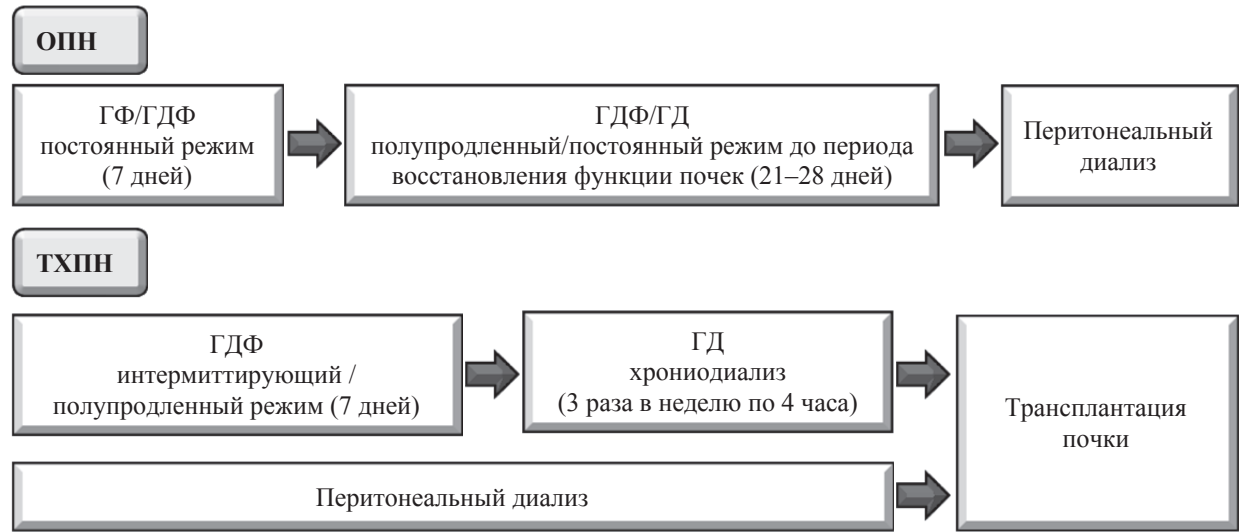


Рис. 6. Стратегия почечно-заместительной терапии у детей

в режим хронидиализа (три раза в неделю по 4 ч) до периода трансплантации почки. При ТХПН с первых суток применялся ПД при компенсированном состоянии пациента как наиболее комфортный метод, позволяющий ребенку круглосуточно находиться с родителями. За весь десятилетний период работы методами ПЗТ нами получено только три осложнения: дисэквилибриум-синдром, кровотечение желудочно-кишечного тракта, гепарининдуцированная тромбоцитопения.

По данным литературы, развитие острого почечного повреждения у больных в критических состояниях приводит к существенному увеличению летальности [9, 10]. За десять лет работы методами ПЗТ умер 1 (2,7 %) пациент с ОПН, обусловленной СТЕС-ГУС, в стадии полиорганной недостаточности, развившейся до начала лечения конвенционными диализными технологиями. Среди больных ТХПН летальность составила 23,8 % (5 больных). Трансплантация почки выполнена 7 детям с хорошим отдаленным результатом. При достижении возраста 18 лет во «взрослую сеть» передано 3 пациента, подготовлены к операции трансплантации 5 больных. Одному ребенку отказано в трансплантации органа в связи с наличием сложного порока мочевыводящих путей (уретерогидронефроз четвертой степени, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нейрогенное расстройство мочевого пузыря). Длительность хронидиализа с техническим обеспечением сосудистого доступа двухпросветным тунелируемым катетером составила 3,5 года.

Выводы

Современные методы детоксикации дают возможность безопасно и эффективно проводить очищение крови у критически тяжелых пациентов и позволяют улучшить качество медицинской помощи. Эти методы позволяют снизить летальность при критических состояниях, эффективно корректировать гомеостаз в комплексной терапии не только у больных с почечной недостаточностью, но и при тяжелых инфекционных, гнойно-септических и токсикологических заболеваниях, синдроме полиорганной недостаточности. Для успешного лечения неотложных состояний, ле-

чебные учреждения, оказывающие данный вид помощи детям, должны быть оснащены аппаратами для почечно-заместительной терапии и средствами для проведения перитонеального диализа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Руководство по экстракорпоральному очищению крови и интенсивной терапии. Под ред. Л. А. Бокерия, М. Б. Ярустовского. М.: НИЦСХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2009.
2. *Rukovodstvo po ekstrakorporal'nomu ochishcheniyu krvi i intensivnoy terapii*. pod red. L. A. Bokeriya, M. B. Yarus-tovskogo. Moscow, 2009. [In Russ].
3. *Bellomo R., Ronco C., Kellum J. et al. Acute renal failure – definition, outcome measures? Animal model, fluid therapy and information technology needs: the Seconds International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Critical Care. 2004; 8: 204–212.*
4. *Honore P. M., Jamez J., Wauthier M. et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. Crit. Care Med. 2000; 28 (11): 3581–3587.*
5. *Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D. et al. Super high flux hemofiltration: a new technique for cytokine removal. Intensive Care Med. 2002; 28 (5): 651–655.*
6. *Formica M., Olivieri C., Livigni S. et al. Hemodynamic response to coupled plasmafiltration – adsorption in human septic shock. Intensive Care Med. 2003; 29 (5): 703–708.*
7. *Зверев Д. В., Мазуров А. Л., Пона А. В., Харламова Т. Ю. Роль перитонеального диализа в лечении почечной недостаточности у детей. Нефрология и диализ. 1991; 1 (1): 12–20.*
8. *Zverev D. V., Mazurov A. L., Popa A. V., Kharlamova T. Yu. Rol' peritoneal'nogo dializa v lechenii pochechnoy nedostatochnosti u detey. Nefrologiya i dializ. 1991; 1 (1): 12–20. [In Russ].*
9. *Gabriel D. P., Caramori J. T., Martim L. C. et al. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. Kidney Int. Suppl. 2008; 108: 87–93.*
10. *Keane W. F., Alexander S. R., Bailie G. R. et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: Perit Dial. Int. 1996; 16 (6): 557–573.*
11. *Chertow G. M., Soroko S. H., Paganini E. P. et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. Kidney Int. 2006; 70 (6): 1120–1126.*
12. *Хорошилов С. Е. Предупреждение и лечение острой почечной недостаточности при критических состояниях. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.*
13. *Khoroshilov S. E. Preduprezhdenie i lechenie ostroy po-chechnoy nedostatochnosti pri kriticheskikh sostoyaniyakh. [dissertation]. Moscow; 2007. [In Russ].*

Статья поступила 11.12.2015

Для корреспонденции:

Борщикова Тамара Ивановна

Адрес: 654041, г. Новокузнецк,
ул. Сеченова, д. 26

Тел. 8 (3843) 796-988

E-mail: tamara_tamara_bor@mail.ru

For correspondence:

Borshchikova Tamara

Address: 26, Sechenova st., Novokuznetsk,
654041, Russian Federation

Tel. +7 (3843) 796-988

E-mail: tamara_tamara_bor@mail.ru

КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ

«Применение почечно-заместительной терапии у детей Кемеровской области»

Т. И. Борщиковой, С. В. Кардаш, О. Н. Сергеевой, М. П. Цыгановой

Методы экстракорпорального очищения крови в течение последнего десятилетия все более активно применяются в реанимационной практике. Стоит отметить, что подавляющее число пациентов, у которых применяется данная технология – взрослые люди с острой или хронической почечной недостаточностью, либо в критическом состоянии, сопровождающимся клинически значимым эндотоксикозом. Применение каких-либо методов экстракорпоральной детоксикации у детей, особенно первых лет жизни, было крайне затруднительным ввиду анатомо-физиологических особенностей, отсутствия технических решений, адекватных с позиции эффективности и безопасности.

Решению данных проблем способствовало на территории кузбасских клиник два события: организация в 2008 году НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний и активные операции у пациентов с врожденными пороками сердца, с одной стороны, создание в 2005 году зала гемодиализа на базе отделения анестезиологии-реанимации в МБЛПУ «Зональный перинатальный центр» г. Новокузнецка, с другой. Техническое оснащение современными аппаратами почечно-заместительной терапии позволило расширить показания к экстракорпоральным методам детоксикации у детей в неотложных состояниях. На сегодняшний день в Кемеровской области эти учреждения – единственные отделения, где применяются диализные технологии у детей. Следует отметить, что опыт заместительной почечной терапии у детей с изолированной острой почечной недостаточностью и терминальной стадией хронической почечной недостаточности, представленный в рецензируемой статье, уникален. Отметим также и довольно большой опыт использования перитонеального диализа как у нестабильных пациентов, так и у пациентов с терминальной ХПН.

Помимо традиционных интермиттирующих диализных технологий, в МБЛПУ «Зональный перинатальный центр» активно применяются полупродленные и постоянные методы заместительной почечной терапии, что обусловлено небольшим объемом циркулирующей крови и лабильностью

гемодинамики у детей, не позволяющие быстро достигнуть «сухого» веса пациента короткими сеансами лечения. Несмотря на то что при острой и хронической почечной недостаточности начало почечно-заместительной терапии, как правило, приходилось на период уремической комы, в этих группах больных получены хорошие результаты: за десятилетний период (с 2005 по 2015 год) умер 1 (2,7 %) пациент с острой почечной недостаточностью и 5 (23,8 %) с терминальной хронической почечной недостаточностью. Данные результаты подтверждают качество методов почечно-заместительной терапии и правильность подхода в снижении уровня токсемии и нормализации гомеостаза у детей.

В статье изложена разработанная в отделении анестезиологии-реанимации стратегия почечно-заместительной терапии при острой и хронической почечной недостаточности, которая представляется не только патогенетически обоснованной, но и вполне оптимальной в плане снижения уровня эндотоксемии, ограничения развития осложнений, а также экономически обоснованной в условиях кадрового дефицита. Применение современных методов детоксикации в группе пациентов в острых отравлениях и тяжелыми эндотоксикозами в реанимации общего профиля обеспечили улучшение качества медицинской помощи и практически исключили неблагоприятные исходы.

Результаты десятилетнего периода работы отделения анестезиологии-реанимации МБЛПУ «Зональный перинатальный центр» показали, что для успешного лечения неотложных состояний у детей все детские лечебные учреждения, обеспечивающие неотложную помощь детям в критических состояниях, должны быть оснащены аппаратами для заместительной почечной терапии и средствами для проведения перитонеального диализа, что позволит существенно снизить летальность среди детского населения Кемеровской области. При этом опыт, накопленный в отделении, может и должен распространяться на другие ЛПУ, оказывающие плановую и неотложную педиатрическую помощь.

