№ 3(48)
сентябрь, 2017

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

В НОМЕРЕ

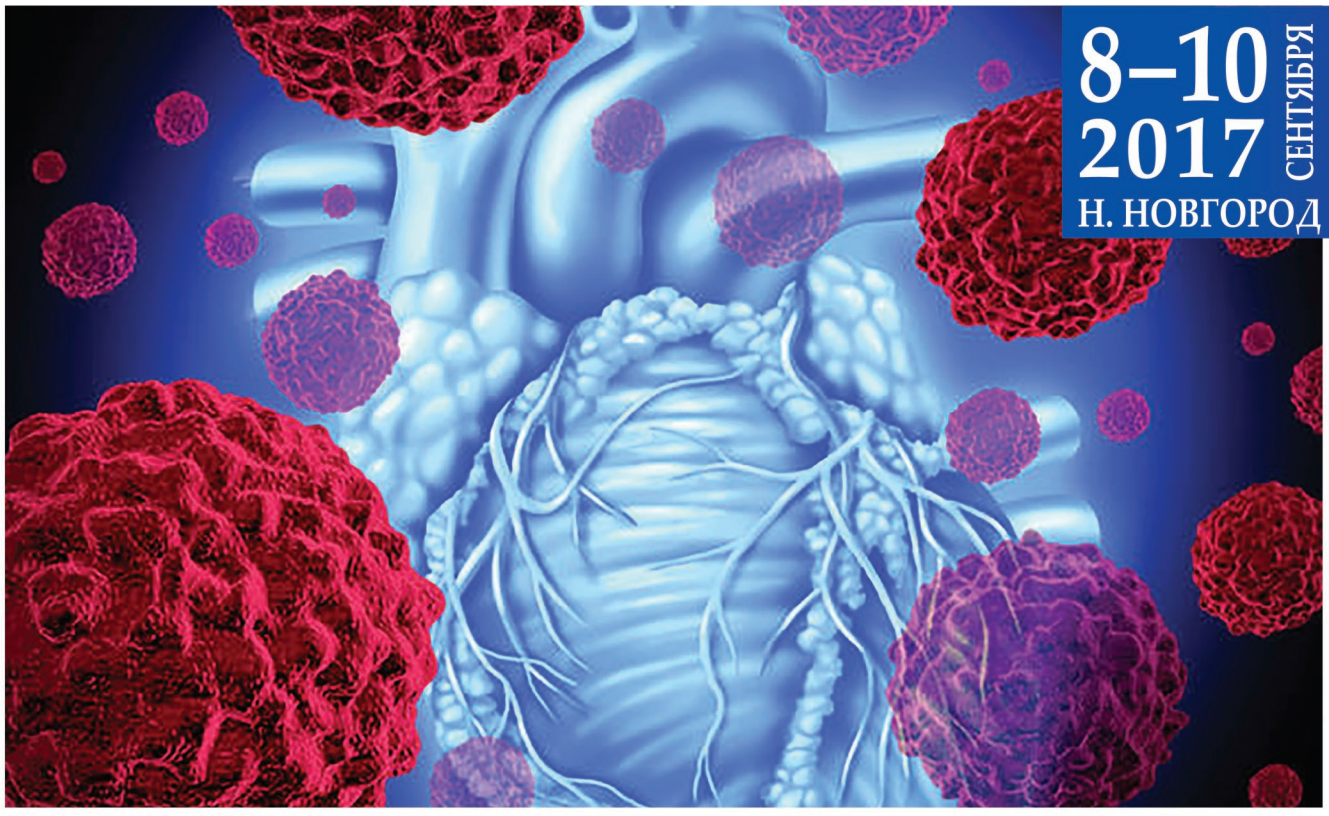
- Организация здравоохранения и общественное здоровье
- Кардиохирургия
- Фармация
- Исследования по диссертационным темам

МА МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ № 3 (48) сентябрь, 2017

Российское кардиологическое общество (РКО)
Федерация анестезиологов и реаниматологов России (ФАР)
Министерство здравоохранения Нижегородской области
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России
Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева
ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница» (Н. Новгород)

Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием

«Вопросы лечения легочной гипертензии у кардиохирургических больных»



В ХОДЕ МЕРОПРИЯТИЯ БУДУТ РАССМОТРЕНЫ СЛЕДУЮЩИЕ ВОПРОСЫ:

- **методы диагностики и коррекции легочной гипертензии у пациентов с приобретенными пороками сердца**
- **методы диагностики состояния легочного кровотока и корригирующие операции у больных с врожденными пороками сердца и высокой легочной гипертензией**
- **особенности хирургического лечения ТЭЛА и ее осложнений** (посттромбоэмболической легочной гипертензии)
- **вопросы анестезиологического и перфузионного обеспечения операций у пациентов с высокой легочной гипертензией**
- **до- и послеоперационная интенсивная терапия у больных с высокой легочной гипертензией**
- **вопросы организации медицинской помощи и междисциплинарного взаимодействия**

Регистрация участников в разделе Мероприятия на сайте: WWW.REMEDIUM-NN.RU

Организационный и информационный партнер конференции – издательство «Ремедиум Приволжье»
Тел.: (831) 411–19–83, nn_remedium@medalmanac.ru, www.medalmanac.ru

№ 3 (48) сентябрь, 2017

Рецензируемый медицинский научно-практический журнал

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

УЧРЕДИТЕЛИ

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России»

ООО «ГРУППА «РЕМЕДИУМ»

ИЗДАТЕЛЬ ВЫПУСКА	**ООО «Ремедиум Приволжье»**
Заведующая редакцией	**Лариса Запорожская**
Коммерческий директор	**Валерия Шишлова**
Рекламный отдел	**Татьяна Сыромятникова**
	Татьяна Лукьянова
Ответственный секретарь	**Елена Мутовкина**
Оформление, верстка	**Наталья Васильевых**
Корректор	**Татьяна Андреева**
Перевод на англ. язык	**Юлия Назаркина**

Адрес редакции: 603022
Нижний Новгород,
ул. Пушкина, 20, стр. 4, 12-й этаж.
Тел.: (831) 411-19-83(85).
E-mail: medalmanac@medalmanac.ru

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС 77-49620
от 27 апреля 2012 г.
Журнал издается с 2007 года.

ISSN: 1997-7689
ISSN online версии: 2499-9954

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ
ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997

*• Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. • Рукописи не возвращаются. • Любое воспроизведение опубликованных материалов без пис ьменного согласия редакции не допускается. • При перепечатке ссылка на журнал обязательна. • Материалы, помеченные знаком **«R»**, публикуются на правах рекламы. • За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.*

Отпечатано в типографии ООО «БЕАН»
Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5
Тел.: (831) 282-16-62
Тираж 3000 экз.
Выходит один раз в три месяца.

Цена свободная.
© **Медицинский альманах, 2017**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Шкарин Вячеслав Васильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии НижГМА, член-корреспондент РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:
Шахов Борис Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, советник ректора НижГМА

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ:
Абелевич Александр Исакович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии НижГМА

Алексеева Ольга Поликарповна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней НижГМА, директор гастроэнтерологического центра Приволжского федерального округа при ГБУЗ «НОКБ им. Н.А. Семашко», руководитель отделения ПФО Российской гастроэнтерологической ассоциации

Атдуев Вагиф Ахмедович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ФОИС НижГМА, главный специалист по урологии ПОМЦ

Боровкова Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии НижГМА

Ковалишена Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, заместитель директора по науке НИИ профилактической медицины НижГМА

Кононова Светлана Владимировна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии НижГМА, член-корреспондент РАЕН

Позднякова Марина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой профилактической медицины ФПКВ НижГМА, директор института последипломного образования НижГМА

Разгулин Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицины катастроф НижГМА

Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и терапии ФОИС НижГМА

Терентьев Игорь Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе НижГМА, заведующий кафедрой онкологии ФПКВ НижГМА

Халецкая Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии НижГМА

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

№ 3 (48) september, 2017

FOUNDER

Federation State Educational Institution of Higher Education Nizhny Novgorod State Medical academy of the Russian Ministry of Health

Limited company «The REMEDIUM GROUP»

EDITOR of PUBLICATION Limited company «Remedium Privolzhie»

Head of the editorial staff Larisa Zaporozhskaya
Commercial manager Valeria Shishlova
Advertising department Tatiana Syromyatnikova
Tatiana Lukianova

Executive secretary Elena Mutovkina
Design, making-up Natalia Vasilevikh
Proof-reader Tatiana Andreeva
Translation into English Julia Nazarkina

Editorial Office:
603022 Nizhny Novgorod,
Pushkina-str., 20, office 4.
Tel.: (831) 411-19-83(85).
E-mail: medalmanac@medalmanac.ru

Periodical is registered by Federal Service of supervision of law's observance in sphere of mass media and cultural heritage's protection.

Evidence of registration of mass media
ПИ № ФС 77-49620
From the 27 of April 2012
The journal is published since 2007

ISSN: 1997-7689
online ISSN: 2499-9954

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ
ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997

Author's articles do not obligatory reflect editorial viewpoint. Manuscripts are not returned. Any reproduction of published materials is not allowed without editorial written consent. While reprinting reference to journal is obligatory.
*Marked with the sign **«R»** materials are published as advertisements. The editorial staff is not responsible for contents of advertisements materials.*

Circulation 3000 copies.

The price is free.

© Medical almanac, 2017

Reviewed scientific-practical medical journal

MEDICAL ALMANAC

www.medalmanac.ru

EDITOR-IN-CHIEF:

SHKARIN Vyacheslav Vasil'evich – Doctor of Medical Science, Professor of Epidemiology Department of Nizhny Novgorod Medical Academy, Correspondind Member of RAS

THE MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

CHAIRMAN

Shakhov Boris Evgenievich –
Doctor of Medical Science, Professor, Honoured Worker of Science of RF, Adviser to the Rector of Nizhny Novgorod State Medical Academy

SCIENTIFIC EDITORS

Abelevich Alexandr Isakovich –
Doctor of Medical Science, Professor of General Surgery Department of NNSMA

Alexeeva Olga Polikarpovna –
Doctor of Medical Science, Professor, Head of Internal Diseases Department of NNSMA, Supervisor of Gastroenterological Center

Atduev Vagif Ahmedovich –
Doctor of Medical Science, Professor of Surgery Department of the Faculty of Overseas Admission of NNSMA, Head Specialist of Urology of POMC

Borovkova Ludmila Vasilievna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Obstetrics and Gynaecology Department NNSMA

Khaletskaya Olga Vladimirovna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Hospital Paediatrics Department NNSMA

Kovalishena Olga Vasilievna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Epidemiology Department, Deputy Director of Science of NNSMA SRI of Prophylactic Medicine

Kononova Svetlana Vladimirovna – Doctor of Pharmaceutical Science, Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology of NNSMA, Correspondind Member of RANS

Pozdnyakova Marina Alexandrovna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Preventive Medicine Department of the Center of Skills Raising and Professional Retraining of Specialists of NNSMA, Director of the Institute for Postgraduate Education of NNSMA

Razgulin Sergey Alexandrovich – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Department of Disaster Medicine of NNSMA

Strongin Leonid Grigorievich – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Endocrinology and Therapy Department of the Faculty of Overseas Admission of NNSMA

Terentiev Igor Georgievich –
Doctor of Medical Science, Professor, Pro-rector of Scientific Work of NNSMA, Head of Oncology Department of the Center of Skills Raising and Professional Retraining of Specialists of NNSMA

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
THE MEMBERS OF EDITORIAL COUNCIL

Баранов Александр Александрович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Научный центр здоровья детей РАН (Москва)

Беленков Юрий Никитич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, директор НОКЦ Метаболического синдрома Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Волков Анатолий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР (Нижний Новгород)

Гафуров Бахтияр Гафурович – доктор медицинских наук, профессор, академик Евроазиатской академии наук, заведующий кафедрой неврологии Ташкентского института усовершенствования врачей Минздрава Республики Узбекистан (Ташкент)

Гончаров Сергей Федорович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генерал-майор медицинской службы, заведующий кафедрой медицины катастроф ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», директор ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф "Зашита"» (Москва)

Денисов Игорь Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой семейной медицины, советник ректора Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Ишмухаметов Айдар Айратович – доктор медицинских наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Канцевой Сергей Вениаминович – доктор медицины, профессор, Школа медицины Мэрилендского университета, директор отделения терапевтической эндоскопии Института гастроэнтерологии в Медицинском центре (Балтимор, Мэриленд, США)

Котельников Геннадий Петрович – доктор медицинских наук, академик РАН, лауреат Государственной премии РФ, заслуженный деятель науки РФ, ректор СамГМУ (Самара)

Мариевский Виктор Федорович – доктор медицинских наук, профессор, Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского Академии наук Украины (Киев)

Оганов Рафаэль Гегамович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, академик РАЕН, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ (Москва)

Покровский Валентин Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, лауреат Государственной премии РФ, премий Правительства РФ, директор Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Минздрава РФ (Москва)

Присакарь Виорел Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Государственного медицинского и фармацевтического университета им. Н. Тестемицану (Кишинёв)

Сергиенко Валерий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

Хойш Герхард – доктор медицины, медицинский факультет университета г. Эссен (Германия)

Шабров Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, действительный член РАН, действительный член РАЕН, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами семейной медицины, клинической фармакологии и клинической лабораторной диагностики ЛФ Санкт-Петербургской ГМА им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)

Шмальтц Ахим Андреас – доктор медицины, медицинский факультет университета г. Эссен (Германия)

Baranov Alexandr Alexandrovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Scientific Center of Children's Health of RAS (Moscow)

Belenkov Yuriy Nikitich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Head of Hospital Therapy Department № 1 of Medical Faculty of First MSMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Volkov Anatoliy Ivanovich – Doctor of Medical Science, Professor, Laureate of the State Prize of USSR (Nizhny Novgorod)

Gafurov Bahtiyar Gafurovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of Euroasiatic Academy of Sciences, Head of Neurology Department of Tashkent Institute of Doctors' Advanced Training of Uzbekistan Ministry of Health (Tashkent)

Goncharov Sergey Fedorovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Major General Medical Service, Head of Disaster Medicine of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Director of the Russian Centre for Disaster Medicine «Protection» (Moscow)

Denisov Igor Nikolaevich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Head of the Department of Family Medicine, Advisor to the Rector of First MSMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Ishmuhametov Aidar Airatovich – Doctor of Medical Science, Professor, First MSMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Kantsevoy Sergey Veniaminovich – Doctor of Medical Science, Professor, University of Maryland School of Medicine, Director of Therapeutic Endoscopy, Institute for Digestive Health and Liver Disease at Mercy Medical Center (Baltimore, Maryland, USA)

Kotelnikov Gennadiy Petrovich – Doctor of Medical Science, Member of RAS, Laureate of the State prize of RF, Honoured Worker of Science of RF, Rector of SamSMU (Samara)

Marievskij Viktor Fedorovich – Doctor of Medical Science, Professor, Epidemiology and Infectious Diseases Institute named after L.V. Gromashevskij of Ukraine Academy of Sciences (Kiev)

Oganov Raphael Gegamovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Member of RANS, State Scientific Research Center of Preventive Medicine of Ministry of Health and Social Development of RF (Moscow)

Pokrovskij Valentin Ivanovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Laureate of the State Prize of RF, of Prizes of RF Government, Head of Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Russian Ministry of Health (Moscow)

Prisakar Viorel Ivanovich – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Epidemiology Department of State Medical and Pharmaceutical University named after N. Testemitsanu (Kishinev)

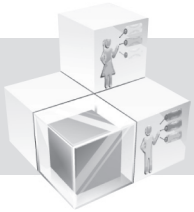
Sergienko Valeriy Ivanovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, the Head of Scientific Research Institute of Physicochemical Medicine (Moscow)

Khoish Gerhard – Doctor of Medicine, Medical Faculty of Essen University (Germany)

Shabrov Alexandr Vladimirovich – Doctor of Medical Science, Professor, Full Member of RAS, Full Member of RANS, Head of the Department of Hospital Therapy with courses of Family Medicine, Clinical Pharmacology and laboratory diagnosis of the medical faculty of Saint-Petersburg SMA named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg)

Shmaltts Ahim Andreas – Doctor of Medicine, Medical Faculty of Essen University (Germany)

Организация здравоохранения и общественное здоровье



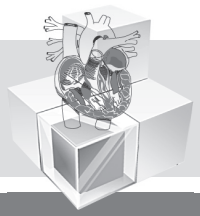
Health management and Public Health

Код специальности ВАК: 14.02.03

А.Б. Шмеркевич
Перспективы развития государственно-частного партнерства в организации паллиативной помощи больным с хроническими заболеваниями на региональном уровне 10

A.B. Shmerkevich
Prospects of the development of state and private partnership in the organization of palliative aid to patients having chronic diseases at the regional level.....10

Кардиохирургия



Cardiosurgery

I. Сердечно-сосудистая хирургия

I. Cardiovascular surgery

Код специальности ВАК: 14.01.26

С.В. Горбачевский, А.А. Шмальц
Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых. Рекомендации по диагностике и лечению – 2017.....13

S.V. Gorbachevsky, A.A. Shmalts
Pulmonary arterial hypertension associated with inherent cardiac defects in the case of adults. Recommendations concerning diagnostics and treatment – 2017.....13

Код специальности ВАК: 14.01.26

Р.К. Джорджикия, И.И. Вагизов, Г.И. Харитонов, М.Н. Мухарямов, П.Э. Айриян, М.А. Мугинов
Особенности диагностики и хирургического лечения врожденных септальных дефектов у взрослых пациентов с легочной гипертензией.....22

R.K. Dzhordzhikiya, I.I. Vagizov, G.I. Kharitonov, M.N. Mukharyamov, P.E. Airiyan, M.A. Muginov
Peculiarities of diagnostics and surgical treatment of inherent septal defects in the case of adult patients having pulmonary hypertension.....22

Код специальности ВАК: 14.01.26

И.С. Чистяков, Ю.А. Соболев, В.Е. Орлов, М.В. Широков, Н.А. Волкова, Ю.А. Журко
Оценка эффективности одноэтапной и двухэтапной коррекции полной формы атриовентрикулярной коммуникации, осложненной легочной гипертензией....25

I.S. Chistyakov, Yu.A. Sobolev, V.E. Orlov, M.V. Shirokov, N.A. Volkova, Yu.A. Zhurko
Evaluation of the efficiency of one-stage and two-stage correction of the full form of atrioventricular communication complicated by pulmonary hypertension.....25

Код специальности ВАК: 14.01.26

А.Ю. Омельченко, И.А. Сойнов, Ю.Н. Горбатых, Ю.Ю. Кулябин, А.В. Горбатых, Н.Р. Ничай, А.В. Войтов, А.В. Богочев-Прокофьев
Паллиативная коррекция у пациентов с тетрадой Фалло 28

A.Yu. Omelchenko, I.A. Soinov, Yu.N. Gorbatykh, Yu.Yu. Kulyabin, A.V. Gorbatykh, N.R. Nichay, A.V. Voitov, A.V. Bogochev-Prokofiev
Palliative correction in the case of patients having Fallot's tetrad 28

Код специальности ВАК: 14.01.26

Н.А. Трофимов, А.П. Медведев, А.Г. Драгунов, А.В. Никольский, Т.Н. Мизурова, М.В. Гартфельдер, С.А. Орлова, О.В. Николаева, М.В. Драгунова
Способ хирургического лечения вторичной легочной гипертензии у пациентов с хирургической коррекцией патологии митрального клапана.....33

N.A. Trofimov, A.P. Medvedev, A.G. Dragunov, A.V. Nikolsky, T.N. Mizurova, M.V. Gartfelder, S.A. Orlova, O.V. Nikolayeva, M.V. Dragunova
Method of surgical treatment of secondary pulmonary hypertension in the case of patients having surgical correction of mitral valve pathology.....33

Код специальности ВАК: 14.01.26

И.А. Сойнов, Ю.Ю. Кулябин, А.Ю. Омельченко, Н.Р. Ничай, А.В. Войтов, А.В. Горбатых, А.В. Зубрицкий, Ю.Н. Горбатых
Качество жизни пациентов после коррекции коарктации аорты 38

Код специальности ВАК: 14.01.26

А.Я. Косоногов, А.В. Никольский, К.А. Косоногов, М.В. Майорова, Е.М. Кацубо, В.И. Поздышев, С.М. Демченков, Н.Ю. Лобанова, Н.В. Квачадзе
Первый опыт выполнения эндоваскулярной денервации легочного ствола у пациента с высокой легочной гипертензией 41

Код специальности ВАК: 14.00.44

С.В. Спиридонов, Н.Н. Шетинко, А.П. Шкет, Т.В. Глыбовская, Ю.П. Островский
Результаты использования аллографтов для протезирования аортального клапана 43

Код специальности ВАК: 14.01.26

А.П. Медведев, Ю.А. Соболев, С.А. Журко, В.В. Пичугин, А.Л. Максимов, Р.А. Дерябин, О.И. Демарин, И.С. Чистяков
Острая посттромбоэмболическая легочная гипертензия: дифференцированный подход к комплексному лечению ... 47

Код специальности ВАК: 14.01.26

С.А. Ковалёв, А.В. Булынин, А.А. Булынин
Хирургическое лечение тромбоэмболии лёгочной артерии – 10-летний опыт 52

Код специальности ВАК: 14.01.26

И.В. Стражнов, А.И. Стражнов
Массивная тромбоэмболия легочной артерии: диагностическая и лечебная тактика в условиях первичного сосудистого отделения 55

Код специальности ВАК: 14.01.05; 14.01.20; 14.01.26

Е.А. Табакьян, К.В. Мершин, И.В. Бурмистрова, А.А. Марголина, Н.В. Байков, С.А. Партигулов
Результаты легочной эндартерэктомии и развитие кардиоренального синдрома 58

Код специальности ВАК: 14.01.26

М.Г. Пурсанов, В.В. Лосев, И.А. Жеблави
Баллонная ангиопластика периферических тромбозов ветвей легочной артерии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (современное состояние вопроса) 62

Код специальности ВАК: 14.01.26

А.П. Медведев, Р.А. Дерябин, О.И. Демарин, В.А. Чигинев, В.В. Пичугин, А.В. Богуш, С.А. Федоров, М.Л. Калинина
Тактические особенности и результаты дезоблитерации легочной артерии у больных пожилого и старческого возраста 69

I.A. Soinov, Yu.Yu. Kulyabin, A.Yu. Omelchenko, N.R. Nichay, A.V. Voitov, A.V. Gorbatykh, A.V. Zubritskiy, Yu.N. Gorbatykh
Patients' life quality after correction of aortic coarctation 38

A.Yu. Kosonogov, A.V. Nikolskiy, K.A. Kosonogov, M.V. Mayorova, E.M. Katsubo, V.I. Pozdyshev, S.M. Demchenkov, N.Yu. Lobanova, N.V. Kvachadze
The first experience of carrying out endovascular denervation of pulmonary trunk in the case of a patient having high pulmonary hypertension 41

S.V. Spiridonov, N.N. Shchetinko, A.P. Shket, T.V. Glybovskaya, Yu.P. Ostrovskiy
Results of use of allografts for prosthetics of aortic valve 43

A.P. Medvedev, Yu.A. Sobolev, S.A. Zhurko, V.V. Pichugin, A.L. Maksimov, R.A. Deryabin, O.I. Demarin, I.S. Chistyakov
Acute postthromboembolic pulmonary hypertension: differentiated approach to a comprehensive treatment 47

S.A. Kovalyov, A.V. Bulynin, A.A. Bulynin
Surgical treatment of thromboembolism of the pulmonary artery – 10-year experience 52

I.V. Strazhnov, A.I. Strazhnov
Massive thromboembolism of the pulmonary artery: diagnostics and treatment approach under conditions of primary vascular department 55

E.A. Tabakian, K.V. Mershin, I.V. Burmistrova, A.A. Margolina, N.V. Baikov, S.A. Partigulov
Results of pulmonary endarterectomy and the development of cardiorenal syndrome 58

M.G. Pursanov, V.V. Losev, I.A. Zheblavi
Baloon angioplasty of peripheral thrombosis of small pulmonary arteries in the case of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (modern condition of the matter) 62

A.P. Medvedev, R.A. Deryabin, O.I. Demarin, V.A. Chiginev, V.V. Pichugin, A.V. Bogush, S.A. Fedorov, M.L. Kalinina
Tactical peculiarities and results of deobliteration of pulmonary artery in the case of patients of elderly and old age 69

Код специальности ВАК: 14.01.26

С.В. Немирова, Д.В. Сафонов, Д.Л. Фурзиков, М.А. Чмуж, М.А. Богодухов, П.А. Марусов, Е.Н. Богуш-Вишневская, М.Б. Козина, Е.В. Королева

Диагностика и лечение воспалительных осложнений тромбоэмболии легочных артерий. 73

S.V. Nemirova, D.V. Safonov, D.L. Furzikov, M.A. Chmuzh, M.A. Bogodukhov, P.A. Marusov, E.N. Bogush-Vishnevskaya, M.B. Kozina, E.V. Koroleva

Diagnostics and treatment of inflammatory complications of thromboembolism of pulmonary arteries. 73

Код специальности ВАК: 14.01.26

Л.Н. Иванов, А.П. Медведев, С.В. Немирова, С.А. Журко, В.В. Катынов, О.Е. Логинов, С.В. Наумов, Е.В. Чеботарь, Е.В. Юрасова, Н.Б. Аржанов

Хирургическая и эндоваскулярная профилактика тромбоэмболии легочных артерий при флотирующем флеботромбозе 77

L.N. Ivanov, A.P. Medvedev, S.V. Nemirova, S.A. Zhurko, V.V. Katynov, O.E. Loginov, S.V. Naumov, E.V. Chebotar, E.V. Yurasova, N.B. Arzhanov

Surgical and endovascular prophylaxis of pulmonary arteries thromboembolism under floating phlebothrombosis. 77

Код специальности ВАК: 14.01.26; 14.01.18

А.В. Яриков, А.С. Мухин, В.Г. Лютиков, А.В. Морев, В.Л. Сергеев, А.Э. Клецкин, А.Н. Лавренюк, А.Ю. Ермолаев

Ближайшие и отдаленные результаты нового способа эверсионной каротидной эндартерэктомии. 82

A.V. Yarikov, A.S. Mukhin, V.G. Lyutikov, A.V. Morev, V.L. Sergeyev, A.E. Kletskin, A.N. Lavrenyuk, A.Yu. Ermolayev

Nearest and farthest results of the new method of eversional carotid endarterectomy 82

Код специальности ВАК: 14.01.26

М.В. Рязанов, Ф.С. Ходжаев, В.Е. Вайкин, О.И. Демарин, Н.Л. Шибанов

Сравнительная оценка способов радиочастотной абляции сердца у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей фибрилляцией предсердий. 87

M.V. Ryazanov, F.S. Khodzhayev, V.E. Vaikin, O.I. Demarin, N.L. Shibanov

Comparative evaluation of methods of radiofrequency cardiac ablation in the case of patients having ischemic cardiac disease with the accompanying atrial fibrillation 87

Код специальности ВАК: 14.01.26

О.В. Сапельников, Д.И. Черкашин, И.Р. Гришин, Н.Б. Шлевков, А.А. Жамбеев, Х.Ф. Салами, Т.М. Ускач, О.А. Николаева, О.В. Стукалова, А.В. Чапурных, А.А. Ширяев, Р.С. Акчурин, Д.Ф. Ардус

Абляция роторных очагов по данным неинвазивного картирования у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей фибрилляцией предсердий: средне-отдаленные результаты 89

O.V. Sapelnikov, D.I. Cherkashin, I.R. Grishin, N.B. Shlevkov, A.A. Zhambeyev, Kh.F. Salami, T.M. Uskach, O.A. Nikolayeva, O.V. Stukalova, A.V. Chapurnykh, A.A. Shiryaev, R.S. Akchurin, D.F. Ardus

Ablation of rotor foci in accordance with the data of non-invasive mapping of patients having persistent and long-term persistent atrial fibrillation: medium-to-long-term results 89

Код специальности ВАК: 14.01.26

А.В. Шестакова, Б.К. Кадыралиев, В.В. Литвинов

Клинико-морфологическая оценка состояния селезенки при инфекционном эндокардите 93

A.V. Shestakova, B.K. Kadyraliev, V.V. Litvinov

Clinical and morphological evaluation of spleen c ondition in the case of infectious endocarditis 93

Код специальности ВАК: 14.01.26

С.А. Журко, С.А. Федоров, В.А. Чигинев, А.П. Медведев, В.В. Пичугин, Д.И. Лашманов, О.Р. Широкова, Д.Д. Жильцов, Л.М. Целоусова

Современный подход к хирургическому лечению инфекционного эндокардита трикуспидального клапана. 95

S.A. Zhurko, S.A. Fedorov, V.A. Chiginev, A.P. Medvedev, V.V. Pichugin, D.I. Lashmanov, O.R. Shirokova, D.D. Zhiltsov, L.M. Tselousova

Modern approach to surgical treatment of infectious endocarditis of a tricuspid valve 95

Код специальности ВАК: 14.01.26

А.С. Мухин, Е.Г. Шарабрин, А.Г. Савенков, Я.А. Иванова

Тромбаспирация у пациентов с острым коронарным синдромом, анализ осложнений 99

A.S. Mukhin, E.G. Sharabrin, A.G. Savenkov, Ya.A. Ivanova

Thromboaspiration in the case of patients having acute coronary syndrome, complications analysis 99

Код специальности ВАК: 14.01.26

Е.В. Колпаков

Отдаленные перспективы имплантации кардиостимуляторов 104

E.V. Kolpakov

Remote prospects of cardiac stimulators implantation 104

Код специальности ВАК: 14.01.26

В.В. Минаев
Имплантация электрокардиостимулирующих систем на фоне приёма антикоагулянтнойй терапии у больных с различными формами фибрилляции предсердий 111

V.V. Minayev
Implantation of electric cardiac stimulant systems against the background of being administered anticoagulant therapy in the case of patients having different forms of atrial fibrillation 111

Код специальности ВАК: 14.01.17; 03.02.03

А.В. Касатов, Э.С. Горовиц, Е.В. Афанасьевская
К этиологии инфекционно-воспалительных осложнений в области кардиохирургических вмешательств 115

A.V. Kasatov, E.S. Gorovits, E.V. Afanasievskaya
To the matter of etiology of infectious and inflammatory complications in the sphere of cardiovascular interferences. ... 115

Код специальности ВАК: 14.01.26

А.Н. Александров, И.В. Дроздов, А.Ю. Амирасланов, С.Ю. Федотов, Л.Г. Виноградова, Р.З. Пашаев
Метод оптимального интраоперационного выбора функций автоматического измерения порогов стимуляции имплантируемых электрокардиостимуляторов 119

A.N. Aleksandrov, I.V. Drozdov, A.Yu. Amiraslanov, S.Yu. Fedotov, L.G. Vinogradova, R.Z. Pashayev
Method of optimum intraoperative selection of the functions of automated measurement of thresholds of the implanted electric cardiac stiulators stimulation 119

II. Анестезиология и реаниматология

II. Anesthesiology and resuscitation science

Код специальности ВАК: 14.01.20

В.В. Бобер, С.Е. Домнин, В.В. Пичугин
Защита легких при операциях с искусственным кровообращением 123

V.V. Bober, S.E. Domnin, V.V. Pichugin
Protection of lungs in the course of surgeries with artificial blood circulation. 123

Код специальности ВАК: 14.01.26

Р.К. Джорджикия, И.И. Вагизов, Р.Р. Хамзин
Использование интермиттирующего циркуляторного ареста при хирургическом лечении постэмболической легочной гипертензии 128

R.K. Dzhordzhikiya, I.I. Vagizov, R.R. Khamzin
Use of intermittent circulating arrest in the case of surgical treatment of postembolic pulmonary hypertension 128

Код специальности ВАК: 14.01.20

В.В. Пичугин, В.В. Бобер, С.Е. Домнин, В.О. Никольский, А.В. Богуш, В.А. Чигинев
Эффективность методов защиты легких у пациентов с высокой легочной гипертензией при коррекции клапанных пороков сердца 130

V.V. Pichugin, V.V. Bober, S.E. Domnin, V.O. Nikolskiy, A.V. Bogush, V.A. Chiginev
Efficiency of methods of pulmonary protection of patients having high pulmonary hypertension when correcting valve cardiac disorders 130

Код специальности ВАК: 14.01.20; 14.01.01; 14.01.05

А.Е. Баутин, Н.В. Арам-Балык, В.А. Мазурок, А.В. Якубов, А.С. Бобкова, Н.В. Бадалян, Ю.А. Коконина, О.А. Ли, О.Б. Иртюга, И.Е. Зазерская, О.М. Моисеева
Тактика анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии у беременных с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. Анализ серии клинических наблюдений 137

A.E. Bautin, N.V. Aram-Balyk, V.A. Mazurok, A.V. Yakubov, A.S. Bobkova, N.V. Badalyan, Yu.A. Kokonina, O.A. Li, O.B. Irtyuga, I.E. Zazerskaya, O.M. Moiseyeva
Tactics of anaesthesiological support and intensive therapy of the pregnant having hemodynamically significant inherent cardiac disorders. Analysis of a series of clinical observations 137

Код специальности ВАК: 14.01.20

В.В. Пичугин, С.Е. Домнин, М.Л. Калинина, А.В. Богуш, В.А. Чигинев, А.Б. Гамзаев, С.А. Журко
Интраоперационная NO-терапия у пациентов с высокой легочной гипертензией при коррекции клапанных пороков сердца 144

V.V. Pichugin, S.E. Domnin, M.L. Kalinina, A.V. Bogush, V.A. Chiginev, A.B. Gamzayev, S.A. Zhurko
Intraoperative NO therapy of patients having high pulmonary hypertension when correcting valve cardiac disorders 144

Код специальности ВАК: 14.01.20

Е.В. Крайсветная, В.В. Осовских, А.Е. Баутин, Д.А. Гранов
Фенотип фибринолитической активности
и профилактика гиперфибринолиза
при трансплантации печени 150

Код специальности ВАК: 14.01.20

А.В. Богуш, Ю.Д. Бричкин, А.Ю. Сморкалов, Е.В. Сандалкин
Влияние ингаляционных простагландинов на течение
послеоперационного периода у больных, оперированных
по поводу тромбоэмболии легочной артерии 155

III. Диагностика и кардиология

Код специальности ВАК: 14.03.03

М.Б. Козина
Этиопатогенетическое обоснование показаний
к комплексному МСКТ-исследованию у пациентов
с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии.... 161

Код специальности ВАК: 14.01.04; 14.01.05

Л.Ю. Королева, Н.А. Голицына, В.П. Носов,
М.В. Злобин, Ю.Н. Соболь, Е.В. Гурвич
Высокочувствительный тропонин в диагностике инфаркта
миокарда: реальная диагностическая ценность или
переоцененные возможности?..... 165

Код специальности ВАК: 14.01.13; 14.01.26

М.Л. Калинина, Е.Н. Земскова,
Е.В. Юрасова, Е.В. Сандалкин
Возможности ультразвуковой диагностики
тромбоэмболии легочной артерии 168

Код специальности ВАК: 14.01.21

В.А. Елыкомов, А.Н. Копылов, С.А. Федянин
Склонность к тромбообразованию у больных с мезенхимальной
дисплазией и сосудистыми мальформациями на фоне
готовности к кровоточивости..... 172

Код специальности ВАК: 14.01.04

О.П. Есина, С.Г. Есин, В.П. Носов,
Л.Ю. Королева, Г.В. Ковалева
Вариабельность сердечного ритма у пожилых пациентов,
перенесших коронарное ангиостентирование
на фоне острого коронарного синдрома 176

Код специальности ВАК: 14.01.05

А.О. Рубаненко, Ю.В. Щукин
Гемодинамические показатели, ассоциированные
с тромбозом ушка левого предсердия у больных
с фибрилляцией предсердий 180

E.V. Karisvetnaya, V.V. Osovskikh, A.E. Bautin, D.A. Granov
Phenotype of fibrinolytic activity and prophylaxis
of hyperfibrinolysis in the course
of liver transplantation..... 150

A.V. Bogush, Yu.D. Brichkin, A.Yu. Smorkalov, E.V. Sandalkin
Influence of inhalative prostaglandins on the course
of postoperative period of patients who underwent surgeries in
connection with thromboembolism of the pulmonary artery.. 155

III. Diagnostics and cardiology

M.B. Kozina
Ethiopathogenetic grounding of indications
for comprehensive MSCT examination of patients having
indications of thromboembolism of the pulmonary artery..... 161

L.Yu. Koroleva, N.A. Golitsyna, V.P. Nosov,
M.V. Zlobin, Yu.N. Sobol, E.V. Gurvich
Highly sensitive troponin in diagnosing miocardial infarction:
a real diagnostic value or overestimated capabilities?
..... 165

M.L. Kalinina, E.N. Zemskova,
E.V. Yurasova, E.V. Sandalkin
Possibilities of ultrasonic diagnostics of the pulmonary
artery thromboembolism..... 168

V.A. Elykomov, A.N. Kopylov, S.A. Fedyanin
Proneness to thrombognesis in the case of patients having mes-
enchimal dysplasia and vascular malformations against
the background of preparedness to hemorrhage 172

O.P. Esina, S.G. Esin, V.P. Nosov,
L.Yu. Koroleva, G.V. Kovaleva
Variability of cardiac rhythm in the case of elderly patients
who underwent coronary angiostenting against
the background of acute coronary syndrome..... 176

A.O. Rubanenko, Yu.V. Shchukin
Hemodynamic indicators associated with thrombosis
of LA appendage in the case of patients
having atrial fibrillation 180

Фармация

Pharmacy

Код специальности ВАК: 14.04.03
В.А. Израфилова, Г.Х. Гарифуллина, С.Н. Егорова
Исследование регионального рынка противоаллергических лекарственных препаратов безрецептурного отпуска в Республике Татарстан. 183

Код специальности ВАК: 14.04.03
Н.А. Гудилина, Н.Б. Ростова
Нежелательные побочные реакции лекарственных препаратов как критерий безопасности терапии 186

Код специальности ВАК: 14.04.02; 03.02.01
К.Н. Разаренова, Е.В. Бабушкина, П.Д. Смирнов, О.В. Костина, Л.Е. Муравник
Гистохимия трихом официальных представителей семейства Lamiaceae. 193

Код специальности ВАК: 14.04.01; 14.04.02
А.Г. Ялкаев, Ф.Х. Кильдияров, В.А. Катаев, Р.А. Халиков, А.А. Федотова
Разработка и валидация методики количественного определения таблеток 11-дезоксимизопростола 198

Код специальности ВАК: 14.04.02
С.А. Петухова, В.М. Мирович
Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в траве володушки козелецелистной 203

V.A. Izrafilova, G.Kh. Garifullina, S.N. Egorova
Study of regional risk of antiallergic over-the-counter medicines in the Republic of Tatarstan
. 183

N.A. Gudilina, N.B. Rostova
Unfavourbale adverse reactions of medicines as the criterion of therapy safety. 186

K.N. Razarenova, E.V. Babushkina, P.D. Smirnov, O.V. Kostina, L.E. Muravnik
Histochemistry of officinal trichomes representing Lamiaceae family 193

A.G. Yalkayev, F.Kh. Kildiyarov, V.A. Karayev, R.A. Khalikov, A.A. Fedotova
Development and validation of quantitative determination of 11-desoxymisoprostol pills 198

S.A. Petukhova, V.M. Mirovich
Development of the method of quantitative determination of the amount of flavonoids in the herb of Bupleurum scorzonerifolium 203

Исследования по диссертационным темам

Study of theses topics

Код специальности ВАК: 14.01.04
А.И. Халецкая, А.Н. Кузнецов, Е.В. Щербинина, И.В. Фомин
Особенности коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности и их влияние на качество жизни пациентов 206

Код специальности ВАК: 14.03.09
И.Р. Мавлянов, А.Х. Аширметов, З.И. Мавлянов
Взгляд на лекарственную аллергию через призму патогенеза различных патологических состояний. 210

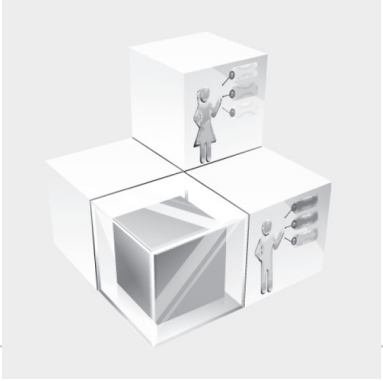
Код специальности ВАК: 14.02.03
О.Н. Красильникова
Статистические подходы к оценке уровня, структуры, динамики косметологической заболеваемости и структуры косметологических процедур у пациентов с болезнями и возрастными изменениями кожи 214

Е.А. Артюхина, А.Ш. Ревишвили
Имплантируемые кардиомодулирующие устройства – новый подход в лечении сердечной недостаточности . . . 218

I.R. Mavlyanov, A.Kh. Ashirmetov, Z.I. Mavlyanov
Approach to medical allergy in terms of pathogenesis of different pathological conditions. 210

O.N. Krasilnikova
Statistic approaches to evaluation of the level, structure, dynamics of cosmetological morbidity and the structure of cosmetological procedures in the case of patients having diseases and age-related skin changes 214

E.A. Artyukhina, A.Sh. Revishvili
Implanted cardio modulators – new approach to the treatment of cardiac insufficiency 218



ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК: 614.2:616-002.2-039.75:334.7

Код специальности ВАК: 14.02.03

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ГОСУДАРСТВЕННО-ЧАСТНОГО ПАРТНЕРСТВА В ОРГАНИЗАЦИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

А.Б. Шмеркевич,
Центр медико-социологических исследований, г. Саратов

Шмеркевич Александр Борисович *– e-mail: di-center@mail.ru*

Дата поступления
26.05.2017

В статье обсуждаются проблемы ограничения доступности оказания паллиативной помощи больным с хроническими заболеваниями. Для развития паллиативной помощи в регионе необходимо, по мнению автора, привлечение дополнительных инвестиций, поступающих при сотрудничестве государства и частного бизнеса. Обзор представленных в статье публикаций рассматривает государственно-частное партнерство как эффективный инструмент решения ряда важных социально-экономических задач, в том числе, способствующих совершенствованию организации паллиативной помощи, повышению ее доступности и качества для пациентов с угрожающими жизни и изнурительными заболеваниями. Использование государственно-частного партнерства позволит привлечь дополнительные ресурсы для решения существующих проблем регионального здравоохранения при организации паллиативной помощи.