Заведующий лабораторией
критических состояний НИИ КПССЗ
д-р мед. наук Д. Л. ШУКЕВИЧ



СПАСАЕТ ЖИЗНИ^{1, 2}

ПРЯМОЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ

ИНГИБИТОР ТРОМБИНА

Инъекционный антикоагулянт,
применяемый у взрослых
пациентов при остром
коронарном синдроме
и чрескожном коронарном
вмешательстве

¹ Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2008; 358:2218–2230.

² Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. Lancet. 2009; 374:1149–1159.

AXRUJ022016/01

**The
Medicines
Company**



ООО «Ацино Рус», 127055,
г. Москва, ул. Палиха,
д. 10, стр. 3, офис В-3
тел. +7 495 502 92 47
www.acino-pfarma.com

Ангиокс®
Бивалирудин

Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации ООО «Райфарм», 127006, Москва, ул. Малая Дмитровка, д. 4, офис 8. Тел.: (495) 937 56 08, факс: (495) 937 56 14.
Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Ангиокс®, содержащейся на упаковке. Регистрационный номер: ЛСР-008510/10

УДК 616.13-089

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИВАЛИРУДИНА: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Р. С. ТАРАСОВ, В. И. ГАНЮКОВ

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

Цель. Обзор современных международных рекомендаций для анализа доказательной базы применения бивалирудина в качестве медикаментозного сопровождения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с различными формами ИБС.

Материалы и методы. На основании обзора рекомендаций Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда от 2014 г., Американского кардиологического колледжа по лечению пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (ИМнСТ) от 2013 г., Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ) от 2015 г. выполнен анализ доказательной базы применения бивалирудина в качестве медикаментозного сопровождения ЧКВ у пациентов с различными формами ИБС.

Результаты. Существующая доказательная база антикоагулянтного сопровождения ЧКВ у пациентов с различными формами ИБС подразумевает выбор безопасного и эффективного препарата в соответствии с профилями ишемического и геморрагического риска. Прямой ингибитор тромбина бивалирудин обладает коротким периодом полувыведения, предсказуемым антикоагулянтным профилем и имеет показания к применению для обеспечения ЧКВ при любой форме ИБС (стабильной, ОКСбпСТ и ОКСнСТ), основанные на большом количестве рандомизированных клинических исследований.

Заключение. Не вызывает сомнений польза и эффективность бивалирудина у пациентов со стабильной ИБС и гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ), также целесообразно его использование в когорте пациентов с высоким риском геморрагических осложнений. При ОКСбпСТ применение бивалирудина в качестве антикоагулянтного сопровождения ЧКВ имеет наивысший класс рекомендаций и уровень доказательной базы 1А. Класс и уровень доказательности для применения бивалирудина в качестве сопровождения первичного ЧКВ у пациентов с ОКСнСТ к 2014 г. уменьшился до класса IIa, уровня А и уступает НФГ, имеющему I класс рекомендаций, тем не менее повышение риска острого тромбоза стента, ассоциированное с назначением бивалирудина в данной группе пациентов, не приводит к возрастанию риска смерти по сравнению с НФГ. Действующие Европейские рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ и ОКСнСТ предписывают продление инфузии бивалирудина до четырех часов после окончания ЧКВ.

Ключевые слова: ИБС, стабильная стенокардия, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, бивалирудин.

BIVALIRUDIN FOR PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS: REVIEW OF CURRENT GUIDELINES

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 article was a review of contemporary international guidelines for the analysis of the evidence base for bivalirudin use as a medical support of percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with different forms of coronary artery disease.

Materials and methods. Based on a review of European and American guidelines for management and revascularization in patients with different forms of coronary artery disease of 2013, 2014 and 2015, the evidence base of bivalirudin use as a medical support for PCI in patients with different forms of coronary artery disease was analyzed.

Results. The current evidence base for anticoagulant PCI support in patients with different forms of coronary artery disease means choosing safe and effective anticoagulant accordance to the profiles of ischemic and hemorrhagic risk. The direct thrombin inhibitor bivalirudin has a short half-life, predictable anticoagulant profile and has indications for use in any form of coronary artery disease (Stable coronary artery disease, Non-STEMI and STEMI), based on a large number of randomized clinical trials.

Conclusions. There is no doubt that bivalirudin for patients with stable coronary artery disease and heparin-induced thrombocytopenia and for a cohort of patients with a high risk of bleeding complications has benefits and efficacy. Bivalirudin as the anticoagulant support for PCI in non-STEMI patients has the highest class and level of evidence. Class and level of evidence for the use of bivalirudin as PCI support in STEMI patients in 2014 decreased to class IIa, level A however increased risk of acute stent thrombosis associated with the bivalirudin using in this group of patients does not lead to an increased risk of death compared with unfractionated heparin.

Key words: Coronary artery disease, stable angina, ACS, STEMI, Non-STEMI, PCI, bivalirudin.

Введение

Самым распространенным способом реваскуляризации миокарда у пациентов с различными формами ИБС является чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием [1]. Следует отметить, что если при стабильной ИБС основной задачей ЧКВ является улучшение качества жизни пациентов, то при остром коронарном синдроме (ОКС) оно становится жизненно важным компонентом лечения.

Несмотря на то что технически успешное ЧКВ достигается более чем в 90 % случаев, риск тромботических осложнений при эндоваскулярном лечении высок и складывается из тромботического риска собственно ЧКВ и патофизиологического протромботического риска, присущего ИБС, в особенности при ее острых формах. ЧКВ является тромбогенной процедурой по своему существу, в связи с чем вопросы сопутствующей антитромботической и антикоагулянтной терапии занимают важнейшее место при лечении и выполнении реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС [1].

Исход ЧКВ во многом определяется адекватным медикаментозным сопровождением, в котором ведущая роль отводится антикоагулянтной терапии. С целью профилактики осложнений эндоваскулярных вмешательств применяются парентеральные антикоагулянты [2]. Согласно действующим международным клиническим рекомендациям для антикоагулянтного сопровождения ЧКВ, могут быть использованы три препарата: прямой ингибитор тромбина (бивалирудин), нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин (НМГ). Выбор антикоагулянта осуществляется с учетом соотношения риска тромботических осложнений и кровотечений [3].

Доказано, что развитие геморрагических осложнений при проведении ЧКВ является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как летальный исход и повторный инфаркт миокарда (ИМ), в особенности это касается пациентов с ОКС. Поэтому сложно найти сбалансированное решение между созданием наилучшего антикоагулянтного фона для ЧКВ и риском возникновения геморрагических осложнений у пациентов высокого риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий [4].

Возможным способом снижения количества геморрагических осложнений является применение антикоагулянтного агента с быстрой инактивацией в организме и предсказуемым антикоагулянтным профилем. В настоящее время возможной альтернативой НФГ является использование пря-

мого ингибитора тромбина – бивалирудина, который характеризуется очень коротким периодом инактивации в организме [5].

Таким образом, выбор оптимального антикоагулянта для сопровождения ЧКВ при различных формах ИБС остается крайне важным, не до конца решенным и требует обращения к современной доказательной базе, основывающейся на результатах комплекса клинических рандомизированных исследований. Целью настоящей статьи стал обзор современных международных рекомендаций для анализа доказательной базы применения бивалирудина в качестве медикаментозного сопровождения ЧКВ у пациентов с различными формами ИБС.

Доказательная сила рекомендаций

Доказательная сила рекомендаций оценивается в соответствии с их классом и уровнем доказательств. Классы рекомендаций характеризуют полезность/эффективность данного способа лечения. Существует несколько классов рекомендаций. Класс I содержит доказательства и/или общее согласие, что данные методы диагностики/лечения – благоприятные, полезные и эффективные. При классе II доказательства противоречивы и/или имеются противоположные мнения относительно полезности/эффективности лечения. Класс IIa означает то, что большинство доказательств/мнений свидетельствуют в пользу полезности/эффективности. Класс IIb показывает то, что полезность/эффективность не имеют достаточных доказательств или определенного мнения. Класс III – доказательства и/или общее согласие свидетельствуют о том, что данный способ лечения не является полезным/эффективным и может быть вредным (табл. 1).

Уровни доказательств демонстрируют степень обоснованности существующей базы на основании количества и качества (рандомизированные или нерандомизированные) исследований или метаанализов. Уровень доказательства А основан на данных многих рандомизированных клинических исследований или метаанализов. Уровень В – на данных одного рандомизированного клинического исследования или многих нерандомизированных исследований. Уровень С свидетельствует о согласованном мнении экспертов и/или наличии немногочисленных исследований (ретроспективных исследований и регистров) (табл. 2).

Таким образом, самым высоким уровнем рекомендаций является I A, что говорит о полезности/эффективности данного способа лечения, при этом имеющаяся доказательная база основана на данных многих рандомизированных клинических исследований или метаанализов.

Таблица 1

Классы рекомендаций		
Класс	Определение	Заключение
I	Наличие данных или общего согласия с тем, что данный метод лечения полезен, эффективен и имеет преимущества перед другими	Метод рекомендован
II	Противоречивые данные о пользе и эффективности данного метода лечения	
IIa	Большинство данных говорит о пользе и эффективности	Использовать целесообразно
IIb	Нет убедительных данных о пользе и эффективности данного метода	Использовать можно
III	Наличие данных или общего согласия с тем, что данный метод лечения не является полезным и эффективным и может приносить вред	Метод не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности	
Уровень доказательности	Определение
A	Данные многочисленных рандомизированных исследований или метаанализов
B	Данные одного рандомизированного исследования или крупных нерандомизированных
C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие рандомизированные исследования, в том числе ретроспективные и регистры

**Современные рекомендации
о сопровождении ЧКВ бивалирудином
у пациентов со стабильной ИБС**

Проведение ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС требует воздействия на каскад коагуляции с целью ингибирования образования или инактивации ключевого фермента свертывания крови – тромбина. Назначение антикоагулянтных препаратов необходимо как для предотвращения тромбоза ангиографических катетеров, так и для уменьшения тромбообразования на поверхности, поврежденной в процессе ЧКВ, атеросклеротической бляшки [1].

Европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда 2014 г. [6] при антикоагулянтном сопровождении ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС обращают внимание на важность использования монотерапии (необходимо избегать сочетанного применения антикоагулянтов за исключением НФГ и фондапаринукса), особо важно не применять одновременно НФГ и НМГ и прекращать введение антикоагулянтов непосредственно после завершения ЧКВ. Исключением могут быть особые клинические ситуации, например, такие как тромбированная аневризма левого желудочка, длительный постельный режим, отсроченное удаление интродьюсера из артерии.

Исследование REPLACE-2 показало аналогичные исходы использования бивалирудина и блокаторов GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов в сравнении с НФГ при запланированном применении блокаторов GP IIb/IIIa в качестве медикаментозного сопровождения ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС [7]. Выполненное впоследствии исследо-

вание ISAR-REACT-3 также продемонстрировало похожие исходы между бивалирудином и НФГ, но для этого потребовалось увеличение дозы НФГ до 140 ед/кг, что привело к возрастанию частоты геморрагических осложнений ЧКВ в данной группе при использовании бедренного доступа [8]. Дальнейшие исследования подтвердили роль бивалирудина при ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС в снижении риска геморрагических осложнений без влияния на смертность, что позволило рекомендовать данный препарат для пациентов с высоким риском кровотечений [9].

Особой группой пациентов, требующих медикаментозного сопровождения ЧКВ бивалирудином, являются больные с ИБС и гепарининдуцированной тромбоцитопенией (ГИТ). ГИТ является патологической иммунной, обусловленной лекарственным препаратом реакцией, ассоциированной с высоким риском венозного и артериального тромбоза. Данная патология в когорте пациентов, получающих гепарин, встречается с частотой от 0,1 до 5 % [1]. По результатам исследований пациентов с ГИТ, нуждающихся в выполнении ЧКВ, применение бивалирудина ассоциировалось с высокой частотой успешных реваскуляризаций (98 %) и низким риском больших кровотечений (2 %) [10].

Классы и уровни доказательной базы для сопровождения ЧКВ при стабильной ИБС гепарином и бивалирудином показаны в таблице 3 [6].

Таким образом, наибольшую доказательную базу для антикоагулянтного сопровождения ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС имеет такой препарат, как НФГ. Не вызывает сомнений польза и эффективность бивалирудина у пациентов с ГИТ, имеющих показания к выполнению ЧКВ.

Также целесообразно использовать бивалирудин в когорте пациентов с высоким риском геморрагических осложнений (табл. 3).

Таблица 3

Антикоагулянтное сопровождение ЧКВ при стабильной ИБС

Рекомендация	Класс	Уровень	Ссылка
НФГ (70–100 ед/кг)	I	B	[11]
Бивалирудин (0,75 мг/кг болюс, далее 1,75 мг/кг/ч до 4 ч после ЧКВ) при ГИТ	I	C	–
Бивалирудин (0,75 мг/кг болюс, далее 1,75 мг/кг/ч до 4 ч после ЧКВ) у пациентов с высоким риском кровотечений	IIa	A	[7–9]
Эноксапарин в/в (0,5 мг/кг)	IIa	B	[12–14]

Современные рекомендации о сопровождении ЧКВ бивалирудином у пациентов с ОКСбпST

Основной спектр антикоагулянтов, применяемый в настоящее время в качестве антитромботической терапии при ОКСбпST, представлен в таблице 4 [15]. Условно все эти препараты можно разделить на средства, опосредованно ингибирующие тромбин (НМГ, НФГ) и прямые ингибиторы тромбина (бивалирудин). С учетом того что антикоагулянтный эффект НМГ и НФГ связан с повышением активности циркулирующего анти-тромбина, а бивалирудин непосредственно связывается с тромбином, при терапии ОКСбпST назначается только один из этих препаратов.

Применение НМГ в качестве альтернативы НФГ в настоящее время рассматривается как возможный вариант, но безусловные доказательства пользы

НМГ именно у больных с ОКСбпST при ЧКВ отсутствуют. Единственным анализом, где эноксапарин сравнивался с НФГ при высокой частоте инвазивного подхода, было исследование SYNERGY [16, 17]. Достоверной разницы по частоте смерти и ИМ через 30 дней между группами эноксапарина и НФГ не выявили (14 % против 14,5 % соответственно, $p>0,05$). Отмечена повышенная частота кровотечений в группе предшествующей терапии эноксапарином, что частично было объяснено тем, что некоторым пациентам, получавшим эноксапарин, дополнительно во время ЧКВ вводился НФГ (так называемое суммирование эффекта). Пациенты, получившие несколько доз эноксапарина подкожно, подвергшиеся ЧКВ в течение 8 ч, после последней подкожной инъекции, как правило, имели адекватную степень антикоагуляции для проведения ЧКВ, которая, правда, может уменьшиться в течение 8–12 ч после последней подкожной дозы. В подобных случаях так же, как и у пациентов, получивших только одну подкожную дозу эноксапарина, дополнительное введение препарата (0,3 мг/кг в/в) во время ЧКВ обеспечивает адекватную антикоагуляцию и становится стандартной практикой [18–20].

Результаты исследования ACUITY показали, что при ЧКВ у больных с ОКСбпST монотерапия бивалирудином показала сопоставимые клинические результаты по риску неблагоприятных ишемических исходов в сравнении с комбинацией НФГ/НМГ + GP IIb/IIIa или бивалирудин + GP IIb/IIIa, но риск геморрагических осложнений был достоверно ниже [21]. Аналогичные результаты зарегистрированы в более современном исследовании ISAR-REACT-4 [22]. Больные с ОКСбпST перед ЧКВ рандомизировались в группы НФГ + абиксимаб ($n=861$) и бивалирудин ($n=860$).

Таблица 4

Назначение антикоагулянтов для сопровождения ЧКВ у пациентов с ОКСбпST

Назначение	Класс	Уровень
Пациенты, подвергающиеся ЧКВ, нуждаются в назначении антикоагулянтов дополнительно к антиагрегантной терапии	I	A
Лечение определенными антикоагулянтами необходимо назначать на основании ишемического и геморрагического риска больного, основываясь на эффективности/безопасности выбранного агента	I	C
Бивалирудин рекомендуется при ЧКВ как альтернатива НФГ + блокатор GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов	I	A
НФГ рекомендуется при ЧКВ, если не может быть назначен бивалирудин	I	C
Больным, которые лечатся фондапаринуксом, необходимо назначить НФГ	I	B
Проведение ЧКВ на фоне эноксапарина может быть оправдано у пациентов, которые уже находятся на лечении эноксапарином	IIa	B
После успешного инвазивного вмешательства можно прекратить антикоагулянтную терапию при отсутствии других показаний	IIa	C
Переход с терапии НФГ на НМГ и наоборот не рекомендуется	III	B

Первичная конечная точка оценивалась в течение 30 дней как сумма смерти, крупноочагового рецидива ИМ, экстренной повторной реваскуляризации целевого сосуда и выраженных кровотечений. По числу случаев первичной конечной точки различий между группами выявлено не было (10,9 % в группе НФГ + абциксимаб против 11 % в группе бивалирудина, $p=0,94$), но выраженные кровотечения регистрировались реже в группе бивалирудина (2,6 % против 4,6 %, $p=0,02$).

Применение антикоагулянтов после успешного ЧКВ не показано. Несколько исследований продемонстрировали отсутствие пользы продленной инфузии НФГ после ЧКВ в плане уменьшения последующих неблагоприятных ишемических исходов, более того, констатируется увеличение риска кровотечений и других осложнений в месте доступа в сосудистое русло [23, 24]. В исследовании ATLAST [25] проведена оценка длительного использования НМГ у пациентов высокого риска тромбоза стента (незапланированное экстренное стентирование, имплантация эндопротеза в стеноз, содержащий тромботические массы, субоптимальный результат стентирования). После ЧКВ 1 102 пациента рандомизировались к подкожному введению эноксапарина или плацебо в течение 14 дней. В течение 30 дней после ЧКВ количество случаев смерти + ИМ + экстренной реваскуляризации и серьезных кровотечений в группах достоверно не различалось. Незначительные геморрагические осложнения в группе эноксапарина встречались чаще (25 % в сравнении с 5,1 % в группе плацебо, $p<0,001$).

Таким образом, применение бивалирудина во время ЧКВ по поводу ОКСбпСТ снижает риск геморрагических осложнений по сравнению с НФГ или эноксапарином в сочетании с ингибитором

GR IIb/IIIa. Снижение частоты геморрагических осложнений, связанное с терапией бивалирудином (по сравнению с комбинацией НФГ и ингибитора GR IIb/IIIa), становится не столь очевидным, когда бивалирудин сочетается с ингибитором GR IIb/IIIa. Стратегия введения ингибитора GR IIb/IIIa пациентам по требованию в зависимости от ситуации в течение ЧКВ на фоне применения бивалирудина широко распространена. Внутривенное введение гепарина при ЧКВ у больных с ОКСбпСТ остается стандартным антикоагулянтным сопровождением, по мнению экспертов, при невозможности использовать бивалирудин [6].

Следует отметить, что для подбора оптимальной дозы антикоагулянта у пациентов с почечной дисфункцией должны быть учтены рекомендации, представленные в таблице 6. Необходимо учитывать степень хронической болезни почек (ХБП), определяемой по скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Интерес представляют результаты исследования OASIS-5, включившего 20 078 пациентов с ОКСбпСТ, в котором фондапаринукс продемонстрировал сопоставимые результаты с эноксапарином по профилактике ишемических осложнений, при этом фондапаринукс вдвое уменьшал частоту серьезных госпитальных кровотечений (в том числе в группе пациентов, подвергающихся ЧКВ) и значительно снижал 30-дневную летальность (2,9 % против 3,5 % соответственно, $p=0,02$) [26]. Однако применение фондапаринукса ассоциировалось с возрастанием тромбоза ангиографического катетера по сравнению с терапией эноксапарином (0,9 % против 0,4 % соответственно). С целью профилактики данного осложнения пациентам, получающим фондапаринукс и подвер-

Таблица 5

Режимы, начало и длительность антикоагулянтной терапии при ЧКВ у больных с ОКСбпСТ [15]

Терапия	Режим
Начальным болюсом гепарина в случаях, когда ингибиторы GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов не используются, считается доза, равная 70–100 ЕД/кг, целевой уровень АСТ = 300–350 с (если введение ингибиторов GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов запланировано 50–60 ЕД/кг, целевой уровень АСТ = 200–250 с), который поддерживается в течение всей процедуры первичного ЧКВ дополнительным болюсным введением гепарина	Начать перед ЧКВ, прекратить после завершения ЧКВ, если нет других показаний для продолжения терапии
Эноксапарин 1 мг/кг п/к с дополнительным болюсом 0,3 мг в/в, если последнее п/к введение было в интервале времени 8–12 ч	Начать перед ЧКВ, прекратить после завершения ЧКВ, если нет других показаний для продолжения терапии
Если бивалирудин предварительно перед ЧКВ не вводился: болюс 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч. Перед ангиографией 0,1 мг/кг (болюс), затем 0,25 мг/кг/ч, затем перед ЧКВ дополнительный болюс 0,5 мг и переход на поддерживающую дозу 1,75 мг/кг/ч. Если пациент получал НФГ, необходимо подождать 30 мин, затем начать лечение с болюса по обычной схеме	Начать перед ЧКВ, продолжить в течение 4 ч после ЧКВ