Ключевые слова: паллиативная медицинская помощь, государственно-частное партнёрство, региональное здравоохранение.

The problems of limiting palliative care availability to patients with chronic diseases are discussed in the article. In the author's opinion the additional investments attraction received from the cooperation of the state and private business for the palliative care development in the region is needed. The review of the publications presented in the article consider public-private partnership as an effective implement for solving a number of important social and economic tasks, including those which help to improve palliative care organization, to increase its availability and quality to patients with life-threatening and debilitating diseases. The usage of public-private partnership will make it possible to attract additional resources for solving existing problems of regional healthcare in palliative care organization.

Key words: palliative medical care, public-private partnership, regional health care.

Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» регламентировано оказание медицинскими организациями медицинской помощи в зависимости от вида, условий и формы ее оказания [1]. До принятия указанного закона паллиативная помощь в России не рассматривалась как самостоятельный вид медицинской помощи, но оказывалась населению при некоторых заболеваниях и состояниях. Закон определяет паллиативную медицинскую помощь как комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан. Статья 37 ФЗ № 323 регламентирует при организации и оказании медицинской помощи руководствоваться порядками ее оказания, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями.

По мнению главного внештатного специалиста Минздрава России по паллиативной медицинской помощи Д. Невзоровой [2], каждый регион должен создать свою модель паллиативной медицинской помощи, учитывая

уровень заболеваемости, смертности, имеющиеся территориальные, географические и национальные возможности.

Несмотря на необходимость паллиативной помощи в большей степени в период ухудшения состояния, в процессе лечения и в конце жизни, возможность госпитализации пациента в специализированную медицинскую организацию в Саратовской области предоставляется редко. Вопросы оказания психологической, социальной и духовной поддержки инкурабельному пациенту и его семье до настоящего времени в регионе не решены.

Ранее в наших исследованиях [3] обсуждались проблемы ограничения доступности медицинской помощи больным, страдающим хроническими заболеваниями. В исследовании «Доступность и качество медицинской помощи в оценках населения» [4] не менее 80% респондентов во всех слоях населения уверены в том, что в случае серьезной болезни им не будет обеспечена бесплатная медицинская помощь в требуемом объеме. В ситуации серьёзного заболевания большинство населения начинает осознавать собственную незащищенность и недостаток общественной поддержки, невозможность рассчитывать на помощь со стороны общества.

Следует отметить, что до настоящего времени доступность и качество медицинской помощи, декларативность государственных гарантий бесплатной медицинской помощи, их несбалансированность с имеющимися финансовыми ресурсами рассматриваются как одни из основных проблем российского здравоохранения, требующие безотлагательного решения [5].

Несомненно, что для развития паллиативной помощи в регионе необходимо привлечение дополнительных инвестиций, поступающих при сотрудничестве государства и частного бизнеса. Следует отметить, что интеграция ресурсов здравоохранения и частного капитала является общемировой тенденцией. Государственно-частное партнерство является эффективным инструментом решения ряда важных социально-экономических задач, в том числе способствующих совершенствованию организации паллиативной помощи, повышению ее доступности и качества для пациентов с угрожающими жизни и изнурительными заболеваниями.

Внедрение инновационных практик лечения, технологическое оснащение клиник, улучшение качества оказания медицинской помощи, повышение уровня квалификации медицинского персонала обуславливают необходимость привлечения частных инвестиций [6]. При этом важной задачей должно являться обеспечение системности, прозрачности и четкой координации деятельности в рамках государственно-частного партнерства в сфере здравоохранения [7].

В утвержденной Правительством РФ Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2030 г. предусмотрено развитие сектора социальных услуг на принципах государственно-частного партнерства [8]. Государство рассматривает государственно-частное партнёрство в качестве одного из механизмов развития региональной экономики [6].

Использование государственно-частного партнерства позволит привлечь дополнительные ресурсы для решения существующих проблем регионального здравоохранения при организации паллиативной помощи, таких как:

– низкое качество обслуживания пациентов при оказании медицинской помощи;

– низкая эффективность оказания медицинской помощи;

– низкая доступность некоторых видов лечения;

– недостаточный уровень профессиональной квалификации медицинского персонала;

– нехватка медицинских кадров;

– высокая степень изношенности медицинской аппаратуры;

– недостаточная оснащённость современным медицинским оборудованием;

– аварийное состояние помещений медицинских учреждений, потребность в капитальном ремонте и модернизации;

– несоответствие санитарно-гигиеническим нормативам ряда медицинских учреждений [9].

Государственно-частное партнерство позволит:

– повысить доступность и улучшить качество медицинской помощи, гарантированной государством;

– снизить величину капитальных затрат на 20–30% за счет использования передовых инжиниринговых решений и жесткой системы финансового контроля;

– существенно сократить сроки создания и модернизации объектов;

– привести инфраструктурные объекты в соответствие с санитарными нормами и международными стандартами;

– снизить себестоимость оказания медицинских услуг и увеличить «производительность» инфраструктурных объектов;

– снизить эксплуатационные расходы за счет использования современных энергосберегающих технологий;

– сохранить сферу деятельности существующих инфраструктурных объектов здравоохранения;

– снизить нагрузку на исполнительный аппарат власти за счет передачи части функций частному партнеру [9].

Для пациентов преимущество в государственно-частном партнерстве заключается в качественном и быстром медицинском обслуживании. Для специалистов государственно-частное партнерство означает лучшие возможности для реализации современных технологий лечения тяжелых заболеваний [10].

Еще одно направление государственно-частного партнерства в здравоохранении – повышение квалификации медицинского персонала, в том числе с учетом накопленного мирового опыта. Возможности негосударственного инвестора могли бы значительно расширить взаимодействие с зарубежными клиниками, повысить уровень организации зарубежных стажировок для молодых специалистов, способствовать приглашению зарубежных специалистов [11].

В литературе рассматриваются факторы, сдерживающие развитие государственно-частного партнерства:

– административные барьеры для участия частных организаций в выполнении государственного заказа;

– существующая нормативно-правовая база сдерживает реализацию государственно-частного партнерства;

– нет механизмов оптимального взаимодействия участников партнерства;

– отсутствует налоговое стимулирование и законодательно установленные гарантии для инвесторов [12].

Не вызывает сомнений, что при доработке механизмов регулирования государственно-частного партнерства в здравоохранении данное направление со временем может оказать существенное влияние на повышение качества и доступности паллиативной помощи больным с хроническими угрожающими жизни или изнуряющими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323 ФЗ. [Электронный ресурс]: http://www.rg.ru/2011/11/23/zdoroviedok. html (дата обращения: 9.04.2017).

Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii: Federal'nyj zakon ot 21.11.2011. № 323 FZ. [Internet resource]: http://www.rg.ru/2011/11/23/zdoroviedok. html (data obrashcheniya: 9.04.2017).

2. Невзорова Д. Проблемы прежде всего в головах медицинских работников. Медицинский вестник 2015. № 22 (707). С. 13.

Nevzorova D. Problemy prezhde vsego v golovah medicinskih rabotnikov. Medicinskij vestnik 2015. № 22 (707). S. 13.

3. Еругина М.В., Кром И.Л., Шмеркевич А.Б., Дорогойкин Д.Л., Жужлова Н.Ю., Шигаев Н.Н., Бочкарева Г.Н. Доступность медицинской помощи как облигатный предиктор здоровья населения России. Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. № 12 (2). С. 101-105.

Erugina M. V., Krom I. L., Shmerkevich A. B., Dorogojkin D. L., Zhuzhlova N. YU., Shigaev N. N., Bochkaryova G. N. Dostupnost' medicinskoj pomoshchi kak obligatnyj prediktor zdorov'ya naseleniya Rossii. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2016. № 12 (2). S. 101-105.

4. Кочкина Н.Н., Красильникова М.Д., Шишкин С.В. Доступность и качество медицинской помощи в оценках населения. М.: ИД Высшей школы экономики, 2015. 56 с.

Kochkina N. N., Krasil'nikova M. D., Shishkin S. V. Dostupnost' i kachestvo medicinskoj pomoshchi v ocenkah naseleniya. M.: ID Vysshej shkoly jekonomiki, 2015. 56 s.

5. Мелянченко Н.Б. Общие методологические подходы к стратегии развития здравоохранения РФ (на период 2008–2017 г.г.). [Электронный ресурс]: – URL: http://www.medlinks.ru/sections.php?op=listarticles&secid=90 (дата обращения: 17.04.2017).

Melyanchenko N. B. Obshchie metodologicheskie podhody k strategii razvitiya zdravoohraneniya RF (na period 2008–2017) [Internet resource]: – URL: http://www.medlinks.ru/sections.php?op=listarticles&secid=90 (data obrashcheniya: 17.04.2017).

6. Мещерякова Ж.В. Государственно-частное партнерство в инновационном механизме развития экономики Северо-Кавказского федерального округа. Экономика и социум. 2014. № 1 (10). С. 291-300.

Meshcheryakova ZH. V. Gosudarstvenno-chastnoe partnerstvo v innovacionnom mehanizme razvitiya je'konomiki Severo-Kavkazskogo federal'nogo okruga. Jekonomika i socium. 2014. № 1 (10). S. 291-300.

7. Рожкова Е.В., Касенко О.В. Государственно-частное партнёрство: сущность, значение, основные направления реализации в сфере здравоохранения // Human health as a problem of medical sciences and humanities: Materials of the international scientific conference on April 20–21, 2015, Praha. Прага. 2015. № 19. С. 7-9.

Rozhkova E. V., Kasenko O. V. Gosudarstvenno-chastnoe partnerstvo: sushchnost', znachenie, osnovnye napravleniya realizacii v sfere zdravoohraneniya // Human health as a problem of medical sciences and humanities: Materials of the international scientific conference on April 20–21, 2015, Praha. Praha. 2015. № 19. S. 7-9.

8. Общероссийский союз общественных объединений «Российская нация». [Электронный ресурс]: М. 2012. – URL: http://www.rosnation.ru (дата обращения: 10.04.2017).

Obshcherossijskij soyuz obshchestvennyh ob''edinenij «Rossijskaya naciya». [Internet resource]: M. 2012. – URL: http://www.rosnation.ru (data obrashcheniya: 10.04.2017).

9. Сюткин М.В. Государственно-частное партнёрство в сфере здравоохранения в регионах России. Проблемы современной экономики. 2011. № 4 (40). С. 314–316.

Syutkin M. V. Gosudarstvenno-chastnoe partnerstvo v sfere zdravoohraneniya v regionah Rossii. Problemy sovremennoj jekonomiki. 2011. № 4 (40). S. 314–316.

10. Петровская А.А. Вопросы сотрудничества государства и бизнеса в сфере здравоохранения России на базе государственно-частного партнёрства. Экономика и управление: анализ тенденций и перспектив развития. 2012. № 1-2. С. 133-137.

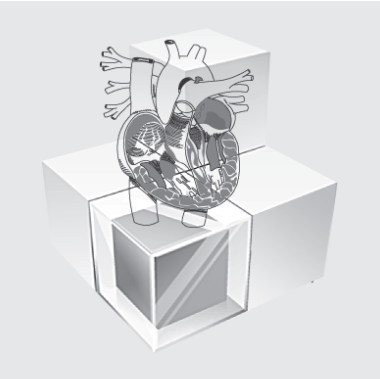
Petrovskaya A. A. Voprosy sotrudnichestva gosudarstva i biznesa v sfere zdravoohraneniya Rossii na baze gosudarstvenno-chastnogo partnerstva. Jekonomika i upravlenie: analiz tendencij i perspektiv razvitiya. 2012. № 1-2. S. 133-137.

11. Черепов В. Государственно-частное партнерство в области здравоохранения. Экономическая политика. 2008. № 5. С. 46-49.

Cherepov V. Gosudarstvenno-chastnoe partnerstvo v oblasti zdravoohraneniya. Jekomomicheskaya politika. 2008. № 5. S. 46-49.

12. Виницкий Д.В. Государственно-частное партнёрство в здравоохранении России. Социально-экономические явления и процессы. 2009. № 4 (16). С. 240-27.

Vinickij D. V. Gosudarstvenno-chastnoe partnerstvo v zdravoohranenii Rossii. Social'no-jekomonicheskie yavleniya i processy 2009. № 4 (16). S. 24-27.



КАРДИОХИРУРГИЯ

РАЗДЕЛ I. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

УДК: 616.131-008.331.1:616.12-007.2-022.6-07-08

Код специальности ВАК: 14.01.26

ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ – 2017

С.В. Горбачевский[1], А.А. Шмальц[2],
[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия постдипломного образования», г. Москва,
[2]ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», г. Москва

Горбачевский Сергей Валерьевич *– e-mail: svgorby@newmail.ru*

Дата поступления
25.05.2017

В обзорной статье даются определение, классификация и патофизиология легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца у взрослых. Приводятся особенности клинического течения и диагностики данной патологии. Особое внимание уделяется проблемам хирургического и медикаментозного лечения.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия; врожденные пороки сердца; диагностика и лечение.

The review article provides a definition, classification and pathophysiology of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in adults. Specific features of the clinical course and diagnosis of this pathology are given. Particular attention is paid to the problems of surgical and drug treatment.

Key words: pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, diagnosis and treatment.

АД – артериальное давление
АРЭ – антогонисты рецепторов эндотелина
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПС – врожденный порок сердца
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
иЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия
ИФДЭ5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5
КТ – компьютерная томография
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОАП – открытый артериальный проток
ПСС – периферическое сосудистое сопротивление
ФК – функциональный класс
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
BNP – мозговой натрийуретический пептид
ESC – Европейское общество кардиологов
ERS – Европейское респираторное общество
SaO_2 – насыщение артериальной крови кислородом
6МХТ – тест шестиминутной ходьбы

Определение, классификация и патофизиология.

ЛАГ (прекапиллярная ЛГ) при ВПС с бивентрикулярной гемодинамикой, согласно общему определению ЛАГ, – состояние, при котором среднее давление в ЛА, определенное методом катетеризации сердца, составляет ⩾25 мм рт. ст., ДЗЛА ⩽15 мм рт. ст., а ЛСС ⩾3 ед.Вуда/м^2 [1–3].

Несмотря на то что общепринятого определения ЛАГ при ВПС с универтрикулярной гемодинамикой в настоящее время нет, полувековой мировой опыт хирургического и медикаментозного лечения этой категории пациентов позволяет считать ЛАГ при универтрикулярной гемодинамике состоянием, при котором среднее давление в ЛА ⩾15 мм рт. ст., ЛСС ⩾3 ед. Вуда/м^2, а транспульмональный градиент давления ⩾6 мм рт. ст. [4–6].

Меньшие количественные пределы ЛАГ при ВПС с универтрикулярной гемодинамикой обусловлены тем, что после операций «обхода» правых отделов сердца (двунаправленный кавопульмональный анастомоз и операция Фонтена) легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен без участия желудочковой нагнетательной камеры, а низкое ЛСС является критически важным для такой гемодинамики.

Термин «легочная артериальная гипертензия», отражая повышенное давление в системе ЛА, никак не характеризует морфологические изменения легочных сосудов. Развитие ЛАГ при ВПС зависит от анатомического варианта, размера дефекта и от объема сброса через дефект. У больных с артериовенозным сбросом крови ЛАГ может иметь место как при повышенном, так и при нормальном ЛСС (то есть без легочно-сосудистой болезни – рисунок 1 [7]). Во втором случае коррекция ВПС всегда приводит к полной нормализации давления в ЛА.

Анатомо-физиологическая классификации ВПС с ЛАГ представлена в таблице 1. В зависимости от локализации патологического сброса крови между камерами сердца с низким или с высоким давлением ВПС можно разделить на пре- и посттрикуспидальные дефекты, а также сложные пороки с наличием посттрикуспидального сброса крови.

Понятия «рестриктивный» и «нерестриктивный» посттрикуспидальный дефект определяются отношением размера дефекта к диаметру аорты (аортального клапана) при ДМЖП и соответствующих отделов аорты при дефекте аорто-легочной перегородки и ОАП). В случае сопоставимых размеров дефекта и аорты первый определяется как «нерестриктивный», то есть не способный ограничить патологический сброс крови из левых камер сердца, при меньших по сравнению с аортой размерах – как «рестриктивный». При претрикуспидальных дефектах понятие «рестриктивности» четко не определено.

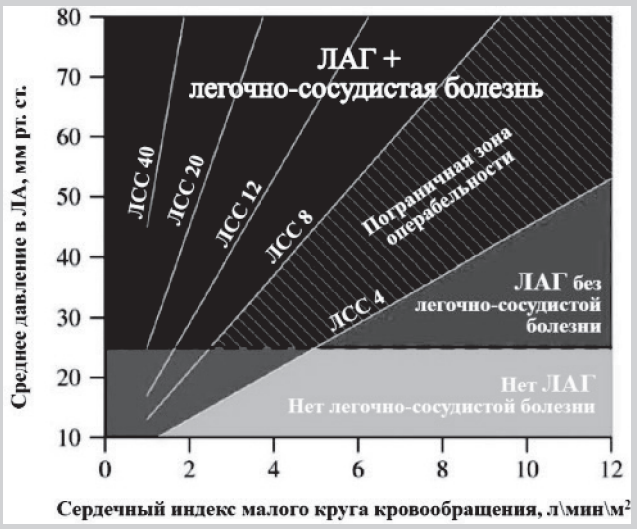


РИС. 1.

Взаимосвязь между легочным кровотоком, средним давлением в ЛА и ЛСС у больных с ВПС. *У больных с артерио-венозным сбросом крови ЛАГ диагностируется при среднем давлении в ЛА >25 мм рт. ст. и может сопровождаться (темно-красная область) или не сопровождаться (темно-зеленая область) легочно-сосудистой болезнью. Взрослые больные с ЛСС >8 ед.Вуда/м² обычно являются неоперабельными и могут рассматриваться в качестве кандидатов на ЛАГ-специфическую терапию. У больных с ЛСС от 4 до 8 ед.Вуда/м² (темно-красная заштрихованная зона) требуется индивидуальная оценка операбельности. У больных у универтрикулярной гемодинамикой и низким легочным кровотоком после операций «обхода» правых отделов сердца может наблюдаться увеличение ЛСС без выраженного повышения среднего давления в ЛА (фиолетовая зона) [7].*

В зависимости от наличия и тяжести легочно-сосудистой болезни на дефектах перегородок может быть артериовенозный, двунаправленный или вено-артериальный (синдром Эйзенменгера) сброс крови.

Основными патофизиологическими факторами развития легочно-сосудистой болезни при ВПС, согласно классической концепции [8], служат увеличение кровотока и давления в легочных артериях (повреждение эндотелия, эндотелиальная дисфункция, запуск каскада биохимических реакций и ремоделирование легочных сосудов), высокое напряжение кислорода в легочных артериях (повреждение эндотелия), полицитемия с повышением вязкости крови (легочные микроэмболии), а также повышение давления в легочных венах (посткапиллярная ЛГ).

В отличие от иЛАГ морфологические изменения легочных сосудов при ВПС с ЛАГ формируются последовательно и стереотипно от гипертрофии медии с умеренной пролиферацией интимы (1–3 обратимые стадии по классификации Heath-Edwards) до дилятационных, тромботических, плексиформных изменений и некротического артериита (4–6 необратимых стадий по классификации Heath-Edwards) [9–11].

Механизм развития ЛАГ при пре- и посттрикуспидальных дефектах отличается. При нерестриктивных посттрикуспидальных дефектах (ДМЖП, ОАП и дефект аорто-легочной перегородки) высокая ЛАГ существует с рождения и вызвана массивным артерио-венозным сбросом крови. Патологическое воздействие на легочные сосуды оказывают как легочная гиперволемия, так прямая передача давления из левых камер сердца [11]. Часть пациентов с некорригированными нерестриктивными посттрикуспидальными дефектами доживают до взрослого возраста. При этом, как правило, у них имеются тяжелые необратимые изменения легочных сосудов, клинически проявляющиеся синдромом Эйзенменгера. При рестриктивных посттрикуспидальных дефектах легочно-сосудистая болезнь у взрослых может носить обратимый характер, а устранение сброса крови сопровождаться нормализацией или снижением давления в ЛА.

Механизм развития ЛАГ при сложных ВПС, включающих посттрикуспидальный сброс крови в качестве компонента порока (общий артериальный ствол, полная форма атриовентрикулярного канала и др.), в целом схож с таковым при простых посттрикуспидальных дефектах. При цианотичных ВПС с ЛАГ (транспозиция магистральных сосудов, функционально единственный желудочек сердца и др.) легочно-сосудистая болезнь может усугубляться за счет микроэмболий, а при транспозиции магистральных сосудов – еще и за счет повреждающего воздействия на легочные артерии насыщенной кислородом крови [12].

При претрикуспидальных дефектах (ДМПП, частичная форма атриовентрикулярного канала и частичный аномальный дренаж легочных вен) патологическое воздействие на легочные сосуды оказывают лишь гиперволемия,

в то время как фактор прямой передачи высокого давления из левых камер сердца отсутствует. ЛАГ часто развивается позже, нередко на третьем-четвертом десятилетии жизни, однако прогрессирует ЛАГ всегда параллельно с усугублением легочно-сосудистой болезни. Устранение артерио-венозного сброса крови (как правило, менее массивного, чем при посттрикуспидальных дефектах) при сохранении повышенного ЛСС может не привести к значимому снижению давления в ЛА.

Генетические факторы также способны оказывать существенное влияние на развитие ЛАГ у больных с ВПС, однако они еще недостаточно изучены [7, 13].

Клиническая классификация ЛАГ, ассоциированной с ВПС, приведена в таблице 2. Отдельную группу составляет иЛАГ в сочетании с ВПС, характеризующаяся значительным повышением ЛСС у больных с дефектами перегородок малого размера и несущественно увеличенным легочным кровотоком. Патогенез и клиническое течение этой формы ЛАГ схожи с иЛАГ. Закрытие дефектов перегородок сердца при иЛАГ в сочетании с ВПС противопоказано.

ЛАГ может сохраняться или прогрессировать после хирургической коррекции ВПС. Это может наблюдаться при поздней радикальной или паллиативной коррекции, сохраняющихся резидуальных дефектах и необоснованном закрытии дефектов при иЛАГ в сочетании с ВПС. Агрессивные системно-легочные анастомозы (Ватерстоуна–Кули, центральный и др.), наложенные больным с исходно обедненным легочным кровотоком (тетрада Фалло и др.), при длительном функционировании также могут приводить к ЛАГ.

Патогенез и клиническое течение резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС схожи с иЛАГ [14].

Клиническое течение

Помимо симптомов того или иного ВПС при прогрессировании ЛАГ усиливается одышка и дополнительно снижается толерантность к физической нагрузке. Могут наблюдаться сердцебиение, ангинозные боли вследствие ишемии гипертрофированного правого желудочка и сдавления левой коронарной артерии расширенным легочным стволом. При далеко зашедшей стадии легочно-сосудистой болезни усугубляется застойная правожелудочковая недостаточность, появляется кровохарканье из-за разрыва патологических коллатеральных легочных сосудов.

Синдром Эйзенменгера, вено-артериальный сброс крови через дефекты перегородок, характеризуется прогрессирующим цианозом, вторичным эритроцитозом на фоне гипоксемии, повышением вязкости крови со склонностью к сладж-синдрому и коагулопатиям (как к тромбозам, так и к кровотечениям). Возможны парадоксальные системные эмболии с нарушением мозгового, почечного и печеночного кровообращения. Другие системные проявления синдрома Эйзенменгера – гипертрофическая остеоартропатия, сколиоз, гиперурикемия и холелитиаз. Угрозу для жизни могут представлять аритмии, легочные кровотечения, компрессия коронарных артерий дилатированной легочной артерией и нарушения мозгового кровообращения.

Легочно-гипертензионный криз – быстрое и значительное повышение ЛСС при ЛАГ, обусловленное различными провоцирующими факторами (физическая нагрузка, периоперационный стресс и др.). Рост сосудистого сопротивления малого круга кровообращения приводит к правожелудочковой недостаточности, уменьшению преднагрузки левого желудочка, снижению сердечного выброса, системной гипотензии и может закончиться смертью больного.

В случае если легочно-гипертензионный криз развивается у больного с внутрисердечными коммуникациями, на последних может появиться или усилиться вено-артериальный сброс крови и в известной мере предотвратить

ТАБЛИЦА 1.

Анатомо-физиологическая классификация ВПС с артерио-венозным сбросом крови и ЛАГ (Рекомендации по ЛГ ESC/ERS, 2015, с изменениями и дополнениями).

Дополнения выделены курсивом.

Анатомический тип ВПС
1.1. ВПС с претрикуспидальным сбросом крови 1.1.1. Аномальный дренаж легочных вен 1.1.1.1. Частичный аномальный дренаж легочных вен с ДМПП или без него 1.1.1.2. Тотальный аномальный дренаж легочных вен с большим ДМПП 1.1.2. ДМПП 1.1.3. Атриовентрикулярный канал, неполная форма 1.2. ВПС с посттрикуспидальным сбросом крови 1.2.1. ДМЖП 1.2.2. ОАП 1.2.3. *Дефект аорто-легочной перегородки* 1.3. Сложные ВПС с над- и посттрикуспидальным сбросом крови 1.3.1. Атриовентрикулярный канал, полная форма 1.3.2. Общий артериальный ствол 1.3.3. *Двойное отхождение сосудов от правого желудочка с ДМЖП без стеноза ЛА* 1.3.4. Транспозиция магистральных сосудов с ДМПП и (или) ОАП и (или) ДМЖП без стеноза ЛА 1.3.5. *Сложные комбинированные ВПС со сбросом крови на уровне перегородок сердца [атриовентрикулярная и вентрикулоартериальная дискордантность, criss-cross сердце и другие с ДМЖП и (или) ДМПП и (или) ОАП без стеноза ЛА]* 1.3.6. Функционально единственный желудочек сердца без стеноза ЛА 1.4 Другие ВПС с увеличенным легочным кровотоком 1.5 Комбинация ВПС с увеличенным легочным кровотоком
2. Величина сброса крови
2.1 Рестриктивный дефект (первоначально создает градиент давления) 2.2 Нерестриктивный дефект (первоначально не создает градиента давления)
3. Направление сброса крови
3.1 Преимущественно артерио-венозный сброс 3.2 Преимущественно вено-артериальный сброс 3.3 Двунаправленный сброс
4. Сопутствующие кардиальные и экстракардиальные аномалии
5. Статус коррекции
5.1 Некорригированный порок 5.2 Выполнено паллиативное вмешательство (тип, возраст на момент вмешательства) 5.3 Выполнена радикальная коррекция (тип, возраст на момент коррекции) 5.4 *Выполнена гемодинамическая коррекция единственно функционального желудочка сердца (тип, возраст на момент коррекции)*

недостаточную преднагрузку левого желудочка, системную гипотензию и критическое ухудшение состояния ценой нарастания гипоксемии. Наличие и возможность увеличения вено-артериального сброса крови обеспечивают большую продолжительность жизни больных при синдроме Эйзенменгера по сравнению с идиопатической ЛАГ и с резидуальной ЛАГ после коррекции ВПС [11, 14].

Прогрессирующее ухудшение функционального класса наряду с положительными биохимическими тестами на сниженное кровообращение внутренних органов, нарастающей гипоксемией и правожелудочковой недостаточностью – значимый фактор риска летального исхода.

Диагностика

При физикальном обследовании определяются симптомы как ЛАГ, так и ВПС. При синдроме Эйзенменгера наблюдается цианоз с изменениями фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол». Для синдрома Эйзенменгера при ОАП характерен дифференцированный цианоз: нормальное насыщение крови на руках и сниженное на ногах. Цианоз может появляться или усиливаться при физической нагрузке и исчезать в покое.

По мере прогрессирования ЛАГ аускультативная симптоматика ВПС меняется: нарастает акцент 2 тона над ЛА, появляются и усиливаются систолический шум трикуспидальной регургитации и диастолический шум недостаточности легочного клапана (шум Грехем-Стила); у больных с дефектами перегородок ослабевает и может полностью исчезнуть систолический шум артерио-венозного сброса крови.

Электрокардиография, рентгенография и эхокардиография отражают семиотику ВПС и тяжесть ЛАГ. В обязательный алгоритм диагностики входят пульсоксиметрия и определение капиллярных газов крови отдельно на руках и ногах в состоянии покоя и физической нагрузки, 6МХТ, кардиореспираторный тест, уровень BNP и других биохимических показателей, КТ или МРТ и вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия [7, 15].

Катетеризация правых отделов сердца с расчетом гемодинамики по методу Фика и тестом на вазореактивность показана всем взрослым больным с ЛАГ при ВПС для подтверждения диагноза, оценки тяжести ЛАГ и определения показаний к хирургическому лечению и (или) ЛАГ-специфической терапии [7, 10, 16, 17]. После расчета гемодинамики по методу Фика (сердечный индекс малого и большого кругов кровообращения, эффективного кровотока, артерио-венозный и вено-артериальный сброс крови, соотношение легочного и системного кровотоков, ЛСС, ПСС и их соотношения) определяют гемодинамическую группу ЛАГ (таблица 3 [18]).

В рамках классификации закрытие посттрикуспидальных дефектов показано взрослым больным, находящимся в гемодинамических группах 1Б-3А, претрикуспидальных дефектов – взрослым больным, находящимся в гемодинамических группах 1Б-2.

Цель теста на вазореактивность у больных с ЛАГ при ВПС – получение дополнительной информации о целесообразности хирургической коррекции [7, 19–21]. Тест возможен только при ДЗЛА ⩽15 мм рт. ст.

Общепринятых критериев оценки теста на вазореактивность при определении показаний к коррекции ВПС в настоящее время нет [1, 22]. Трудности достижения как критериев Sitbon (снижение среднего давления в ЛА ⩾10 мм рт. ст. и достижение среднего давления в ЛА ⩽40 мм рт. ст. при неизменном или повышающемся сердечном выбросе), так и критериев Barst (снижение среднего давления в ЛА ⩾20% при неизменном или повышающемся сердечном выбросе и снижающемся или неизменном отношении ЛСС/ПСС) объясняются увеличением артерио-венозного сброса крови тотчас вслед за снижением ЛСС [23].

Многолетний опыт НЦССХ им. А.Н. Бакулева позволяет считать тест на вазореактивность при ВПС с ЛАГ положительным в случае снижения на высоте теста систолического, диастолического и среднего давления в ЛА ⩾10 мм рт. ст.; при этом снижение давления в ЛА должно достигаться как в абсолютных значениях, так и по отношению к

ТАБЛИЦА 2.

Клиническая классификация ЛАГ, ассоциированной с ВПС (Рекомендации по ЛГ ESC/ERS, 2015, с изменениями и дополнениями). *Изменения и дополнения выделены курсивом.*

Синдром Эйзенменгера
Большие интра- и экстракардиальные дефекты с первоначальным артерио-венозным сбросом крови, последующим прогрессирующим повышением ЛСС и реверсией сброса (в вено-артериальный или двунаправленный); обычно имеются цианоз, вторичный эритроцитоз и полиорганные нарушения
ЛАГ с преимущественным артерио-венозным сбросом крови
Дефекты от средних до больших; ЛСС незначительно или умеренно повышено, до сих пор преобладает артерио-венозный сброс, цианоз в покое не наблюдается
1. Операбельные пороки. Возможна радикальная коррекция
1.1. с нормализацией давления в ЛА
1.2. со снижением давления в ЛА, но сохранением незначительной или умеренной резидуальной ЛАГ. В послеоперационном периоде показана ЛАГ-специфическая терапия
2. Неоперабельные пороки
3. иЛАГ в сочетании с ВПС
Выраженное повышение ЛСС при наличии малого дефекта, который сам по себе не может привести к развитию повышения ЛСС; клиническая картина схожа с иЛАГ. Закрытие дефекта противопоказано
4. ЛАГ после коррекции ВПС
ВПС корригирован *(в детском или взрослом возрасте)*, но ЛАГ или сохраняется сразу после коррекции, или возвращается/развивается месяцы или годы спустя после коррекции
4.1. После радикальной коррекции ВПС
4.1.1. При наличии резидуального ВПС
4.1.2. При полном устранении ВПС
4.1.2.1. При поздней радикальной коррекции ВПС
4.1.2.2. При закрытии дефектов перегородок у больных с иЛАГ в сочетании с ВПС
4.2. После паллиативной коррекции ВПС
4.2.1. Суживания ЛА
4.2.2. Системно-легочного артериального анастомоза
4.2.3. После других паллиативных операций при ВПС
4.3. После гемодинамической коррекции функционально единственного желудочка сердца
4.3.1. Двунаправленного кавопульмонального анастомоза
4.3.2. Операции Фонтена
4.3.3. После других операций гемодинамической коррекции
Характер течения
с регрессом
стабильное
с прогрессированием

аналогичным показателям системного артериального давления [19, 20].

Тест на вазореактивность можно считать сомнительным при достижении разницы в 5–10 мм рт. ст. и отрицательным или парадоксальным в случае более выраженного снижения давления в системной артерии по сравнению с давлением в ЛА.

Целесообразность биопсии легкого для оценки операбельности взрослых больных с ВПС и ЛАГ не доказана [1, 22]. Рекомендации по диагностике ЛАГ, ассоциированной с ВПС, приведены в таблице 4.

Хирургическое лечение

Цель хирургической коррекции ВПС с ЛАГ – устранение анатомических компонентов порока, нарушений гемодинамики и ЛАГ. Нередко коррекция ВПС у взрослых с длительным анамнезом ЛАГ способна существенно улучшить клиническое состояние и прогноз заболевания [10, 24], но не позволяет добиться полной нормализации давления в ЛА (таблица 5).

Согласно рекомендациям 5-го Всемирного симпозиума по ЛГ, 2013 [2], и рекомендациям ESC/ERS, 2015 [1, 25], хирургическая коррекция ВПС с ЛАГ показана при ЛСС <4 ед.Вуда/м^2, противопоказана при ЛСС >8 ед.Вуда/м^2 и может быть выполнена после индивидуальной оценки больного при ЛСС 4–8 ед.Вуда/м^2.

Многолетний опыт НЦССХ им. А.Н. Бакулева свидетельствует о нормализации или значимом снижении давления в ЛА при коррекции ВПС с исходным ЛСС от 4 до 8 ед. Вуда/м^2 у больных с посттрикуспидальными дефектами и сложными ВПС 1Б-3А гемодинамических групп и у больных с претрикуспидальными дефектами 1Б-2 гемодинамических групп при условии наличия у пациентов положительного теста на вазореактивность [19, 21].

Имеющиеся сообщения о благоприятном течении отдаленного периода после коррекции ВПС у больных с исходным ЛСС >8 ед.Вуда/м^2, но положительным тестом на вазореактивность [24] в настоящее время не могут считаться руководством к действию. Однако при условии положительного теста на вазореактивность хирургическая коррекция все же может быть рассмотрена у отдельных больных с посттрикуспидальными дефектами 3Б гемодинамической группы и у отдельных больных с претрикуспидальными дефектами 3А гемодинамической группы [19, 21]. Оперативное лечение этой категории пациентов обычно позволяет устранить анатомические составляющие порока и снизить, но не нормализовать давление в ЛА. По этой причине во время хирургической коррекции целесообразно создать рестриктивное (3–4 мм) межпредсердное сообщение с целью профилактики дестабилизации клинического состояния в случае развития легочно-гипертензионного криза в раннем послеоперационном периоде или прогрессирующего течения ЛАГ в отдаленном послеоперационном периоде.

Хирургическая коррекции иЛАГ в сочетание с ВПС противопоказана [1, 2, 19, 21]. Гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка сердца (операция Фонтена и двунаправленный кавопульмональный анастомоз) больным с ЛАГ противопоказана [4, 5, 19, 21].

Представленные подходы к коррекции ВПС с ЛАГ в целом согласуются с рекомендациями ESC по лечению ВПС у взрослых, 2010 [10].

Алгоритм определения показаний к хирургической коррекции ВПС с ЛАГ приведен на рисунке 2.

Показания к паллиативным операциям (к атриосептостомии у больных с рефрактерной к медикаментозному лечению ЛАГ после коррекции ВПС и к эмболизации аорто-легочных коллатеральных артерий у больных с кровохарканьем), а также к трансплантации легких или сердечно-легочного комплекса аналогичны общей группе ЛАГ [1, 2, 19]. У больных с синдромом Эйзенменгера решение о сроках трансплантации следует принимать более взвешенно ввиду длительной выживаемости при естественном течении заболевания [26].

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение ЛАГ при ВПС в целом схоже с лечением общей группы ЛАГ, но имеет некоторые особенности (таблица 6).

Высокий риск парадоксальной вено-артериальной эмболии у больных с синдромом Эйзенменгера требует особо тщательной профилактики эмболии при использовании венозного доступа [19, 27].

Применение антикоагулянтов при ЛАГ, ассоциированной с ВПС, спорно: с одной стороны, микротромбозы

ТАБЛИЦА 3.
Гемодинамическая классификация ЛАГ при ВПС с артериовенозным сбросом крови (В.И. Бураковский, В.А. Бухарин, Л.Р. Плотникова, 1975 [18])

Гемодинамическая группа ЛАГ	ЛАГ, % от системного АД	ЛСС/ПСС, %	Артериовенозный сброс крови, %
1А 1Б	< 30% < 30%	норма норма	< 30% > 30%
2	30-70	норма или несколько повышено	в среднем 50-60%
3А 3Б	> 70% > 70%	< 60% > 60%	> 40% < 40%
4	⩾ 100%	⩾ 100%	вено-артериальный сброс

ТАБЛИЦА 4.
Рекомендации по диагностике ЛАГ, ассоциированной с ВПС у взрослых больных (НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016)

	Класс, уровень	Источник
1. Больным с ЛАГ при ВПС рекомендованы общепринятые для ЛАГ методы диагностики	I-C	7, 15, 19, 20
2. Больным с ЛАГ при ВПС рекомендована катетеризация правых отделов сердца с расчетом гемодинамики по методу Фика и тестом на вазореактивность	I-C	7, 10, 16, 17, 19, 20
3. Тест на вазореактивность у больных с ЛАГ при ВПС следует рассматривать как положительный в случае снижения систолического, диастолического и среднего давления в ЛА ⩾10 мм рт. ст.; снижение давления в ЛА должно достигаться в абсолютных значениях и по отношению к аналогичным показателям системного АД	IIa-C	19, 20

могут усугублять легочно-сосудистую болезнь, с другой – кровохарканье нередко осложняет клиническое течение ЛАГ. Рандомизированные исследования по этому вопросу отсутствуют. Согласно мнению экспертов, при отсутствии значимого кровохарканья лечение пероральными антикоагулянтами может быть рассмотрено у больных с тромбозом ЛА или симптомами сердечной недостаточности [1, 28].

Поддерживающую O_2-терапию следует рассмотреть в случаях, если она приводит к повышению SaO2 и облегчает клиническое состояние [1, 29].

Вторичный эритроцитоз играет важную компенсаторную роль при синдроме Эйзенменгера, обеспечивая адекватную доставку кислорода к тканям в условиях гипоксемии [30]. Поэтому флеботомию с изоволюмическим восполнением объема крови следует рассмотреть лишь при выраженном повышении вязкости крови в случаях, когда гематокрит превышает 65% [1, 31]. Кроме того, с целью профилактики дальнейшего повышения гемоглобина у больных с низким плазменным уровнем ферритина может быть рассмотрена терапия препаратами железа [1, 32].

Основанием для ЛАГ-специфической терапии в большинстве клинических подгрупп ЛАГ, ассоциированной с ВПС (таблица 2), в настоящее время служат нерандомизированные исследования и мнение экспертов.

Единственное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование BREATHE-5 [33, 34] доказало эффективность бозентана у больных с ЛАГ III ФК при синдроме Эйзенменгера. Эффективность других ЛАГ-специфических препаратов (других АРЭ, риоцигуата, ИФДЭ5 и простаноидов) при синдроме Эйзенменгера показана в основном в нерандомизированных исследованиях [35–40], а при резидуальной ЛАГ после радикальной коррекции ВПС – при анализе субгрупп из больших рандомизированных исследований [41-44]. Очевидно, что ЛАГ-специфическая терапия при иЛАГ в сочетании с ВПС должна быть аналогична терапии иЛАГ [7].

К настоящему времени завершены рандомизированные исследования, доказавшие эффективность бозентана и силденафила у больных с функционально единственным желудочком сердца после операции Фонтена [45, 46], а по бозентану имеются положительные результаты мета-анализа [47].

Таким образом, с высоким классом доказательности (IA-C) ЛАГ-специфическая терапия рекомендована больным: 1) с синдромом Эйзенменгера (4-я гемодинамическая группа); 2) с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС; 3) с иЛАГ в сочетании с ВПС; 4) после операции Фонтена и двунаправленного кавопульмонального анастомоза без дополнительных источников легочного кровотока при отсутствии дисфункции системного желудочка.

Спорным остается вопрос о целесообразности ЛАГ-специфической терапии у больных с ВПС, ЛАГ и преимущественно артерио-венозным сбросом крови (2-я клиническая

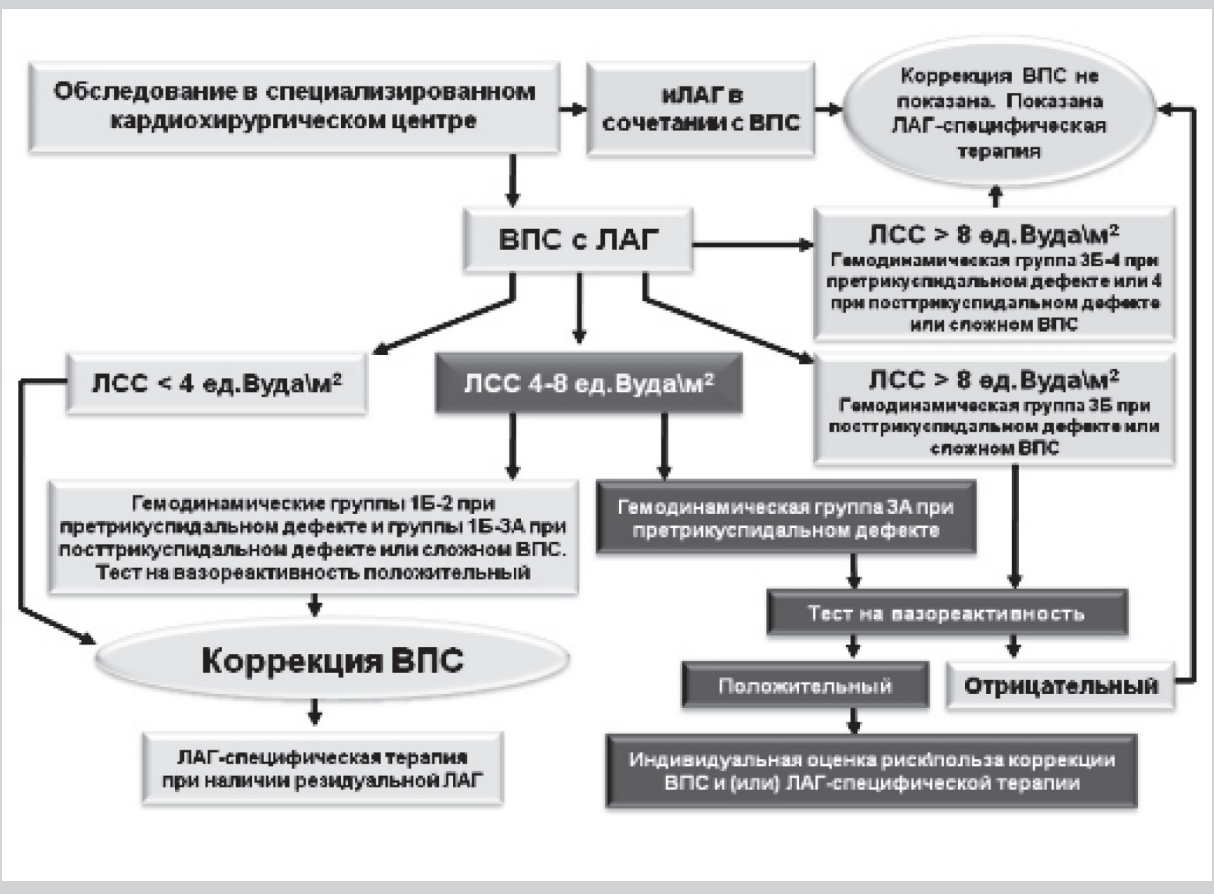


РИС. 2.
Алгоритм определения показаний к хирургической коррекции ВПС с ЛАГ у взрослых больных (НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016).

ТАБЛИЦА 5.

Рекомендации по хирургическому лечению взрослых больных с ВПС и ЛАГ (НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016)

Рекомендации	Класс, уровень	Источник
1. Хирургическая коррекция ВПС с ЛАГ рекомендована в случае нормализации давления в ЛА после коррекции	I-C	7, 19, 21
2. Хирургическую коррекцию ВПС с ЛАГ следует рассмотреть в случае достижения значимого (<50% от системного давления) снижения степени ЛАГ после коррекции	IIa-C	19, 21, 24
3. Хирургическая коррекция ВПС с ЛАГ рекомендована при ЛСС <4 ед.Вуда/м^2	I-C	1, 2, 25
4. Хирургическую коррекцию ВПС с ЛАГ при ЛСС 4-8 ед.Вуда/м^2 следует рассмотреть у больных 1Б-3А гемодинамических групп с посттрикуспидальными дефектами и сложными ВПС и больных 1Б-2 гемодинамических групп с претрикуспидальными дефектами при условии положительного теста на вазореактивность	IIa-C	19-21
5. Хирургическая коррекция с риском сохранения резидуальной ЛАГ может быть рассмотрена при положительном тесте на вазореактивность у больных 3Б гемодинамической группы с посттрикуспидальными дефектами и больных 3А гемодинамической группы с претрикуспидальными дефектами	IIb-C	19-21
6. Хирургическая коррекция ВПС с ЛАГ при ЛСС>8 ед.Вуда/м^2, 4 гемодинамической группе при посттрикуспидальных дефектах и сложных ВПС и 3Б-4 гемодинамических группах при претрикуспидальных дефектах противопоказана	III-C	1, 2, 19, 21, 25
7. Хирургическая коррекция иЛАГ в сочетании с ВПС противопоказана	III-C	1, 2, 19, 21
8. Гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка сердца (операция Фонтена и двунаправленный кавопульмональный анастомоз) больным с ЛАГ противопоказана	III-C	4, 5, 19, 21

ТАБЛИЦА 6.

Особенности медикаментозного лечения больных с ЛАГ при ВПС (рекомендации ESC/ERS, 2015, с дополнениями и изменениями).
Дополнения и изменения выделены курсивом.

Рекомендации	Класс, уровень	Источник
Общие меры		
1. *При использовании венозного доступа у больных с синдромом Эйзенменгера рекомендована тщательная профилактика эмболии*	I-C	19, 27
Поддерживающая терапия		
2. При отсутствии значимого кровохарканья, лечение пероральными антикоагулянтами может быть рассмотрено у больных с тромбозом ЛА или симптомами сердечной недостаточности	IIb-C	1, 28
3. Поддерживающую O_2-терапию следует рассмотреть в случаях, если она приводит к повышению SaO_2 и облегчает клиническое состояние	IIa-C	1, 29
4. При наличии симптомов повышенной вязкости крови у больных с синдромом Эйзенменгера флеботомию с изоволюмическим восполнением объема крови следует рассмотреть в случаях, если гематокрит > 65%	IIa-C	1, 31
5. Поддерживающая терапия препаратами железа может быть рассмотрена у больных с низким плазменным уровнем ферритина	IIb-C	1, 32
ЛАГ-специфическая терапия		
6. *ЛАГ-специфическая терапия рекомендована больным: 1) с синдромом Эйзенменгера (4 гемодинамическая группа); 2) с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС; 3) с иЛАГ в сочетании с ВПС; 4) после операции Фонтена и двунаправленного кавопульмонального анастомоза без дополнительных источников легочного кровотока при отсутствии дисфункции системного желудочка*	I A-C	1, 7, 14, 19, 33-36, 38-47
7. *При отрицательном тесте на вазореактивность ЛАГ-специфическая терапия может быть рассмотрена у отдельных больных: 1) 3Б гемодинамической группы с посттрикуспидальными дефектами и сложными ВПС; 2) 3А-3Б гемодинамических групп с претрикуспидальными дефектами; 3) с функционально единственным желудочком сердца, у больных, имеющих противопоказания к операциям «обхода» правых отделов сердца ввиду ЛАГ*	IIb-C	19, 48, 49
8. *Бозентан, амбризентан, мацитентан, риоцигуат, силденафил и илопрост* следует рассмотреть у больных с ЛАГ при ВПС	IIa-C	1, 14, 19, 35, 36, 38-47
9. Бозентан рекомендован больным с синдромом Эйзенменгера в III ФК по ВОЗ	I-B	1, 33, 34
10. Комбинированная ЛАГ-специфическая терапия может быть рассмотрена у больных с ЛАГ при ВПС	IIb-C	1, 14, 19, 51, 52
11. Использование антагонистов кальция не рекомендовано у больных с ЛАГ при ВПС	III-C	1, 19, 53
12. *Постоянная ЛАГ-специфическая терапия противопоказана неоперированным больным 1-3Б гемодинамических групп, имеющим положительный тест на вазореактивность*	III-C	7, 19

подгруппа, таблица 2). При очевидных противопоказаниях к ЛАГ-специфической терапии у операбельных пациентов (ввиду увеличения артерио-венозного сброса крови и опасности потенциирования легочно-сосудистой болезни) противоречива также возможность такой терапии у неоперабельных больных [7]. С одной стороны, некоторое увеличение артерио-венозного сброса в покое и у неоперабельных больных может иметь отрицательные последствия; с другой стороны, рост легочного кровотока при физической нагрузке способствует улучшению функционального состояния и качества жизни [14]. При отрицательном тесте на вазореактивность ЛАГ-специфическая терапия может быть рассмотрена у отдельных больных ЗБ гемодинамической группы с посттрикуспидальными дефектами и сложными ВПС и ЗА-ЗБ гемодинамических групп с претрикуспидальными дефектами [19].

Противоречивым остается также вопрос о ЛАГ-специфической терапии у пациентов с функционально единственным желудочком сердца, имеющих противопоказания к операциям «обхода» правых отделов сердца ввиду ЛАГ. ЛАГ-специфическая терапия в этой ситуации способствует снижению ЛСС и повышает вероятность последующей гемодинамической коррекции [48, 49], а также увеличивает сатурацию артериальной крови и толерантность к физической нагрузке (ввиду увеличения легочного кровотока) [7, 50]. Однако она может приводить и к увеличению объемной перегрузки единственного желудочка, а при длительном применении – к прогрессированию легочно-сосудистой болезни. ЛАГ-специфическая терапия может быть рассмотрена у отдельных больных с функционально единственным желудочком сердца и ЛАГ при отрицательном тесте на вазореактивность [19, 48, 49].

Имеется лишь несколько работ, посвященных комбинированной ЛАГ-специфической терапии при ЛАГ, ассоциированной с ВПС [51, 52]. Поскольку данные, подтверждающие эффективность антагонистов кальция у больных с ЛАГ при ВПС отсутствуют, их использование не рекомендовано [1, 53].

ЛИТЕРАТУРА

1. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016. № 37 (1).

2. Galie N., Simonneau G. (eds). Updates in Pulmonary Hypertension Proceedings of the 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013. № 62 (25), Suppl D.

3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М. 2015.
Chazova I.E., Martynyuk T.V. Legochnaya gipertenziya. M. 2015.

4. Choussat A., Fontan F., Besse P. Selection criteria for Fontan's procedure. - In: Anderson R.H, Shineborne E.A. Pediatric cardiology. Edinburgh: Churchhill Livingstone. 1977. P. 559-570.

5. Hosein R.B., Clarke A.J., McGuirk S.P., Griselli M., Stumper O., De Giovanni J.V. et al. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'? Eur J Cardiothorac Surg. 2007. № 31 (3). P. 344-352.

6. Cerro M.J., Abman S., Diaz G., Freudenthal A.H., Freudenthal F., Harikrishnan S. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. Pulm Circ. 2011. № 2. P. 286-298.

7. Dimopoulos K., Wort S.J., Gatzoulis M.A. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action. Eur Heart J. 2014. № 35 (11). P. 691-700.

8. Nadas A.S., Fyler D.F. Pediatric cardiology. Philadelphia: WB Saunders. 1972. 684 p.

9. Heath D., Edwards J.E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. Circulation. 1958. № 18. P. 533-547.

10. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M., de Haan F., Deanfield J.E., Galie N. et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J. 2010. № 31 (23). P. 2915-2957.

11. D'Alto M., Mahadevan V.S. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Eur Respir Rev. 2012. № 21 (126). P. 328-337.

12. Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. and Zaets S.B. What Can Cause Pulmonary Vascular Disease in Functionally Single Ventricle? Anatomy & Physiology. 2016. № 6 (1). P. 137. Available at: http: //dx.doi.org/ 10.4172/2161-0940.1000e137.

13. Therrien J., Rambihar S., Newman B., Siminovitch K., Langleben D., Webb G. et al. Eisenmenger syndrome and atrial septal defect: nature or nurture? Can J Cardiol. 2006. № 22. P. 1133-1136.

14. Manes A., Palazzini M., Leci E., Bacchi Reggiani M.L., Branzi A., Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. Eur Heart J. 2014. № 35 (11). P. 716-724.

15. D'Alto M., Romeo E., Argiento P., Correra A., Santoro G., Gaio G. et al. Hemodynamics of patients developing pulmonary arterial hypertension after shunt closure. Int J Cardiol. 2013. № 168 (4). P. 3797-3801.

16. D'Alto M., Romeo E., Argiento P., Santoro G., Sarubbi B., Gaio G. et al. Pulmonary vasoreactivity predicts long-term outcome in patients with Eisenmenger syndrome receiving bosentan therapy. Heart Br Card Soc. 2010. № 96. P. 1475-1479.

17. Post M.C., Janssens S., Van deWerf F., Budts W. Responsiveness to inhaled nitric oxide is a predictor for mid-term survival in adult patients with congenital heart defects and pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2004. № 25. P. 1651-1656.

18. Бураковский В.И., Бухарин В.А., Плотникова Л.Р. Легочная гипертензия при врожденных пороках сердца. М.: Медицина, 1975.
Burakovskiy V.I., Bukharin V.A., Plotnikova L.R. Legochnaya gipertenziya pri vrozhdennykh porokakh serdca. M.: Medicina, 1975.

19. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. В кн.: Детская кардиохирургия. Руководство для врачей. М. 2016. С. 833-850.
Gorbachevskiy S.V., Shmal'c A.A. Gipertenzionnaya sosudistaya bolezn' legkikh, associirovannaya s vrozhdennym porokom serdca. V kn.: Detskaya kardiokhirurgiya. Rukovodstvo dlya vrachey. M. 2016. S. 833-850.

20. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Белкина М.В., Гренадеров М.А., Барышникова И.Ю., Пурсанов М.Г. и др. Алгоритм диагностики гипертензионной сосудистой болезни легких, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2015. № 16 (S3). P. 12.
Gorbachevskiy S.V., Shmal'c A.A., Belkina M.B., Grenaderov M.A., Baryshnikova I.Yu., Pursanov M.G. i dr. Algoritm diagnostiki gipertenzionnoy sosudistoy bolezni legkikh, associirovannoy s vrozhdennymi porokami serdca. Byulleten' NCSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudistye zabolevaniya. 2015. № 16 (S3). S. 12.

21. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Белкина М.В., Гренадеров М.А., Рахмонов К.Х. Алгоритм определения показаний к хирургическому лечению врожденных пороков сердца с гипертензионной сосудистой болезнью легких. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2015. № 16 (S3). P. 12.
Gorbachevskiy S.V., Shmal'c A.A., Belkina M.B., Grenaderov M.A., Rakhmonov K.Kh. Algoritm opredeleniya pokazaniy k khirurgicheskomu lecheniyu vrozhdennykh porokov serdca s gipertenzionnoy sosudistoy bolezn'yu legkikh. Byulleten' NCSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudistye zabolevaniya. 2015. № 16 (S3). S. 12.

22. Lopes A.A., Leary P.W. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. Cardiol Young. 2009. № 19 (Suppl 1). P. 8-12.

23. Douwes J.M., van Loon R.L., Hoendermis E.S., Vonk-Noordegraaf A., Roofthooft M.T., Talsma M.D. et al. Acute pulmonary vasodilator response in

paediatric and adult pulmonary arterial hypertension: occurrence and prognostic value when comparing three response criteria. Eur Heart J. 2011. № 32 (24). P. 3137-3146.

24. Nakanishi T. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Personal perspectives. Int Heart J. 2015. P. 56. Suppl: S1-3. doi: 10.1536/ihj.15-064.

25. Moller J.H., Patton C., Varco R.L., Lillehei C.W. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. Am J Cardiol. 1991. № 68. P. 1491-1497.

26. Galie` N., Manes A., Palazzini M., Negro L., Marinelli A., Gambetti S. et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. Drugs. 2008. № 68. P. 1049-1066.

27. Kaemmerer H., Niwa K., Oechslin E., Ewert P., Webb G.D., Hess J. Pulmonary Arterial Hypertension in Congenital Heart Disease: Eisenmenger's Syndrome – A Global Perspective. Bremen: UNI-MED, 2013.

28. Broberg C.S., Ujita M., Prasad S., Li W., Rubens M., Bax B.E. et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. J Am Coll Cardiol. 2007. № 50. P. 634-642.

29. Sandoval J., Aguirre J.S., Pulido T., Martinez-Guerra M.L., Santos E., Alvarado P. et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2001. № 164. P. 1682-1687.

30. Diller G.P., Lammers A.E., Haworth S.G., Dimopoulos K., Derrick G., Bonhoeffer P et al. A modelling study of atrial septostomy for pulmonary arterial hypertension, and its effect on the state of tissue oxygenation and systemic blood flow. Cardiol Young. 2010. № 20. P. 25-32.

31. Broberg C.S., Bax B.E., Okonko D.O., Rampling M.W., Bayne S., Harries C. et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2006. № 48. P. 356-365.

32. Rhodes C.J., Howard L.S., Busbridge M., Ashby D., Kondili E., Gibbs J.S. et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. J Am Coll Cardiol. 2011. № 58. P. 300-309.

33. Galie` N., Beghetti M., Gatzoulis M.A., Granton J., Berger R.M., Lauer A. et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Circulation. 2006. № 114. P. 48-54.

34. Gatzoulis M.A., Beghetti M., Galie` N., Granton J., Berger R.M., Lauer A. et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. Int J Cardiol. 2007. № 127. P. 27-32.

35. Zuckerman W.A., Leaderer D., Rowan C.A., Mituniewicz J.D., Rosenzweig E.B. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2011. № 107. P. 1381-1385.

36. Mukhopadhyay S., Sharma M., Ramakrishnan S., Yusuf J., Gupta M.D., Bhamri N. et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. Circulation. 2006. № 114. P. 1807-1810.

37. Rosenzweig E.B., Kerstein D., Barst R.J. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. Circulation. 1999. № 99. P. 1858-1865.

38. Tay E.L., Papaphylactou M., Diller G.P., Alonso-Gonzalez R., Inuzuka R., Giannakoulas G. et al. Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. Int J Cardiol. 2011. № 149. P. 372-376.

39. Zhang Z.N., Jiang X., Zhang R., Li X.L., Wu B.X., Zhao Q.H. et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. Heart. 2011. № 97. P. 1876-1881.

40. Chau E.M., Fan K.Y., Chow W.H. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol. 2007. № 120. P. 301-305.

41. Rosenkranz S., Ghofrani H.A., Beghetti M., Ivy D., Frey R., Fritsch A. et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Heart. 2015. № 101 (22). P. 1792-1799.

42. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N., Delcroix M., Galie N., Ghofrani H.A. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013. № 369 (9). P. 809-818.

43. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A., Barst R.J., Rubin L.J., Badesch D. et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005. № 353 (20). P. 2148-2157.

44. Galie` N., Rubin L., Hoeper M., Jansa P., Al-Hiti H., Meyer G. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2008. № 371. P. 2093-2100.

45. Hebert A., Mikkelsen U.R., Thilen U., Idorn L., Jensen A.S., Nagy E. et al. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. Circulation. 2014. № 130 (23). P. 2021-2030.

46. Goldberg D.J., French B., McBride M.G., Marino B.S., Mirarchi N., Hanna B.D. et al. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Circulation. 2011. № 123 (11). P. 1185-1193.

47. Shang X.K., Lu R., Zhang X., Zhang C.D., Xiao S.N., Liu M.J. et al. Efficacy of Bosentan inpatients after Fontan procedures: a double-blind, randomized controlled trial. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2016. № 36 (4). P. 534-540.

48. Mori H., Park I.S., Yamagishi H., Nakamura M., Ishikawa S., Takigiku K. et al. Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology. Int J Cardiol. 2016. № 221. P. 122-127.

49. Hirono K., Yoshimura N., Taguchi M., Watanabe K., Nakamura T., Ichida F. et al. Bosentan induces clinical and hemodynamic improvement in candidates for right-sided heart bypass surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010. № 140. P. 346-351.

50. Inuzuka R., Tatebe S., Wakiguchi S., Nakajima H., Ohtsu H., Dimopoulos K. et al. B-type natriuretic peptide at the early stage of univentricular circulation reflects inadequate adaptation to volume overload. Int J Cardiol. 2012. № 159 (2). P. 88-93.

51. Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V., Vejlstrup N.G., Sondergaard L. et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. Eur Heart J. 2010. № 31. P. 1124-1131.

52. D'Alto M., Romeo E., Argiento P., Sarubbi B., Santoro G., Grimaldi N. et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. Int J Cardiol. 2012. № 155. P. 378-382.

53. Montani D., Savale L., Natali D., Jais X., Herve P., Garcia G. et al. Long-term response to calcium-channel blockers in nonidiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2010. № 31. P. 1898-1907.

УДК: [616.126.46-022.1+616.24-008.331.1]-07-089.28 Код специальности ВАК: 14.01.26

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ СЕПТАЛЬНЫХ ДЕФЕКТОВ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Р.К. Джорджикия[1], И.И. Вагизов[2], Г.И. Харитонов[1], М.Н. Мухарямов[1], П.Э. Айриян[2], М.А. Мугинов[2],
[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»,
[2]ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», г. Казань

Джорджикия Роин Кондратьевич *– e-mail: roink@mail.ru*

Дата поступления
09.06.2017

Особенности диагностики и хирургического лечения врожденных септальных дефектов у взрослых пациентов с легочной гипертензией. Цель исследования: изучить особенности диагностики и хирургического лечения врожденных септальных дефектов у взрослых, сопровождающихся легочной гипертензией. За 10-летный период обследовано и пролечено 235 больных с врожденными септальными дефектами с легочной гипертензией (ЛГ) в возрасте от 18 до 67 лет. Выделено две группы: 1-я – с умеренной легочной гипертензией (САД ЛА от 31 до 60 мм рт. ст.), 2-я – с выраженной ЛГ (выше 60 мм рт. ст.). В 1-й группе открытое оперативное вмешательство выполнено у 61 больного, эндоваскулярное закрытие дефекта окклюдером – у 141. Во 2-й группе одномоментно оперировано 23 больных. После операции умерла одна больная. Двухэтапно с применением фенестрированной заплаты с последующим закрытием окклюдером пролечено четверо больных без летального исхода. Заключение. Врожденные септальные дефекты у взрослых, сопровождающиеся умеренной ЛГ, могут быть пролечены эндоваскулярно, при наличии ТН и сопутствующей патологии, открытым методом. При высокой ЛГ применяется открытое вмешательство. Использование фенестрированной заплаты с последующим закрытием дефекта окклюдером может расширить возможности лечения больных с высокой ЛГ.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца у взрослых, легочная гипертензия, хирургическое и эндоваскулярное лечение, фенестрированная заплата.

Work up and surgical treatment for adult patients with congenital heart septal defects and pulmonary hypertension. The aim of the study – the analyses of diagnostic algorithms and surgical correction of congenital heart septal defects in adults with pulmonary hypertension. 235 patients (18–67 years old) with septal defects and pulmonary hypertension were retrospectively enrolled in the study. All cohort was divided on two groups: I – moderate pulmonary hypertension (mean pressure in the pulmonary artery 31–60 mm hg), II – severe pulmonary hypertension (>60 mm hg). 61 patients were operated surgically and 141 were interventionaly corrected by occluder implantation in the group I. 23 patients were operated surgically in the group II. There was 1 postoperative death. 4 patients underwent two-stage procedure: 1st – surgical correction with fenestrated patch, 2nd – interventional fenestration closure. There were no operative mortality in the group II. Conclusions. Congenital septal defects in adult patients with moderate pulmonary hypertension can be successfully corrected interventionally or surgically if contraindicated. Two-stage surgical treatment with the fenestrated patch and interventional closure can facilitate improvement of the results of the treatment in patient with severe pulmonary hypertension.

Key words: congenital heart defects in adults, pulmonary hypertension, surgical and endovascular treatment, fenestrated patch.

При врожденных септальных дефектах, сопровождающихся гиперволемией малого круга кровообращения, легочной гипертензией (ЛГ), прогноз операции во многом зависит от обратимости изменений, обусловленных ЛГ, а также от степени гипоплазии левого желудочка [1]. «На настоящее время нет исчерпывающих исследований, позволяющих прогнозировать динамику послеоперационного давления в легочной артерии в зависимости от исходного давления, объема легочного кровотока и сосудистого сопротивления МКК. Многие центры считают критериями успешного результата хирургического вмешательства величину сосудистого сопротивление МКК менее 10–14 единиц Вуда и соотношение легочного сопротивления к системному менее либо равное 2/3» [2].

Существуют рекомендации частичного закрытия септальных дефектов, осложненных высокой легочной гипертензией фенестрированными заплатами либо клапанными устройствами, пропускающими кровь из правых камер в левые [3, 4, 5]. По нашему мнению, подобные операции выполняются редко, а потому их результаты заслуживают обсуждения.

Цель исследования: изучить особенности диагностики и хирургического лечения врожденных септальных дефектов у взрослых, сопровождающихся легочной гипертензией.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 267 больных, поступивших на оперативное лечение с врожденными пороками сердца в кардиохирургическое отделение № 2 ГАУЗ МКДЦ с 2007 по 2016 год. Врожденные септальные дефекты наблюдались у 235 больных. Мужчин было 96, женщин 139 (59.1%). Возраст больных колебался от 18 до 67 лет. Средний возраст составил 47,6±6,3 года. Были выделены две группы; 1-я – с умеренной легочной гипертензией (систолическое давление в легочной артерии от 31 до 60 мм рт. ст.), 2-я – с высокой легочной гипертензией (СДЛА выше 60 мм рт. ст.). Характеристика больных представлена в таблице 1.

Обследование больных включало: ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, трансторакальную и трансэзофагеальную ЭхоКГ, коронароангиографию пациентам старше 40 лет. При систолическом давлении свыше 60 мм рт. ст. в легочной артерии (по данным ТТ ЭхоКГ) применяли зондирование полостей сердца с определением насыщения крови кислородом и давления в полостях сердца, ЛА, давление заклинивания (ДЗЛА) с расчетом среднего ДЛА, легочно-сосудистого сопротивлени (ЛСС), индекса Вуда, проводили пробу с вазодилятаторами.

76% больных имели сопутствующие заболевания: гипертоническую болезнь (39%), различные нарушения ритма (36%), ишемическую болезнь сердца (23%) и др.

Показаниями к открытой коррекции ВПС служили сочетание порока с трикуспидальной недостаточностью (ТН) 3–4-й ст., с другой кардиальной патологией, требующей хирургического лечения (поражение митрального, аортального клапанов, стеноз ЛА, ИБС с гемодинамически значимыми стенозами), анатомические особенности, не позволяющие применять эндоваскулярные методы,

Показаниями для эндоваскулярного закрытия ДМПП служили наличие вторичного дефекта с четкими краями, отсутствие или 1–2-й ст. ТН, отсутствие высокой ЛГ.

Открытые операции выполнялись в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоплегии из срединной стернотомии или правосторонней миниторакотомии. Для закрытия дефектов применяли ксеноперикард или аутоперикард. Для эндоваскулярного закрытия ДМПП использовался окклюдер «Амплатцер» фирм AGA.medical (США), Occlutech (Германия), Life Tech (Китай) от 10 до 36 мм. Применялся трансфеморальный венозный доступ.

Результаты и их обсуждение

Эндоваскулярное закрытие ДМПП окклюдером было выполнено у 141 больного 1-й группы. Дислокация окклюдера наблюдалась у одной больной, которая была экстренно оперирована с благоприятным исходом. В остальных случаях осложнений не наблюдалось. Больные были выписаны домой на 3–4-е сутки после операции. Обследование после операции выявляло: снижение давления в правом желудочке и ЛА до нормальных или субнормальных цифр (СДЛА с 46±5,2 снизилось до 35±4,7 мм рт. ст.), уменьшение размеров и объема правых камер сердца, уменьшение функционального класса до 0–1-й ст.

Виды выполненных открытых операций представлены в таблице 2.

По поводу сопутствующей патологии выполнялись: маммарокоронарное шунтирование ПМЖВ у четырех больных, протезирование аортального клапана по поводу кальциноза у трех больных.

Послеоперационный период в 1-й группе протекал без осложнений. Сроки нахождения в стационаре составили 7±2,4 суток. СДЛА снизилось с 46±5,2 до 35±3,6 мм рт ст. Наблюдения на сроках до 5 лет показали хорошие функциональные результаты. 90% больные находились в I ФК, остальные во II.

Во 2-й группе из-за высокой легочной гипертензии и обратного сброса крови (справа налево) в операции отказано четырем больным с ДМПП, двум пациентам с ЧАДЛВ. При высокой ЛГ оперировано 27 больных. Послеоперационный период у этих больных протекал тяжело; требовалась длительная кардиотоническая и респираторная поддержка. Длительность нахождения в реанимационной палате составила 3–5 суток, в стационаре 18±3.4 суток. При выписке давление в ЛА снизилось (с 72±4,6 до 46±4,1 мм рт. ст.), но не нормализовалось, наблюдалась одышка при небольшой физической нагрузке. При наблюдении на сроках 6 мес., 1–2 года 19 больных находились во II ФК, 7 – в III. Наблюдался один летальный случай у больной 57 лет после пластики большого ДМПП и трикуспидальной

ТАБЛИЦА 1.
Характеристика больных

Виды септальных дефектов	Количество больных	Легочная гипертензия	
		Умеренная	Высокая
Дефект межпредсердной перегородки	194	173	21
Дефект межжелудочковой перегородки	17	16	1
Частичный аномальный дренаж легочных вен	18	10	8
Неполная атриовентрикулярная коммуникация	6	3	3
ВСЕГО	**235**	**202**	**33**

ТАБЛИЦА 2.
Открытые операции при врождённых септальных дефектах у взрослых (2007–2016 гг.)

Название операции	1-я группа	2-я группа
Пластика ДМПП + пластика трикуспидального клапана	26	12
Пластика ДМПП + биопротезирование трикуспидального клапана	1	3 (1)
Пластика ДМПП + Пластика митрального клапана + пластика трикуспидального клапана	5	2
Внутрипредсердный перевод частичного аномального дренажа лёгочных вен + пластика трикуспидального клапана	10	6
Пластика ДМЖП	16	1
Коррекция частичной атриовентрикулярной коммуникации	3	3
ВСЕГО	**61**	**27**

Примечания: *ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки.*
В скобках указан летальный случай.

недостаточности на 14-е сутки после операции от дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

У четырех больных с высокой легочной гипертензией (индекс Вуда 8–10 ед.) в сочетание с «малым объемом» левого желудочка мы применили двухэтапное лечение. На 1-м этапе проводилась коррекция порока (закрытие ДМПП, перевод аномального дренажа легочных вен) с оставлением дефекта перегородки в области овального окна или формированием фенестрации в заплате (диаметром 4–8 мм). На 2-м этапе осуществлялось эндоваскулярное или оперативное закрытие фенестрации. Приводим клиническое наблюдение: больная Ч-ва, 45 лет. Диагноз: ВПС Дефект венозного синуса. Частичный аномальный дренаж обеих правых легочных вен. Гипоплазия левого желудочка. Выраженная дилятация правых камер сердца и ствола легочной артерии. Трикуспидальная недостаточность 4-й ст. Выраженная легочная гипертензия (сист. АД ЛА 78 мм рт. ст. Индекс Вуда 9,2 ед.). ХСН 2А, ФК III–IV ст. Операция: перевод аномального дренажа ЛВ с оставлением дефекта в заплате в области овальной ямки 7 мм, пластика ТК кольцом Карпантье. Динамика показателей ЭхоКГ. Исходные параметры ЛЖ (см): КДР – 3.8, КСР – 2.6, КДО – 36 мл, ПЖ – 8.9 Х 5.6, ПП – 6.8 Х 5.5, фракция выброса – 63%. Индекс Вуда – 9.2 ед. Через 12 мес. после операции: параметры ЛЖ (см): КДР – 4.9, КСР – 3.1, КДО – 86 мл, ПЖ – 7.3 Х 5.4, ПП – 5.2 Х 4.5, ФВ – 57%. СДЛА – 37 мм рт. ст. Индекс Вуда – 6 ед. Т. е. в течении 12 мес. наступила нормализация параметров левого желудочка, уменьшение правых камер сердца, систолического давления в ЛА, легочно-сосудистого сопротивления. Поэтому было произведено закрытие фенестрации в заплате окклюдером Amplatzer. Через три года после операции параметры ЛЖ составили: КДР – 4.8 см, КСР – 3.2, КДО – 72 мл, ПЖ – 7.3 Х 4.2 см, ПП – 5.4 Х 5 см, СДЛА – 39 мм рт. ст. ЛСС – 5.6 ед. Вуда.