Таблица 6

Дозы антикоагулянтов у пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек

Антикоагулянт	Рекомендации		
	Нормальная функция почек или 1–3-я ст. ХБП (СКФ ≥30 мл/мин/1,73 м²)	ХБП 4-й ст. (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²)	ХБП 5-й ст. (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²)
НФГ	Перед коронарографией: 60–70 ед/кг в/в (максимально 5000 ед.) и инфузия 12–15 ед/кг/ч (максимально 1000 ед/ч), цель – увеличение АСТ в 1,5–2,5 раза по сравнению с исходным. В течение ЧКВ: 70–100 ед/кг в/в (50–70 ед/кг при сочетании с блокатором GР IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов)	Коррекция дозы не нужна	Коррекция дозы не нужна
Эноксапарин	1 мг/кг подкожно дважды в день	1 мг/кг подкожно один раз в день	Не рекомендован
Фондапаринукс	2,5 мг подкожно один раз в день	Не рекомендован при СКФ <20 мл/мин/1,73 м²	Не рекомендован
Бивалирудин	Болус 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч	Болус без коррекции, уменьшение скорости инфузии до 1 мг/кг/ч	При диализе болус без коррекции, уменьшение скорости инфузии до 0,25 мг/кг/ч

гающимся катетеризации, впоследствии вводили болус НФГ [27]. Таким образом, фондапаринукс признан антикоагулянтом с благоприятным профилем, который при этом нецелесообразно использовать для пациентов, нуждающихся в немедленной инвазивной стратегии, подразумевающей катетеризацию и выполнение ЧКВ [15].

Из-за того что бивалирудин не связывается с белками плазмы, а период его полувыведения составляет только 25 мин после окончания инфузии, данный препарат обладает более предсказуемым антикоагулянтным эффектом в сравнении с НФГ [15]. С учетом результатов исследования ACUITY [21] использование бивалирудина обосновывается его эффективностью, определяемой как снижение

риска ишемических осложнений, сопоставимое с эффективностью сочетанного введения НФГ и GР IIb/IIIa и преимуществами по безопасности, выражающимися в снижении частоты геморрагических осложнений. Существуют и дополнительные способы снижения риска кровотечений у пациентов с ОКСбпST, которые подвергаются ЧКВ (табл. 7).

Таким образом, использование бивалирудина в качестве антикоагулянтного сопровождения ЧКВ имеет наивысший класс (I) и уровень (A) доказательной базы в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ОКСбпST от 2015 г. [15], что связано с его коротким периодом полувыведения, предсказуемостью антикоагулянтного эффекта, а также высокой

Таблица 7

Стратегии снижения риска кровотечений, ассоциированных с ЧКВ [15]

Дозы антикоагулянтов должны соответствовать массе тела и функции почек, в особенности это важно у пациентов женского пола и пожилых
Лучевой доступ предпочтителен
Блокаторы протонной помпы у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, должны назначаться в случаях высокого риска желудочно-кишечных кровотечений (язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе, антикоагулянтная терапия, постоянное применение нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикостероидов или при наличии двух и более из следующих факторов: возраста ≥65 лет, диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, инфицирования Helicobacter pylori, хронического алкоголизма)
Для пациентов, получающих оральные антикоагулянты:
– ЧКВ выполняется без перерыва в приеме оральных антикоагулянтов;
– пациентам, получающим оральный антикоагулянт из группы антагонистов витамина К, не следует назначать НФГ при значении МНО* > 2,5;
– пациентам, получающим оральный антикоагулянт НЕ из группы антагонистов витамина К, следует назначать низкие дозы парентерального антикоагулянта (например, эноксапарин 0,5 мг/кг внутривенно или НФГ 60 ед/кг);
– ацетилсалициловая кислота показана, но следует избегать ее назначения совместно с антиагрегантами из группы блокаторов P2Y12;
– GР IIb/IIIa-ингибиторы назначаются только в случае интраоперационных осложнений

* МНО – международное нормализованное отношение.

эффективностью в профилактике ишемических осложнений и безопасностью, выражающейся минимальным риском кровотечений.

Современные рекомендации о сопровождении ЧКВ бивалирудином у пациентов с ОКСпST

Существует серьезная доказательная база, касающаяся применения различных антикоагулянтов в качестве медикаментозного сопровождения ЧКВ у пациентов с ОКСпST. Так, исследование HORIZONS-AMI, включившее 3 602 пациента с ИМпST, продемонстрировало преимущества бивалирудина и спасительного применения блокаторов GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов (у 7,2 % больных) по сравнению с рутинным использованием GP IIb/IIIa (абиксимаб) и НФГ [28]. Частота неблагоприятных кардиоваскулярных событий в группах бивалирудина и GP IIb/IIIa + НФГ составила 9,2 % против 12,1 % соответственно, $p=0,005$, а риск больших кровотечений был отмечен в 4,9 % против 8,3 % соответственно, $p=0,001$. Данные результаты выражались также и в значимых преимуществах группы бивалирудина по 30-дневной и отдаленной (3 года) выживаемости пациентов. Смертельные исходы в группах бивалирудина и GP IIb/IIIa + НФГ в 30-дневный интервал времени зарегистрированы на уровне 2,1 % против 3,1 % соответственно, $p=0,049$, тогда как в отдаленном периоде – 5,9 % против 7,7 % соответственно, $p=0,03$.

Следует отметить, что в первые сутки наблюдения в группе бивалирудина отмечен более высокий риск тромбоза стента – 1,3 % против 0,3 % соответственно, $p=0,001$. Однако в более отдаленный период наблюдения данные различия в значительной степени нивелировались.

В дальнейшем было проведено исследование EUROMAX, включившее 2 218 пациентов [29]. В нем выполнено сравнение бивалирудина и НФГ/НМГ с применением блокаторов GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов по требованию в обеих группах. В данном исследовании стратегии антикоагулянтной терапии начинали реализовывать на догоспитальном этапе, в 98 % случаев в качестве антиагрегантной терапии применяли блокаторы P2Y₁₂-рецепторов и часто использовали лучевой доступ (47 % случаев). Такая первичная конечная точка, как смерть или большое кровотечение, не связанное с операцией коронарного шунтирования, на протяжении 30 дней наблюдения в группе бивалирудина встречалась реже (5,1 % против 8,5 % соответственно, $p=0,001$). Различий по смерти между группами отмечено не было (2,9 % против 3,1 % соответственно, $p=0,86$). Для группы бивалируди-

на была характерной меньшая частота больших кровотечений (2,6 % против 6 % соответственно, $p=0,001$). Как и в исследовании HORIZONS-AMI, в исследовании EUROMAX, несмотря на продолжительную инфузию бивалирудина, группа бивалирудина продемонстрировала более высокий уровень тромбоза стента, обусловленный в значительной степени острыми тромбозами в первые сутки наблюдения (1,6 % против 0,5 % соответственно, $p=0,02$). В связи с этим в группе бивалирудина зарегистрирована тенденция к более высокой частоте реинфаркта (1,7 % против 0,9 % соответственно, $p=0,08$). В исследовании HEAT-PCI, включившем 1 829 пациентов, также сравнивали бивалирудин и НФГ с применением блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в обеих группах по требованию (в ситуациях спасения), что в конечном итоге составило 15 % случаев [30]. Блокаторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов назначались 89 % пациентов. Применение бивалирудина по сравнению с НФГ ассоциировалось с более высокой встречаемостью первичной конечной точки (сумма смерти от всех причин, инсульта, повторного ИМ и незапланированной реваскуляризации целевого сосуда) – 8,7 % против 5,7 % соответственно, $p=0,01$. Несмотря на более частую встречаемость тромбоза стента в группе бивалирудина (3,4 % против 0,9 % соответственно, $p=0,001$), различий по смертности между группами отмечено не было (5,1 % против 4,3 % соответственно, $p>0,05$). Группы не различались по встречаемости больших кровотечений (3–5-я градации по классификации BARC) – 3,5 % против 3,1 % соответственно, $p=0,59$.

Результаты исследований, выполненных за последние годы, демонстрируют возрастание риска острого тромбоза стента при использовании бивалирудина по сравнению с НФГ, однако это не реализуется в возрастании уровня 30-дневной и отдаленной смертности. Эти данные привели к некоторому уменьшению класса показаний для применения бивалирудина в когорте пациентов с ОКСпST в рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2014 г. (табл. 8) [6]. В рекомендациях Американской ассоциации сердца по лечению пациентов с ОКСпST от 2013 года бивалирудин имеет более высокий класс и уровень доказательств (I B), что связано с некоторыми различиями в стандартах лечения пациентов с ОКС в европейских странах и США [32].

Применение фондапаринукса при первичном ЧКВ связано с потенциальным вредом, по результатам исследования OASIS-6, и поэтому не рекомендовано (его применение требует назначения дополнительного антикоагулянта) [31].

Таблица 8

Антикоагулянтное сопровождение первичного ЧКВ		
Рекомендация	Класс	Уровень
Антикоагулянты рекомендованы для всех пациентов в дополнение к антитромбоцитарной терапии при ЧКВ	I	A
Выбор антикоагулянта осуществляется на основании профилей безопасности и эффективности ишемического и геморрагического риска препаратов	I	C
НФГ 70–100 ед/кг внутривенным болюсом, если не планируется применение блокатора GP IIb/IIIa; НФГ 50–70 ед/кг внутривенным болюсом, если применение блокатора GP IIb/IIIa планируется	I	C
Бивалирудин (0,75 мг/кг болюс, затем 1,75 мг/кг/ч инфузия до 4 ч после ЧКВ)	IIa	A
Эноксапарин (0,5 мг/кг внутривенно с блокатором GP IIb/IIIa или без)	IIa	B

Таким образом, с учетом результатов комплекса рандомизированных исследований, выполненных за последние годы, класс и уровень доказательности для применения бивалирудина в качестве сопровождения первичного ЧКВ у пациентов с ОКСнST, по данным рекомендаций по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов 2014 г., уменьшился до класса IIa, уровня A и уступает НФГ, имеющему I класс показаний [6]. Тем не менее повышение риска острого тромбоза стента, ассоциированное с назначением бивалирудина в данной группе пациентов не приводит к возрастанию риска смерти по сравнению с НФГ.