Еще у двоих больных (43 и 52 года) двухэтапное закрытие септального дефекта сопровождалось благоприятным исходом. В четвертом случае подобная методика не сопровождалась значительным клиническим улучшением. Приводим пример: Больная А-ва, 50 лет, имела дефект вторичной МПП диаметром 3,7 см, выраженную недостаточность трикуспидального клапана, выраженную ЛГ (62 мм рт. ст.), постоянную тахисистолическую форму фибрилляции предсердий, кардиогенный фиброз печени и относилась к IV ФК (NYHA). Наряду с частичным закрытием ДМПП (оставлено в заплате отверстие диаметром 7 мм) ей была выполнена пластика трикуспидального клапана опорным кольцом Карпантье. Послеоперационный период протекал тяжело. Состояние стабилизировалось под влиянием интенсивной терапии, включавшей продленную ИВЛ в режиме положительного давления в конце выдоха, внутривенные инфузии левосимендана и изокета. На ранних сроках после операции давление в легочной артерии снизилось до 42 мм рт. ст. Через шесть месяцев состояние больной стабилизировалось, хотя её функциональный класс изменился незначительно (III ФК). В это же время было произведено закрытие окклюдером фенестрации. При обследовании через два года состояние больной соответствует III ФК, СДЛА составляет 56 мм рт. ст.

Успешное применение фенестрированных заплат (или клапанных устройств) было описано в основном в педиатрической практике [3, 4, 5], где легочная гипертензия развивалась не столь длительно, чем у взрослых больных. Можно предположить, что длительная гиперволемия малого круга кровообращения и формирование легочной гипертензии у взрослых приводит к более значительным функциональным и морфологическим изменениям не только со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы, но и внутренних органов, которые ограничивают обратимость патологического процесса.

Выводы

1. У взрослых пациентов с врожденными септальными дефектами в 15% случаев наблюдается высокая легочная гипертензия.

2. Большинство вторичных дефектов межпредсердной перегородки с умеренной легочной гипертензией у взрослых успешно могут быть закрыты эндоваскулярно с помощью окклюдеров.

3. Взрослые пациенты с врожденными септальными дефектами до 40% случаев имеют выраженную трикуспидальную недостаточность и/или сопутствующую кардиальную патологию, требующие открытого хирургического вмешательства.

4. При высокой легочной гипертензии у взрослых больных с врожденными септальными дефектами необходима тщательная дооперационная оценка внутрисердечной гемодинамики.

5. Методика двухэтапного закрытие врожденных септальных дефектов у взрослых может расширить возможности хирургического лечения больных с высокой легочной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Горбаческий С.В., Марасулов Ш.И., Белкина М.В. Особенности клинического течения и динамики лёгочной гипертензии при дефекте межпредсердной перегородки у больных старше 40 лет, перенёсших хирургическую коррекцию // Бюлл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Серд.-сосуд. забол. 2008. Т. 9. № 2. С. 94-101.

Bokeriya L.A., Gorbacheskiy S.V., Marasulov Sh.I., Belkina M.V. Osobennosti klinicheskogo techenia i dinamiki legochnoi gipertenzii pri defekte mezhpredserdnoy peregorodki u bolnikh starhe 40 let, pereneschikh khirurgicheskuiy korrekciy // Byull. NCSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN. Serd.-sosud. Zabol. 2008. T. 9. № 2. S. 94-101.

2. Национальные рекомендации для взрослых пациентов с врождёнными пороками сердца. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. 358 с.

Natsional'nye rekomendatsii dlya vzroslykh patsientov s vrozhdennymi porokami serdtsa. M.: NCSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN. 2010. 358 s.

3. Zhou Q., Lai Y., Wei H., Song R., Wu Y., Zhang H. Unidirectional valve patch for repair of cardiac septal defects with pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg. 1995. № 60. P. 1245-1248.

4. Choudhary S.K., Talwar S., Airan B. A simple technique of unidirectional valved patch for closure of septal defects. Thorac Cardiovasc Surg. 2007. № 134. P. 1357-1358.

5. Talwar S., Choudhary S.K., Airan B., Saxena A., Kothari S.S., Juneja R. Unidirectional valved patch for closure of septal defects in patients with severe pulmonary hypertension. Ann Pediatr Cardiol. 2008. № 1. P. 114-119.

6. Медведев В.Н., Курмаев Ш.М., Харитонов Г.И. и др. Хирургическое лечение врождённых пороков сердца у взрослых. Казанский медицинский журнал. 2001. Т. 82. № 3. С. 161-163.

Medvedev V.N., Kurmaev Sh.M., Kharitonov G.I. i dr. Khirurgicheskoe lechenie vrozhdennih porokov serdtsa u vzroslyh. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2001. T. 82. № 3. S. 161-163.

УДК: 616.13-089-06:616.131-008.331.1
Код специальности ВАК: 14.01.26

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОДНОЭТАПНОЙ И ДВУХЭТАПНОЙ КОРРЕКЦИИ ПОЛНОЙ ФОРМЫ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ КОММУНИКАЦИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

И.С. Чистяков, Ю.А. Соболев, В.Е. Орлов, М.В. Широков, Н.А. Волкова, Ю.А. Журко,
ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Н. Новгород

Чистяков Илья Сергеевич *– e-mail: chist1985@mail.ru*

Дата поступления
29.05.2017

В статье изложены вопросы тактики хирургического лечения полной формы атриовентрикулярной коммуникации, осложненной легочной гипертензией. Проведена сравнительная оценка одноэтапной и двухэтапной коррекции порока. Подробно описана и проиллюстрирована хирургическая техника радикальной коррекции порока с применением однозаплатной и двухзаплатной методики. Названы основные предикторы неблагоприятного исхода одно- и двухэтапной коррекции порока. Описаны причины легочной гипертензии при данном пороке, тактика ее лечения и прогноз в зависимости от этиологии.

Ключевые слова: атриовентрикулярная коммуникация, митральная недостаточность, легочная гипертензия, бандинг, радикальная коррекция.

The article presents the issues of surgical tactics of complete atrioventricular communication (AVSD), complicated by pulmonary hypertension. Have made comparative evaluation of single-stage and two-stage correction of the defect. Described and illustrated radical correction AVSD by one-patch and two-patch technique. Identified predictors of an unfavourable outcome of one - and two-stage correction of the disease. Described causes of pulmonary hypertension in this disease, the tactics of treatment and prognosis depending on the etiology.

Key words: atrioventricular communication, AVSD, mitral regurgitation, pulmonary hypertension, banding, radical correction.

Полная форма атриовентрикулярной коммуникации (АВК) – сложный цианотичный врожденный порок сердца, характеризующийся формированием предсердно-желудочкового соединения, осуществляемого первичным межпредсердным сообщением, приточным межжелудочковым дефектом и общим атриовентрикулярным клапаном, состоящим, как правило, из пяти створок [1]. Данный порок всегда осложняется легочной артериальной гипертензией, поскольку через атриовентрикулярное сообщение происходит шунтирование крови из системного круга кровообращения в малый [1, 2].

Клинические проявления АВК зависят от степени повышения легочного кровотока и давления в легочной артерии. В первые недели жизни симптоматика порока обычно скудна, однако к 4–6 нед. могут появляться признаки легочной гипертензии и сердечной недостаточности [2, 3]. Наличие регургитации на митральном клапане (МК) утяжеляет симптоматику порока и ускоряет развитие легочной гипертензии [3].

Хирургической коррекции полной формы АВК посвящено большое количество работ [1–5]. Причиной этого служит отсутствие единой точки зрения на тактику и сроки хирургического лечения.

Цель работы: оценить результаты одноэтапной и двухэтапной хирургической коррекции полной формы атриовентрикулярной коммуникации и выявить предикторы неблагоприятного исхода операции.

Материал и методы

С 2011 по 2017 год на базе ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая больница» г. Н. Новгорода было прооперировано 40 детей с полной формой АВК. У всех пациентов диагностирована сбалансированная форма порока. У 38 больных в качестве сопутствующей патологии отмечался синдром Дауна.

Пациентам 1-й группы (28 детей) проводили двухэтапную коррекцию порока. В качестве первого этапа выполняли бандинг легочной артерии по методу Трасслера. Показанием к бандингу служила легочная гипертензия IIIA–IV степени. Давление в легочной артерии у пациентов этой группы в среднем составило 53±15 мм рт. ст. при системном АД 56±10 мм рт. ст. Данное вмешательство выполняли преимущественно пациентам в возрасте <3 мес. или >1 года, у которых отмечались проявления прогрессирующей легочной гипертензии. Вторым этапом выполняли радикальную коррекцию порока с восстановлением нормальных анатомических соотношений структур сердца. У 27 больных радикальную коррекцию выполняли двухзаплатным методом, в одном случае – с применением однозаплатной «австралийской» методики. В качестве материала для пластики септальных дефектов применяли PTFE. Возраст пациентов на момент радикальной коррекции варьировал от 5 мес. до 4 лет (в среднем 14±12 мес.).

Двухзаплатный метод подразумевал раздельное закрытие заплатами дефектов межпредсердной (ДМПП) и межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Для закрытия ДМЖП применяли заплату из PTFE, что позволяло создать жесткий каркас для раздельного формирования митральной и трехстворчатой порций общего атриовентрикулярного клапана (рис. 1).

Предварительно условно разделив общий АВ-клапан на митральную и трехстворчатую порции, переднюю и заднюю мостовидную створки общего атриовентрикулярного клапана фиксировали к верхнему краю заплаты, закрывавшей ДМЖП, и нижнему краю заплаты, закрывающей ДМПП. Затем выполняли раздельную пластику митральной и трехстворчатой порций общего АВ-клапана для достижения хорошей запирательной функции (рис. 2).

После пластики митрального клапана закрывали первичный ДМПП заплатой из аутоперикарда или ксеноперикарда (рис. 3).

Двум пациентам пришлось выполнять пластику легочной артерии после выполненного ранее бандинга с целью устранения остаточного стеноза.

Пациентам 2-й группы (12 детей) выполняли одномоментную радикальную коррекцию порока. Возраст больных варьировал от 2 до 7 мес. (4±3 мес.), и лишь в одном случае первичная радикальная коррекция выполнена в возрасте 1 года 2 мес. Систолическое давление в легочной артерии пациентов этой группы составило 58±16 мм рт. ст., что коррелировало с аналогичным показателем пациентов первой группы.

В 10 случаях детям 2-й группы выполняли коррекцию двухзаплатным методом (рис. 1–3). Двум пациентам порок корригировали с помощью однозаплатного «австралийского» метода. Этот способ применяли у пациентов, у которых расстояние от основания приточного ДМЖП до уровня атриовентрикулярного клапана не превышало 3 мм (рис. 4). Одиночными швами (полипропилен 6-0) подтягивали и фиксировали основание ДМЖП к мостовидным створкам общего АВ-клапана по линии демаркации на митральную и трикуспидальную порции. Затем этими же швами фиксировали нижний край ксеноперикардиальной заплаты в межпредсердной позиции (рис. 5). Далее выполняли пластику митральной порции единого АВ-клапана до достижения хорошей запирательной функции (рис. 6) Оставшийся периметр заплаты фиксировали к краям первичного ДМПП непрерывным швом. Завершали коррекцию пластикой трехстворчатой порции АВ-клапана (рис. 7). Запирательную функцию клапанов интраоперационно проверяли с помощью гидравлической пробы. Для профилактики стеноза раскрытие створок клапанов оценивали с помощью бужей Гегара расчетного размера.

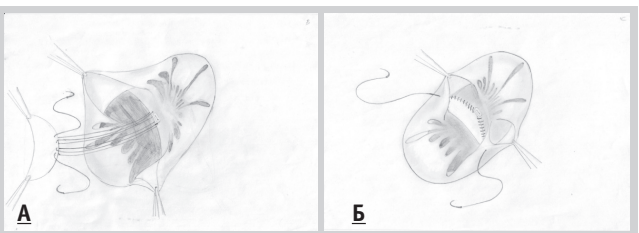


РИС. 1.
Позиционирование заплаты в межжелудочковую позицию. А – фиксация заплаты к основанию дефекта. Б – окончательный вид.

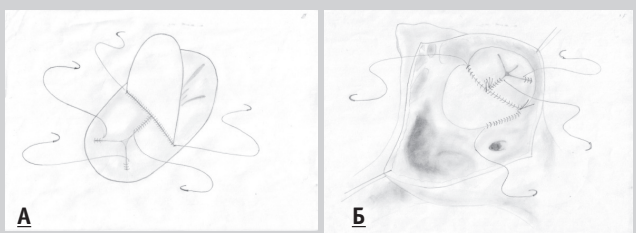


РИС. 2.
Пластика атриовентрикулярного клапана:
А – митральной порции, Б – трехстворчатой порции.

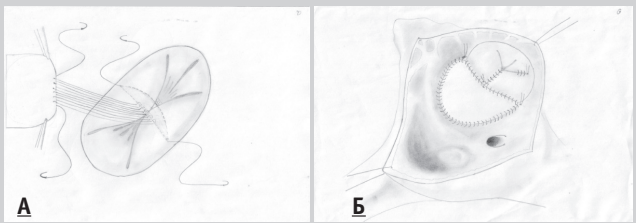


РИС. 3.
Закрытие первичного дефекта межпредсердной перегородки:
А – фиксация основания заплаты по линии демаркации общего атриовентрикулярного клапана, Б – окончательный вид.

Пациентам, у который после операции сохранялась остаточная легочная гипертензия, назначали силденафил в дозе 1–2 мг/кг 4 раза в день в течение 1–3 мес. Препарат отменяли ступенчато после достижения нормальных показателей легочного артериального давления. Пациентам с митральной недостаточностью назначали каптоприл в дозе 1–2 мг/кг/сут. для профилактики прогрессирования митральной недостаточности.

Результаты и их обсуждение

Среди пациентов 1-й группы летальность при выполнении бандинга легочной артерии составила 14,1% (4 случая). Предикторами летального исхода служила правожелудочковая недостаточность, проявляющаяся гепатомегалией и пастозностью мягких тканей и обусловленная легочной гипертензией, и регургитация в левое предсердие II–III степени до операции. На этапе радикальной коррекции порока летальность составила 8,3% (2 случая). Причинами летальных исходов служили регургитация желудочным содержимым на 5-е сутки после операции и грибковый эндокардит митрального клапана на фоне остаточной регургитации в левое предсердие II степени после операции.

Во 2-й группе летальность при первичной радикальной коррекции также составила 8,3% (1 случай). Летальный исход был обусловлен молниеносным инфекционным эндокардитом митрального клапана и наступил на 3-и сутки после операции на фоне выраженной недостаточности этого клапана. Таким образом, выполненный на 1-м этапе бандинг легочной артерии не способствовал снижению летальности при радикальной коррекции порока. Однако, поскольку выполнение операции Мюллера сопряжено с высоким риском осложнений, показания к данному методу должны быть ограничены. При анализе летальных случаев в обеих группах отмечено, что главным предиктором летального исхода служила резидуальная регургитация на митральном клапане ⩾II степени после коррекции в связи с развитием левожелудочковой недостаточности, застойных явлений в легких и высоким риском присоединения инфекции.

При анализе нелетальных осложнений в обеих группах отмечалась левожелудочковая сердечная недостаточность и дыхательная недостаточность, также обусловленные

значимой резидуальной регургитацией на митральном клапане. Данное осложнение отмечалось у 6 пациентов, возраст которых на момент радикальной коррекции составил ≤4 мес. или ≥8 мес. Другим распространенным осложнением, отмечавшимся у пациентов 2-й группы, служила правожелудочковая сердечная недостаточность, обусловленная остаточной легочной гипертензией. Возраст пациентов, у которых отмечалось данное осложнение, составлял ≥1 года. Для лечения остаточной легочной гипертензии применяли силденафил в дозе 1–2 мг/кг 4 раза в день в течение 1–3 мес. Явления легочной гипертензии были обратимыми, за исключением случаев, когда после операции отмечалась резидуальная регургитация на митральном клапане ≥II степени. В данном случае легочная гипертензия была обусловлена застойным венозным компонентом и не поддавалась коррекции силденафилом. Назначение каптоприла позволяло замедлить прогрессирование митральной недостаточности и легочной гипертензии за счет уменьшения постнагрузки на левый желудочек. Средний показатель рассчитанного эхокардиографическим методом систолического давления в легочной артерии спустя 3 мес. после радикальной коррекции составил 28±10 мм рт. ст.

К числу нелетальных осложнений радикальной коррекции полной формы АВК следует отнести полную АВ-блокаду, отмеченную у двух пациентов и потребовавшую имплантации постоянного ЭКС. В одном случае также отмечалось ОНМК по геморрагическому типу с благоприятным исходом. У двух пациентов при контрольной ЭхоКГ с цветным дуплексным картированием выявлены резидуальные шунты по верхнему краю заплаты на межжелудочковой перегородке размером 3 мм с гемодинамически незначимым шунтированием.

Отдаленные результаты радикальной коррекции порока в течение 1–5 лет после операции удалось оценить у 27 пациентов. Случаев внегоспитальной летальности за время наблюдения не выявлено ни в одной из групп. Отмечено три случая реоперации по поводу недостаточности митрального клапана III степени. Данное осложнение не было сопряжено с выбором одно- или двухэтапного метода коррекции, а коррелировало лишь с наличием регургитации на митральном клапане в госпитальном послеоперационном периоде, которая с течением времени прогрессировала. Возраст реоперированных пациентов на момент радикальной коррекции полной формы АВК составил 9 мес., 4 года и 4 года соответственно. Свобода от повторной операции представлена на рис. 8.

Выводы

1. Первичная радикальная коррекция полной формы АВК служит эффективным методом коррекции порока и не сопровождается повышенным риском летального исхода и послеоперационных осложнений в сравнении с двухэтапным подходом.

2. Оптимальный срок радикальной коррекции полной формы АВК – 4–7 мес., поскольку является наиболее благоприятным для восстановления анатомических пропорций АВ-клапанов. Основным предиктором послеоперационной сердечно-легочной недостаточности и

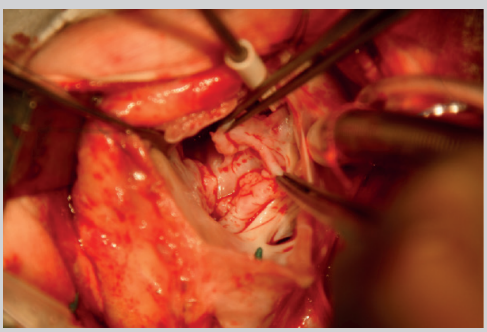


РИС. 4.
Хирургическая анатомия общего атриовентрикулярного канала. Видны створки единого АВ-клапана и неглубокий приточный дефект межжелудочковой перегородки.

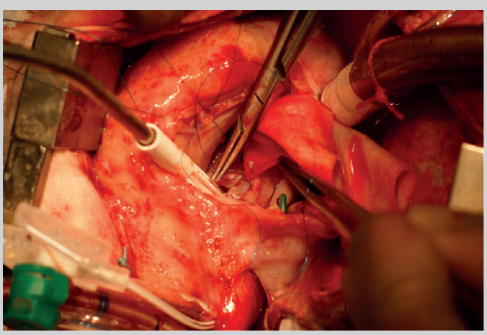


РИС. 5.
Фиксация нижнего края ксеноперикардиальной заплаты в межпредсердной позиции.

РИС. 6.
Пластика митральной порции атриовентрикулярного клапана.

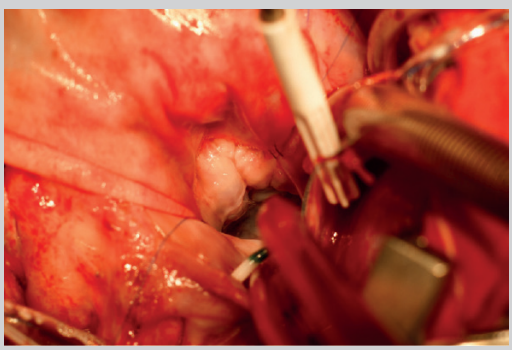


РИС. 7.
Пластика трехстворчатой порции атриовентрикулярного клапана.

неблагоприятного исхода радикальной коррекции порока служит резидуальная митральная недостаточность ⩾II степени.

3. Бандинг легочной артерии в качестве первого этапа лечения может быть показан при развитии легочной гипертензии IIIA–IV степени у пациентов в возрасте ⩽4 мес. или ⩾1 года. Противопоказанием к бандингу легочной артерии является регургитация в левое предсердие ⩾II степени, поскольку приводит к развитию левожелудочковой недостаточности и отека легких.

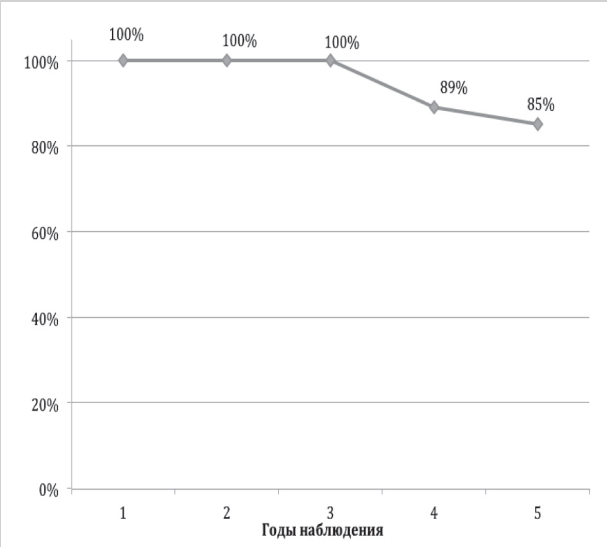


РИС. 8.
Свобода от реоперации у пациентов после радикальной коррекции полной формы АВК.

4. Легочная гипертензия при полной форме АВК сопряжена с развитием как артериального компонента, обусловленного лево-правым шунтированием крови, так и венозного компонента, обусловленного регургитацией в левое предсердие и развитием левожелудочковой сердечной недостаточности. Своевременное хирургическое устранение патологических шунтов между левыми и правыми камерами сердца приводит к регрессу легочной артериальной гипертензии. Сохранение значимой митральной регургитации после операции приводит к прогрессированию венозного компонента легочной гипертензии, плохо поддающегося консервативному лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевский. Атриовентрикулярный канал. Анатомия и особенности хирургической коррекции. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2005. 87 с.

L.A. Bokeriya, S.V. Gorbachevskiy. Atrioventrikuliarniy kanal. Anatomiya I osobennosti hirurgicheskoy korrektsii. M: NCSSH im. A.N. Bakuleva, 2005. 87 s.

2. Ричард А. Джонас. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2017. 730 с.

Richard A. Jonas. Hirurgicheskoe lechenie vrojdennikh porokov serdtsa. M.: «GEOTAR-Media». 2017. 730 s.

3. David D. Yuh, Luca A. Vricella, William A. Baumgartner. The John Hopkins Manual of cardiothoracic surgery. McGrawHill, 2007. 1464 p.

4. Abbruzzese P.A., Livermore J., Sunderland C.O. et al. Mitral repairin complete atrioventricular canal. Ease of correction in early infancy. J. Torac. Cardiovasc. Surg. 1983. Vol. 85. P. 388-395.

5. Clapp K.S., Perry B.L. et al. Surgical and medical results of complete atrioventricular canal: a ten year review. Amer. J. Cardiol. 1987. Vol. 59. P. 454-458.

УДК: 616.12-007-089-039.75

Код специальности ВАК: 14.01.26

ПАЛЛИАТИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕТРАДОЙ ФАЛЛО

А.Ю. Омельченко, И.А. Сойнов, Ю.Н. Горбатых, Ю.Ю. Кулябин, А.В. Горбатых, Н.Р. Ничай, А.В. Войтов, А.В. Богочев-Прокофьев,
ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина», г. Новосибирск

Сойнов Илья Александрович *– e-mail: i_soynov@mail.ru*

Дата поступления
20.03.2017

Тетрада Фалло – часто встречающийся порок сердца, требующий хирургического лечения в новорожденности или младенчестве. Тактический подход зависит от степени развития центрального легочного русла и наличия одышечно-цианотических приступов. Выраженная гипоплазия легочных артерий требует выполнения паллиативной коррекции порока. В наше ретроспективное исследование были включены 109 (12,9%) пациентов, которым выполнялся модифицированный подключично-легочный анастомоз. В исследовании выполнена оценка ближайшего и отдаленного периода и выявлены факторы риска неблагоприятных осложнений. Также выполнена оценка роста центрального легочного русла с помощью индекса Nakata и McGoon.

Ключевые слова: тетрада Фалло, паллиативная коррекция, гипоплазия легочных артерий.

The tetralogy of Fallot is a frequently occurring heart disease and patients need surgery in the period of a newborn or infancy. Surgery depends on the degree of development of the central pulmonary arteries and the presence of dyspnea-cyanotic seizures. The pronounced hypoplasia of the pulmonary arteries requires a palliative correction. Our retrospective study included 109 (12,9%) patients who underwent modified Blalock-Taussig shunt. The study assessed the early and long-term period and we identified risk factors for adverse complications. We estimated the growth of central pulmonary arteries using the index of Nakata and McGoon.

Key words: The tetralogy of Fallot, palliative correction, hypoplasia of the pulmonary arteries.

Введение

Тетрада Фалло относится к группе часто встречаемых врожденных пороков сердца, среди новорожденных и младенцев данный порок составляет 5,6–14% случаев [1, 2]. Естественное течение заболевания у таких пациентов неблагоприятное, поэтому хирургическое лечение им выполняют в новорожденности или младенчестве [3]. Тактический подход зависит от степени развития центрального легочного русла и наличия одышечно-цианотических приступов [4]. Выраженная гипоплазия легочных артерий и частые одышечно-цианотические приступы у новорожденных и младенцев требуют паллиативной коррекции порока [5]. Формирование межсосудистых анастомозов сопровождалось высокой летальностью и осложнениями [6]. В частности, ранние типы анастомозов, предложенных Potts и Waterston, обеспечивали избыточный кровоток в легочном русле и деформировали ветви легочной артерии, что впоследствии приводило к увеличению легочного сосудистого сопротивления [6]. Классический подключично-легочный анастомоз по Blalock–Thomas–Taussig, наложенный в неонатальном периоде и в раннем младенческом возрасте, обладал высокой частотой тромбоза [7]. Модификация подключично-легочного анастомоза, предложенная de Leval в начале 80-х годов, позволила достичь стабильного течения межэтапного периода и улучшить выживаемость у данной когорты пациентов [8].

До настоящего времени продолжаются дебаты в отношении того, вызывает ли формирование анастомоза нарушение роста клапанного кольца легочной артерии и является ли увеличение размера легочных артерий следствием их роста или растяжения в результате повышения объема кровотока [9].

Цель исследования: оценить влияние паллиативной операции на результаты последующей радикальной коррекции тетрады Фалло.

Материал и методы

За период с августа 2000 по август 2013 года в отделении врожденных пороков сердца ФГБУ «СФБИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» прооперировано 845 детей в возрасте до года с тетрадой Фалло. В ретроспективное исследование были включены 109 (12,9%) пациентов, которым выполнялась паллиативная коррекция порока. В исследование были включены пациенты с правосторонним и левосторонним модифицированным подключично-легочным анастомозом. Исключены из исследования пациенты с аорто-легочным шунтом, с Melbourne шунтами, с анастомозами по Potts или Waterston.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты проходили стандартное ЭхоКГ-исследование. Диагноз «тетрада Фалло с гипоплазией центрального легочного русла» устанавливался в том случае, если Z score легочных артерий составлял ⩽-2 [10].

Для оценки степени гипоплазии центрального легочного русла использовался индекс Nakata и McGoon.

Nakata = (площадь правой легочной артерии + площадь левой легочной артерии) / площадь поверхности тела [11];

McGoon = (диаметр правой легочной артерии + диаметр левой легочной артерии) / диаметр нисходящей аорты [12];

Степень гипоплазии центрального легочного русла представлена в таблице 1.

Хирургические детали

Все пациенты оперированы в условиях общей комбинированной анестезии. Для индукции использовался севоран 6–7 об/%, фентанил в дозировке 5–6 мкг/кг, ардуан 0,06 мг кг. Для поддерживающей анестезии применялись севоран (1–1,5 об/%), фентанил 5–7 мкг/(кг • ч), ардуан 0,03 мкг/(кг • ч). Мониторинг артериального давления осуществлялся в бедренной артерии. Все операции выполнялись из срединной стернотомии. Производилось выделение брахиоцефального ствола и правой или левой легочной артерии. В зависимости от расположения дуги аорты (правая или левая) формировался правосторонний шунт у 106 пациентов (97,2%) и левосторонний шунт у 3 пациентов (2,8%). Для формирования шунта использовался политетрафторэтиленовый сосудистый протез 3, 3.5, 4 и 5 мм (GORE-TEX® Vascular Grafts, W.L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ, U.S.A.). При необходимости использовалось искусственное кровообращение системы Dideco Lilliput I (Sorin, Италия). Первичный объем заполнения экстракорпорального контура составлял 200–220 мл и включал донорскую эритроцитарную массу (для поддержания гематокрита не менее 30%), свежезамороженную плазму 10 мл/кг, 20% альбумин 5 мл/кг, натрия гидрокарбонат 4%, маннитол и гепарин.

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Stata 13 (StataCorp LP, College Station, Texas,USA). Оценивали нормальность распределения признака с помощью гистограммы распределения признака, а также критериев Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Для количественных признаков с неправильным распределением, а также качественных (порядковых и номинальных) признаков применяли непараметрические методы – вычисления медиан и соответствующий интервал между 75-м и 25-м процентилями. Для выявления предикторных переменных в отношении бинарных исходов использовались простая и множественная логистическая регрессия. Регрессия пропорциональных рисков Кокса использовалась для оценки связи между одной и более непрерывными или категориальными переменными и временем до наступления неблагоприятного события. Уровень значимости для всех использующихся методов установлен как $p<0,05$.

Результаты исследования

Модифицированный подключично-легочный шунт был использован у 109 младенцев (67 (61,4%) мальчиков и 42 девочки (38,5%)) со средним возрастом 7,0 (2,5; 12,1) месяцев. Средний вес на момент операции составил 6,7 (2,8; 9,3) кг, площадь поверхности тела 0,35 (0,21; 0,48) м^2. Клинические характеристики до операции представлены в таблице 2.

Ранний послеоперационный период

Летальность составила 6 случаев (5,5%), основной причиной явилась острая сердечная недостаточность. Средний возраст этих пациентов составил 5,0 (2,0–10,0) мес., вес – 5,25 (3,2–7,1) кг. Факторов летальности выявлено не было.

Кардиотоническая поддержка требовалась 68 пациентам (62,3%), преимущественно – допамин, длительность применения составила 28 (8,2; 29,3) часов. Искусственная вентиляция легких – 9,5 (8,1; 20,5) ч, длительность пребывания в отделении реанимации составила 2,0 (1,1; 5,6) суток. Сатурация повысилась с 69,0 (35,0; 85,0) до 85,0% (74,0%; 97,3%), p<0,01.

Послеоперационный период протекал с осложнениями у 26 (23,85%) пациентов. Тромбоз анастомоза развился у 8 (7,3%) пациентов. Многофакторный регрессионный анализ показал, что единственным фактором риска развития тромбозов анастомоза был малый диаметр шунта, который увеличивал риск развития осложнения в 1,27 раза (ОШ (95% ДИ) 1,27 (1,06–1,4)), p=0,012. Послеоперационные кровотечения, потребовавшие реторакотомии и хирургического гемостаза, возникли у 11 (10,1%) пациентов. Фактором риска развития кровотечения явилось АСТ (activated clotting time) выше 200 секунд при использовании нефракционированного гепарина, который увеличивал шанс развития кровотечения в 2,47 раза (ОШ (95% ДИ) 2,47 (1,62–3,8)), p=0,02. Гемоторакс развился у 2 (1,8%) пациентов, пневмония – у трех (2,75%) пациентов, пневмоторакс и желудочно-кишечные кровотечения встречались в 1 (0,9%) случае.

ТАБЛИЦА 1.
Степень гипоплазии центрального легочного русла

Состояние системы легочных артерий	Индексы	
	McGoon	Nakata
Удовлетворительное	> 1,4	> 250
Умеренная гипоплазия	1,2-1,4	200-250
Выраженная гипоплазия	0,8-1,2	100-200
Резкая гипоплазия	< 0,8	< 100

ТАБЛИЦА 2.
Клинические характеристики дооперационного периода. Представлена медиана (25-й; 75-й процентили)

Показатели	Значения показателей (n=109)
Эритроциты (x10^{12}/л)	6,45 (5,15; 7,55)
Гемоглобин (г/л)	163,0 (122,3; 203,4)
иКДО ЛЖ (мл/м^2)	28,2 (13,4; 35,4)
Размер ПЛА (мм)	5,0 (2,8; 7,0)
ПЛА Z score	-2,5 (-1,0; -5,0)
Размер ЛЛА (мм)	4,8 (3,0; 6,9)
ЛЛА Z score	-3,0 (-1,0; -6,0)
МК Z score	-2,0 (-1,1; -3,3)
Ао нисх. (мм)	8,0 (2,3; 15,2)
ККЛА Z score	-2,08 (-0,9; -4,0)
Индекс Nakata	119,1 (67,3; 195,4)
Индекс McGoon	1,2 (0,7; 1,7)
Исходная Sat (%)	69,0 (35,0; 85,0)

***Примечания: л** – литр; **г/л** – грамм/литр; **мл/м^2** – миллилитр/метр квадратный; **мм** – миллиметр; **иКДО ЛЖ** – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка; **ПЛА** – правая легочная артерия; **ЛЛА** – левая легочная артерия; **МК** – митральный клапан; **Ао нисх.** – нисходящая аорта; **ККЛА** – кольцо клапана легочной артерии; **Sat** – сатурация.*

Длительность пребывания в стационаре составила 15,0 (6,8; 28,5) дней.

Отдаленные результаты

Отдаленный период наблюдения составил 6,5 (3,5; 13,2) мес. Количество эритроцитов в отдаленном периоде значительно снизилось с 6,45 (5,15; 7,55) до 5,7 (3,5; 11,0) x10^{12}/л, p<0,01. Уровень гемоглобина также снизился со 163,0 (122,3; 203,4) до 143,0 (121,5; 163,4) г/л, p<0,01. Сравнительные характеристики развития центрального легочного русла и развития левого желудочка представлены в таблице 3.

Дискуссия

Несмотря на многолетний опыт и внедрение новых технологий в кардиохирургию, паллиативная коррекция врожденных пороков сердца до сих пор занимает очень важное место и не потеряла своего значения.

В 1944 году доктор Alfred Blalock в сотрудничестве с Vivian Thomas и Helen Taussig выполнил первую успешную паллиативную коррекцию «синего ребенка» с тетрадой Фалло [7]. В 1945 году они опубликовали первую клиническую серию пациентов со стенозом и атрезией легочной артерии, которым выполнялся подключично-легочный анастомоз [13]. Это историческое достижение подготовило базу для стремительного развития детской кардиохирургии [7].

Выполнение радикальной коррекции тетрады Фалло у новорожденных пациентов с выраженной гипоплазией легочных артерий сопряжено с высоким риском летальности, в то время как эффективность и безопасность модифицированного Blalock- Taussig шунта доказаны многими авторами [6, 7, 14].

В нашем исследовании госпитальная летальность составила 5,5%, что сопоставимо с исследованиями других авторов, где в настоящее время летальность не превышает 14% [7]. Мы не выявили предикторов летального исхода в нашем исследовании, однако мы предполагаем, что развитие острой сердечной недостаточности связано с коронарным обкрадыванием, как это показано во многих исследованиях [15].

В раннем послеоперационном периоде тромбоз шунта развился у 7,3% пациентов. Ранняя диагностика и

ТАБЛИЦА 3.
Сравнительные характеристики отдаленного периода. Представлена медиана (25-й; 75-й процентили)

Показатели	Значения до операции	Значения в отдаленном периоде	P
Индекс КДО ЛЖ (мл/м^2)	28,2 (13,4; 35,4)	48,0 (37,3; 74,5)	p=0,025
МК Z score	-2,0 (-1,1; -3,3)	-1,4 (-0,6; -2)	p=0,03
ПЛА Z score	-2,5 (-1,0; -5,0)	-0,84 (-0,14; -2,6)	p=0,01
ЛЛА Z score	-3,0 (-1,0; -6,0)	-1,6 (-0,7; -2,8)	p=0,042
Индекс Nakata	119,1 (67,3; 195,4)	186,0 (75,2; 304,2)	p=0,02
Индекс McGoon	1,2 (0,7; 1,7)	1,64 (1,17; 2,27)	p=0,04
ККЛА Z score	-2,08 (-0,9; -4,0)	-2,3(-1,4;-2,9)	p=0,09

***Примечания: мл/м^2** – миллилитр/метр квадратный; **иКДО ЛЖ** – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка; **ПЛА** – правая легочная артерия; **ЛЛА** – левая легочная артерия; **МК** – митральный клапан; **ККЛА** – кольцо клапана легочной артерии.*

сохранение рестриктивного кровотока через ствол легочной артерии позволили избежать летальных исходов и экстренно выполнить повторное хирургическое вмешательство (семи пациентам выполнили левосторонний подключично-легочный анастомоз и одному пациенту – стентирование выходного отдела правого желудочка). Имплантация инородного материала при формировании подключично-легочного шунта изначально предрасполагает к развитию тромбозов, несмотря на инфузию гепарина [16]. Также к важным факторам риска развития тромбоза относят инфекцию, высокий гематокрит, малый диаметр легочных артерий и малый диаметр PTFE шунта [15–18]. В нашем исследовании, как в исследовании Ahmad и соавторов [15], основным фактором риска являлся малый диаметр PTFE шунта, который увеличивал риск тромбоза в 1,27 раза.