Заключение

Существующая доказательная база антикоагулянтного сопровождения ЧКВ у пациентов с различными формами ИБС [6, 15, 32] подразумевает выбор безопасного и эффективного препарата в соответствии с профилями ишемического и геморрагического риска. Прямой ингибитор тромбина бивалирудин имеет показания к применению для обеспечения ЧКВ при стабильной ИБС, ОКСбпST и ОКСнST.

Не вызывает сомнений польза и эффективность бивалирудина у пациентов со стабильной ИБС и ГИТ, также целесообразно его использование в когорте пациентов с высоким риском геморрагических осложнений.

При ОКСбпST применение бивалирудина в качестве антикоагулянтного сопровождения ЧКВ имеет наивысший класс (I) и уровень (A) доказательной базы, что связано с его коротким периодом полувыведения, предсказуемостью антикоагулянтного эффекта, а также высокой эффективностью в профилактике ишемических осложнений и безопасностью, выражающейся минимальным риском кровотечений.

Класс и уровень доказательности для применения бивалирудина в качестве сопровождения первичного ЧКВ у пациентов с ОКСнST к 2014 г. уменьшился

до класса IIa, уровня A и уступает НФГ, имеющему I класс показаний, тем не менее повышение риска острого тромбоза стента, ассоциированное с назначением бивалирудина в данной группе пациентов, не приводит к возрастанию риска смерти по сравнению с НФГ. Действующие Европейские рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпST и ОКСнST предписывают продление инфузии бивалирудина до 4 ч после окончания ЧКВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ганюков В. И., Протопопов А. В. Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства. Новосибирск; 2014.

Ganyukov V. I., Protopopov A. V. Medikamentoznoe soprovozhdenie chreskozhnogo koronarnogo vmeshatel'stva. Novosibirsk; 2014. [In Russ].

2. Синьков М. А., Шилов А. А., Тарасов Р. С., Ганюков В. И. Антикоагулянтное сопровождение чрескожных коронарных вмешательств с использованием бивалирудина или нефракционированного гепарина при различных сосудистых доступах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; (1): 25–31. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-1-25-31.

Sinkov M. A., Shilov A. A., Tarasov R. S., Ganyukov V. I. Anticoagulant support of percutaneous coronary interventions with bivalirudin or unfractionated heparin at various vascular accesses. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015; (1): 25–31. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-1-25-31. [In Russ].

3. Совет экспертов. Текущая позиция по бивалирудину. Российский кардиологический журнал. 2015; 2 (118): 100–102. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-02-100-102.

Expert consensus. The current position on bivalirudin. Russ. J. Cardiol. 2015; 2 (118): 100–102. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-02-100-102. [In Russ].

4. Mehran R., Pocock S., Nikolsky E., Clayton T., Dangas G. D., Kirtane A. J. et al. A Risk Score to Predict Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55: 2556–2566.

5. Shahzad A., Kemp I., Mars C., Wilson K., Roome C., Cooper R. et al. On behalf of the HEAT-PPCI trial investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. Lancet. 2014; 7: 2541–2619.

6. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology

(ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart. J.* 2014; 35: 2541–2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu.

7. Lincoff A. M., Kleiman N. S., Kereiakes D. J. et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs. heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: RE-PLACE-2 randomized trial. *JAMA.* 2004; 292 (6): 696–703.

8. Kastrati A., Neumann F. J., Mehilli J. et al. Bivalirudin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (7): 688–696.

9. Ndrepepa G., Schulz S., Keta D. et al. Bleeding after percutaneous coronary intervention with Bivalirudin or unfractionated Heparin and one-year mortality. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105 (2): 163–167.

10. Mahaffey K. W., Lewis B. E., Wildermann N. M. et al. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main result. *J. Invasive Cardiol.* 2003; 15 (11): 611–616.

11. Schulz S., Mehilli J., Neumann F. J. et al. ISAR-REACT 3A: a study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (20): 2482–2491.

12. Montalescot G., White H. D., Gallo R. et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (10): 1006–1017.

13. Silvain J., Beygui F., Barthe 'le 'my O., Pollack C. Jr. et al. Efficacy and safety of enoxaparin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012; 344.

14. Dumaine R., Borentain M., Bertel O. et al. Intravenous low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention: quantitative review of randomized trials. *ArchIntern Med.* 2007; 167 (22): 2423–2430.

15. Patrono C., Collet J.-Ph., Mueller Ch. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal.* 2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.

16. Petersen J. L., Mahaffey K. W., Hasselblad V. et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA.* 2004; 292: 89–96.

17. Ferguson J. J., Califf R. M., Antman E. M. et al. Enoxaparin vs UFH in high risk patients with NSTEMI with intended early invasive strategy: primary results of SYNERGY randomized trial. *JAMA.* 2004; 292 (1): 45–54.

18. Cohen M., Levine G. N., Pieper K. S. et al. Enoxaparin 0.3 mg/kg IV supplement for patients transitioning to PCI after subcutaneous enoxaparin therapy for NSTEMI ACS: a subgroup analysis from the SYNERGY trial. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2010; 75: 928–935.

19. Collet J. P., Montalescot G., Golmard J. L. et al. Subcutaneous enoxaparin with early invasive strategy in patients with acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2004; 147: 655–661.

20. Levine G. N., Ferrando T. Degree of anticoagulation after one subcutaneous and one subsequent intravenous booster dose of enoxaparin: implications for patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2004; 17: 167–171.

21. Stone G. W., McLaurin B. T., Cox D. A. et al. ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2203–2216.

22. Kastrati A., Neumann F., Schulz S. et al. Abciximab and Heparin versus Bivalirudin for Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1980–1989.

23. Pizzuli L., Zirbes M., Fehske W. et al. Omission of intravenous heparin and nitroglycerin following uncomplicated coronary angioplasty. *Circulation.* 1995; 92: 174.

24. Rabah M., Mason D., Muller D. W. et al. Heparin after percutaneous intervention (HAPI): A prospective multicenter randomized trial of three heparin regimens after successful coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 461–467.

25. Batchelor W. B., Mahaffey K. W., Berger P. B. et al. A randomized, placebo-controlled trial of enoxaparin after high-risk coronary stenting: the ATLAST trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1608–1613.

26. Yusuf S., Mehta S. R., Chrolavicius S. et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1464–1476.

27. Steg P. G., Jolly S. S., Mehta S. R. et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA.* 2010; 304: 1339–1349.

28. Stone G. W., Witzencbichler B., Guagliumi G. et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (21): 2218–2230.

29. Steg P. G., van't Hof A. W., Hamm C. W. et al. Bivalirudin Started during Emergency Transport for Primary PCI. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (23): 2207–2217.

30. Shahzad A., Kemp I., Mars C. et al; for the HEAT-PPCI trial investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60924-7.

31. Yusuf S., Mehta S. R., Chrolavicius S. et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA.* 2006; 295 (13): 1519–1530.

32. 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 (4): 78–140. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.019.

Статья поступила 03.02.2016

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. 8 (3842) 64-18-06

E-mail: tarars@kemcardio.ru

УДК: 616.831-005.4-073.756.8

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРФУЗИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ. ЧАСТЬ I (ИСТОРИЯ, ОСНОВНЫЕ ПОСТУЛАТЫ И МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ). ОБЗОР

С. Е. СЕМЕНОВ¹, А. А. ХРОМОВ¹, Ю. М. ПОРТНОВ¹, А. В. НЕСТЕРОВСКИЙ²

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

² *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кузбасский государственный технический университет имени Т. Ф. Горбачева», Кемерово, Россия*

В первой части обзорной статьи освещаются основные моменты истории развития исследования церебральной микроциркуляции, формирования основных теорий и постулатов, постепенное совершенствование способов качественной и количественной оценки перфузионных показателей головного мозга в науке и медицинской практике.

Представлены и обсуждены с точки зрения преимуществ и недостатков современные методы оценки перфузии головного мозга: транскраниальная доплерография (ТКДГ), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), перфузионная компьютерная (ПКТ) и магнитно-резонансная (ПМРТ) методики. Большая часть всех исследований связана с использованием радионуклидных препаратов или контрастных средств. Отмечается, что в практике лучевой диагностики нарушений мозгового кровообращения на сегодняшний день в большей степени ТКДГ и перфузионные КТ и МРТ. В последние годы все больше исследований выполняется в отношении клинической апробации бесконтрастной МР-методики (ASL), связанной с эндогенным маркированием и регистрацией церебрального кровотока, что, учитывая абсолютную безопасность при отсутствии внешнего контрастирования делает ее привлекательной для клинического применения в возможно недалеком будущем.

Вторая часть статьи посвящена детальному рассмотрению вопросов диагностической семиотики различных нозологических форм нарушений церебрального кровообращения с использованием КТ- и МР-методик перфузионного исследования, являющихся на сегодняшний день наиболее доступными в широкой сети здравоохранения. Обсуждены физические основы изменений параметров тканевого кровотока, оценка состояния мозга по картам перфузии скорости (CBF), объема кровотока (CBV), времени транзита (MTT) и наступления пика (TTP) контрастирования как в «классических», так и в «сложных» клинических случаях на основании трудов наиболее авторитетных в этой области исследователей.

Ключевые слова: церебральная микроциркуляция, перфузия, CBF, CBV, MTT, скорость кровотока, МРТ, КТ, ТКДГ, ПЭТ, ОФЭКТ.

THE CEREBRAL PERFUSION OF CIRCULATION DISTURBANCES. PART I (HISTORY, THE BASIC POSTULATES AND METHODS OF RESEARCH). REVIEW

S. E. SEMENOV¹, A. A. KHROMOV¹, YU. M. PORTNOV¹, A. V. NESTEROVSKIY²

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

² *Federal State Educational Institution of High Professional Education Kuzbass State Technical University named after TF Gorbachev, Kemerovo, Russia*

In the first part of a review article highlights the key moments of the history of the study of cerebral microcirculation, formation of the basic theories and postulates a gradual improvement of the methods of qualitative and quantitative assessment of brain perfusion parameters in science and medical practice.

Presented and discussed in terms of advantages and disadvantages of the current methods of assessing cerebral perfusion: transcranial Doppler (TCD), positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion computer tomography (PCT) and magnetic resonance tomography (PMRI) techniques. Most of all studies related to the use of radioisotopes or contrast media agents. It is noted that the TCD and perfusion CT and MRI prevail today in radiologic practice of cerebral circulation disturbances diagnostics. In recent years, more research is carried out in relation to clinical trial non-contrast MR technique (ASL), associated with endogenous labeling and registration of cerebral blood flow, which considering the absolute safety in the absence of external contrast makes it attractive for clinical use in the near future is possible.