Неправильный контроль прямых антикоагулянтов является основной причиной развития послеоперационного кровотечения, которое требует хирургического гемостаза. В нашем исследовании мы обнаружили, что АСТ выше 200 секунд при использовании нефракционного гепарина является основным предиктором кровотечения. Повышенное АСТ также могло быть причиной развития гемоторакса и желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, однако мы не можем подтвердить эти данные статистически в связи с малым количеством случаев данных осложнений.

Других специфических осложнений, описанных некоторыми авторами, таких как серома в области анастомоза и гидротораксы, мы не наблюдали [19, 20]. Основной причиной данных осложнений является использование синтетических клеев. В нашей практике мы крайне редко используем синтетический клей при формировании подключично-легочного анастомоза, что позволяет нам избежать развития данных осложнений.

Развитие центрального легочного русла является главным показателем возможности выполнения радикальной операции. По мнению Potapov и коллег [9], не существует единственно оптимального способа оценки развития легочного русла, поэтому в нашем исследовании мы использовали показатели Z score, индексы Nakata и McGoon. По данным многих авторов второй этап хирургической коррекции следует выполнять при индексе Nakata >150, индексе McGoon >1,2, Z score правой легочной артерии >-1,5 и Z score левой легочной артерии >-2,5 [21, 22]. В нашем исследовании после формирования модифицированного подключично-легочного анастомоза мы выявили хороший рост обеих легочных артерий, что позволило выполнить радикальную коррекцию тетрады Фалло всем пациентам. По данным Vida и коллег при увеличении объема кровотока происходит перерастяжение эластической ткани легочной артерии, что приводит к стимуляции новой эластической ткани и росту легочных артерий [23]. Помимо роста легочного русла, двухэтапная коррекция позволила увеличить объем левого желудочка, что подтверждается данными индекса КДО и Z score митрального клапана. По данным Potapov и коллег [9] индекс КДО <30 мл/м^2 является независимым предиктором летального исхода после радикальный коррекции тетрады Фалло. Подключично-легочный шунт увеличивает объем легочного кровотока, что приводит к увеличению преднагрузки на левые отделы сердца и позволяет развиться левому желудочку до оптимальных размеров.

Ограничение исследования

Ретроспективное исследование выполнено на базе одного центра, что является безусловно ограничением исследования. В нашем исследовании мы использовали PTFE шунты фирмы GORE-TEX, поэтому данные результаты не могут распространятся на PTFE шунты других фирм.

Заключение

Паллиативная коррекция является безопасным этапом в отношении низкой частоты осложненного течения послеоперационного периода и летальности. Формирование модифицированного подключично-легочного анастомоза пациентам с тетрадой Фалло и гипоплазией центрального легочного русла позволяет достичь удовлетворительного роста легочных артерий и параметров левого желудочка, что значительно снижает риск неблагоприятного исхода после выполнения радикальной коррекции порока.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта президента РФ № МК-8107.2016.7.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Горшениной Наталье Владимировне за техническую помощь в подготовке и написании статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суханов С.Г., Орехова Е.Н., Синельников Ю.С., и др. Механическая функция правого желудочка у детей первого года жизни с тетрадой Фалло. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19. № 3. С. 19-25.

Sukhanov S.G., Orekhova E.N., Sinelnikov Yu.S. i dr. Mekhanicheskaya funktsiya pravogo zheludochka u detey pervogo goda zhizni s tetradoy Fallo. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2015. T. 19. № 3. S. 19-25.

2. Омельченко А.Ю., Горбатых Ю.Н., Сойнов И.А., и др. Оценка функции правого желудочка после коррекции тетрады Фалло. Сибирский научный медицинский журнал. 2016. Т. 36. № 3. С. 48-54.

Omelchenko A.Yu., Gorbatykh Yu.N., Soynov I.A., i dr. Otsenka funktsii pravogo zheludochka posle korrektsii tetrady Fallo. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal. 2016. T. 36. № 3. S. 48–54.

3. Омельченко А.Ю., Горбатых Ю.Н., Сойнов И.А. и др. Гемодинамическая и функциональная оценка правого желудочка после радикальной коррекции тетрады Фалло. Медицинский альманах. 2016. № 4 (44). С. 93-99.

Omelchenko A.Yu., Gorbatykh Yu.N., Soynov I.A. i dr. Gemodinamicheskaya i funktsionalnaya otsenka pravogo zheludochka posle radikalnoy korrektsii tetrady Fallo. Meditsinskiy almanakh. 2016. № 4 (44). S. 93-99.

4. Омельченко А.Ю., Горбатых Ю.Н., Войтов А.В. и др. Состояние основных параметров гемодинамики по данным транспульмональной термодилюции у детей после радикальной коррекции тетрады Фалло. Сибирский медицинский журнал. Томск. 2016. Т. 31. № 3. С. 55-60.

Omelchenko A.Yu., Gorbatykh Yu.N., Voytov A.V. i dr. Sostoyaniye osnovnykh parametrov gemodinamiki po dannym transpulmonalnoy termodilyutsii u detey posle radikalnoy korrektsii tetrady Fallo. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. Tomsk. 2016. T. 31. № 3. S. 55-60.

5. Hussain R., Faraidi Y. Fore quarter gangrene: complication of Blalock–Taussig shunt. Eur J Cardiothorac Surg. 1997. № 11. P. 582-584.

6. Starr J. Tetralogy of Fallot: Yesterday and Today. World J Surg. 2010. № 34. P. 658-668.

7. Williams J.A., Bansal A.K., Kim B.J. et al. Two thousand Blalock-Taussig shunts: a six-decade experience. Ann Thorac Surg. 2007. № 84 (6). P. 2070-2075.

8. de Leval M.R., McKay R., Jones M. et al. Modified Blalock-Taussig shunt. Use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic pulmonary artery shunts. J Thorac Cardiovasc Surg. 1981. № 81. P. 112-119.

9. Potapov E.V., Alexi-Meskishvili V.V., Dahnert I. et al. Development of pulmonary arteries after central aortopulmonary shunt in newborns. Ann Thorac Surg. 2001. Mar. № 71 (3). P. 899-905.

10. Pettersen M.D., Du W., Skeens M.E. et al. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. J Am Soc Echocardiogr. 2008. № 21 (8). P. 922-934.

11. Nakata S., Imai. Y., Takanashi. Y. et al. A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. J Thorac Cardiovasc Surg. 1984. № 88. P. 610-619.

12. Piehler J.M., Danielson. G.K., McGoon et al. Management of pulmonary atresia with ventricular septal defect and hypoplastic pulmonary arteries by right ventricular outflow construction. J Thorac Cardiovasc Surg. 1980. № 80. P. 552-567.

13. Blalock A., Taussig H.B. The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. JAMA. 1945. № 128. P. 189-202.

14. Brogan T.V., Alfieris G.M. Has the time come to rename the Blalock–Taussig shunt? Pediatr Crit Care Med. 2003. № 4. P. 450-453.

15. Ahmad U., Fatimi S.H., Naqvi I. et al. Modified Blalock-Taussig shunt: immediate and short-term follow-up results in neonates. Heart Lung Circ. 2008. № 17 (1). P. 54-58.

16. Kucuk M., Ozdemir R., Karacelik. M et al. Risk Factors for Thrombosis, Overshunting and Death in Infants after Modified Blalock–Taussig Shunt. Acta Cardiol Sin. 2016. № 32 (3). P. 337-342.

17. Tsai K.T., Chang C.H., Lin P.J. Modified Blalock-Taussig shunt: statistical analysis of potential factors influencing shunt outcome. J Cardiovasc Surg. 1996. № 37. P. 149-152.

18. Tamisier D., Vouhe P.R., Vernant F. et al. Modified Blalock-Taussig shunts: results in infants less than 3 months of age. Ann Thorac Surg. 1990. № 49. P. 797-801.

19. Van Arsdell G., Yun T.J. An apology for primary repair of tetralogy of Fallot. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2005. P. 128-131.

20. Matsuyama K., Matsumoto M., Sugita T. et al. Slowly developing perigraft seroma after a modified Blalock–Taussig shunt. Pediatr Cardiol. 2003. № 24 (4). P. 412-414.

21. Wang X., Lu Z., Li S. et al. Systemic to Pulmonary Artery Versus Right Ventricular to Pulmonary Artery Shunts for Patients With Pulmonary Atresia, Ventricular Septal Defect, and Hypoplastic Pulmonary Arteries. J Card Surg. 2015. № 30 (11). P. 840-845.

22. Li S., Zhang Y., Li S. et al. Risk Factors Associated with Prolonged Mechanical Ventilation after Corrective Surgery for Tetralogy of Fallot. Congenit Heart Dis. 2015. May-Jun. № 10 (3). P. 254-262.

23. Vida V.L., Guariento A., Castaldi B. et al. Evolving strategies for preserving the pulmonary valve during early repair of tetralogy of Fallot: mid-term results. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014. № 147. P. 687-694.

УДК: 616.24-008.331.1-06:616.126.424-089
Код специальности ВАК: 14.01.26

СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИЕЙ ПАТОЛОГИИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Н.А. Трофимов[1], А.П. Медведев[2], А.Г. Драгунов[1], А.В. Никольский[2], Т.Н. Мизурова[1], М.В. Гартфельдер[1], С.А. Орлова[1], О.В. Николаева[1], М.В. Драгунова[1],
[1]БУ ЧР «Республиканский кардиологический диспансер», г. Чебоксары,
[2]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Трофимов Николай Александрович *– e-mail: nikolai.trofimov@mail.ru*

Дата поступления
15.05.2017

Цель: изучить эффективность и безопасность денервации ствола и устьев легочной артерии у пациентов с патологией митрального клапана на фоне высокой степени легочной гипертензии. Был проведен анализ хирургического лечения 45 пациентов с пороком митрального клапана, сопутствующей фибрилляцией предсердий и легочной гипертензией высокой степени (более 40 мм рт. ст.). Всем пациентам выполнена коррекция митрального порока посредством протезирования митрального клапана механическим протезом и в связи с отягощенным аритмическим анамнезом также проведена радиочастотная аблация предсердий по схеме Maze IV. Группа исследования представлена четырнадцатью пациентами (10 больных с выраженным митральным стенозом и 4 – с митральной недостаточностью 4-й степени), которым дополнительно выполнена процедура денервации ствола и устьев легочной артерии. Контрольную группу составили пациенты (n=31) с патологией митрального клапана (выраженный митральный стеноз – 26 пациентов, митральная недостаточность 3–4-й степени – 5) и наличием длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий. В ходе работы выявлено, что циркулярная процедура денервация ствола и устьев легочных артерий с использованием радиочастотного биполярного аблатора под контролем трансмуральности является достоверно эффективным и безопасным методом коррекции высокой вторичной легочной гипертензии и способствует лучшему ремоделированию полости левого предсердия в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: легочная гипертензия, аблация легочного ствола, денервация ганглионарных сплетений легочного ствола.

The goal is to examine the efficacy and safety of denervation of the barrel and the orifices of the pulmonary artery in patients with pathology of the mitral valve on the background of a high degree of pulmonary hypertension. An analysis was conducted of surgical treatment of 45 patients with mitral valve defect, associated atrial fibrillation and pulmonary hypertension of high degree (more than 40 mm Hg). All patients underwent correction of mitral defect by prosthesis mitral valve mechanical prosthesis and, in connection with aggravated arrhythmic history of radiofrequency ablation of atrial the Maze IV scheme. The study group is represented by fourteen patients (10 patients with severe mitral stenosis and 4 with mitral regurgitation 4th degree), which is made additionally the procedure of denervation of the barrel and the orifices of the pulmonary artery. The control group consisted of patients (n-31) with pathology of the mitral valve (pronounced mitral stenosis in 26 patients, mitral regurgitation grade 3-4 -5) and the presence of persistent forms of atrial fibrillation. During the work revealed that the circular procedure denervation of the barrel and the orifices of the pulmonary arteries using a radiofrequency bipolar ablator under the control of transmurality is reliably effective and safe method for the correction of higher secondary pulmonary hypertension and contributes to a better remodeling of the left atrium cavity in the postoperative period.

Key words: pulmonary hypertension, ablation of the pulmonary trunk, denervation of the ganglionic plexuses of the pulmonary trunk.

Актуальность

Легочная гипертензия у пациентов с патологией митрального клапана, обусловленная повышением давления в левых отделах сердца, способствует неблагоприятному течению заболевания у данной категории больных [1]. Патоморфологические аспекты легочной гипертензии представляют собой сложный механизм, определяющий ухудшение состояния больного, снижение качества жизни и преждевременную летальность на фоне прогрессирования основного заболевания [2]. Увеличение давления в левом предсердии также способствует появлению фибрилляции предсердий [3, 4], что в свою очередь уменьшает эффективность послеоперационного лечения [5, 6], а также выживаемость данной категории больных [7, 8, 9]. Клиническая классификация легочной гипертензии G. Simonneau et al. (2013) выделяет четыре группы: артериальная; ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца; хроническая тромбоэмболическая ЛГ или другие обструкции легочной артерии; и легочная гипертензия с неизвестными и/или многофакторными механизмами [10]. К сожалению, консервативное лечение вторичной легочной гипертензии недостаточно эффективно, что требует поиска новых методик [11]. К основным причинам данной патологии относят дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами на фоне сосудистого ремоделирования [12, 13]. В 1962 г. группа авторов под

руководством J. Osorio [14, 15] сообщила о наличии в крупных легочных артериях барорецепторов, отвечающих за вазоконстрикцию мелких артерий и артериол малого круга кровообращения. Эти данные были подтверждены C.E. Juratsch и соавт. [16] и B.G. Baylen и соавт. [17]. Согласно результатам исследований S.L. Chen и соавт. в 2013 г., денервация легочных артерий, выполненная при помощи эндоваскулярного катетера, снижает уровень легочной гипертензии [18, 19, 20]. Необходимость сопутствующей денервации ганглионарных сплетений легочной артерии показана в работах S. Briongos Figuero и соавт., которые установили, что высокая степень легочной гипертензии до операции коррелирует со стойкой легочной гипертензией после хирургической коррекции патологии митрального клапана (отношение шансов 1,761; p=0,03) [21].

Группа отечественных авторов под руководством А.В. Богачева–Прокофьева (Новосибирск) впервые инициировали исследование эпикардиальной абляции ганглионарных сплетений легочной артерии при помощи монополярного электрода-ручки у пациентов с патологией митрального клапана и высокой легочной гипертензией [22]. Тем не менее, необходимы дальнейшее исследование эффективности радиочастотной денервации ствола и устьев легочной артерии (Pulmonary Artery Denervation – PADN) при высокой легочной гипертензии и разработка новых методов хирургического лечения этой категории больных.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность денервации ствола и устьев легочной артерии у пациентов с патологией митрального клапана на фоне высокой степени легочной гипертензии.

Материал и методы

Проведен анализ хирургического лечения 45 пациентов с пороком митрального клапана, сопутствующей фибрилляцией предсердий (длительно персистирующая форма) и легочной гипертензией высокой степени (более 40 мм рт. ст.). Всем пациентам выполнена коррекция митрального порока посредством протезирования митрального клапана механическим протезом и в связи с отягощенным аритмическим анамнезом также проведена радиочастотная аблация предсердий по схеме Maze IV.

Группа исследования представлена четырнадцатью пациентами (10 больных с выраженным митральным стенозом и 4 – с митральной недостаточностью 4-й степени), которым дополнительно выполнена процедура денервации ствола и устьев легочной артерии. Пациенты были проинформированы о предстоящем объеме хирургического вмешательства, подписали информированное согласие на операцию с дополнительной процедурой аблации легочного ствола и легочных артерий согласно принципам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP), изложенным в Хельсинской декларации [23].

Контрольную группу составили пациенты (n=31) с патологией митрального клапана (выраженный митральный стеноз – 26 пациентов, митральная недостаточность 3–4-й степени – 5) и наличием длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий.

Пациенты основной (n=14) и контрольной (n=31) групп были сопоставимы по клинико-демографическим показателям (таблица 1).

Радиочастотная аблация ствола и устьев легочных артерий выполнялась циркулярно, по всей окружности, под контролем трансмуральности. На параллельном ИК проводилось выделение бифуркации легочного ствола и устьев легочных артерий, циркулярная аблация легочного ствола выполнялась при помощи биполярного аблатора Atri Cure посредством нанесения двух линий по три аппликации под контролем трансмуральности (рис. 1). Затем аналогичным образом проводилась аблация устьев правой и левой легочных артерий (рис. 2, 3). Конечный вид радиочастотной аблации представляет собой шесть аблационных линий, по две на стволе и устьях правой и левой легочных артерий (рис. 4). В дальнейшем проводили антеградную кардиоплегию в корень аорты раствором Кустодиола и выполняли основной этап операции. Время пережатия аорты составило 76±4,8 минуты, время искусственного кровообращения – 97±10,3 минуты, время процедуры аблации – 7,3±3,3 минуты.

Время нахождения пациентов в отделении реанимации составило 2,2±1,5 дня. Ведение пациентов исследуемой группы не отличалось от больных контрольной группы. Степень легочной гипертензии определялась по результатам трансторакальной эхокардиографии, выполненной через 1, 3 и 7 дней, а также через 1, 2, 4 месяца после операции.

Статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере в программах Statistica 6.0, Excel. В ходе работе в программе Statistica использованы рекомендации научного директора StatSoft Russia В.П. Боровикова [24]. Результаты выражали в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки (M±SE) для непрерывных. Статистическую значимость различий количественных параметров в двух группах определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различий распределения частот между группами вычисляли по критерию хи-квадрат (χ^2). Вероятность ошибки указывали как p и считали приемлемой при p<0,05.

Результаты исследования

Летальных исходов, а также специфических осложнений, связанных с процедурой радиочастотной аблации, не было. У всех прооперированных пациентов обеих групп наблюдалась положительная динамика эхокардиографических показателей (таблица 2).

В ходе работы выявлено, что денервация ствола и устьев легочной артерии способствовала значимому снижению уровня легочной гипертензии по абсолютным значениям по сравнению с контрольной группой. Дополнительно был проведен анализ достижения целевых значений легочной гипертензии (менее 25 мм рт. ст.) в исследуемых группах (рис. 6). Через сутки после хирургического лечения этого показателя достигли 87% пациентов основной группы против 25% больных из группы контроля (межгрупповые различия были статистически значимы, p=0,001). Лучшая динамика легочной гипертензии у пациентов, которым была выполнена процедура радиочастотной аблации, обусловлена блокадой симпатических норадренергических сплетений, расположенных в легочном стволе и устьях легочных артерий, уменьшением спазма гипертрофированного мышечного слоя

артериол и, как следствие, вазодилатацией в послеоперационном периоде.

Также анализ размеров левого предсердия у исследуемых пациентов наглядно демонстрирует лучшее ремоделирование в группе исследования (рис. 7), что опосредованно более низким легочным давлением в группе исследования.

После радиочастотной аблации по схеме Maze IV сохранность синусового ритма у пациентов исследуемой группы наблюдалась все время наблюдения (до 6 месяцев), стойкий рецидив фибрилляции предсердий зарегистрирован в 1 (7,14%) случае. В контрольной группе рецидив фибрилляции предсердий с неэффективной кардиоверсией наблюдался у 9 (29%) пациентов.

В ходе проведенной работы в исследуемой группе, по сравнению с контрольной, нами отмечено меньшее количество послеоперационных осложнений в виде гидроторакса, требующего плевральной пункции (в исследуемой

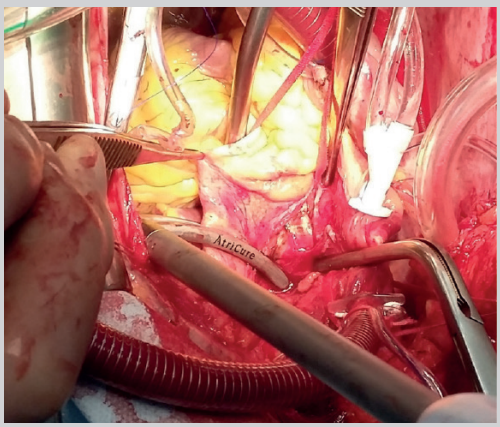


РИС. 1.
Аблация ствола легочного ствола.

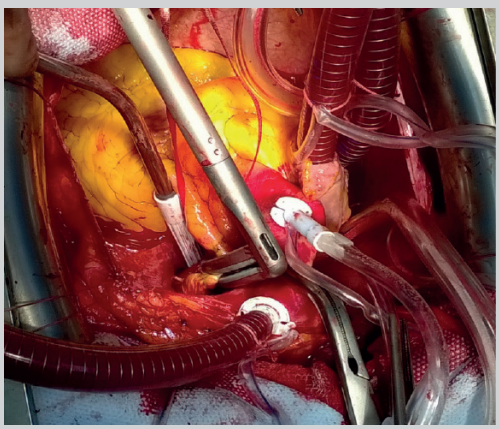


РИС. 2.
Аблация устья левой легочной артерии.

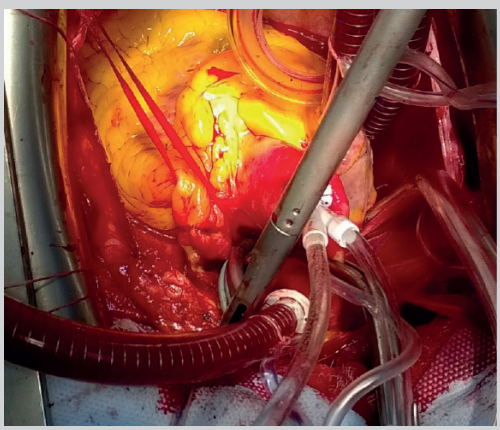


РИС. 3.
Аблация устья правой легочной артерии.

ТАБЛИЦА 1.
Клинико-демографическая характеристика пациентов до операции (n=45)

Показатель	Основная группа (n=14)	Контроль (n=31)	Значение p (критерий χ^2)
Возраст	51,6±7,2	52,8±10,4	0,194*
Пол			
мужской	8	13	0,342
женский	6	18	
Порок митрального клапана			
митральный стеноз	10	22	0,852
митральная недостаточность	4	9	
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA			
II	0	1	0,624
III	12	29	
IV	2	1	
Форма фибрилляции предсердий			
пароксизмальная	1	4	0,837
персистирующая	13	27	
сопутствующая значимая трикуспидальная недостаточность	5	9	0,527
средняя степень легочной гипертензии	58,63±7,2	54,2±1,34	0,853*
Этиология митральной недостаточности			
дисплазия соединительной ткани сердца	4	8	0,821
хроническая ревматическая болезнь сердца	8	22	

***Примечания:** * различия оценены по критерию Манна–Уитни.*

ТАБЛИЦА 2.
Эхокардиографические показатели, исходные данные и через два месяца после хирургического лечения

Показатель	Основная группа (n=14)	Контроль (n=31)	Значение p (критерий Манна–Уитни)*
КДР ЛЖ (см), исходные значения	5,65±0,12	5,78±0,09	0,854
КДР ЛЖ (см), через 6 месяцев	4,68±0,11	4,56±0,05	0,456
КСР ЛЖ (см), исходные значения	3,94±0,05	4,07±0,08	0,753
КСР ЛЖ (см), через 6 месяцев	3,14±0,04	2,93±0,04	0,144
КСР ЛП (см), исходные значения	5, 8±0,43	5,5±0,6	0,746
КСР ЛП (см), через 6 месяцев	4,5±0,7	4,9±0,4	0,043
ФИ %, исходные значения	57,64±0,91	55,33±1,21	0,264
ФИ %, через 6 месяцев	59,98±0,76	65,46±0,63	0,083
ЛГ мм.рт.ст., исходные значения	56,3±5,4	54,2±1,34	0,7131
ЛГ мм.рт.ст., через 6 месяцев	24,0±0,41	29,17±0,35	0,034

***Примечания:** * статистически значимое снижение от исходного уровня (p<0,05). Данные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка (M±SE).*

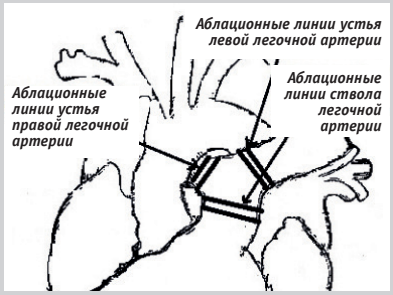


РИС. 4.
Схема нанесения аблационных линий на стволе и устьях легочных артерий.

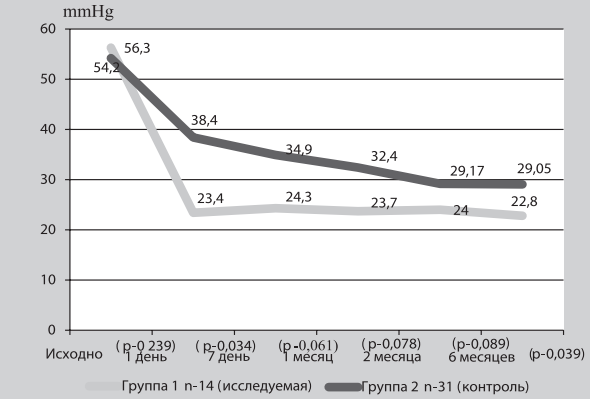


РИС. 5.
Динамика легочной гипертензии в исследуемых группах; межгрупповые различия оценены по критерию Манна–Уитни.

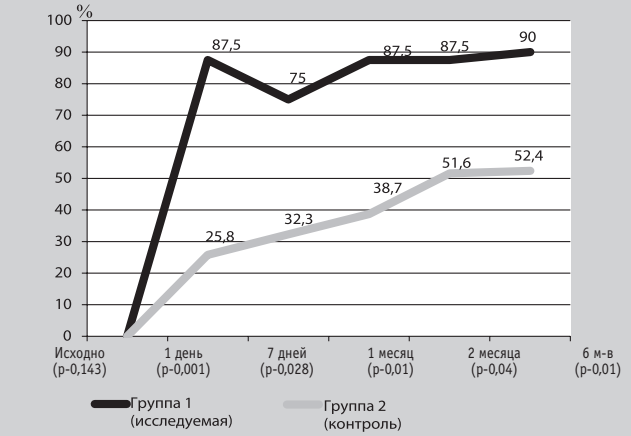


РИС. 6.
Динамика достижения целевых значений легочной гипертензии; межгрупповые различия оценены по критерию хи-квадрат.

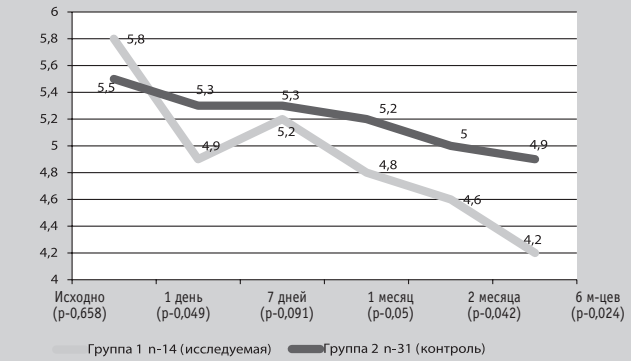


РИС. 7.
Динамика КСР левого предсердия в исследуемых группах; межгрупповые различия оценены по критерию Манна–Уитни.

группе – 1 пациент (7,14%), в контрольной – 8 пациентов (25,8%), что обусловлено значительным снижением легочной гипертензии.

Обсуждение и заключение

В ходе исследования впервые проведен анализ эффективности циркулярной процедуры радиочастотной абляции ствола и устьев легочной артерии под контролем трансмуральности по сравнению с контрольной группой, где проводилась идентичная коррекция клапанной патологии и нарушений ритма, но без денервации легочного ствола и устьев легочных артерий. Несмотря на малую выборку и небольшой срок наблюдения, можно говорить о получении достоверно лучших результатов коррекции вторичной легочной гипертензии в группе исследования. Положительная динамика легочной гипертензии объясняется не только снижением давления в левом предсердии за счет коррекции порока митрального клапана, но и непосредственной аблацией легочных ганглионарных сплетений, которая способствует дилатации мелких артерий и артериол малого круга кровообращения. Также выявлено лучшее ремоделирование левого предсердия в исследуемой группе, что объяснимо уменьшением сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения. Денервация ствола и устьев легочных артерий проводится на работающем сердце, до остановки сердца, и не влияет на время пережатия аорты, а техническое выполнение не представляет больших трудностей. К тому же среднее время выполнения вмешательства в среднем составляет 7,5 минут.

Нами показана практическая значимость и безопасность предложенной методики. Посредством нанесения циркулярных аблационных линий под контролем трансмуральности она позволяет с высокой вероятностью добиться блокады симпатических нервных импульсов. При сопутствующем выполнении радиочастотной абляции по схеме Maze IV у пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости в использовании дополнительного оборудования (в обоих случаях используется биполярный аблатор-деструктор Atri Cure), а время искусственного кровообращения при дополнительном проведении процедуры удлиняется в среднем на 10–15 минут.

Выводы

Циркулярная процедура денервации ствола и устьев легочных артерий с использованием радиочастотного биполярного аблатора под контролем трансмуральности является достоверно эффективным и безопасным методом коррекции высокой вторичной легочной гипертензии и способствует лучшему ремоделированию полости левого предсердия в послеоперационном периоде.

Необходимо продолжить дальнейшее исследование предложенного хирургического метода лечения вторичной легочной гипертензии с вовлечением большего количества пациентов и оценкой отдаленных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ghio S. Pulmonary hypertension in advanced heart failure. Herz. 2005. № 30. P. 311-317.

2. Железнев С.И., Демидов Д.П., Афанасьев А.В. и др. Радиочастотная денервация легочной артерии при хирургической коррекции диспластических

пороков митрального клапана с высокой легочной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2016. № 11 (139). P. 70-72. http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-70-72.

Zheleznev S.I., Demidov D.P., Afanasev A.V. i dr., Radiochastotnaya denervatsiya legochnoy arterii pri khirurgicheskoy korrektsii displasticheskikh porokov mitralnogo klapana s vysokoy legochnoy gipertenziey. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2016. № 11 (139). P. 70-72. http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-70-72.

3. Трофимов Н.А., Медведев А.П., Бабокин В.Е. и др., Эффективность оперативного лечения митральной недостаточности с фибрилляцией предсердий неишемической этиологии. Медицинский альманах. 2014. № 5 (35). С. 165-169.

Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E. i dr., Effektivnost operativnogo lecheniya mitralnoy nedostatochnosti s fibrillyatsiey predserdiy neishemicheskoy etiologii. Meditsinskiy almanakh. 2014. № 5 (35). S. 165-169.

4. Трофимов Н.А., Медведев А.П., Бабокин В.Е. и др., Хирургическое лечение сложных нарушений ритма у пациентов с митральной недостаточностью неишемической этиологии. Альманах Клинической Медицины. 2015. № 38. С. 64-72.

Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E. i dr., Khirurgicheskoe lechenie slozhnykh narusheniy ritma u patsientov s mitralnoy nedostatochnostyu neishemicheskoy etiologii. Almanakh Klinicheskoy Meditsiny. 2015. № 38. S. 64-72.

5. Астапов Д.А., Караськов А.М., Семенова Е.И., Демидов Д.П. Протезирование митрального клапана биологическими протезами: непосредственные и отдаленные результаты. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013 № 9. С. 18-23.

Astapov D.A., Karaskov A.M., Semenova E.I., Demidov D.P. Protezirovanie mitralnogo klapana biologicheskimi protezami: neposredstvennye i otdalennye rezultaty. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2013. № 9. S.18-23.

6. Трофимов Н.А., Медведев А.П., Бабокин В.Е. и др., Улучшение результатов хирургической коррекции сложных нарушений ритма и профилактика их рецидива у кардиохирургических пациентов. Альманах Клинической Медицины. 2015. № 38. С. 74-80.

Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E. i dr., Uluchshenie rezultatov khirurgicheskoy korrektsii slozhnykh narusheniy ritma i profilaktika ikh retsidiva u kardiokhirurgicheskikh patsientov. Almanakh Klinicheskoy Meditsiny. 2015. № 38. S. 74-80.

7. Трофимов Н.А., Медведев А.П., Мизурова Т.Н. и др., Предикторы возникновения и рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с митральной недостаточностью неишемической этиологии. Медицинский альманах. 2016. №4 (44). С. 68-73.

Trofimov N.A., Medvedev A.P., Mizurova T.N. i dr., Prediktory vozniknoveniya i retsidiva fibrillyatsii predserdiy u patsientov s mitralnoy nedostatochnostyu neishemicheskoy etiologii. Meditsinskiy almanakh. 2016. № 4 (44). S. 68-73.

8. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et all. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg. 2012. № 42 (4). P. 1-44. doi: 10.1093/ejcts/ezs455.

9. Babokin V., Shipulin V., Batalov R., Popov S. Surgical ventricular reconstruction with endocardectomy along radiofrequency ablation-induced markings. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013. № 146 (5). P. 1133-1138.

10. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013. № 62. P. 34-41.

11. Guazzi M., Vitelli A., Labate V., Arena R. Treatment for pulmonary hypertension of left heart disease. Curr Treat Options Cardiovasc. 2012. № 14. P. 319-327.

12. Rubin L.J. Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1997. № 336 (2). P. 111-117. doi: 10.1056/NEJM199701093360207.

13. Galie N., Manes A., Negro L., Palazzini M., Bacchi-Reggiani M.L., Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2009. № 30 (4). P. 394-403. doi: 10.1093/eurheartj/ehp022.

14. Hoeper M.M., Barbera J.A., Channick R.N. et all. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009. № 54 (1 Suppl). P. 85-96. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.008.

15. Osorio J., Russek M. Reflex changes on the pulmonary and systemic pressures elicited by stimulation of baroreceptors in the pulmonary artery. Circ Res. 1962. № 10. P. 664-667. doi: https://doi.org/10.1161/01.RES.10.4.664.

16. Cech S. Adrenergic innervation of blood vessels in the lung of some mammals. Acta Anat (Basel). 1969. № 74 (2). P. 169-182.

17. Juratsch C.E., Jengo J.A., Castagna J., Laks M.M. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. Chest. 1980. № 77 (4). P. 525-530. doi: http://dx.doi.org/10.1378/chest.77.4.525.

18. Baylen B.G., Emmanouilides G.C., Juratsch C.E., Yoshida Y., French W.J., Criley J.M. Main pulmonary artery distention: a potential mechanism for acute pulmonary hypertension in the human newborn infant. J Pediatr. 1980. № 96 (3 Pt 2). P. 540-544.

19. Chen S.L., Zhang Y.J., Zhou L., Xie D.J., Zhang F.F., Jia H.B., Wong S.S., Kwan T.W. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. EuroIntervention. 2013. № 9 (2). P. 269-276. doi: 10.4244/EIJV9I2A43.

20. Chen S.L., Zhang F.F., Xu J., Xie D.J., Zhou L., Nguyen T., Stone G.W. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). J Am Coll Cardiol. 2013. № 62 (12). P. 1092-1100. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.075.

21. Song X., Zhang C., Chen X., Chen Y., Shi Q. et al. An excellent result of surgical treatment in patients with severe pulmonary arterial hypertension following mitral valve disease. J Cardiothorac Surg. 2015. № 10. P. 70. doi: 10.1186/s13019-015-0274-1.

22. Briongos Figuero S., Moya Mur J.L., Garcia-Lledo A., Centella T., Salido L. et al. Predictors of persistent pulmonary hypertension after mitral valve replacement. Heart Vessels. 2016. № 31 (7). P. 1091-1099. doi: 10.1007/s00380-015-0700-2.

23. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Афанасьев А.В. и др. Аблация ганглионарных сплетений легочной артерии при хирургическом лечении пороков митрального клапана у пациентов с высокой легочной гипертензией. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. № 19 (4). С. 19-25. doi: http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-4-19-25.

Bogachev-Prokofev A.V., Zheleznev S.I., Afanasev A.V. i dr. Ablatsiya ganglionarnykh spleteniy legochnoy arterii pri khirurgicheskom lechenii porokov mitralnogo klapana u patsientov s vysokoy legochnoy gipertenziey. Patologiya krovoobrascheniya i kardiokhirurgiya. 2015. № 19 (4). S. 19–25. doi: http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-4-19-25.

24. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP) ГОСТ Р52379-2005; http://webmed.irkutsk.ru/doc/order/gcp.pdf

Natsionalnyy standart Rossiyskoy Federatsii. Nadlezhaschaya klinicheskaya praktika GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP) GOST R52379-2005; http://webmed.irkutsk.ru/doc/order/gcp.pdf

25. Боровиков В.П. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов. 2-е изд. (+CD). Питер. 2003. 688 с.

Borovikov V.P. Iskusstvo analiza dannykh na kompyutere: dlya professionalov. 2-e izd. (+CD). Piter. 2003. 688 s.

УДК: 616.132-007.2-089-036 Код специальности ВАК: 14.01.26

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ

И.А. Сойнов, Ю.Ю. Кулябин, А.Ю. Омельченко, Н.Р. Ничай, А.В. Войтов, А.В. Горбатых, А.В. Зубрицкий, Ю.Н. Горбатых,
ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина», г. Новосибирск

Сойнов Илья Александрович *– e-mail: i_soynov@mail.ru*

Дата поступления
20.03.2017

На базе СФБИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина выполнено проспективное, рандомизированное исследование 54 пациентов после радикальной коррекции коарктации аорты. Реконструкция дуги выполнялась двумя методами: с использованием модифицированной реверсивной пластики лоскутом левой подключичной артерии (27 пациентов), I группа, и с помощью «extended» анастомоза (27 пациентов), II группа. Послеоперационный период наблюдения составил 25 (21; 30) месяцев. Осложнения в отдаленном периоде имелись у 15 пациентах (27,7%). В статье анализируется качество жизни детей от 2 до 4 лет с помощью опросника Pediatric Quality of Life Inventory™ 3.0 Cardiac Module. Сделан вывод, что несмотря на разнообразие осложнений в отдаленном послеоперационном периоде качество жизни детей не страдало и находилось на высоком уровне в обеих группах.