The second part of this article will devoted to a detailed consideration of the issues of diagnostic semiotics different clinical forms of violations of cerebral circulation using CT and MR perfusion study techniques that are by far the most accessible to a wide network of healthcare system. There will discuss the physical basis of blood flow parameters changes of brain tissue on the cards of cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), mean transit time (MTT) and time to peak (TTP) contrast in the «classical» and the «difficult» clinical cases on the basis of the works of the most respected researchers in the field.

Key words: cerebral microcirculation, perfusion, CBF, CBV, MTT, MRI, CT, TCD, PET, SPECT.

История развития основных постулатов и методов оценки церебральной микроциркуляции

Изучение микроциркуляторного русла головного мозга началось с W. Harvey и A. van Leeuwenhoek в 1628 и 1674 гг. соответственно [1]. В тот период доминировало представление о снабжении вещества головного мозга «конечными артериями» [2], а количественная оценка микроциркуляции головного мозга ограничивалась отсутствием соответствующих методик микроскопии [1]. Результаты изучения только скоростных показателей потока крови в сосудах головного мозга привели к выводу о постоянной циркуляции крови [3]. Термин «ауторегуляция» применительно к мозговому кровотоку был предложен N. A. Lassen в 1959 г. [4]. История изучения ауторегуляции мозгового кровотока начиналась с ее отрицания в соответствии с утверждением Monro-Kellie, суть которого состоит в том, что суммарный объем внутримозговой крови, цереброспинальной жидкости и внутричерепной крови является постоянным, и снижение одного из них приводит к повышению других двух [5]. Несмотря на это, А. И. Остроумов в 1876 г. описал реакцию мышечной оболочки артерий на повышение внутрисосудистого давления [6]. Классическая теория Старлинга [7] легла в основу гипотезы капиллярного кровотока, согласно которой между объемом жидкости, фильтрующейся в артериальном конце капилляра, и объемом жидкости, реабсорбируемой в венозном конце (и удаляемой лимфатическими сосудами), в норме существует динамическое равновесие. Представление о периферическом сосудистом сопротивлении Н. D. Green послужило доказательством необходимости количественной оценки тонуса периферических сосудов. Эти исследования легли в основу модели, согласно которой кровоток регулируется калибром артериол, объем кровотока в органах определяется венолами и венами, а распределение кровотока в капиллярах происходит в соответствии с метаболическими потребностями мозга [1].

В экспериментах на животных были получены данные об изменениях скорости потока крови в сосудах мозга при манипуляциях на шейном симпатическом нерве. Н. S. Forbes (1938) и другими авторами была установлена роль АД, осмотического давления, холиноподобных веществ, уровня адреналина и CO_2 [2]. Исследования микроциркуляции головного мозга проводились введением красящих агентов в сонные артерии животных с оценкой времени их появления в сетчатке глаза [8]. Дальнейшие изучения *in vivo* потребовали микроско-

пической технологии, которая впервые была использована на головном мозге Н. Florey и описана М. Fog [9]. Оценка состояния диаметра сосудов осуществлялась фотометрическим сканированием [1]. Первые опытные данные о характере кровотока в поверхностных сосудах мозга были получены с помощью методики «прозрачного черепа» [6]. Широко применялась микроэлектродная техника измерения локального мозгового кровотока [10], а также электроплетизмографический метод, термоэлектрический метод и методики с внутрисосудистыми тензорезисторными датчиками. Регистрация кровенаполнения мозговых сосудов на основе импеданса получила развитие в виде реоэнцефалографии и реоплетизмографии [11].

В сороковых годах прошлого века S. S. Kety и C. F. Schmidt представили методику количественного определения скорости мозгового кровотока [11, 12] с использованием газов крови в качестве индикаторов. В дальнейшем методики получили распространение в различных модификациях и послужили толчком для развития методик на основе насыщения мозговой ткани диффундирующими индикаторами [13]. Метод Kety – Schmidt явился в последующем референсным для измерения мозгового кровотока [14]. Метод оценки скорости кровотока по принципу Kety – Schmidt с диффундирующим радиоактивным индикатором krypton был внедрен В. М. Lewis [15]. J. R. Rees (1970) установил различие скорости кровотока в сером и белом веществе [16]. Н. I. Glass и А. М. Harper разработали методику измерения клиренса ксенона [17, 18]. Неинвазивные методики, основанные на ингаляции радиоактивных инертных газов, получили широкое распространение при исследовании мозгового кровотока [16].

Следующим этапом стал переход к недиффундирующим контрастным агентам [6, 16]. Теоретическую основу метода вымывания индикатора подготовил К. L. Zierler [19]. Он установил, что среднее время прохождения индикатора через ткань представляет соотношение площади зоны под кривой (A) и ее первого пика (H), то есть $t = A/H$ в минуту [20]. В работе Р. Meier и К. L. Zierler [21] приводится математическое обоснование теории дилуции индикатора и демонстрируется, что среднее время транзита представляет собой отношение объема крови к скорости кровотока. Согласно принципу центрального объема, который является общим для всех методов оценки тканевой перфузии, эти параметры связаны соотношением $\text{CBV} (\text{церебральный объем крови; cerebral blood volume}) = \text{CBF} (\text{церебральный кровоток; cerebral blood flow}) \times \text{MTT} (\text{среднее время прохождения;}$

mean transit time). На основании работ К. L. Zierler сформировалось направление исследования скоростных показателей кровотока в головном мозге по динамике плотности недиффундирующих рентгеноконтрастных индикаторов. Большой вклад внес S. K. Hilal [22], разработавший методику рентгеновской денситометрии для вычисления скорости кровотока в артериях. N. A. Lassen достаточно полно на тот момент представил обзор методик оценки мозгового кровотока в обзоре [23].

Непродолжительное время количественная оценка мозгового кровотока основывалась на рентгеновской видеоденситометрии [24]. Первое использование видеоденситометрии для оценки кровотока осуществлялось с применением аналоговых денситометров. Также применялась методика флуоресцентного возбуждения [25].

Актуальные методы исследования тканевой и клеточной перфузии головного мозга. Физические принципы, преимущества и недостатки

Новый виток развития методик, основанных на принципе первого прохождения контрастного вещества, стал возможным после внедрения в клиническую практику рентгеновской перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) [26]. L. Axel (1980) исследовал теории дилуции индикатора на основе принципа центрального объема и разработал методику оценки тканевой перфузии головного мозга методом динамической ПКТ [27]. Последняя представляет собой серию изображений, полученных во время прохождения болюса контрастного агента через мозговую ткань [28].

При ПКТ после внутривенной инъекции контрастного средства происходит его распространение по венозной, а далее по артериальной сети, в результате чего наблюдается увеличение рентгеновской плотности на КТ-срезах. Усиление КТ-плотности после введения контраста можно разделить на две фазы на основе его распределения: внутрисосудистую и внесосудистую. На начальном этапе после инъекции контрастного вещества повышение плотности связано с наличием контраста в пределах сосудистого русла. В ходе второго этапа, когда контраст проходит через базальные мембраны капилляров, отмечается повышение плотности как от сосудов, так и от экстравазкулярных тканей. Таким образом, на первом этапе повышение денситометрических показателей определяется уровнем системного и регионального кровотока, а на втором этапе повышение зависит от объема крови и проницаемости капилляров. При получении серии быстрой последо-

вательности изображений в выбранной области можно измерить время «вымывания» контраста из ткани после его внутривенного введения. Количественные показатели перфузии вычисляются с помощью методов математического моделирования, которые используют денситометрические показатели нативной ткани и сосудистой системы.

Два наиболее часто используемых аналитических метода для количественного вычисления параметров перфузии из динамической серии срезов являются: анализ отсеков и метод обратной свертки. Оба метода требуют получения данных между «артериальным входом» контрастного препарата и его «вымыванием» для оценки васкуляризации ткани [29].

Анализ отсеков – это техника математического моделирования, основанная на сравнении одной или двух частей объема. Первая модель используется для оценки тканевой перфузии с наличием контрастного препарата только в сосудистом русле. Данная модель основана на принципе Фика [30] и вычисляет показатели тканевой перфузии на основе принципа сохранения масс. Показатели перфузии вычисляются из максимального наклона (тангенс угла наклона кривой в определенной точке) или высоты пика кривой концентрации контрастного препарата от времени. Вторая модель используется для оценки проницаемости капилляров и вычисления объема крови. Эта модель предполагает, что помимо внутрисосудистого пространства имеются дополнительные области накопления контрастного вещества, вычисления происходят с помощью метода, называемого анализом Patlak. Этот метод вычисляет количественные показатели прохождения маркера из внутрисосудистого пространства в окружающие ткани [31].

Метод обратной свертки основан на использовании кривых плотность – время для расчета импульсной функции остатка для ткани. Построение кривых возможно при условии линейной зависимости плотности ткани от концентрации контрастного препарата во входящей артерии при постоянном кровотоке. После коррекции потока высота кривой показывает величину перфузии ткани, а площадь под этой кривой показывает относительный объем крови. Для оценки проницаемости капилляров используется расширенная модель обратной свертки [31].

Оба метода в целом эквивалентны, но различаются с точки зрения теоретических предположений восприимчивости к шуму и движению, из-за чего для анализа кровотока органов со сложной системой васкуляризации предпочтителен метод анализа отсеков [32]. Для достоверного вычис-

ления и правильной интерпретации показателей перфузии должны быть соблюдены некоторые условия: быстрое введение контрастного препарата с высоким содержанием йода – болюс, неподвижность пациента во время исследования [33], знание специфики сканирующего устройства.

Учитывая единый принцип вычисления параметров тканевого кровотока, все методы исследования предоставляют сопоставимую информацию:

- **CBV** – общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани. Это понятие включает кровь как в капиллярах, так и в более крупных сосудах – артериях, артериолах, венулах и венах. Данный показатель измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества (мл/100 г); **CBV** является функциональным параметром, отражающим механизмы ауторегуляции – изменение диаметра сосудов;

- **CBF** – скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем ткани мозга за единицу времени. **CBF** измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества в минуту (мл/100 г × мин.); является наиболее значимым показателем перфузии головного мозга. Стабильность показателя **CBF** поддерживается механизмами ауторегуляции, проявляющихся в изменении диаметра церебральных сосудов в зависимости от уровня системного артериального давления. Так на пределе механизмов ауторегуляции при патологическом изменении АД показатель **CBF** может снижаться [34];

- **MTT** – среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка

мозговой ткани, измеряется в секундах (с). Данный показатель имеет ограниченную специфичность, так как его удлинение может быть обусловлено значимыми стенозами магистральных артерий шеи и головы, а также вазоспазмом [34].