Ключевые слова: коарктация аорты, гипоплазия дуги аорты, врожденные пороки сердца, качество жизни.

The prospective randomized study included 54 patients underwent repair of coarctation of the aorta. Patients were divided into 2 groups: reverse subclavian flap aortoplasty (1 group), and extended end-to-end anastomosis (2 group). Postoperative follow-up was 25 (21; 30) months. Complications in the long term were present in 15 patients (27,7%). We have assessed quality of life in children from 2 to 4 years old using Pediatric Quality of Life Inventory™ 3.0 Cardiac Module. We found that despite of variety of non life-threathening complication in late postoperative period the quality of life was high in both groups.

Key words: Coarctation of aorta, hypoplasia of the aortic arch, congenital heart disease, quality of life.

Введение

В последние два десятилетия отмечается прогрессивное снижение смертности новорожденных с коарктацией аорты [1]. Хирургические успехи позволили увеличить продолжительность жизни этих пациентов с обструктивной патологией дуги [1, 2]. Одним из развивающихся и перспективных инструментов оценки состояния здоровья детей стало изучение качества их жизни [3]. Качество жизни – интегральная характеристика физиологического, психологического и социального функционирования здорового и больного человека, основанная на его субъективном восприятии. Данные о качестве жизни детей и подростков после коррекции коарктации аорты до настоящего времени являются достаточно противоречивыми [1, 4–7]. По мнению одних авторов, качество жизни этой категории пациентов приближается к таковому у здоровых [1, 8, 9]. В других исследованиях, напротив, обнаружено его снижение [6, 10–13], продолжается дискуссия о роли в этом различных факторов: тяжести порока [14], видов хирургического лечения [8, 9], длительности оперативного лечения [12], количества перенесенных операций [9], социальных [15] и психологических [6, 13] факторов. Выявление показателей, играющих в снижении качества жизни наиболее значимую роль, будет способствовать обоснованному проведению мероприятий, направленных на нормализацию жизни пациентов после хирургического лечения коарктации аорты.

Цель исследования: оценить качество жизни у пациентов после коррекции коарктации аорты и гипоплазии дуги аорты двумя методами: модифицированной реверсивной пластикой левой подключичной артерией и «extended» анастомоз.

Материал и методы

В представленном проспективном рандомизированном исследовании выполнена оценка результатов хирургического лечения 54 пациентов первого года жизни с коарктацией и гипоплазией дистальной части дуги аорты, которые перенесли оперативное лечение в клинике «СФБИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» за период с 2013 по 2014 год. Реконструкция дуги выполнялась двумя методами: с использованием модифицированной реверсивной пластики лоскутом левой подключичной артерии (27 пациентов), I группа, и с помощью «extended» анастомоза (27 пациентов), II группа.

Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице.

Оценку качества жизни пациентов с коарктацией аорты проводили через 24 месяца после коррекции порока на основании родительских отчетов английской версии опросника Pediatric Quality of Life Inventory™ 3.0 Cardiac Module (PedsQL Cardiac Module), переведенной на русский язык. По данным ряда авторов, в педиатрической практике хорошо зарекомендовала себя модель специализированного опросника PedsQL Cardiac Module, разработанного J.W. Varni для исследования качества жизни у детей с заболеваниями сердца в широком возрастном диапазоне и отношения родителей к состоянию здоровья ребенка [16]. Родительская форма включала отчет за детей

в возрасте 2–4 лет, который не включал детские ответы вследствие возрастного ограничения для самоотчета у детей этой группы. Родительская форма отчета оценивала восприятие родителями качества жизни их ребенка. Опросник состоял из 27 многоаспектных пунктов и включал в себя 6 шкал: 1) Сердечные проблемы и симптомы (7 пунктов), 2) Лечение II (5 пунктов), 3) Восприятие физической внешности (3 пункта), 4) Тревога по поводу лечения (4 пункта), 5) Когнитивные проблемы (5 пунктов), 6) Коммуникабельность (3 пункта). В опроснике шла оценка, на сколько каждый вопрос был проблемным для пациента в течение прошедшего месяца. При ответах родителей использовалась 5-балльная шкала оценки (0 – никогда не является проблемой, 1 – почти никогда не является проблемой, 2 – иногда является проблемой, 3 – это часто проблема; 4 – почти всегда проблема). Пункты последовательно преобразовывались в шкалу со значениями от 0 до 100, где 0 – 100, 1 – 75, 2 – 50, 3 – 25, 4 – 0. Более высокая оценка указывала на меньшее количество симптомов или проблем. Следовательно, чем выше балл, тем лучше качество жизни. Индивидуальная шкала оценки рассчитывалась как сумма значений, деленная на количество пунктов с ответом.

Статистический анализ данных хирургического лечения проводился с помощью программы Stata 13 (StataCorp LP). Количественные переменные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентили), если не указаны другие. Качественные переменные представлены в виде чисел (%). Использовались тесты Манна–Уитни, критерии χ^2 или Фишера для межгрупповых сравнений. Уровень значимости для всех использующихся методов установлен как $p<0,05$.

Результаты исследования

Послеоперационный период наблюдения составил 25 (21; 30) месяцев. Осложнения в отдаленном периоде имелись у 15 пациентов (27,7%). Возникновение аневризм аорты было зафиксировано в двух случаях (3,7%). Все случаи приходились на группу пациентов с реверсивной пластикой. При анализе аневризм аорты не выявлено достоверной разницы между группами (p=0,15).

Рекоарктация аорты в отдаленном периоде наблюдалась у 3 (5,5%) пациентов. Среди пациентов после модифицированной реверсивной пластики рекоарктация наблюдалась у одного (3,7%) пациента, в группе «extended» анастомоза – у 2 (7,4%) пациентов (p=0,5).

Самым частым осложнением отдаленного периода явилась артериальная гипертензия, которая имелась у 19,2% пациентов. В группе модифицированной реверсивной пластики артериальную гипертензию имели 2 (7,4%) пациента, в группе «extended» анастомоза 8 (29,6%) пациентов (p=0,03). Артериальная гипертензия, требующая приема лекарственных препаратов, выявлена у 4 (14,8%) пациентов в группе «extended» анастомоза, в то время как в группе модифицированной реверсивной пластики такие пациенты отсутствовали (p=0,02). Остальные пациенты имели скрытую артериальную гипертензию: в группе модифицированной реверсивной пластики – 2 (7,4%) пациента, в группе «extended» анастомоза – 4 (14,8%) пациента (p=0,2).

Оценку качества жизни пациентов проводили через 24 месяца после коррекции порока с помощью родительского опросника для детей 2–4 лет Pediatric. В ходе анализа опроса родителей выявлено незначительное снижение оценок качества жизни по большинству шкал опросника, что свидетельствовало об исходно хорошем уровне качества жизни детей (рис.).

Сердечные проблемы не отличались между группами: в I группе 91,2 (86,7; 97,4), во II группе 90,1 (83,1; 97,4) (p=0,56). Компонент «Лечение» имел статистический прирост, но также не отличался между группами (в I группе 99 (98; 100), во II группе 96,8 (93; 99,9) (p=0,06)). Восприятие физической внешности в I группе составило 94,8 (90,1; 98,8), во II группе – 94,8 (89,2; 99,2) (p=0,99). Достоверно между группами отличалось лишь обеспокоенность по поводу лечения (в I группе 98,5 (97; 100), во II группе 93,2 (86,4; 99,4) (p=0,0004)). Показатель «Когнитивные проблемы» не отличался между группами (в I группе 92,9 (85,7; 98,9), во II группе 92,2 (85,2; 99) (p=0,74)). Коммуникабельность в I группе составила 83,6 (76,2; 92,1), во II группе – 86,5 (74,1; 95,4) (p=0,33).

РИС.
Распределение оценки качества жизни в обоих группах.

ТАБЛИЦА.
Клинико-демографические характеристики. Представлена медиана (25-й; 75-й процентили) или числовой показатель (%)

Характеристики	I группа (n-27)	II группа (n-27)	P
Возраст (дни)	63,61 (9;96)	67,55 (21;94)	0,85
Рост (см)	55,62 (50;58)	56,33 (51;59)	0,91
Вес (кг)	3,95 (3,2;4,2)	4,51 (3,2;5,1)	0,11
Площадь поверхности тела ($м^2$)	0,24 (0,21;0,26)	0,25 (0,21;0,29)	0,35
Половое распределение n (%)	М – 15 (57,7%) Ж – 11 (42,3%)	М – 20 (76,9%) Ж – 6 (23,1%)	0,08
Фиброэластоз эндокарда	4 (14,8%)	7 (25,9%)	0,31

***Примечания: Кг** – килограммы, **$м^2$** – метр квадратный, **см** – сантиметры.*

Дискуссия

Коарктация аорты является одной из наиболее распространенных патологий у детей, приводящая к заболеваемости и инвалидности [4, 7]. Наиболее частыми причинами снижения качества жизни многие авторы в отдаленном периоде называют рекоарктацию аорты, артериальную гипертензию, аневризмы аорты и церебральных сосудов, раннюю ишемическую болезнь сердца, ишемический или геморрагический инсульт [1, 2, 4, 5, 7]. Большинство авторов отмечают хорошее качество жизни у пациентов, прооперированных по поводу коарктации аорты, сопоставимое с показателями здоровых респондентов [8, 9]. В то же время в ряде работ отмечаются такие проблемы, как ограничение физического функционирования [17, 18], ограничения в эмоциональной [15] и умственной сфере [6]. Однако, большинство этих ограничений описаны у пациентов, операция которым выполнялась в условиях искусственного кровообращения с циркуляторным арестом или антеградной селективной перфузией головного мозга [6, 17, 18].

Шкала качества жизни более 80% по данным многих авторов является оптимальной и сопоставима с качеством жизни здоровых детей [10, 11]. В нашем исследовании все дети имели отличное качество жизни, которое соответствует здоровым детям, несмотря на разнообразные осложнения в отдаленном периоде. Возможно, это связано с оптимальной медикаментозной терапией, которую дети получают при постановке диагноза «артериальная гипертензия» и ранней хирургической коррекции аневризм аорты, а также рекоарктации. Немаловажным фактором хорошего качества жизни являлось и отсутствие операций в условиях циркуляторного ареста или селективной перфузии головного мозга, которое очень часто приводит к неврологическим изменениям и почечной дисфункции [17, 18]. Такие осложнения, несомненно, влияют на качество жизни детей.

Единственным отличием между группами был пункт «обеспокоенность по поводу лечения», где основным критерием являлся психоэмоциональный фон ребенка перед посещением врача. Мы считаем, что эта разница связана с боязнью «белых халатов», так как дети из группы «extended» анастомоза имели большее количество осложнений по сравнению с группой модифицированной реверсивной пластики, что требовало дополнительного наблюдения пациентов и более частого посещения врачей.

Ограничение исследования

Наше проспективное рандомизированное исследование выполнено на базе одного центра. Мы осознаем, что период наблюдения, сроком в 24 месяца, небольшой, поэтому не хватает контрольных точек в 5 и 8 лет для анкетного опроса не только родителей, но и детей.

Заключение

Несмотря на разнообразие осложнений в отдаленном послеоперационном периоде, качество жизни детей не страдало и находилось на высоком уровне в обеих группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сойнов И.А., Синельников Ю.С., Корнилов И.А. и др. Хирургическая коррекция коарктации аорты с гипоплазией дистальной дуги у пациентов раннего возраста. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016. № 2. С. 66-73.

Soynov I.A., Sinelnikov Y.S., Kornilov I.A., i dr. Khirurgicheskaya korrektsiya koarktatsii aorty s gipoplaziyey distalnoy dugi u patsiyentov rannego vozrasta. Patologiya krovoobrascheniya i kardiohirurgiya. 2016. № 2. S. 66-73.

2. Горбатых Ю.Н., Синельников Ю.С., Сойнов И.А. и др. Хирургическая коррекция аномалий дуги аорты у младенцев в условиях искусственного кровообращения. Хирургия. 2015. № 8. С. 18-21.

Gorbatykh Y.N., Sinelnikov Y.S., Soynov I.A., i dr. Khirurgicheskaya korrektsiya anomaliy dugi aorty u mladentsev v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya. Khirurgiia. 2015. № 8. S.18-21.

3. Нечкина И.В., Ковалев И.А., Варваренко В.И. и др. Качество жизни у детей после эндоваскулярной и хирургической коррекции дефекта межпредсердной перегородки и дефекта межжелудочковой перегородки. Мать и дитя в Кузбассе. 2013. № 3. С. 11-17.

Nechkina I.V.. Kovalev I.A.. Varvarenko V.I. i dr. Kachestvo zhizni u detey posle endovaskulyarnoy i khirurgicheskoy korrektsii defekta mezhpredserdnoy peregorodki i defekta mezhzheludochkovoy peregorodki. Mat i ditya v Kuzbasse. 2013. № 3. S. 11-17.

4. Сойнов И.А., Синельников Ю.С., Горбатых А.В. и др. Артериальная гипертензия у пациентов после коррекции коарктации и гипоплазии дуги аорты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. № 2. С. 102-113.

Soynov I.A., Sinelnikov Y.S., Gorbatykh A.V. i dr. Arterialnaya gipertenziya u patsiyentov posle korrektsii koarktatsii i gipoplazii dugi aorty. Patologiya krovoobrascheniya i kardiohirurgiya. 2015. № 2. S. 102-113.

5. Сойнов И.А., Синельников Ю.С., Ничай Н.Р. и др. Жесткость и эластичность восходящей и нисходящей аорты после хирургической коррекции коарктации аорты. Сибирский научный медицинский журнал. 2016. Т. 36. № 6. С. 53-59.

Soynov I.A., Sinelnikov Y.S., Nichay N.R. i dr. Zhestkost i elastichnost voskhodyashchey i niskhodyashchey aorty posle khirurgicheskoy korrektsii koarktatsii aorty. Sibirskiy nauchnyiy meditsinskiy zhurnal. 2016. T. 36. № 6. S. 53-59.

6. Algra S.O., Jansen N.J.G., van der Tweel I. et al. Neurological injury after neonatal cardiac surgery a randomized, controlled trial of 2 perfusion techniques. Circulation. 2014. № 129 (2). P. 224-233.

7. Toro-Salazar O.H., Steinberger J., Thomas W., Rocchini A.P., Carpenter B., Moller J.H. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. Am J Cardiol. 2002. № 89 (5). P. 541-547.

8. Uzark K., Jones K. et al. Quality of life in children with heart disease as perceived by children and parents. Pediatrics. 2008. № 121 (5). P. 1060-1067.

9. Uzark K., Jones K. et al. The Pediatric Quality of Life Inventory in children with heart disease. Progress in Pediatric Cardiology. 2003. № 18. P. 141-148.

10. Berkes A., Kiss M. et al. Hungarian validation of the cardiac module of the Pediatric Quality of Life Inventory. Orv. Hetil. 2008. № 149 (48). P. 2261-2268.

11. Kamphuis M., Zwinderman K.H., Vogels T.et al. A cardiac-specific health-related quality of life module for young adults with congenital heart disease: development and validation. Qual. Life Res. 2004. № 13. P. 735-745.

12. Latal B., Helfricht S. et al. Psychological adjustment and quality of life in children and adolescents following open¬heart surgery for congenital heart disease: a systematic review. BMC Pediatr. 2009. № 22 (9). P. 1-6.

13. Latal B., Helfricht S. et al. Psychological adjustment and quality of life in children and adolescents following open¬heart surgery for congenital heart disease: a systematic review. BMC Pediatr. 2009. № 22 (9). P. 1-6.

14. Loup O., von Weissenfluh C., Gahl B., et al. Quality of life of grown-up congenital heart disease patients after congenital cardiac surgery. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2009. № 36 (1). P. 105-111.

15. Silva A.M., Vaz C. et al. Quality of life of patients with congenital heart diseases. Cardiol. Young. 2011. № 21 (6). P. 670-676.

16. Varni J.W., Burwinkle T.M. The PedsQL™ Disease and Condition Specific Modules: An Update and Status Report. QoL. Newsletter. 2004. № 33. P. 3-5.

17. Корнилов И.А., Синельников Ю.С., Сойнов И.А. и др. Оценка риска почечных и неврологических осложнений у новорожденных детей после реконструкции аорты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. № 1. С. 84-89.

Kornilov I.A., Sinelnikov Y.S., Soynov I.A. i dr. Otsenka riska pochechnykh i nevrologicheskikh oslozhneniy u novorozhdennykh detey posle rekonstruktsii aorty. Patologiya krovoobrascheniya i kardiohirurgiya. 2015. № 1. S. 84-89.

18. Синельников Ю.С., Корнилов И.А., Сойнов И.А. и др. Защита головного мозга при реконструкции дуги аорты у новорожденных. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013. № 3. С. 4-7.

Sinelnikov Yu.S., Kornilov I.A., Soynov I.A. i dr. Zashchita golovnogo mozga pri rekonstruktsii dugi aorty u novorozhdennykh. Patologiya krovoobrascheniya i kardiohirurgiya. 2013. № 3. S. 4-7.

УДК: 616.131-008.331.1-06:616.131.3-089.81
Код специальности ВАК: 14.01.26

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА У ПАЦИЕНТА С ВЫСОКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.Я. Косоногов, А.В. Никольский, К.А. Косоногов, М.В. Майорова, Е.М. Кацубо, В.И. Поздышев, С.М. Демченков, Н.Ю. Лобанова, Н.В. Квачадзе,
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», г. Н. Новгород

Косоногов Алексей Яковлевич *– e-mail: alexcs61@mail.ru*

Дата поступления
16.06.2017

Представлен клинический пример эффективной денервации легочного ствола методом эндоваскулярной радиочастотной аблации (РЧА). Пациент мужчина 52 лет с высокой вторичной легочной гипертензией на фоне длительно персистирующей фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по шкале ШОКС (11 баллов). Пациент в анамнезе перенес аортокоронарное, маммарокоронарное шунтирование в 2006 году, стентирование передней нисходящей артерии в 2015 году и имплантацию бивентрикулярного кардиовертера дефибриллятора в 2014 году. В настоящее время была выполнена РЧА пучка Гиса и циркулярная денервация легочного ствола. В послеоперационном периоде, через 3 месяца, наблюдалось значительное снижение систолического давления в легочной артерии на 32% от исходных значений и уменьшение полости левого желудочка. Наблюдалось снижение степени тяжести хронической сердечной недостаточности (по шкале ШОКС), до операции пациент набирал 11 баллов (IV функциональный класс), в послеоперационном периоде – 7 баллов (III функциональный класс). Методика эндоваскулярной РЧА ствола легочной артерии легко воспроизводима, незначительно удлиняет время операции и малотравматична.

Ключевые слова: денервация легочной артерии, легочный ствол, легочная гипертензия, радиочастотная аблация устья легочного ствола, хроническая сердечная недостаточность.

The clinical example of effective denervation of the pulmonary trunk, using endovascular radiofrequency ablation. The patient Sh, male, 52 years with high secondary pulmonary hypertension with the background of persistent atrial fibrillation, chronic heart failure functional class 4 SOCS scale (11 points). Patient underwent coronary artery, bypass grafting mammarocoronary in 2006, stenting peredana descending artery in 2015 and implantation of a biventricular cardioverter defibrillator in 2014.Currently patient underwent radiofrequency ablation of His bundle and circular denervation of the pulmonary trunk. 3 months after procedure there was a significantly reduced systolic blood pressure in the pulmonary artery by 32% from initial values and a decrease in left ventricular volume. Severity of chronic heart failure, (SOCKS scale) decreasedfrom 11 points (4 functional class) to 7 points (3 functional class) after ablation. The technique of endovascular radiofrequency ablation ofpulmonary artery is easily reproducible, insignificantlylengthens the operation time.

Key words: denervation of the pulmonary artery, pulmonary trunk, pulmonary hypertension, radiofrequency ablation of pulmonary trunk, chronic heart failure.

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов. Диагноз ЛГ определяется при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке [1, 2, 3]. Высокая вторичная ЛГ у пациентов с нарушениями ритма является инвалидизирующим заболеванием [2, 4, 5]. На протяжении многих десятилетий в лечении больных ЛГ наблюдался крайне медленный прогресс. Специфическое медикаментозное лечение Силденафилом является дорогостоящим и требует длительного многолетнего приема препарата [4, 3].

Начиная с 2012 года кардиохирургом Шао-Лян-Ченом (Китай, г. Пекин) описан первый опыт денервации легочного ствола методом радиочастотной аблации (РЧА) с целью снижения легочной гипертензии. В послеоперационном периоде в группе пациентов после РЧА легочного ствола наблюдалось стойкое снижение как систолического, так и среднего давления в легочной артерии [6, 7, 8, 9]. Физиология изменений гемодинамики после операции РЧА легочного ствола обусловлена воздействием на барорецепторы и паравазальные вегетативные ганглии, расположенные в области устья и бифуркации легочного ствола. Вегетативная денервация легочной артерии приводит к снижению влияния симпатической активности и, как следствие, снижению давления в легочной артерии и сосудах малого круга кровообращения [10, 11, 12].

В Российской Федерации группа авторов под руководством А.В. Богачева-Прокофьева (Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина) проводит исследование

аблации ганглионарных сплетений легочной артерии у пациентов с патологией митрального клапана и высокой ЛГ [12, 13].

Цель исследования: изучить результаты лечения высокой вторичной легочной гипертензии методом эндоваскулярной циркулярной РЧА легочного ствола.

Материал и методы

Пациент Ш., 52 года. Анамнез ишемической болезни сердца более 15 лет, в 2006 году перенес задне-боковой инфаркт миокарда, в 2006 году выполнено аортокоронарное, маммарокоронарное шунтирование, в 2015 году стентирование передней нисходящей артерии. Длительно персистирующая фибрилляция предсердий тахисистолической формы. Пароксизмальная желудочковая тахикардия. Состояние после имплантации ИКД CRT-DR от 2014 года, хроническая сердечная недостаточность IV КФК (NYHA), IV функциональный класс по шкале ШОКС (11 баллов).

С целью увеличения процента бивентрикулярной стимуляции и купирования тахисистолии пациенту была показана операция РЧА пучка Гиса.

При обследовании по данным ЭхоКГ была выявлена высокая легочная гипертензия, систолическое давление в легочной артерии: 52 мм рт. ст., фракция выброса 39%, КДО левого желудочка – 220 мл, КСО левого желудочка 131 мл, КДР ЛЖ 72 мм, КСР ЛЖ 58 мм, дилатация левого предсердия 57 х 66 мм, передне-задний размер правого желудочка 34 мм, митральная и трикуспидальная регургитация 2-й ст.

Пациент был проинформирован о возможности выполнения циркулярной РЧА легочного ствола и подписывал согласие на проведение данного вмешательства.

Процедура денервации легочного ствола выполнялась эндоваскулярно орошаемым катетером NavistarTermocool. Под контролем навигационной системы Carto в устье легочного ствола создавалось циркулярное трансмуральное повреждение.

Время проведения операции денервации легочного ствола составило 12 минут. Во время вмешательства изменения гемодинамики и болевой синдром не наблюдались.

Результаты исследования

В послеоперационном периоде после РЧА пучка Гиса и денервации легочного ствола осложнений не было, достигнута перманентная бивентрикулярная стимуляция.

ТАБЛИЦА.

Показатели внутрисердечной гемодинамики до операции и через три месяца после аблации пучка Гиса и денервации ствола легочной артерии

Показатели	До операции	Через 3 мес.	% от исходного
СДЛА	52%	35%	– 32,69%
КДО ЛЖ	220 мл	200 мл	– 9,1%
КСО ЛЖ	131 мл	110 мл	– 16,03%
КДР ЛЖ	72 мм	64 мм	– 11,1%
КСР ЛЖ	58 мм	50 мм	+ 13,8%
ПЗР ПЖ	34 мм	34 мм	– 0%
Размеры ЛП	57х66 мм	51х70 мм	– 5,1%
ФВ ЛЖ	39%	43%	+ 10,26%

Контрольный осмотр проведен через 3 мес. Клинически пациент отметил повышение толерантности к физической нагрузке, отсутствие одышки в покое и при минимальной физической активности. В соответствии со шкалой оценки степени тяжести хронической сердечной недостаточности (ШОКС) до операции пациент набирал 11 баллов (IV функциональный класс), в послеоперационном периоде – 7 баллов (III функциональный класс) [10]. По данным ЭхоКГ отмечено снижение легочной гипертензии, увеличение фракции выброса, снижение конечного диастолического и систолического объемов левого желудочка, незначительное снижение объема левого предсердия, сохранение митральной и трикуспидальной регургитации 2-й ст. (таблица).

Обсуждение

Достижение положительных результатов обусловлено сочетанным влиянием увеличения процента бивентрикулярной стимуляции после аблации пучка Гиса до 97% и снижением давления в системе легочной артерии после денервации ствола легочной артерии. Повышение фракции выброса левого желудочка, уменьшение размеров полости левого желудочка и левого предсердия, скорее всего, связаны со 100% бивентрикулярной стимуляцией кардиовертера деффибриллятора. Но на клиническое улучшение, безусловно, влияет снижение давления в системе легочной артерии более чем на 32%.

Выводы

Методика эндоваскулярной РЧА ствола легочной артерии легко воспроизводима, незначительно удлиняет время операции и малотравматична. Увеличение числа пролеченных данной методикой пациентов и наблюдение в отдаленном послеоперационном периоде позволят оценить эффективность и безопасность операции денервации ствола легочной артерии у пациентов с легочной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hurdman J., Condliffe R., Elliot C.A., Davies C., Hill C. et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferralcentre. EurRespir J. 2012. № 39 (4). P. 945-955. doi: 10.1183/09031936.00078411.

2. Rubin L.J. Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1997. № 336 (2). P. 111-117. doi: 10.1056/ NEJM199701093360207.

3. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015. Russ J. Cardiol. 2016. № 5 (133). P. 5-64. http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-5-64.

Rekomendacii ESC/ERS po diagnostike i lecheniyu lyogochnoy gipertenzii 2015. Russ J. Cardiol. 2016. № 5 (133). P. 5-64. http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-5-64.

4. Rosanio S., Pelliccia F., Gaudio C., Greco C., Keylani A.M., Agostino D.C.D. Palmonary Arterial Hypertension in Adults: Novel Drugs and Catheter Ablation Techniques SAhow Promise? Sistematic Review on Pharmacotherape and Intervention Strategies. BioMedReseach International. 2014. P. 17.

5. Трофимов Н.А., Медведев А.П., Драгунов А.Г., Бабокин В.Е., Никольский А.В. и др. Денервация легочного ствола и устьев легочных артерий у пациентов с хирургической коррекцией патологии митрального клапана на фоне высокой легочной гипертензии. Альманах клинической медицины. 2017. Май. № 45 (3). С. 192-199.

Trofimov N.A., Medvedev A.P., Dragunov A.G., Babokin V.E., Nikol'skiy A.V. i dr. Denervacia legochnogo stvola i ustiev legochnich arteriy u pacientov s chirurgishescoy correkctiey patologii mitralnogo clapana na fone visocoy legochnoy gipertenzii. Almanach clinicheskoy medicini. 2017. May. № 45 (3). S. 192-199.

6. Chen S.L., Zhang Y.J., Zhou L., Xie D.J., Zhang F.F., Jia H.B. et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. EuroIntervention. 2013. № 9 (2). P. 269-276. doi: 10.4244/EIJV9I2A43.

7. Chen S.L., Zhang F.F., Xu J., Xie D.J., Zhou L., Nguyen T., Stone G.W. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). J Am CollCardiol. 2013. № 62 (12). P. 1092-1100. doi: 10.1016/j. jacc.2013.05.075.

8. Chen S.L., Zhang H., Xie D.J. et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study. CircCardiovascInterv. 2015. 8 p.: e002837.

9. Humbert M., Lau E.M., Montani D. et al. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2014. № 130. P. 2189-2208.

10. Song X., Zhang C., Chen X., Chen Y., Shi Q., Niu Y., Xiao J., Mu X. An excellent result of surgical treatment in patients with severe pulmonary arterial hypertension following mitral valve disease. J Cardiothorac Surg. 2015. № 10. P. 70. doi: 10.1186/s13019-015-0274-1.

11. Galie N., Manes A., Negro L., Palazzini M., Bacchi-Reggiani M.L., Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension.Eur Heart J. 2009. № 30 (4). P. 394-403. doi: 10.1093/eurheartj/ehp022.

12. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Афанасьев А.В., Фоменко М.С., Демидов Д.П. и др. Аблация ганглионарных сплетений легочной артерии при хирургическом лечении пороков митрального клапана у пациентов с высокой легочной гипертензией. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. № 19 (4). P. 19-25. doi: http://dx.doi.org/10.21688/16813472-2015-4-19-25.

Bogachev-Prokof'ev A.V., Zheleznov S.I., Afanas'ev A.V., Fomenko M.S., Demidov D.P. i dr. Ablacia ganglionarnich spleteniy legochnoy arteriy pry hirurgichescom lechenii porocov mitralnogo clapana u pacientov s visocoy legochnoy gipertensiey. Pathologya crovoobrachenia I cardiochirurgia. 2015. № 19 (4). P. 19-25. doi: http://dx.doi.org/10.21688/16813472-2015-4-19-25.

13. Rothman A.M.K., Arnold N.D., Chang W. et al. 2015 Pulmonary Artery Denervation Reduces Pulmonary Artery Pressure and Induces Histological Changes in an Acute Porcine Model of Pulmonary Hypertension. CIRCULATION-CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS, 8. e002569. ISSN 1941-7640.

УДК: 616.126.52-089.844-06-036

Код специальности ВАК: 14.00.44

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЛОГРАФТОВ ДЛЯ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

С.В. Спиридонов, Н.Н. Шетинко, А.П. Шкет, Т.В. Глыбовская, Ю.П. Островский,
ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Республика Беларусь, г. Минск

Спиридонов Сергей Викторович *– e-mail: spiridonov@telegraf.by*

Дата поступления
28.02.2017

С февраля 2009 года по декабрь 2016 года протезирование аортального клапана с использованием аллографтов было выполнено у 105 пациентов. Показанием к операции явился инфекционный эндокардит в 28,6% случаев, протезный эндокардит в 27,6%, дисфункция протеза в 7,6% и пороки аортального клапана и восходящей аорты различной этиологии в 36,2% случаев. Госпитальная (30-дневная) летальность при использовании аллографтов составила 9,5%. Свобода от возникновения протезного эндокардита после имплантации аллографтов в аортальную позицию составляет через 1 год – 98,9%; 2 года – 98,9%; 3 года – 98,9%; 4 года – 98,9%; 5 лет – 91,3%. Отдаленная выживаемость, рассчитанная по методу Каплана–Майера без учета госпитальной летальности, при использовании аллографтов составляет через 1 год – 97,7%; 2 года – 96,4%; 3 года – 94,4%; 4 года – 94,4%; 5 лет – 87,2%.

Ключевые слова: аллографты, патология аортального клапана, отдаленные результаты.

From February 2009 through December 2016 aortic valve replacement with aortic allografts was performed in 105 patients. The indications for surgery were: infective endocarditis (28,6%), prosthetic endocarditis (27,6%), prosthesis dysfunction (7,6%), aortic valve and ascending aorta diseases of different etiology (36,2%). Patients were followed-up at 3 months, 6 months, 1 year and then annually in the long-term postoperative period. In-hospital (30-day) mortality was 9.5%. Freedom from prosthetic endocarditis after aortic valve replacement with aortic allograft was: 1 year – 98,9%; 2 years – 98,9%; 3 years – 98,9%; 4 years – 98,9%; 5 years – 91,3%. The long-term mortality was calculated using Kaplan-Meier estimation (in-hospital mortality was excluded): 1 year – 97,7%; 2 years – 96,4%; 3 years – 94,4%; 4 years – 94,4%; 5 years – 87,2%.

Key words: allografts, aortic valve diseases, long-term results.

Введение

Первые упоминания об успешном использовании клапанных аллографтов у человека относятся к 1956 году, когда G. Murray имплантировал донорский аортальный клапан в нисходящую аорту пациенту с недостаточностью аортального клапана [1]. В дальнейшем Donald Ross и Brian Barratt-Boes независимо друг от друга доложили о начале клинического использования аортальных аллографтов в ортотопической позиции с использованием субкоронарной методики имплантации [2, 3]. Однако после первой эйфории, связанной, как считалось ранее, с появлением идеального биопротеза, возникло большое количество вопросов относительно функционирования аллографтов в отдаленном послеоперационном периоде.

Целью данного исследования являлась оценка отдаленных результатов протезирования аортального клапана с использованием аллографтов.

Материал и методы

С февраля 2009 года по декабрь 2016 года протезирование аортального клапана с использованием аллографтов было выполнено у 105 пациентов.

Криоконсервированные аллографты были использованы в 90 случаях (85,7%). Аллографты, стерилизованные в растворе антибиотиков, были использованы в 13 случаях (12,4%). Гомовитальные аллографты были имплантированы в 2 случаях (1,9%).

Дооперационные данные пациентов отражены в таблице 1.

Сведения о сопутствующих хирургических вмешательствах содержатся в таблице 2.

Риск операции по шкале EuroSCORE II составил 13,98±15,7 (min 0,67%, max 81%). 15 пациентов (14,3%) были в состоянии сердечной декомпенсации и имели IV класс сердечной недостаточности по классификации, предложенной Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией.

Имплантацию аллографта выполняли по методике замены корня в 100 случаях (95,2%), у 5 пациентов (4,8%) была использована субкоронарная техника имплантации.

В послеоперационном периоде пациенты получали аспирин в дозе 150 мг один раз в сутки при отсутствии других сопутствующих хирургических процедур. Прием аспирина был рекомендован всем пациентам пожизненно.

Пациентам с протезным и инфекционным эндокардитом рекомендовалось проведение антибиотикотерапия в течении шести недель после выполнения операции.

Для анализа полученных данных была создана компьютерная база данных на основе программы Microsoft Office Excel 2010. Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения SPSS (версия 19.0, IBM SPSS Statistics, Чикаго, Иллинойс). Для оценки нормальности распределения использовался тест Колмогорова-Смирнова (при $p<0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального). Данные исследования представлены в формате среднего значения ± стандартное отклонение или медиана и интерквартильного размаха (25%Q/75%Q). Категориальные переменные представлены в виде распределения или процентов (%). Размер анализируемой популяции представлен как n.

Выживаемость пациентов рассчитывали по методу Каплана–Майера.

Результаты исследования

Интраоперационные и госпитальные показатели представлены в таблице 3.

30-дневная летальность составила 9,5% (10 пациентов). Причины госпитальной летальности отражены в таблице 4.

При использовании аллографтов интраоперационное кровотечение в трех случаях явилось причиной летального исхода. У одного пациента летальный исход наступил на 26-е сутки из-за кровотечения в левую плевральную полость. Еще двое пациентов умерли в раннем послеоперационном периоде в результате прогрессирования сердечно-сосудистой недостаточности. Оба пациента до операции имели диагноз «активный протезный эндокардит, сепсис с явлениями полиорганной недостаточности».

У трех пациентов интраоперационно развилась сердечная недостаточность.

У одного пациента причиной смерти стал острый разлитой гнойный перитонит из-за недиагностированного поддиафрагмального абсцесса.

Отдаленные результаты

Для выполнения контрольной ЭхоКГ осуществлялся вызов пациентов в РНПЦ «Кардиология» в сроки 3, 6 и 12 месяцев, 2, 3 года и далее ежегодно после оперативного вмешательства.

Отследить отдаленные результаты удалось у 100%. При этом четыре пациента (3,8%) отказались, по тем или иным причинам, приезжать в РНПЦ «Кардиология» для выполнения ЭхоКГ. Средний период наблюдения составил 884,14±477,22 дней (мин. 23 дня, макс. 2072 дня).

Анализ отдаленных результатов включал все случаи летальных исходов, протез-связанных осложнений и случаев возникновения протезного эндокардита.

Протез-связанных осложнений в виде дисфункции, потребовавших выполнения повторных операций, выявлено не было.

Тромбозов, эмболий и кровотечений у пациентов выявлено не было. Рецидив инфекции возник у двух пациентов через три месяца и четыре года после имплантации аллографта (рис. 1).

Таким образом, актуарная свобода от возникновения протезного эндокардита, по нашим данным, после имплантации аллографтов в аортальную позицию составляет 1 год – 98,9%; 2 года – 98,9%; 3 года – 98,9%; 4 года – 98,9%; 5 лет – 91,3%.

ТАБЛИЦА 1.
Дооперационные данные пациентов

Показатели		Результаты
Возраст		57,2±15,0 (min 24; max 81)
Пол		Муж – 61,9% (65) Жен – 38,1% (40)
Срочность оперативного вмешательства	плановое	53 (50,5%)
	неотложное	50 (47,6%)
	экстренное	2 (1,9%)
Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) %		55±8,4 (min 33; max 70)
ФВ ЛЖ ⩽ 45%		16 (15,2%)
Неврологический дефицит		9 (8,6%)
Функциональный класс сердечной недостаточности (ФК СН) по NYHA	I-II	11 (10,5%)
	III-IV	94 (89,5%)
Показания к операции	Инфекционный эндокардит	30 (28,6%)
	Протезный эндокардит	29 (27,6%)
	Дисфункция протеза	8 (7,6%)
	Пороки аортального клапана и восходящей аорты различной этиологии	38 (36,2%)
Повторные операции		37 (35,2%)
Риск оперативного вмешательства по шкале EuroSCORE II, %		13,98±15,7 (min 0,67; max 81)

За время наблюдения в отдаленном периоде погибли пять пациентов.

Причины летальных исходов были следующими:

• два пациента – рецидив инфекции,

• один пацинт – возникновение рака прямой кишки с метастазами в печени, приведшими к смерти пациента,

• один пациент – кровотечение на 23-и сутки после операции из дистального анастомоза аллографта и восходящего отдела аорты,

• у одного пациента причину смерти установить не удалось.

Таким образом, выживаемость, рассчитанная по методу Каплана–Майера без учета госпитальной летальности, при использовании аллографтов составляет: 1 год – 97,7%; 2 года – 96,4%; 3 года – 94,4%; 4 года – 94,4%; 5 лет – 87,2% (рис. 2).

ТАБЛИЦА 2.

Сопутствующие хирургические процедуры при имплантации аллографтов

Вид процедуры	Количество случаев
Аорто-коронарное шунтирование	19
Пластика митрального клапана	37
Протезирование митрального клапана	4
Пластика трехстворчатого клапана	26
Протезирование дуги аорты (hemiarch)	2
Пластика левого предсердия	2
Установка системы экстракорпоральной мембранозной оксигенации	4
Протезирование правой подвздошной артерии	1
Внутриаортальная баллонная контрпульсация	2
Пластика ДМЖП	2
Ушивание ушка ЛП	4
Протезирование ВПВ	1
Протезирование ЛА	1
Имплантация ЭКС	4
Процедура «лабиринт»	1
Пластика ДМПП	1

ТАБЛИЦА 3.

Интраоперационные и госпитальные показа

Показатель	Результат
Время искусственного кровообращения	191,6±70,7 (min 101; max 586)
Время ишемии	145,6±43,3 (min 73; max 365)
Время нахождения в палате интенсивной терапии	Медиана 1 [1;2]
Время нахождения в стационаре	16,7±5,3 (min 9; max 36)
Госпитальная летальность	10 (9,5%)

ТАБЛИЦА 4.

Причины госпитальной летальности после имплантации аллографтов

Причины летального исхода	Количество
Интраоперационное кровотечение	3 (30,0%)
Кровотечение в госпитальном периоде	1 (10,0%)
Сердечно-сосудистая недостаточность	2 (20,0%)
Сердечная недостаточность	3 (30,0%)
Перитонит	1 (10,0%)

Обсуждение

Значительное количество пациентов (56,2%) в нашем исследовании были с протезным и инфекционным эндокардитом аортального клапана. Тяжелое клиническое состояние и сложность реконструктивного вмешательства приводят к увеличению госпитальной летальности, которая по данным различных авторов колеблется от 8 до 30%, а в случаях протезного эндокардита может достигать 65% [4, 5, 6]. В нашем исследовании расчитанный средний риск операции по шкале EuroSCORE II составлял 13,98%, что оказалось сопоставимо с полученными цифрами госпитальной летальности (9,5%). По нашему мнению, такие высокие цифры госпитальной летальности связаны с несколькими причинами: изначальная тяжесть состояния пациентов, большое количество пациентов с

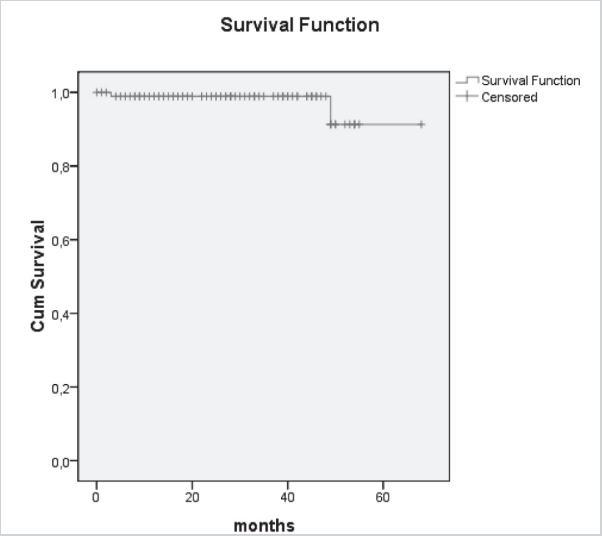


РИС. 1.

Актуарная кривая свободы от возникновения протезного эндокардита после имплантации аллографтов.

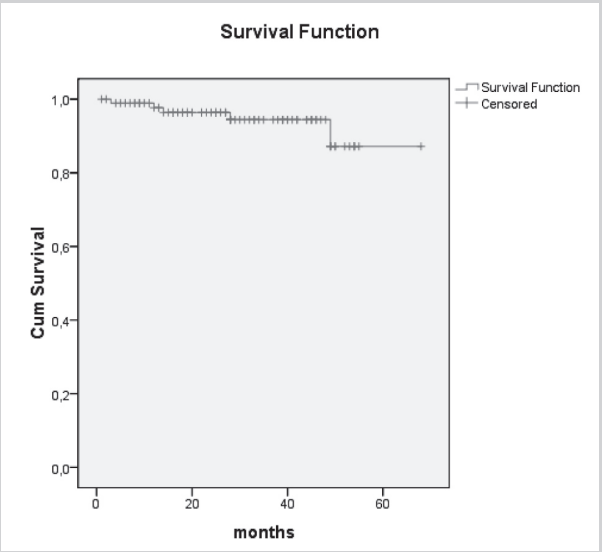


РИС. 2.

Актуарная свобода от отдаленных осложнений в виде летальности и всех случаев возникновения протезного эндокардита, рассчитанных по методу Каплана–Майера.

абсцессами и фистулами и, соответственно, с высокой активностью инфекционного процесса, а также тяжестью повторных вмешательств. Так, 14,3% пациентов находились в IV классе сердечной недостаточности по классификации, предложенной Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией. Повторные операции в области корня и восходящего отдела аорты связаны с высоким хирургическим риском в результате сложности клинической ситуации и измененной анатомии в ранее оперированной зоне [7]. Сердечная недостаточность является основной причиной смерти в данной группе пациентов, по мнению некоторых авторов [8], что подтверждается нашими данными. Сердечная недостаточность явилась причиной смерти в 50% случаев летальных исходов. Это подчеркивает значимую роль миокардиальной защиты.

Однако, несмотря на высокую госпитальную летальность, в отдаленном периоде аллографты показывают высокую устойчивость к инфекции и низкий уровень протез-зависимых осложнений. В 2012 году D. Walter доложил результаты имплантации 276 аллографтов в Deutsches Herzzentrum Berlin. Период послеоперационного наблюдения составил 20 лет. 5-летняя выживаемость равнялась 79%, 20-летняя – 76%, свобода от протезного эндокардита составила 91,9% через 15 лет [9]. Эти данные подтверждаются результатами нашего исследования, где актуарная свобода от возникновения протезного эндокардита составляет 1 год – 98,9%; 2 года – 98,9%; 3 года – 98,9%; 4 года – 98,9%; 5 лет – 91,3%; а выживаемость, рассчитанная по методу Каплана–Майера без учета госпитальной летальности, при использовании аллографтов составляет: 1 год – 97,7%; 2 года – 96,4%; 3 года – 94,4%; 4 года – 94,4%; 5 лет – 87,2%.

Выводы

1. Госпитальная (30-дневная) летальность при использовании аллографтов составила 9,5%.

2. Свобода от возникновения протезного эндокардита после имплантации аллографтов в аортальную позицию составляет через 1 год – 98,9%; 2 года – 98,9%; 3 года – 98,9%; 4 года – 98,9%; 5 лет – 91,3%.

3. Отдаленная выживаемость, рассчитанная по методу Каплана–Майера без учета госпитальной летальности, при использовании аллографтов составляет через 1 год – 97,7%; 2 года – 96,4%; 3 года – 94,4%; 4 года – 94,4%; 5 лет – 87,2%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Суханов С.Г., Кашин В.А., Маслов Ю.Н., Мосияш В.Б. Использование аллографтов влажного хранения в хирургии инфекционного эндокардита аортального клапана. Анналы хирургии. 2009. № 6. С. 87-91.

Bokerija L. A., Suhanov S.G., Kashin V.A., Maslov Ju.N., Mosijash V.B. Ispol'zovanie allografov vlazhnogo hranenija v hirurgii infekcionnogo jendokardita aortal'nogo klapana. Annaly hirurgii. 2009. № 6. S. 87-91.

2. O'Brien M.F., David C., McGiffin, Gregory. Allograft Aortic Valve Implantation: Techniques for All Types of Aortic Valve and Root Pathology. The Annals of Thoracic Surgery. 1989. Vol. 48 (Issue 4) P. 600-609.

3. Rezwanul Hoque, Zulfiqar Rashid and Sunil Kumar Sarkar2Antibiotic sterilization of cadaveric homograft aortic valve for clinical use. Bangladesh Med Res Counc Bull. 2007. № 33. P. 69-72.

4. Dossche K.M., Defauw J.J., Renst S.M. Allograft aortic root replacement in prosthetic aortic valve endocarditis: a review of 32 patients. Ann Thorac Surg. 1997. № 63. P. 1644-1649.

5. Petrou M., Wong K., Albertucci M. Evaluation of unstented aortic homograft for the treatment of prosthetic aortic valve endocarditis. Circulation. 1994. № 90. P. 1198-1204.

6. Netzer R.O.M., Altwegg S.C., Zollinger E. et al. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. Heart. 2002. № 88. P. 61-66.

7. Crawford E.S., Crawford J.L., Safi H.J., Coselli J.S. Redo operations for recurrent aneurysmal disease of the ascending aorta and transverse aortic arch. Ann Thorac Surg. 1985. № 40. P. 439-455.

8. Luciani N., De Geest R., Anselmi A. et al. Results of Reoperation on the Aortic Root and the Ascending Aorta. Ann Thorac Surg. 2011. № 92. P. 898-903.

9. Delmo E.M. et al. The future of heart valve banking and of homografts: perspective from the Deutsches Herzzentrum. HSR Proc. Intensive. Care Cardiovasc. Anesth. 2012. Vol. 4. № 2. P. 97-108.

УДК: 616.131-005.6-06:616.131-008.331.1-002-059
Код специальности ВАК: 14.01.26

ОСТРАЯ ПОСТТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

А.П. Медведев[1], Ю.А. Соболев[1], С.А. Журко[2], В.В. Пичугин[1], А.Л. Максимов[2], Р.А. Дерябин[3], О.И. Демарин[2], И.С. Чистяков[2],
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Н. Новгород,
[3]ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр», г. Н. Новгород

Медведев Александр Павлович *– e-mail: medvedev.map@yandex.ru*

Дата поступления
25.05.2017

Цель. Оценить результаты дифференцированного подхода к комплексному лечению острой посттромбоэмболической легочной гипертензии. Методы. С 2008 по май 2017 г. в ГБУЗ НО «Специализированная клиническая кардиохирургическая больница» прооперировано 150 пациентов с острой посттромбоэмболической легочной гипертензией. Средний возраст – 58,7±7,3 года, 70 пациентов были пожилого и старческого возраста. Обследование пациентов включало: эхокардиографию, ультразвуковое исследование легких, вен нижних конечностей и мультиспиральную компьютерную томографию. Результаты. У всех пациентов установлена острая тромбоэмболия легочной артерии. Из них 44 пациента оперированы в фазу шока с явлениями острой легочной и сердечной недостаточности. В данной группе пациентов оперативное вмешательство выполнялось в сроки до трех дней с момента эпизода ТЭЛА. У семи из них с центральной и периферической формой ТЭЛА была выполнена ретроградная перфузия легочных артерий с целью удаления тромботических масс из мелких периферических сосудов легких. 66 пациентов оперированы в связи с прогрессирующей правожелудочковой недостаточностью после выведения больных из шока. 40 оперированных пациентов имели рецидивирующее течение ТЭЛА; этим больным кроме тромбэмболэктомии выполнялась эндартерэктомия. Летальность составила 2,7% (4 случая). Все погибшие пациенты были пожилого и старческого возраста, имели выраженную исходную дисфункцию правого желудочка и полиорганную недостаточность. Среди остальных пациентов во всех группах отмечалось значимое снижение давления в легочной артерии с постепенным его уменьшением до нормальных значений. Заключение. Адекватное лечение острой формы тромбоэмболии легочной артерии позволяет нормализовать давление в легочной артерии и функцию правого желудочка, позволяя предотвратить летальный исход.

Ключевые слова: острая посттромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, эндартерэктомия, эмболэктомия, хирургическое лечение.

The aim was to evaluate the results of a differentiated approach to the complex treatment of acute postthromboembolic pulmonary hypertension. Methods. From 2008 to May 2017, 150 patients with acute postthromboembolic pulmonary hypertension were operated in the Regional Clinical Hospital «Specialized Clinical Cardiosurgical Hospital». The mean age was 58,7±7,3 years, 70 patients were elderly and senile. The examination included: echocardiography, ultrasound examination of the lungs, lower limb veins and multispiral computed tomography. Results. All patients have acute pulmonary embolism. Of these, 44 patients were operated in a shock phase with acute pulmonary and cardiac failure. In this group of patients, operative intervention was performed within 3 days after the episode of PE. In 7 of them, with a central and peripheral form of PE, retrograde perfusion of the pulmonary arteries was performed to remove thrombotic masses from the small peripheral vessels of the lungs. 66 patients were operated in connection with progressive right ventricular failure after removal of patients from shock. 40 operated patients had a recurring course of pulmonary embolism; These patients except thrombembolecomy performed endarterectomy. Mortality was 2,7% (4 cases). All the deceased patients were elderly and senile, had significant initial right ventricular dysfunction and multiple organ failure. Among the remaining patients, all groups had a significant reduction in pulmonary artery pressure, with a gradual decrease to normal values. Conclusion. Adequate treatment of the acute form of pulmonary embolism allows normalization of pulmonary artery pressure and right ventricular function, allowing to prevent a lethal outcome.

Key words: acute embryoembolic pulmonary hypertension, pulmonary embolism, endarterectomy, embobectomy, surgical treatment

Введение

Тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) по праву считается одним из тяжелейших и катастрофически протекающих острых сосудистых заболеваний, сопровождающихся высокой летальностью.

Ключевым патогенетическим механизмом развития ТЭЛА является тромбоэмболическая окклюзия легочных артерий. В связи с этим современная стратегия ведения этих пациентов требует немедленного решения вопроса о точной локализации тромбоэмбола и способа восстановления кровотока в легочных артериях.

Частота послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений после стандартных хирургических вмешательств в отсутствие адекватной профилактики может достигать 25–30% [1, 2]. Учитывая, что в нашей стране выполняется около 8 миллионов операций в год, легко представить масштаб проблемы. По данным патологоанатомических исследований массивную ТЭЛА обнаруживают при вскрытии у каждого десятого умершего в хирургических стационарах [3, 4]. Вместе с тем перспектива эффективного лечения массивной ТЭЛА многими хирургами воспринимается скептически.

Проблема лечения массивной ТЭЛА содержит весьма сложную тактическую дилемму: что предпочесть – опасное и тяжелое хирургическое вмешательство, гарантирующее быстрое восстановление легочного кровотока и нормализацию давления в легочной артерии, или менее травматичное консервативное лечение с неподдающимся прогнозу результатом.

В настоящее время многие исследователи считают хирургическую интервенцию и тромболитическую терапию конкурирующими методами лечения и выполняют исключительно либо открытую эмболэктомию, либо проводят лечение активаторами фибринолиза [5, 6].

Ряд авторов также отмечают клиническую эффективность тромбэмболэктомии в условиях искусственного кровообращения при острой массивной ТЭЛА, не поддающейся тромболитической терапии (ТЛТ) [7]. Хотя, по нашему мнению, для каждого из методов должны быть определены конкретные показания, что и является гарантией успеха в каждой конкретной ситуации.

Цель исследования: оценить результаты дифференцированного подхода к комплексному лечению острой посттромбоэмболической легочной гипертензии.

Материал и методы

В условиях ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница» в период с 2008 по май 2017 года прооперировано 150 пациентов с верифицированной острой массивной посттромбоэмболической легочной гипертензией. Средний возраст больных составил 58,7±7,3 года. 70 пациентов были пожилого и старческого возраста. Все пациенты предоставили информированное согласие, исследование было одобрено этическим комитетом.

В диагностике течения заболевания, наряду с выявлением характерных, но неспецифических клинических симптомов (одышки, болей в грудной клетке слабости и синкопэ, кашля с кровохарканием), а также оценкой длительности заболевания с момента первого эпизода эмболии и их кратности, большое значение придавали эхокардиографической картине. Оценивали характер потока в легочном стволе, наличие и выраженность регургитации на трикуспидальном клапане, повышение расчетного давления в легочной артерии, дилатацию правых отделов сердца, гипертрофию стенки правого желудочка, аномальный характер движения межжелудочковой перегородки в диастолу, «уменьшение» объема левого желудочка, дилатацию нижней полой вены, снижение степени ее коллабирования, визуализацию эмболических масс. Ультразвуковое исследование легких и плевры, верифицирующее признаки инфаркта легкого или инфарктной пневмонии на фоне острейшего эпизода ТЭЛА, позволяло однозначно подтвердить рецидивирующий характер заболевания. Проведенное в комплексе исследований ультразвуковое дуплексное ангиосканирование магистральных вен большого круга кровообращения способствовало выявлению источника эмболии и оценке риска рецидива заболевания.

В соответствии с рекомендациями экспертов European Society of Cardiology наиболее достоверным методом подтверждения наличия эмбола в легочных сосудах считали мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием артериального русла легких. При этом прямыми критериями острой массивной ТЭЛА считали наличие центрального, внутрипросветного дефекта наполнения, непрямыми – расширение диаметра сосуда, субплеврально расположенные уплотнения легочной паренхимы треугольной формы и наличие жидкости в плевральной полости.

Первоначально, при подтверждении диагноза, проводимом на фоне интенсивной симптоматической терапии, решался вопрос о возможности и целесообразности выполнения тромболитической терапии (ТЛТ). Тромболитическая терапия считалась неэффективной при сохранении симптомов сердечно-легочной недостаточности, а в случае стабилизации состояния больного – в случае сохранения легочной гипертензии и прогрессирующей дисфункции правого желудочка.

Показанием к операции служили – отсутствие эффекта ТЛТ и наличие противопоказаний к ее применению.

Так как большинство пациентов имели сопутствующую патологию, значительно влиявшую на тактику их ведения, параллельно рассматривался вопрос о необходимости коррекции клапанной патологии, ушивания открытого овального окна, восстановления кровотока по коронарным артериям.

Средний срок ожидания операции составил 3,4±0,8 ч. Таким образом, все пациенты оперированы в срок до одних суток после поступления в стационар.

В зависимости от тактического подхода к терапии пациенты были разделены на три группы. Так, 42 пациента (первая группа больных) оперированы в фазу шока с явлениями острой легочной и сердечной недостаточности. В данной группе пациентов оперативное вмешательство выполнялось в сроки до трех дней с момента эпизода ТЭЛА. У семи из них с центральной и периферической формой ТЭЛА была выполнена ретроградная перфузия легочных артерий с целью удаления тромботических масс из мелких периферических сосудов легких.

60 пациентов (вторая группа) оперированы в связи с прогрессирующей правожелудочковой недостаточностью после выведения больных из шока.

36 оперированных пациентов (третья группа больных) имели рецидивирующее течение ТЭЛА; этим больным кроме тромбэмболэктомии выполнялась эндартерэктомия.

В послеоперационном периоде всем пациентам в обязательном порядке проводилась профилактика пневмоний и рецидивов эмболии, в том числе антикоагулянтная терапия. Первоначально – интраоперационно и в ближайшие сроки после операции – начинали внутривенное введение нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ и с учетом массы тела пациента. Затем назначали низкомолекулярные гепарины подкожно в лечебной дозировке в соответствии с рекомендациями производителя препарата. Перевод на пероральные антикоагулянты осуществляли в период стационарного лечения, большей части пациентов рекомендовали «новые» пероральные антикоагулянтные препараты – ривароксабан и дабигатран; при выборе антагонистов витамина К их эффективность и безопасность контролировали, ориентируясь на уровень МНО. Также с целью снижения риска рецидива венозного тромбоэмболизма применялись методы механической активации венозного кровообращения, компрессионная терапия. А также назначались флеботонические средства, нормализующие состояние сосудов микроциркуляторного русла.

Результаты исследования

У всех пациентов установлена острая тромбоэмболия легочной артерии. Из них 44 пациента оперированы в фазу шока с явлениями острой легочной и сердечной недостаточности. В данной группе пациентов оперативное вмешательство выполнялось в сроки до трех дней с момента эпизода ТЭЛА. У семи из них с центральной и периферической формой ТЭЛА была выполнена ретроградная перфузия легочных артерий с целью удаления тромботических масс из мелких периферических сосудов легких. 66 пациентов оперированы в связи с прогрессирующей правожелудочковой недостаточностью после выведения больных из шока. 40 оперированных пациентов имели рецидивирующее течение ТЭЛА; этим больным кроме тромбэмболэктомии выполнялась эндартерэктомия.

Большинство оперированных пациентов из всех трех групп поступали в клинику после проведения тромболитической терапии, которая в этих случаях была неэффективна.

При сопутствующей сердечной патологии выполнялось: стентирование коронарных артерий (n=4), аорто-коронарное шунтирование (n=4), пластика трикуспидального клапана (n=4), протезирование митрального клапана (n=1), ушивание открытого овального окна (n=1).

Следует отметить, что у двух больных из первой группы операция тромбоэмболэктомии выполнялась на фоне беременности с ее пролонгированием и последующим срочным родоразрешением.

Средний срок пребывания пациентов в отделении реанимации составил 47,25±9,14 часа.

Летальность составила 2,7% (4 случая). Все погибшие пациенты были пожилого и старческого возраста, имели выраженную исходную дисфункцию правого желудочка и

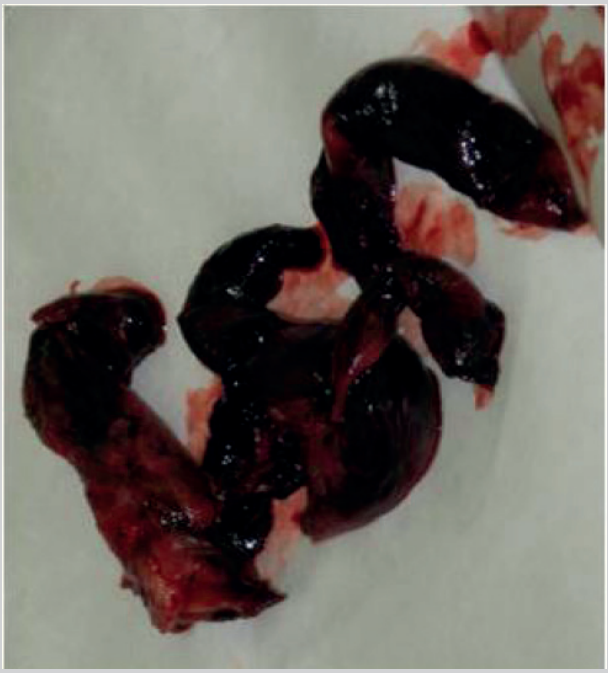


РИС. 1.
Тромботические массы, удаленные из правых отделов сердца, ствола и главных ветвей легочной артерии.

РИС. 2.
Тромботические массы, удаленные из главных, долевых и сегментарных ветвей легочной артерии.

РИС. 3.
Организованные тромботические массы, удаленные путем эндартерэктомии.

полиорганную недостаточность. Кроме того, двое из погибших больных имели обширные необратимые изменения легочной паренхимы, что привело к неконтролируемому легочному кровотечению, послужившему причиной летальных исходов. У двоих погибших пациентов имело место наличие тяжелой коронарной патологии. За последние шесть лет (120 операций) летальных исходов не было.

Среди остальных пациентов во всех группах отмечалось значимое снижение давления в легочной артерии с постепенным его уменьшением с 58,9±7,42 до 26,17±3,9 мм рт. ст. Наибольший эффект снижения давления в системе легочной артерии отмечен у пациентов из первой группы. В дальнейшем у большинства больных имело место исчезновение одышки, болей стенокардитического характера, отеков нижних конечностей, значительное улучшение качества жизни.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась профилактика рецидива ТЭЛА с назначением антикоагулянтной и флеботропной терапии. Продолжительность проведения профилактических мер зависела от наличия факторов риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Обсуждение

Первой линией терапии в восстановлении легочной гемодинамики пациентов высокого риска признана ТЛТ (уровень доказательности IA), хорошо зарекомендовавшая себя при лечении острого эпизода легочной тромбоэмболии, если с момента появления первых симптомов до начала терапии прошло не более двух недель. При этом, помимо лизиса тромбоэмболов, ТЛТ обеспечивает улучшение периферического кровотока в ЛА, восстановление проходимости вен большого круга кровообращения, что важно для профилактики рецидива ТЭЛА. Также ТЛТ повышает эффективность противошоковой терапии и положительно влияет на увеличение периода относительной компенсации функции правого сердца. Однако есть достаточно обширная когорта пациентов, имеющих абсолютные противопоказания к введению тромболитиков. В частности больные, недавно перенесшие оперативное вмешательство. Это одна из наиболее значимых групп риска по развитию венозного тромбоэмболизма.

Следует отметить противоречивость данных об эффективности и безопасности ТЛТ при рецидивирующей ТЭЛА и наличии подвижного тромба в правых отделах сердца [8, 9, 10]. При частичном растворении тромбоэмболов при рецидивирующей ТЭЛА, спасая жизнь пациента, мы переводим его в группу риска развития хронической легочной гипертензии. Обычно в качестве критерия, указывающего на необходимость проведения оперативного вмешательства, предлагается стойкая системная гипотензия. Однако у ряда больных после острейшего эмболического состояния с асфиксией, шоком и даже кратковременной асистолией реанимационные мероприятия оказываются успешными, что вселяет надежду на то, что дальнейшее консервативное лечение будет эффективным. В этих условиях мысль об эмболэктомии отодвигается на второй план. В то же время нередко за периодом относительной компенсации кровообращения вновь наступает ухудшение гемодинамики, обусловленное не повторной эмболией, как считают многие клиницисты, а декомпенсацией острого легочного сердца или развитием хронической легочной гипертензии в отдаленном периоде [11]. А тромбэндартерэктомия из ЛА, предпринятая в поздние сроки, при наличии у пациентов тяжелых гемодинамических нарушений, ассоциирована со значительно большей летальностью [12, 13].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями (ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, 2014) наиболее опасной в плане развития летального исхода считается ТЭЛА, сопровождающаяся шоком и гипотонией [14]. Как правило, ТЭЛА ствола и главных ветвей ЛА, а также эмболия «в ходу» с фрагментами нефиксированных тромбоэмболов, находящихся в правых полостях сердца, характеризуется выраженными нарушениями гемодинамики и газообмена и требует экстренной дезоблитерации. Однако, проанализировав результаты лечения пациентов из первой группы (пациенты, оперированные в состоянии шока), мы пришли к выводу о большей эффективности выполнения операции у данной когорты пациентов, в сравнении с результатами вмешательств в других группах (отсутствие летальных исходов, максимальное снижение среднего давления в системе ЛА).

Проанализировав результаты лечения пациентов из второй группы, мы пришли к выводу, что дополнительным фактором риска неблагоприятного исхода считается дисфункция правого желудочка, находящаяся по данным нашего исследования в прямой зависимости с уровнем и длительностью существования легочной гипертензии. Также необходимо отметить, что риска летального исхода увеличивается в группе больных с тяжелой коронарной недостаточностью. В связи с этим, считаем обязательным выполнять полную реваскуляризацию миокарда одновременно с эмболэктомией при наличии у пациентов КТ или АКГ признаков нарушения коронарного кровотока.

По нашим данным, согласующимся с мнением других авторов, при раннем выполнении оперативного лечения в группе пациентов с рецедивирующей ТЭЛА в связи с отсутствием эффективности тромболитической терапии снижается давление в легочной артерии, уменьшается выраженность дилатации правого желудочка, улучшается его функция и наступает клиническое улучшение с повышением качества жизни пациента.

Однако, следует отметить, что выполнение оперативного вмешательства в этой группе пациентов сопряжено с риском развития легочного кровотечение в связи с необходимостью выполнения эндартерэктомии и наличия деструктивных процессов в легочной паренхиме. Избежать подобного осложнения нам не удалось в двух случаях.

Важнейшим компонентом лечения и профилактики рецидива ТЭЛА, а значит, и риска ПТЭЛГ, считаем назначение пациенту с венозным тромбоэмболизмом пролонгированной антикоагулянтной и флебопротекторной терапии.

У пациентов, проводящих весь комплекс профилактических мероприятий и адекватно контролирующих их эффективность, мы не наблюдали рецидива венозного тромбоэмболизма или нарастания уровня легочной гипертензии даже при сохранении факторов риска рецидива венозного тромбоза.

Заключение

Адекватное лечение острой формы тромбоэмболии легочной артерии позволяет нормализовать давление в легочной артерии и функцию правого желудочка, позволяя предотвратить летальный исход.

Показаниями к легочной тромбоэмболэктомии считаем тромбоэмболию ствола, главных и долевых артерий с объемом окклюзии легочного русла ⩾50%, легочной гипертензией с систолическим давлением в ЛА ⩾50 мм рт. ст., прогрессирующей дисфункцией правого желудочка и шоком при неэффективности ТЛТ или невозможности ее проведения. Наличие тромботических масс в правых отделах сердца служит дополнительным показанием к экстренной операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. at al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013. Vol. 369. P. 319-329.

2. Pepke-Zaba J., Jansa P., Kim N.H. at al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Role of medical therapy. Eur Respir J. 2013. Vol. 41. P. 985-990.

3. Auger W.R., Fedullo P.F. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Semin Respir Crit Care Med. 2009. Vol. 30. P. 471-483.

4. Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2004. Vol. 23. P. 637-648.

5. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2001. Vol. 345. P. 1465-1472.

6. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med. 2004. Vol. 350. P. 2257-2264.

7. Ohteki H., Norita H., Sakai M., Narita Y. Emergency pulmonary embolectomy with percutaneous cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 1997. Vol. 63. P. 1584-1586.

8. Chartier L., Bera J., Delomez M. et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 3 8 consecutive patients. Circulation. 1999. Vol. 99. P. 2779-2783.

9. Ferrari E., Benhamou M., Berthier F., Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. Chest. 2005. Vol. 127. P. 1051-1053.

10. Kinney E.L., Wright R.J. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. Am Heart J. 1989. Vol. 118. P. 569-573.

11. Ribeiro A., Lindmarker P., Johnson H. at al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. Circulation. 1999. Vol. 99. P. 1325-1330.

12. Daily P.O., Dembitsky W.P., Peterson K.L., Moser K.M. Modification of techniques and early results of thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. J Thorac Cardiovasc Surg. 1987. Vol. 93. P. 221-233.

13. Jamieson S.W., Auger W.R., Fedullo P.F. at al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993. Vol. 106. P. 116-127.

14. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal Advance Access published. 2014. 17 c.

15. Кириенко А.И., Панченко Е.Н., Андрияшкин В.В. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. М.: Планида, 2012.

Kirienko A.I., Panchenko E.N., Andriyashkin V.V. Venoznyj tromboz v praktike terapevta i hirurga. M.: Planida, 2012.

16. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. Флебология: Руководство для врачей / под ред. В.С. Савельева. М.: Медицина, 2001.

Savel'ev V.S., Gologorskij V.A., Kirienko A.I. Flebologiya: Rukovodstvo dlya vrachej / pod red. B.C. Savel'eva. M.: Medicina, 2001.

17. Fedullo P.F., Auger W.R., Channik R.N. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clin Chest Med. 1995. Vol. 16. P. 353-374.

18. Hansson P.O., Welin L., Tibblin G., Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population: the Study of Men Born in 1913. Arch Intern Med. 1997. Vol. 157. P. 1665-1670.

19. 12. Huk I., Brovkovich V., Nanobashvili I. et al. Bioflavonoids quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischemicreperfusion injury: an experimental study. Br Heart J. 1996. Vol. 85. P. 1080-1085.

20. Lang I.M., Klepetko W. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension, a frequently undiagnosed condition. Rev Esp Cardiol. 2009. Vol. 62. P. 120-125.

21. Moser K.M., Auger W.R., Fedullo P.F. Chronic major-vessel thromboembolism. Circulation. 1990. Vol. 81. P. 1735-1743.

22. Riedel M. Indications for pulmonary endarterectomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003. Vol. 126. P. 1227-1228.

23. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial. Circulation. 1973. Vol. 47. P. 1-108.

УДК: 616.131-005.6-089(092)

Код специальности ВАК: 14.01.26

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ – 10-ЛЕТНИЙ ОПЫТ

С.А. Ковалёв[1,2], А.В. Булынин[1,2], А.А. Булынин[1],
[1]БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»,
[2]ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

Ковалёв Сергей Алексеевич *– e-mail: sakovalev61@gmail.com*

Дата поступления
17.05.2017

В данной работе произведено обобщение опыта консервативного и оперативного лечения тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) в условиях БУЗ ВО ВОКБ № 1 за последние 10 лет, анализ исходов с целью дальнейшей оптимизации диагностики и лечения. Описан применяемый метод стратификации пациентов по группам и алгоритм лечебно-диагностических мероприятий. Указаны результаты консервативного и хирургического лечения ТЭЛА. Заключено: несмотря на бурное развитие технологий в медицине, ТЭЛА остаётся редко диагностируемым заболеванием с высокой летальностью. Важнейшим моментом в лечении является скорейшая стратификация риска и активная тактика. Самым значимым рычагом воздействия на структуру нозологии является профилактика.

Ключевые слова: лёгочная эмболия, стратификация риска, хирургия ТЭЛА.

In this work, we have summarized the experience of conservative and operative treatment of pulmonary embolism (PE) in the Voronezh State Regional Hospital for the last 10 years, an analysis of outcomes for the purpose of further optimization of diagnosis and treatment was also performed. The applied method of patient stratification by groups and the algorithm of treatment-diagnostic measures are described. The results of conservative and surgical treatment of PE are indicated. Concluded: despite the rapid development of technology in medicine, it remains a rarely diagnosed disease with high mortality rate. The most important point in the treatment is early risk stratification and active tactics. The most significant lever of influence on the structure of nosology is prevention.

Key words: pulmonary embolism, risk stratification, PE surgery.

Введение

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) – это закупорка (окклюзия) артериального русла лёгких (ствола, правой или левой лёгочной артерии и/или их ветвей) тромботическими массами различного калибра, сформировавшимися в венах большого круга кровообращения (тромбоз глубоких вен (ТГВ) ног и илеокавального сегмента, таза, т. е. в бассейне нижней полой вены, редко – в бассейне верхней полой вены), реже – в правом предсердии или в правом желудочке сердца. По меньшей мере, в 25% случаев ТЭЛА единственным проявлением катастрофы является внезапная смерть. Ежегодная ТЭЛА-ассоциированная летальность может превышать аналогичный показатель при инфаркте миокарда и инсультах [1].

Учитывая данные эпидемиологии, частота встречаемости данной патологии составляет 70–113 случаев на 100 000 населения в год, при этом клинические проявления развиваются у 1 из 6 пациентов, а 2/3 случаев ТЭЛА при жизни остаются нераспознанными [2, 3]. Таким образом, мы имеем возможность помочь 90–145 пациентам в год.

Диагностика ТЭЛА является сложной задачей для практикующих врачей. Существуют различные алгоритмы диагностики ТЭЛА. Выбор того или иного алгоритма зависит от тяжести состояния пациента, диагностических возможностей лечебного учреждения, опыта медицинского персонала.

Основными направлениями лечения пациентов с ТЭЛА являются гемодинамическая и респираторная поддержка, реперфузия (тромболизис или хирургическое удаление эмболов из легочной артерии и ее ветвей), антикоагулянтная терапия [4]. При этом стратегия лечения существенно зависит от степени риска. Проведение консервативного лечения возможно лишь тогда, когда у больного сохраняется возможность обеспечения относительно устойчивого кровообращения в течение нескольких часов или суток (субмассивная эмболия или эмболия мелких ветвей). При эмболии ствола и крупных ветвей легочной артерии эффективность консервативного лечения составляет лишь 20–25%. В этих случаях методом выбора является хирургическое лечение [5–8].

Хирургическое лечение ТЭЛА включает тромбэмболэктомию в условиях временной окклюзии полых вен, тромбэмболэктомию в условиях искусственного кровообращения, тромбэмболэктомию через одну из главных легочных артерий. Первую успешную операцию при ТЭЛА провел ученик Тренделенбурга Киршнер в 1924 г. Многие хирурги делали попытки тромбэмболэктомии из легочной артерии, но число больных, умерших во время операции, было значительно больше, чем число перенесших. В 1959 г. было предложено выполнить эту операцию в условиях временной окклюзии полых вен или с применением аппарата искусственного кровообращения. В нашей стране методику эмболэктомии в условиях окклюзии полых вен разработал и успешно применяет В.С. Савельев (1979) [9]. Применяется метод и непрямой эмболэктомии (Taguch, 1970) [10].

Первую успешную операцию при ТЭЛА, тромбэмболэктомию в условиях временной окклюзии полых вен, в областной клинической больнице выполнил профессор В.И. Булынин в 1982 году.

В настоящее время в кардиохирургическом отделении № 1 Воронежской областной клинической больницы рутинно выполняется открытая тромбэмболэктомия в условиях искусственного кровообращения.

Целью данной работы является обобщение полученного опыта консервативного и оперативного лечения ТЭЛА за последние 10 лет, анализ исходов с целью дальнейшей оптимизации диагностики и лечения жизнеугрожающей патологии.

Материал и методы

В период с 2005 по 2015 год на базе Воронежской областной клинической больницы проходили лечение 297 пациентов с верифицированным диагнозом ТЭЛА. Верификация диагноза достигалась анализом клинической картины, анамнеза, оценкой уровня D-димера, результатов компьютерной томографии с внутривенным контрастированием и/или ангиопульмографии, эхокардиографии. Средний возраст пациентов составил 53,6±14,72 года. Минимальный возраст больного составил 8 лет, максимальный – 88 лет. В общей группе мужчины составляли 64% (190 пациентов). С целью определения дальнейшей тактики лечения все больные были стратифицированы по риску неблагоприятного исхода в соответствии с Женевской шкалой стратификации риска ТЭЛА (рис. 1) [11], результаты приведены в таблице.

В соответствии с инструментальными и клиническими критериями, пациенты разделялись по вероятности неблагоприятного исхода при ТЭЛА следующим образом: пациенты группы высокого риска неблагоприятного исхода – 36 (14%), пациенты группы невысокого риска неблагоприятного исхода – 225 (86%). Последняя группа включала 185 (71%) пациентов группы среднего риска неблагоприятного исхода, остальные 40 (15%) – пациенты группы низкого риска неблагоприятного исхода, где ТЭЛА являлась случайной находкой.

В состав группы пациентов низкого риска неблагоприятного исхода (I группа) вошли 40 пациентов (мужчин – 23 (58%), женщин – 17 (42%)), средний возраст составил 55,1±11,6 года, функциональный класс (NYHA) 1,9±0,63. Группа пациентов среднего риска неблагоприятного исхода (II группа) включала 185 пациентов (109 (59%) мужчин, 76 (41%) женщин), средний возраст составлял 53,69±13,65 года, функциональный класс (NYHA) 2,2±0,71. В группе пациентов высокого риска неблагоприятного исхода (III группа) состояло 36 пациентов (23 (64%) мужчин, 13 (36%) женщин), средний возраст 49,9±14,8 года, функциональный класс (NYHA) 3,12±0,77. Пациенты во всех группах не отличались по полу и возрасту, но статистически достоверно отличались по функциональному классу сердечной недостаточности. При анализе этиологической структуры ТЭЛА первичный венозный тромбоз имел место в 47% случаев, травма – в 21%, венозный тромбоз на фоне опухолевого процесса – 17%, иные причины – 4%. В 11% случаев этиологическую причину ТЭЛА установить не удалось. Этиологическая причина возникновения ТЭЛА представлена на рис. 2.