Помимо **CBF**, **CBV** и **MTT**, может также вычисляться время до достижения пиковой концентрации контрастного вещества (time to peak, **TTP**). **TTP** – это комплексный показатель, состоящий из двух частей: времени поступления контрастного вещества из локтевой вены до мозга и от начала поступления этого вещества в мозг до максимальной его концентрации в исследуемых областях мозга. Первая составляющая прямо зависит от инотропной и хронотропной функций сердца. **TTP** более чувствителен к изменениям активности левого полушария, чем правого.

Тканевой кровоток оценивается по картам, построенным для каждого из параметров, а также по их абсолютным и относительным [35] значениям в соответствующих областях головного мозга.

Абсолютные показатели перфузии на аппаратах различных производителей различаются из-за разности в аналитических методах обсчета (табл.).

Измеряется региональное время транзита контрастного вещества и скорость кровотока через единицу сосудистого объема. После задержки за счет прохождения индикатора через легочный кровоток он достигает пика и резко снижается со вторым пиком меньшей амплитуды вследствие рециркуляции [36]. Программное обеспечение КТ-сканеров дает возможность получить кривые плотности контрастного вещества в зависимости

Таблица
Различные аналитические методы и различные параметры перфузии у разных производителей
КТ-томографов: **CBF** = Blood flow, **CBV** = Blood volume, **MTT** = Mean Transit Time, **TTP** = Time to peak, **PS** = проникаемая площадь поверхности, **EVS** = внесосудистое пространство, **IVS** = внутрисосудистое пространство, **CM** = контрастные препараты

	GE	Siemens	Philips
Математическая модель	Метод обратной свертки	Двухобъемная модель	Метод наклона кривой
Принцип модели	Использование кривых плотность – время для расчета импульсной функции остатка для ткани	Линейный транзит контрастного вещества из внутрисосудистого во внесосудистое пространство пропорционально постоянному току крови	Отношение максимального наклона кривой повышения плотности ткани к максимальному контрастному усилению приносящей артерии
Измеряемые параметры	CBF , CBV , MTT , PS	CBF , CBV , TTP , проникаемость	CBF , CBV , MTT , TTP
Преимущества	CBF , CBV , MTT , PS могут быть рассчитаны с использованием одного исследования КТ	1. Простой анализ 2. Эффективно в расчете из постоянного значения K	1. Короткое время сканирования 2. Определение венозного оттока 3. Нет рециркуляции
Ограничения	Требуется коррекция усреднения частичного объема	Обратный ток из evs в ivs незначителен для первых 1–2 минут	Чувствительность к шуму

от времени. Динамика плотности ткани после введения контраста находится в линейной зависимости от концентрации контрастного материала [37]. S. K. Hilal и L. Axel показали, что зона под кривой времени – тканевой концентрации, разделенная на зону под кривой времени – артериальной концентрации, выражает относительный объемный кровоток в ткани [22, 38]. Основным принципом обработки перфузионных данных является деконволюция тканевой и артериальной кривых времени – концентрации, основывающаяся на моделировании функции распределения времен транзита в ткани. Комплексный приток контрастного вещества рассматривается как серия болюсов, распределенных по времени. Профиль кривой времени – концентрации в каждом пикселе паренхимы мозга получается путем конволюции профиля артериальной кривой времени – концентрации. Данные тканевой и артериальной кривых времени – концентрации позволяют производить обратную операцию деконволюции [37]. Результатом деконволюции паренхиматозной и артериальной кривых времени – концентрации является функция импульса. Ее длина и амплитуда зависят от времени транзита частиц индикатора, на основании чего из функции импульса вычисляется МТТ (mean transit time – время прохождения контраста). Кроме МТТ, вычисляется СВВ (cerebral blood volume – объем мозгового кровотока), который представляет собой объем, занимаемый в мозговой ткани кровеносными сосудами. Поскольку СВВ характеризует объем крови, а МТТ характеризует время, которое требуется частице индикатора для преодоления капиллярной сети, то их комбинация дает СВФ (cerebral blood flow – скорость мозгового кровотока): $CBF = CBV/MTT$. Для получения абсолютных значений СВВ и СВФ необходимо одновременное определение функции импульса и кривой тканевой концентрации – времени. Зона под кривой одинакова для всех артерий [22]. Для получения искомых показателей перфузии при ПКТ используются как жидкостные (внутривенное введение), так и газовые (ингаляционные) агенты [39]. Методика ингаляционного введения контраста обычно требует специального оборудования, сотрудничества со стороны пациента [20]. Динамическая ПКТ получила наиболее широкое применение для оценки мозгового кровотока [40].

Наиболее простым и достаточно чувствительным методом мониторинга колебаний скорости кровотока в интракраниальных сосудах долгое время являлась и транскраниальная доплеро-

графия (ТКДГ), широко используемая в рутинной клинической практике и по сей день [41]. Оценка сосудистой системы методом ТКДГ дает информацию о состоянии коллатералей в головном мозге и состоянии системы ауторегуляции [42]. Однако ультразвуковые методики имеют серьезные ограничения из-за нередкого отсутствия акустических окон в черепе [43], а также возможности определения в основном только скоростных характеристик кровотока.

Значимый прорыв в диагностике нарушений микроциркуляции мозга при цереброваскулярной патологии был достигнут при внедрении во врачебную практику радионуклидных методов. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) представляет собой методику получения томографических изображений и количественных параметров регионального кровотока, в том числе скорости кровотока, метаболического уровня оксигенации и экстракции кислорода, а также жизнеспособности клеток, пролиферации и метаболической активности тканей. Изображения получаются при помощи биологических субстанций, меченых радиоизотопами, выделяющими позитроны [44]. Однако рутинное использование ПЭТ ограничено малым количеством томографов, стоимостью и сложностью процедуры [36].

Определенные гемодинамические характеристики могут быть получены методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), являющейся неинвазивной методикой оценки распределения радиофармпрепарата, отражающего региональную гемодинамику [45] с охватом всего объема головного мозга. Однако при этом ограничена возможность получения количественных данных [36].

Динамическая перфузионная магнитно-резонансная томография (ПМРТ) также позволяет получать сведения о СВФ, СВВ и МТТ. В основе метода лежит изменение времени релаксации T1 или T2 во время первого прохождения контрастного агента (обычно используются контрасты на основе гадолиния) через капиллярное русло. ПМРТ имеет перед ПКТ и преимущества (лучшее пространственное разрешение, отсутствие лучевой нагрузки) и недостатки (большее время сканирования, зависимость от артефактов движения, а также то, что параметры ПМРТ являются полуколичественными [46]).

Альтернативой методам оценки мозгового кровотока на основе контрастных технологий сегодня является метод бесконтрастной МР-перфузии – мечение артериальных спинов (arterial spin labeled – ASL), который не требует

введения контрастного вещества, поскольку для создания болюса «меченой» артериальной крови применяется эндогенный маркер [47]. Данный метод был впервые предложен в начале 1990-х гг. и с тех пор используется преимущественно в научно-исследовательской деятельности. Сигнал при ASL примерно пропорционален церебральному кровотоку (CBF), который значительно снижается в ядре ишемического инфаркта при поражении крупной артерии. Сохранение CBF часто обеспечивается движением крови по коллатеральным сосудам, что приводит к увеличению времени прибытия артериальной крови. Принципы ASL аналогичны принципам оценки CBF при проведении ПЭТ [48], поскольку оба метода принципиально основаны на использовании свободно диффундирующих радиоактивных индикаторов, что делает его методом оценки клеточной перфузии, как ПЭТ и ОФЭКТ, а не методом изучения тканевой микроциркуляции, как методики ПКТ и контрастной ПМРТ. Однако при проведении ПЭТ вводят радиоактивный индикатор, тогда как при выполнении ASL-методики в качестве индикатора выступает собственно кровь. При проведении ПЭТ период полураспада радиоактивного индикатора составляет приблизительно 2 мин, в то время как при ASL, когда потеря намагниченности жидкой крови происходит при силе магнитного поля 1,5Т (тесла), этот показатель составляет около 1,2 с. Однако при выполнении процедуры в условиях высоких значений магнитного поля (3,0Т и 7,0Т) он увеличивается приблизительно до 1,7 и 2,5 с соответственно, что сходно со временем продольной релаксации или T1 жидкой крови. Относительно быстрая потеря намагниченности «эндогенного индикатора» при проведении ASL дает возможность проводить повторные измерения в течение короткого периода времени (4–8 с), а также оценивать изменения CBF в ответ на неврологические или сосудистые тесты [49]. Однако, поскольку магнитное мечение пропадает в течение времени релаксации T1 крови (обычно в течение 1,2–1,8 с при силе магнитного поля, используемой в клинических условиях), сигнал ASL может неточно отражать CBF в ишемизированных, но жизнеспособных зонах (пенумбре) [50]. Тем не менее методика, учитывая абсолютную безопасность при отсутствии внешнего контрастирования, при внедрении в медицинскую практику томографов с более высоким полем (на сегодняшний день здравоохранение обладает в основном томографами мощностью 1,5Т, реже – 3Т), вероятно, имеет серьезные шансы на клиническое применение в недалеком будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Johnson P. C. Renaissance in the microcirculation. *Circ. Res.* 1972; 31 (6): 817–823.
2. Клоссовский Б. Н. Циркуляция крови в мозгу. М.: Медгиз; 1951.
3. Kety S. S., Schmidt C. F. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *J. Clin. Invest.* 1948; 27 (4): 476–483.
4. Van Beek A., Claassen J., Rikkert M. O., Jansen R. Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *JCBFM.* 2008; 28: 1071–1085.
5. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology.* 2001; 56 (12): 1746–1748.
6. Москаленко Ю. Е., Вайнштейн Г. Б., Демченко И. Т. Внутрочерепная гемодинамика. Биофизические аспекты. Л: Наука. Ленингр. отд-ние; 1975.
7. Moskalenko Yu. E., Vajnshtejn G. B., Demchenko I. T. Vnutricherepnaya gemodinamika. Biofizicheskie aspekty. *Lenin-grad*; 1975. [In Russ].
8. Starling E. H. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *The Journal of Physiology.* 1896; 19: 312–326.
9. Stewart G. N. Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it. *J. Physiol.* 1894; 15: 159–183.
10. Powers W. J. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann. Neurol.* 1991; 29: 231–240.
11. Gibbs E. L., Lennox W. G. The blood flow in the brain and the leg of man, and the changes induced by alteration of blood gases. *J. Clin. Invest.* 1932; 11 (6): 1155–1177.
12. Москаленко Ю. Е., Вайнштейн Г. Б. Реоэнцефалография: информативность, границы применения, погрешности. *Физиология человека.* 1983; 90 (5): 707–722.
13. Moskalenko Yu. E., Vajnshtejn G. B. Reoehncefalografiya: informativnost', granicy primeneniya, pogreshnosti. *Fiziologiya cheloveka.* 1983; 90 (5): 707–722. [In Russ].
14. Kety S. S., Schmidt C. F. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J. Clin. Invest.* 1948; 27 (4): 484–492.
15. Kennedy C., Sokoloff L. An adaptation of the nitrous oxide method to the study of the cerebral circulation in children; normal values for cerebral blood flow and cerebral metabolic rate in childhood. *J. Clin. Invest.* 1957; 36 (7): 1130–1137.
16. Taudorf S., Berg R. M., Bailey D. M., Moller K. Cerebral blood flow and oxygen metabolism measured with the Kety-Schmidt method using nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009; 53 (2): 159–167.
17. Lassen N. A., Klee A. Cerebral blood flow determined by saturation and desaturation with krypton-85: an evaluation of the validity of the inert gas: method of Kety and Schmidt. *Circ. Res.* 1965; 16: 26–32.
18. Rees J. R. Radio-isotopes and regional blood flow. *Br. Heart. J.* 1970; 32 (2): 137–141.
19. Glass H. I., Harper A. M. Measurement of regional blood flow in cerebral cortex of man through intact skull. *Br. Med. J.* 1963; 1: 593.

18. Harper A. M., Glass H. I., Steven J. L., Granat A. H. The measurement of local blood flow in the cerebral cortex from the clearance of Xenon¹³³. JNNP. 1964; 27: 255–258.
19. Zierler K. L. Theory of the use of arteriovenous concentration differences for measuring metabolism in steady and non-steady states. J. Clin. Invest. 1961; 40 (12): 2111–2125.
20. Wintermark M., Thiran J. P., Maeder P. et al. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study. Am. J. Neuroradiol. 2001; 22 (5): 905–914.
21. Meier P., Zierler K. L. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. J. Appl. Physiol. 1954; 6 (12): 731–744.
22. Hilal S. K. Determination of the blood flow by a radiographic technique. Physical considerations and experimental results. Stroke. 1966; 96 (4): 896–906.
23. Lassen N. A. Control of cerebral circulation in health and disease. Circ. Res. 1974; 34 (6): 749.
24. Lantz B. M., Dublin A. B., McGahan J. P., Link D. P. Carotid blood flow in man determined by video dilution technique: theory, procedure, and normal values. AJNR. 1981; 2 (6): 511–516.
25. Phelps M. E., Grubb R. L., Ter-Pogossian M. M. In vivo regional cerebral blood volume by x-ray fluorescence: validation of method. J. Appl. Physiol. 1973; 35: 741–747.
26. Zilkha E., Ladurner G., Iliff L. D. Computer subtraction in regional cerebral blood volume measurements using the EMI-scanner. BJR. 1976; 49: 330–334.
27. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: a theoretical analysis. Radiology. 1980; 137: 679–686.
28. Dobben G. D., Valvassori G. E., Mafee M. F., Berninger W. H. Evaluation of brain circulation by rapid rotational computed tomography. Radiology. 1979; 133 (1): 105–111.
29. Miles K. A. Functional computed tomography in oncology. Eur. J. Cancer. 2002; 38 (16): 2079–2084.
30. Морозов С. П., Насникова И. Ю., Шмырев В. И., Крыжановский С. М., Бадюл М. И. Перфузионная компьютерная томография в диагностике острого нарушения мозгового кровообращения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2014; 1: 14–18.
- Morozov S. P., Nasnikova I. Yu., Shmyrev V. I., Kryzhanovskij S. M., Badyul M. I. Perfuzionnaya komp'yuternaya tomografiya v diagnostike ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya. Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik. 2014; 1: 14–18. [In Russ].
31. Miles K. A., Griffiths M. R. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? Br. J. Radiol. 2003; 76 (904): 220–231.
32. Cao J. et al. CT hepatic volume measurement combined with CT perfusion imaging in evaluating the hepatic functional reserve. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2007; 32 (3): 422–426.
33. Goh V. et al. Quantitative assessment of colorectal cancer perfusion using MDCT: inter- and intraobserver agreement. Am. J. Roentgenol. 2005; 185 (1): 225–231.
34. Можаровская М. А., Бадюл М. И., Морозов С. П., Крыжановский С. М., Шмырев В. И. Перфузионная компьютерная томография головного мозга в диагностике острых и хронических нарушений мозгового кровообращения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2012; 3: 20–24.
- Mozharovskaya M. A., Badyul M. I., Morozov S. P., Kryzhanovskij S. M., Shmyrev V. I. Perfuzionnaya komp'yuternaya tomografiya golovno- mozga v diagnostike ostryh i hronicheskikh narushenij mozgovogo krovoobrashcheniya. Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik. 2012; 3: 20–24. [In Russ].
35. Семенов С. Е., Шатохина М. Г., Коваленко А. В., Хромов А. А. и др. Критерии диагностики негеморрагического венозного инсульта методами рентгеновской мультиспиральной компьютерной (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012; 1: 43–53.
- Semenov S. E., Shatohina M. G., Kovalenko A. V., Hromov A. A. i dr. Kriterii diagnostiki negemorragicheskogo venoznogo insul'ta metodami rentgenovskoj mul'tispiral'noj komp'yuternoj (MSKT) i magnitno-rezonansnoj tomografii (MRT). Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij. 2012; 1: 43–53. [In Russ].
36. Wintermark M., Sesay M., Barbier E. et al. Comparative overview of brain perfusion imaging technique. Stroke. 2005; 36 (9): 83–99.
37. Gobbel G. T., Cann C. E., Fike J. R. Measurement of regional cerebral blood flow using ultrafast computed tomography. Theoretical aspects. Stroke. 1991; 22 (6): 768–771.
38. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: a theoretical analysis. Radiology. 1980; 137: 679–686.
39. Herold S., Brown M. M., Frackowiak R. S. J. et al. Assessment of cerebral hemodynamic reserve: correlation between PET-1 parameters and CO₂ reactivity measured by intravenous xenon injection technique. JNNP. 1988; 51 (8): 1045–1050.
40. Семенов С. Е., Молдавская И. В., Семенов А. С., Барбараиш Л. С. Критерии МР- и КТ-дифференциальной диагностики венозного и артериального инсульта. Медицинская визуализация. 2010; 6: 41–49.
- Semenov S. E., Moldavskaya I. V., Semenov A. S., Barbarash L. S. Kriterii MR- i KT-differencial'noj diagnostiki venoznogo i arterial'nogo insul'ta. Medicinskaya vizualizaciya. 2010; 6: 41–49. [In Russ].
41. Гайдар Б. В., Парфенов В. Е., Свистов Д. В. Доплерографическая оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга при нейрохирургической патологии. Вопросы нейрохирургии. 1998; 3: 31–35.
- Gajdar B. V., Parfenov V. E., Svistov D. V. Dopplerograficheskaya ocenka autoregulyacii krovosnabzheniya golovno- mozga pri nejrohirurgicheskoy patologii. Voprosy nejrohirurgii. 1998; 3: 31–35. [In Russ].
42. Tiecks F. P., Lam A. M., Aaslid R., Newell D. W. Comparison of Static and Dynamic Cerebral Autoregulation Measurements. Stroke. 1995; 26: 1014–1019.
43. Семенов С. Е., Молдавская И. В., Семенов А. С., Барбараиш Л. С. Возможности дифференциации венозного и артериального инсульта методами лучевой диагностики. Клиническая физиология кровообращения. 2009; 4: 95–100.
- Semenov S. E., Moldavskaya I. V., Semenov A. S., Barbarash L. S. Vozmozhnosti differenciacii venoznogo i arterial'nogo insul'ta metodami luchevoj diagnostiki. Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya. 2009; 4: 95–100. [In Russ].
44. Sette G., Baron J. C., Mazoyer B. et al. Local brain haemodynamics and oxygen metabolism in cerebrovascular disease. Positron emission tomography. Brain. 1989; 112 (4): 931–951.

45. Ogasawara K., Ogawa A., Yoshimoto T. Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion: a xenon-133 single-photon emission computed tomography study. *Stroke*. 2002; 33 (7): 1857–1862.

46. Ostergaard L. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages: experimental comparison and preliminary results. *Magn. Reson. Med*. 1996; 36: 726–736.

47. Пронин И. Н. Фадеева Л. М., Подопригора А. Е. и др. Спиновое маркирование артериальной крови (ASL) – метод визуализации и оценки мозгового кровотока. Лучевая диагностика и терапия. 2012; 3: 64–78.

Pronin I. N. Fadeeva L. M., Podoprighora A. E. i dr. Spino-voe markirovanie arterial'noj krovi (ASL) – metod vizualizacii i ocenki mozgovogo krovotoka. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2012; 3: 64–78. [In Russ].

48. Raichle M. E. Measurement of local cerebral blood flow and metabolism in man with positron emission tomography. *Fed Proc*. 1981; 40: 2331–2334.

49. Donahue M. J., Blicher J. U., Ostergaard L., Feinberg D. A., Macintosh B. J., Miller K. L. et al. Cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism dynamics in human visual and motor cortex as measured by whole-brain multi-modal magnetic resonance imaging. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab*. 2009; 29: 1856–1866.

50. Захарчук Г. Визуализация перфузии путем мечения артериальных спинов при остром ишемическом инсульте. Журнал Российской национальной ассоциации по борьбе с инсультом. 2014; 4 (36): 89–94.

Zaharchuk G. Vizualizaciya perfuzii putem mecheniya arterial'nyh spinov pri ostrom ishemicheskom insul'te. *Zhurnal Rossijskoj nacional'noj associacii po bor'be s insul'tom*. 2014; 4 (36): 89–94. [In Russ].

Статья поступила 01.02.2016

Для корреспонденции:

Семенов Станислав Евгеньевич

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-35-19

E-mail: semenov@kemcardio.ru

For correspondence:

Semenov Stanislav

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-35-19

E-mail: semenov@kemcardio.ru

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. № 2124-1 с последующими изменениями и регулируют взаимоотношения между издательством в лице редакции научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый «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 – A4,
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. Сравниваются оригинальные результаты с другими исследованиями в этой же области. Важно проследить 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 пристатейном 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, например, [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.

Kuharchyk 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 mochetchnika 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., Шенгулин 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 научного 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

Blank lined area for notes.