Статистический анализ проводился при помощи статистического пакета SPSS, версия 21.0 (2012 г.) Для описания признаков с нормальным распределением указано среднее с указанием стандартного отклонения. Сравнения двух

ТАБЛИЦА.

Шкала стратификации пациентов по риску неблагоприятного исхода ТЭЛА

Группы риска ранней смерти (смерти в стационаре или в течение 30 суток после ТЭЛА)		Факторы риска: Клинические (шок, гипотония)	Факторы риска: Дисфункция правого желудочка (хотя бы один признак)	Факторы риска: Повреждение миокарда (хотя бы один показатель)	Тактика ведения
Высокого (>15%)		+	(+) *	(+) *	Тромболизис или эмболэктомия
Невысокого	Среднего 3-15%	—	+	+	Лечение в стационаре
			+	—	
			—	+	
	Низкого <1%	—	—	—	Ранняя выписка или амбулаторное лечение

Примечание: ** для стратификации риска при шоке и гипотонии нет необходимости в подтверждении дисфункции правого желудочка и повреждения миокарда – больные автоматически относятся к категории высокого риска [11].*

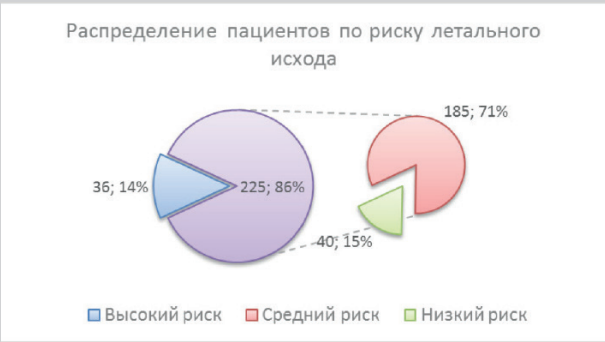


РИС. 1.

Результаты стратификационного распределения пациентов.

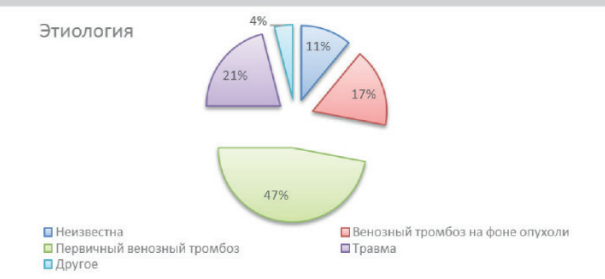


РИС. 2.

Распределение пациентов по этиологическим причинам ТЭЛА.

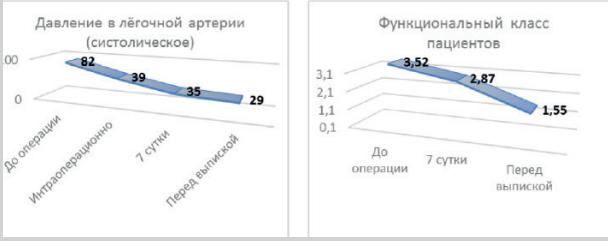


РИС. 3.

Показатели систолического давления в лёгочной артерии и функционального класса пациентов.

групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия. Категориальные признаки сравнивались при помощи критерия χ^2 или точного теста Фишера. Во всех процедурах критический уровень значимости «p» принимался равным 0,05. Все приведенные уровни значимости «p» двусторонние.

Результаты исследования

Все пациенты (297 – 100%) получали терапию антикоагулянтами в качестве стартового мероприятия (гепарин 18 ед/кг/час до АЧТВ 80–90 сек). Больным I группы не выполнялось открытой хирургической коррекции, выполнена имплантация венозных фильтров в нижнюю полую вену в четырех случаях (в каждом из случаев по поводу диагностированной флотации), смертность составила 0,25%, летальный исход не был связан с основным заболеванием. Пациентам II группы выполнена имплантация семи венозных фильтром (в двух случаях по поводу рецидивирующей лёгочной эмболии, в пяти по поводу диагностированной флотации тромботических масс). 16 пациентам был выполнен тромболизис (альтеплаза), с хорошим эффектом в 14 случаях, два пациента потребовали открытого хирургического вмешательства после неэффективного тромболизиса. Летальность в группе составила 17 (9,1%) пациентов, хирургическая летальность 0%. В III группе установка кава-фильтра выполнялась в 10 (28%) случаях, тромболизис – в 12 (30%) случаях, достаточная эффективность составила 33%. 36 (90%) пациентов были оперированы открыто.

Показаниями к открытому оперативному лечению являлись: неэффективность или невозможность выполнения системной гепаринизации и тромболизиса в группе пациентов высокого риска летального исхода. Открытой тромбэмболэктомии подверглись 38 пациентов – 22 (58%) мужчин и 16 (42%) женщин. Средний возраст 48,82±16,3 года. Функциональный класс (NYHA) 2,9±0,45. Тромбэмболэктомия из ЛА – операция выбора в 100% случаев. Среднее время ИК составило 110±24 минуты. Среднее время пережатия аорты 52,3±20,11 минут. Открытая тромбэмболэктомия из системы лёгочной артерии выполнялась в сочетании или без сочетания с удалением тромботических масс из нижней полой вены и правого предсердия в условиях ИК.

Основные показатели клинических и гемодинамических характеристик приведены в рис. 3.

Летальность в группе оперированных больных составила 26% (10 пациентов). Основной причиной смерти являлась острая сердечная недостаточность в 70%. В двух случаях отмечено тяжёлое повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны, в одном случае причиной смерти явилось субарахноидальное кровоизлияние после ИК. В отдалённом периоде отмечался один известный фатальный рецидив ТЭЛА, двое больных, оперированных на фоне злокачественного новообразования, погибли в течение 24 месяцев после оперативного вмешательства на фоне прогрессирования онкопатологии.

Выводы

1. Тромбоэмболия лёгочной артерии, несмотря на бурное развитие технологий в медицине, остаётся редко диагностируемым заболеванием с высокой летальностью.

2. Важнейшим моментом в лечении является скорейшая стратификация риска и активная тактика.

3. Самым значимым рычагом воздействия на структуру нозологии является профилактика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heit The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008. P. 370-372.

2. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch. Intern. Med. 1998. № 158 (6). P. 585-593. PMID 9521222.

3. Kroegel C., Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. Respiration. 2003. Jan-Feb. № 70 (1). P. 7-30.

4. Jaff M.R., McMurtry M.S., Archer S.L., Cushman M., Goldenberg N., Goldhaber S.Z., Jenkins J.S. et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011. P. 1788-1830.

5. Джорджикия Р.К., Вагизов И.И., Мухарямов М.Н. Результаты хирургического лечения острой тэла. Вестник Современной Клинической Медицины. 2014. С. 59-62.

Dzhordzhikiya R.K., Vagizov I.I., Mukharyamov M.N. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya ostroy tela. Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny. 2014. S. 59-62.

6. Савельев В.С. Флебология. М.: Медицина, 2001. 664 с.

Saveliev V.S. Phlebology. M .: Medicina, 2001. 664 s.

7. Кириенко А.И., Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В., Чуриков Д.А. Тромбоэмболия легочных артерий: диагностика, лечение, профилактика. 2001. Т. 3. № 6. С. 224-228.

Kiriyenko A.I., Matyushenko A.A., Andriyashkin V.V., Churikov D.A. Tromboemboliya legochnykh arteriy: diagnostika, lecheniye, profilaktika. 2001. T. 3. № 6. C. 224-228.

8. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010. Т. 4. Вып. 2. № 1. С. 19.

Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneni. Flebologiya. 2010. T. 4. Vyp. 2. № 1. S. 19.

9. Фокин А.А., Приходько В.П., Медведев А.П., Владимирский В.В. Хирургическая профилактика и лечение тромбоэмболии легочных артерий. Челябинск. 2010. 297 с.

Fokin A.A., Prikhod'ko V.P., Medvedev A.P., Vladimirskiy V.V. Khirurgicheskaya profilaktika i lecheniye tromboembolii legochnykh arteriy. Chelyabinsk. 2010. 297 s.

10. Konstantinides S., Torbicki A., Agnelli G. et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) // European heart journal. 2014. № 283. P. 48.

11. Gregoire Le Gal MD et al Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score. Annals of internal medicine. 2006 . № 177. P. 165-171.

УДК: 616.131-005.6/.7-07-08:614.211
Код специальности ВАК: 14.01.26

МАССИВНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО СОСУДИСТОГО ОТДЕЛЕНИЯ

И.В. Стражнов[1], А.И. Стражнов[1],
[1]ГБУЗ НО «Центральная городская больница г. Арзамаса»,
[2]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Стражнов Игорь Вячеславович *– e-mail: Igor_strazhnov@mail.ru*

Дата поступления
26.05.2017

В статье рассматривается проблема тромбоэмболии лёгочной артерии. Работа отражает диагностическую тактику и поэтапную терапию при массивной тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА), применяемую в первичном сосудистом отделении г. Арзамаса Нижегородской области. В данной работе произведен анализ заболеваемости ТЭЛА на основе историй болезни 68 пациентов за период с 2011 по 2016 год. Особое внимание в статье уделяется распределению пациентов по группам в зависимости от выбранного способа лечения. Актуальность данной работы обусловлена тем, что распространенность массивной ТЭЛА достаточно высока, уровень ранней диагностики и лечения этого заболевания недостаточный, а показатель летальности достаточно высокий. Исходя из вышеперечисленного понятно, что данная патология является значительной социально-экономической проблемой. Именно поэтому очень важно оценить тактику лечения, подходы и эффективность работы первичного сосудистого отделения.

Ключевые слова: тромбоэмболия лёгочной артерии, первичное сосудистое отделение, клиника, диагностика, лечение.

This article is considered the problem of Pulmonary embolism .The research represented diagnostic tactic and gradual therapy with massive Pulmonary embolism that is used in the primary vascular department of the city of Arzamas, Nizhny Novgorod region. This article analyzes the incidence of PE in the period from 2011 to 2016. This work is based on an analysis of the case histories of 68 patients admitted to the primary vascular compartment. The relevance of this research is due to the fact that high mortality from this pathology is a significant socio-economic problem. Therefore, it is very important to evaluate the therapeutic tactics and the effectiveness of the primary vascular compartment.

Key words: PE, clinical manifestations, treatment of thromboembolism, diagnosis primary vascular compartment.

Массивная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – внезапная обструкция ветвей легочной артерии тромбоэмболом, первично образовавшимся в венах большого круга кровообращения либо в правых полостях сердца, сопровождающаяся развитием выраженной легочной гипертензии и правожелудочковой дисфункции [1]. ТЭЛА по данным ВОЗ является одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы и 3-й по частоте причиной смерти в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Проблема борьбы с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) является одной из важнейших проблем современной медицины. Во всех экономически развитых странах мира, в том числе и в России, ежегодно возрастает число лиц, умерших от них [2].

Распространенность ТЭЛА составляет 0,5–2,0 случая на 1000 населения в год, а у лиц старше 75 лет этот показатель доходит до 10 на 1000 в год. В Нижегородской области ожидаемая частота встречаемости ТЭЛА составляет 3,3 тыс. случаев в год [3].

Ранняя диагностика заболевания и своевременно начатое лечение снижают летальность в 4–6 раз. Однако прижизненная диагностика ТЭЛА осуществляется у 25–30% больных, в остальных случаях диагноз устанавливают только на аутопсии. Кроме того, нет единого стандарта диагностической и лечебной тактики при этом заболевании. Быстрая и корректная диагностика ТЭЛА с точной оценкой риска ранней смерти пациента, определение объёма поражения легочного артериального русла и установление локализации тромбоэмбола позволяют своевременно выбрать метод и начать лечение.

Цель исследования: оценить эффективность лечебно-диагностической тактики при массивной ТЭЛА, применяемой в первичном сосудистом отделении г. Арзамаса Нижегородской области.

Материал и методы

На базе отделения неотложной кардиологии ГБУЗ НО ЦГБ г. Арзамас с 2011 по 2016 год пролечены 68 пациентов с массивной ТЭЛА, включая 44 (64,7%) женщины и 24 (35,3%) мужчины. Средний возраст составил 61,5 (от 26 до 82 лет).

Основными жалобами пациентов при поступлении были одышка в покое (80,88%), боли в грудной клетке (61,76%), кашель (25%), сердцебиение (30,88%) [4]. Кроме того, у некоторых пациентов отмечалось головокружение, синкопальные состояния. Во всех случаях

жалобы были неспецифическими и не позволяли верифицировать диагноз ТЭЛА, однако сочетание этих симптомов с наличием тромбоза глубоких вен нижних конечностей служило показанием к проведению инструментальных методов диагностики (МСКТ-ангиография, ЭхоКГ, ЭКГ, анализ крови на D-димеры) [5].

Основным методом подтверждения диагноза являлась МСКТ-ангиография, которую проводили в 54 случаях (79,41% от общего числа больных с ТЭЛА.). С помощью данного метода устанавливали локализацию эмбола в системе малого круга кровообращения: в легочном стволе и обеих главных легочных артериях (8), в обеих главных ветвях легочной артерии (9), в одной из них (16), в долевых легочных артериях (14), в сегментарных легочных артериях (7).

В 14 случаях исследование не удалось выполнить в связи с заболеванием почек или аллергической реакцией на йодсодержащее контрастное вещество. При невозможности проведения МСКТ-ангиографии диагноз ТЭЛА подтверждали комплексом исследований, включающим жалобы, анамнез, ЭКГ, ЭхоКГ, анализ крови на D-димеры. По данным ЭКГ у всех пациентов были зарегистрированы признаки перегрузки правых отделов сердца. При проведении ЭхоКГ во всех случаях были выявлены признаки дисфункции правого желудочка и легочной гипертензии, у трех пациентов обнаружены тромботические массы в легочном стволе (5%). При стволовой ТЭЛА ЭхоКГ позволило не только установить диагноз, но и определить показания к оперативному лечению. 66 пациентам был проведен анализ на уровень D-димеров в крови. У всех пациентов уровень превышал 0,5 мкг/мл. Чувствительность метода составила 100%.

В большинстве случаев ТЭЛА развивалось у пациентов, уже имеющих тяжёлую патологию: ишемическая болезнь сердца – у 33, гипертоническая болезнь – у 41, сахарный диабет – у 14, ХОБЛ – у 8, ОНМК – у 5 пациентов, что предполагает тщательный анализ клинической ситуации.

В первичном сосудистом отделении г. Арзамаса применяли ступенчатую тактику диагностики и лечения: при подозрении на ТЭЛА начинали антикоагулянтную терапию, при подтверждении диагноза начинали системную тромболитическую терапию (ТЛТ), а при неэффективности или невозможности ТЛТ-оперативное лечение или региональный тромболизис.

В зависимости от выбора метода лечения пациентов разделили на четыре группы. В первую группу вошли 52 больных, получивших тромболитическую и антикоагулянтную терапию. Показаниями к проведению ТЛТ были шок, нарастающая правожелудочковая недостаточность, легочная гипертензия >50 мм рт. ст. Для системного тромболизиса использовали альтеплазу по схеме: 10 мг в/в болюсно, затем 90 мг в/в капельно в течение 2 ч.

Во вторую группу вошли 14 пациентов, получавших только антикоагулянтную терапию. Противопоказаниями к системному тромболизису служили пожилой возраст, наличие свежей послеоперационной раны или кровотечения в анамнезе, острый период ОНМК, длительность заболевания более двух недель. Для терапии использовали антикоагулянты по схеме: гепарин в/в болюс 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) + в/в инфузия 18 ЕД/кг/ч под контролем АЧТВ в течении первых суток, затем эноксапарин п/к в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки в течение 5–6 дней. Далее со второго дня осуществляли переход с прямых антикоагулянтов на непрямые. При этом использовали перекрестную схему: прямые антикоагулянты отменяли только после достижения МНО>2. В качестве непрямых антикоагулянтов использовали варфарин в дозе 2–3 мг/сут под контролем МНО (целевой уровень 2–3).

У двоих пациентов в качестве антикоагулянта применяли ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в день в течение трех недель, затем профилактическая доза 20 мг 1 раз в сутки. Два клинических исследования EINSTEIN DVT & PE подтвердили эффективность ривароксабана при профилактике ВТЭО в дозе 20 мг 1 раз/сут. [6].

Пациенты третьей группы (9 человек) после неэффективного тромболизиса были отправлены на оперативное лечение в СККБ г. Нижний Новгород, где им была проведена тромбоэмболэктомия. Показанием к операции служили: центральная локализация эмболического поражения с легочной гипертензией свыше 50 мм рт. ст., прогрессирующей правожелудочковой недостаточностью, неэффективность или невозможность ТЛТ. Использованы два метода эмболэктомии из легочной артерии: через одну из главных ветвей легочной артерии без искусственного кровообращения и через общий ствол легочной артерии в условиях искусственного кровообращения. При выборе метода ориентировались на объем и локализацию поражения [7].

Пациенты четвертой группы (2 человека), имеющие противопоказания к системному тромболизису и открытой операции в связи с острым периодом ОНМК, получали регионарный тромболизис на базе Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко.

Результаты и их обсуждение

Применение тромболитических препаратов хорошо зарекомендовало себя при лечении острого эпизода легочной тромбоэмболии, когда произошло эмболическое поражение крупных сосудов с выраженными гемодинамическими расстройствами. В 2004 году были опубликованы результаты мета-анализа Wan S. et al. (2004) данных 11 рандомизированных исследований с участием 748 больных, показавшего возможность снижения летальности у больных с массивными ТЭЛА (с нарушениями гемодинамики), получавших ТЛТ [8]. Летальность у пациентов первой группы составила 5% (3 пациента). У одной пациентки отмечено желудочно-кишечное кровотечение на фоне проводимой тромболитической терапии, обусловленное системным действием препарата. Проведение ТЛТ при массивной ТЭЛА позволило улучшить состояние пациентов и ликвидировать симптомы правожелудочковой дисфункции в 77% случаев. 40 пациентов выписаны с клиническим улучшением в виде уменьшения явлений правожелудочковой недостаточности, легочной гипертензии по результатам ЭхоКГ. На повторных МСКТ отмечалось уменьшение зоны окклюзии, уменьшение количества тромботических масс и их организация. У 15% пациентов отмечалась полная нормализация КТ-картины и давления в легочной артерии. Однако проведение тромболитической терапии требует наличия «терапевтического окна» и сопряжено с повышенным риском кровотечений. Этот метод имеет противопоказа-

ния в виде ОНМК, травмы/опухоли ЦНС, желудочно-кишечного кровотечения, значительных травм или операций в ближайшем анамнезе, продолжающегося кровотечения. Также ТЛТ недостаточно эффективна при фрагментации уже организовавшихся тромбов [9]. Все это ограничивает возможности применения данного метода при острой массивной ТЭЛА.

При наличии противопоказаний к ТЛТ методом выбора служит хирургическая тромбэмболэктомия, однако при невозможности транспортировки или при отказе пациента от хирургического лечения возможно применение антикоагулянтной терапии [10]. Из 14 пациентов 2-й группы погиб один человек. Летальность составила 7%. 9 больных (64%) выписаны с улучшением, у четырех пациентов терапия оказалась неэффективной.

Среди девяти оперированных пациентов 3-й группы летальных случаев не было. Хирургических осложнений у оперированных пациентов также не отмечалось. Во всех случаях отмечалось улучшение в виде купирования явлений правожелудочковой недостаточности и регресса легочной гипертензии. Таким образом, хирургическая тромбэмболэктомия продемонстрировала высокую эффективность как метод второй линии при острой массивной ТЭЛА.

У двух пациентов 4-й группы, которым проводили регионарный тромболизис, также получен положительный гемодинамический эффект. Хотя этот метод на сегодняшний день является достаточно редким, он также продемонстрировал свою эффективность и может успешно применяться при наличии противопоказаний к системному тромболизису и хирургическому лечению. Осложнений у пациентов данной группы не отмечено.

Выводы

• Основной метод верификации диагноза ТЭЛА в условиях ПСО – МСКТ-ангиография. Этот метод обследования не только позволяет с высокой точностью поставить диагноз, но и определить локализацию тромбоэмбола, объём поражения.

• Основным методом лечения острой массивной ТЭЛА в условиях ПСО служит системный тромболизис, что обусловлено его высокой эффективностью, простотой и высокой доступностью.

• При наличии противопоказаний к системной ТЛТ методом выбора служит хирургическая тромбэмболэктомия, которая демонстрирует высокую эффективность. Однако данный метод может применяться только в условиях кардиохирургического учреждения, поскольку требует специального оснащения и соответствующей квалификации медицинского персонала.

• У пациентов с массивной ТЭЛА, развившейся в острый период ОНМК, когда системная ТЛТ и хирургическая тромбэмболэктомия противопоказаны, методом выбора может служить регионарная тромболитическая терапия. Данный способ лечения демонстрирует положительные результаты, однако также требует специального оснащения и квалификации бригады.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Массивная эмболия легочных артерий. 1990. С. 1-30.

Savel'yev V.S., Yablokov Ye.G., Kiriyenko A.I. Massivnaya emboliya legochnykh arteriy. 1990. S. 1-30.

2. Кириенко А.И., Чернявский А.М., Андрияшкин В.В. Тромбоэмболия легочных артерий: как лечить и предотвращать. 2015. Г 1, С. 15-37.

Kiriyenko A.I., Chernyavskiy A.M., Andriyashkin V.V. Tromboemboliya legochnykh arteriy: kak lechit' i predotvrashchat'. 2015. G 1, S. 15-37.

3. Медведев А.П. Практические рекомендации по диагностике и лечению массивной тромбоэмболии легочной артерии. 2015. С.1-3.

Medvedev A.P. Prakticheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu massivnoy tromboembolii legochnoy arterii. 2015. S. 1-3.

4. Савельев В.С. Флебология: руководство для врачей. Медицина. 2001. С. 289.

Savel'yev V.S. Flebologiya: rukovodstvo dlya vrachey. Meditsina. 2001. S. 289.

5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2015. С. 14.

Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy. Flebologiya. 2015. S. 14.

6. Миронов А.В., Леонтьев С.Г., Мамадумаров В.А., Устинов Ф.С. Вторичная профилактика ВТЭО: современный взгляд. РМЖ. 2014. № 17. С. 1254.

Mironov A.V., Leont'yev S.G., Mamadumarov V.A., Ustinov F.S. Vtorichnaya profilaktika VTEO: sovremennyy vzglyad. RMZH. 2014. № 17. S. 1254.

7. Tapson V.F. Acute Pulmonary Embolism. New England Journal of Medicine. 2008;358:1037-1052.

8. Котельников М.В., Котельникова Н.Ю. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии. РМЖ. 2008. № 17. С. 1110.

Kotel'nikov M.V., Kotel'nikova N.YU. Diagnostika i lecheniye tromboembolii legochnoy arterii. RMZH. 2008. № 17. S. 1110.

9. Oger E. Incidence of venous thromboembolism. EPI-GETBP Study Group. Thropmb.Haemost. 2000;83:657-660.

10. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозныйтромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии. Медицинское информационное агенство. 2005. С. 262-265.

Bokarev I.N., Popova L.V. Venoznyytromboembolizm i tromboemboliya legochnoy arterii. Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo. 2005. S. 262-265.

11. Медведев А.П., Немирова С.В., Пичугин В.В., Широкова О.Р., Соболев Ю.А., Пенкнович А.А., Козина М.Б., Демарин О.И. Открытая эмболэктомия в лечении массивной тромбоэмболии легочных артерий. Медицинский альманах, 2013. № 4 (28). С. 57-60.

Medvedev A.P., Nemirova S.V., Pichugin V.V., Shirokova O.P., Sobolev Yu.A., Penktovich A.A., Kozina M.B., Demarin O.I. Otkrytaya embolektomiya v levhenii massivnoy tromboembolii legochnykh arteriy. Medicinskiy al'manakh, 2013. № 4 (28). S. 57-60.

УДК: 616.133.3-007.64-089.87:616.12-007

Код специальности ВАК: 14.01.05; 14.01.20; 14.01.26

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕГОЧНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ И РАЗВИТИЕ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Е.А. Табакьян, К.В. Мершин, И.В. Бурмистрова, А.А. Марголина, Н.В. Байков, С.А. Партигулов,
ВГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»,
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Отдел сердечно-сосудистой хирургии, г. Москва

Табакьян Евгений Аведикович *– e-mail: tabakyan@mail.ru*

Дата поступления
30.03.2017

Цель исследования. Изучить показатели легочной гемодинамики и функцию почек у больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЛГ), развитие кардиоренального синдрома (КРС) до и после легочной эндартерэктомии (ЛЭА). Материалы и методы. Среди 19 мужчин и 14 женщин с ХТЛГ выделили группу с хронической болезнью почек (ХБП). Определили давление в легочной артерии (ДЛА), сердечный индекс (СИ) и признаки острого повреждения почек (ОПП) после ЛЭА. Результаты. После ЛЭА отмечено снижение среднего ДЛА, повышение СИ. В случаях ОПП 1–2-й стадии после ЛЭА наблюдали восстановление функции почек. У больных с ХБП и в группе без ОПП отмечали повышение СКФ перед выпиской. Заключение. Положительная динамика хронического КРС у больных с ХТЛГ, вероятно, связана с увеличением СИ и перфузии почек.

Ключевые слова: легочная эндартерэктомия с глубокими гипотермическими циркуляторными арестами, острое повреждение почек, кардиоренальный синдром.

Objective: To study the indicators of pulmonary hemodynamics and kidney function in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) the development of acute and chronic cardio-renal syndromes (CRS), before and after pulmonary endarterectomy (PEA). Subjects and methods. Among the 19 men and 14 women with CTEPH, the group with chronic kidney disease (CKD) was identified. The pulmonary arterial pressure (PAP), cardiac index (CI), and signs of acute kidney injury (AKI) after PEA were determined. Results. There was decrease of mean PAP and increase of CI after PEA. In cases of AKI 1–2 stages after PEA, the recovering of renal function was noted. GFR increased before discharge in patients with CKD and a group without AKI. Conclusion. The positive dynamics of chronic CRS in patients with CTEPH is probably associated with an increase in the CI and renal perfusion.

Key words: pulmonary endarterectomy with deep hypothermic circulatory arrests, acute kidney injury, cardio-renal syndrome.

Введение

Согласно принятой клинической классификации, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) выделяется как одна из пяти диагностических групп легочной гипертензии (ЛГ) [1]. Гемодинамические нарушения у больных с ХТЛГ способствуют развитию и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП), что следует рассматривать как кардиоренальный синдром (КРС) [2]. У больных с ХБП частота эмболий легочных артерий в 3 раза, а у больных на диализной стадии ХБП в 7 раз выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек [3, 4]. При предоперационном обследовании 276 больных с ХТЛГ креатинин сыворотки (Скр) составил 97,2±26,5, от 53 до 309 мкмоль/л [5]. В случае развития ХТЛГ легочная эндартерэктомия (ЛЭА) является методом выбора и представляет потенциально эффективный способ лечения у значительной части пациентов [6–8]. Наибольшим опытом проведения ЛЭА обладает Калифорнийский университет, где выполнено более 3000 операций [9]. Методика подобной операции требует согласованности действий хирургов, перфузиологов и анестезиологов-реаниматологов [6, 10]. Центры с большим опытом операций ЛЭА достигли уровня смертности в стационаре менее 5% [8]. В настоящей статье результаты ЛЭА проанализированы с точки зрения КРС, влияния на состояние гемодинамики и функцию почек.

Цель исследования: изучить показатели легочной гемодинамики и функцию почек у больных с ХТЛГ до и после ЛЭА. Проанализировать основные результаты ЛЭА, развитие острого и хронического КРС.

Материал и методы

В исследование были включены 33 пациента (19 мужчин и 14 женщин) с ХТЛГ, оперированные с 2011 по 2017 год. До операции пациентов разделили на две группы по принципу наличия или отсутствия ХБП II–III ст. После операции выделили группы с острым повреждением почек (ОПП) и без ОПП (RIFLE 2004) [11, 12]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по CKD EPI 2009 в мл/мин с учётом Скр в мкмоль/л, площади поверхности тела (ППТ) в м^2 [13].

Инструментальное обеспечение операций ЛЭА, особенности искусственного кровообращения (ИК) с периодами глубокого гипотермического циркуляторного ареста (ГГЦА), интенсивной терапии описаны нами в недавней публикации [14]. Давление в легочной артерии (ДЛА), сердечный выброс (СВ) измеряли методом термодилюции с помощью катетера Сван-Ганца. По результатам измерений рассчитывали среднее ДЛА (СрДЛА), сердечный

индекс (СИ), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС). Контроль температуры осуществляли в носоглотке (Т-1), мочевом пузыре (Т-2), магистралях смешанной венозной (Т-3) и артериальной крови (Т-4). Для кардиоплегии использовали внеклеточный коллоидный полиионный буферный раствор Консол® (Самсон-Мед, Россия). Избыточный объём раствора (850–1200 мл) эвакуировали через дренаж в ЛА в кардиотомный резервуар с последующей ультрафильтрацией (УФ) на этапе ИК. В шести случаях применяли внутриклеточный гипонатриевый раствор Custodiol® (Dr.F.Kohler Chemie, Германия) и объём (2200–3000 мл) с кровью эвакуировали в резервуар сепаратора крови.

Обработка данных. Использовали непараметрические методы статистики для описания групп. Для оценки межгрупповых различий применяли U-критерий Манна–Уитни, оценки динамики внутригрупповых различий – Т-критерий Уилкоксона. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей, процента от общего количества, достоверность $p<0,05$.

Результаты исследования

До операции хроническая болезнь почек II–III ст. была диагностирована у 33,3% больных. Результаты обследования представлены в таблице 1.

Всем пациентам выполнены операции ЛЭА. В пяти случаях были произведены сочетанные операции: ЛЭА и КШ, в двух – ЛЭА и пластика МПП. Из статистики интра- и послеоперационных результатов исключены: женщина 59 лет с ХБП 3-й стадии (летальный исход в результате легочного интраоперационного кровотечения) и мужчина 28 лет (неудачная попытка ЛЭА с развитием острой правожелудочковой недостаточности, летальный исход на 6-е сутки после операции).

После ЛЭА наблюдали ОПП 1-й стадии у пяти, 2-й – у трех, 3-й – у одного пациента, что составило 29%, потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ) составила 3,2%. ОПП 1–2-й стадии развилась в 25% случаев на 1–2-е сутки после ЛЭА, носила обратимый характер. ОПП 3-й стадии развилась у пациента с катастрофическим АФС, прогрессировали тромбоцитопения и полиорганная недостаточность (ПОН). Интенсивная терапия включала процедуры плазмаобмена и ЗПТ, без эффекта, смерть наступила на 10-е сутки в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Проанализирована распространённость пред- и интраоперационных факторов риска ОПП после операций с ИК [15, 16]. Достоверных различий между группами не выявлено. Больных с ХБП 2-й стадии в случаях с ОПП 3 (33%), без ОПП – 7 (32%). В обеих группах было по двое больных с сахарным диабетом: 22% с ОПП и 9% без ОПП. Среди больных с ОПП две женщины (22 %), без ОПП – 11 (50%). Сочетанных операций в группе с ОПП 3 (33%) и 4 (18%) без ОПП, случаи переливания 1–2 доз крови на этапе ИК: 4 пациента с ОПП (44,4%) и 7 без ОПП (32%).

Внегоспитальная летальность: в одном случае смерть наступила на 45-й день после операции на фоне рецидива лёгочной гипертензии, развития гемоторакса, в другом – на 34-й день вследствие развития пневмонии, сепсиса, эмпиемы плевры. Результаты перфузии и интенсивной терапии представлены в таблице 2.

В первые сутки после операции у четырех больных с ОПП отмечено повышение СВ и СИ, у двух – снижение и у одного – без изменений. Острое снижение СВ в первые часы после операции у пациентки потребовало коррекции уровня волемии, сократимости, частоты сердечных сокращений. У неё наблюдали повышение Скр через 24 часа после операции более чем в 2 раза от исходного уровня и снижение до предоперационных значений к 5-м суткам. В группе без ОПП практически во всех случаях наблюдали увеличение СВ и СИ в первые сутки после операции, повышение СКФ перед выпиской из стационара. Изменение легочной гемодинамики и функции почек до и после операции представлены в таблице 3. У 10 больных с ХБП отмечено снижение уровня предоперационного креатинина со 107 (95;112) до 71,5 (65;88) мкмоль/л и повышение СКФ с 74,5 (63; 78) до 103,5 (97; 112) мл/мин перед выпиской, $p=0,005$.

Преходящие неврологические расстройства наблюдались у пяти больных. Характер расстройств, вероятно обусловленных постгипоксической энцефалопатией, включал хорею, шум в ушах, краткосрочную потерю памяти, делирий с продуктивной симптоматикой, параноидальное поведение.

Обсуждение

У больных ХТЛГ имеют место три типа КРС: хронический КРС (ХБП вследствие «малого выброса», ХСН, гипоперфузии почек); хронический ренокардиальный синдром; вторичный КРС на фоне наследственных тромбофилий, АФС, сахарного диабета, хронической дыхательной недостаточности [2–4]. В нашем исследовании у 33,3% больных с ХБП наблюдали сочетание различных типов КРС. Вероятно, достоверно более продолжительный анамнез ЛГ способствовал развитию хронической гипоперфузии почек.

ТАБЛИЦА 1.
Результаты предоперационного обследования больных с ХТЛГ

Показатели (единицы измерения)	Группа ХБП 2-3 (n=11; ж-6)	Группа без ХБП (n=22; ж-8)
Возраст (лет)	56 (50; 59)	53 (35; 59)
Анамнез ЛГ (лет)	6 (5; 9)	3,5 (2; 6) ****
Диабет 2-го типа (п/%)	3/27,3	1/4,5
ФК ХСН по NYHA	3 (3; 4)	3 (3; 4)
ППТ ($м^2$)	1,96 (1,81; 2,05)	1,99 (1,81; 2,02)
Гемоглобин (Hb) крови (г/л)	136 (128;142)	137 (135; 158)
Скр (мкмоль/л)	110 (95; 122)	74,5 (69; 90) ***
Мочевина сыворотки (Смоч) (ммоль/л)	6,6 (5,7; 7,2)	5,2 (4,5; 6,0)**
СКФ до опер. (мл/мин)	74 (61; 78)	102 (97; 113) *
Наследственные тромбофилии (п/%)	4 /36,4	10/45,4
Антифосфолипидный синдром (АФС) (п/%)	2/18	3/13,6
СрДЛА до операции (мм рт.ст.)	46 (45; 57)	47 (39; 54)
СВ (л/мин)	3,8 (3,5; 3,9)	3,4 (2,8; 3,8)
СИ ($л/мин/м^2$)	2(1,6; 2,1)	1,75 (1,43; 2,2)
ЛСС ($дин \times с \times см^{-5}$)	1035 (759; 1254)	932 (754; 1181)

Примечания: *U-критерий Манна–Уитни: p=0,047****; p=0,0002***; p=0,016**; p=0,00007*.*

ТАБЛИЦА 2.

Результаты интра- и послеоперационного обследования

Показатели (единицы измерения)	ОПП (n=9)	Без ОПП (n=22)
Возраст (лет)	54 (50; 64)	52,5 (40;57)
Время поперечного пережатия аорты (мин)	137 (127; 167)	133,5 (107;146)
Время ИК (мин)	216 (189; 270)	238 (217;265)
Время согревания (мин)	86 (86; 97)	86 (84; 98)
Время ГГЦА (мин)	35 (29; 51)	37,5 (27;49)
Количество ГГЦА (n)	2 (2; 3)	2 (2;3)
Температура в носоглотке при ГГЦА (°С)	19 (17,5; 19,8)	18,2 (17,8;18,3)
УФ на этапе ИК (мл)	2000 (900; 2100)	1500 (1200; 2100)
Инфузии на этапе ИК (мл)	2800 (2500; 3200)	3120 (2700; 3670)
Минимальный Hb ИК (г/л)	78 (59; 83)	71 (63;84)
Минимальный гематокрит ИК (%)	25 (18; 25)	22 (19;26)
Максимальный лактат ИК (ммоль/л)	3,8 (2,6; 5,9)	3,1 (2,5;4)
Доза лазикса ИК (мг)	20 (20; 40)	20 (0; 20)
Доза лазикса 1-е сутки (мг)	40 (30; 100)	20 (20; 40)
Макс. Скр после операции (мкмоль/л)	196 (148; 229)	88,3 (80; 104) *
Макс. Смоч после операции (ммоль/л)	17,6 (9,1; 19,2)	7,1 (6,1; 7,9) **
Анамнез ЛГ (лет)	9 (3; 13)	4 (2;6)***
Максимальный лактат 1-е сутки (ммоль/л)	5,7 (3,6; 7,8)	2,8 (1,9; 3,7) ****
Диурез на этапе ИК (мл)	1450 (1000; 1500)	1800 (1500; 2200) #
Диурез за первые сутки (мл)	1950 (1600;2600)	2850 (2350;2600)##
Суток в ОРИТ	6 (3;10)	3 (2; 4) ###
Суток в стационаре после операции	15,5 (13; 29)	14 (12;18)
Госпитальная летальность	1	0
Внегоспитальная летальность	1	1

Примечания: *U-критерий Манна–Уитни: p=0,00006*, p=0,0002**, p=0,02***, p=0,011****, p=0,017#, p=0,023##, p=0,03###.*

ТАБЛИЦА 3.

Показатели легочной гемодинамики и функции почек

Показатели (единицы измерения)	ОПП (n = 9)	Без ОПП (n = 22)
СрДЛА до операции (мм рт. ст.)	46 (39; 60)	46,5 (43;54)
СрДЛА 1-е сут. после операции (мм рт. ст.)	31 (21; 36) p=0,01	26,5 (23;30) p=0,000046
ЛСС до операции (дин×с×см$^{-5}$)	909 (754; 1244) **	963 (759; 1171) *
ЛСС 1-е сут. после операции (дин×с×см$^{-5}$)	252 (223; 409) ** p=0,02	282 (233; 399) * p=0,000089
СВ до операции (л/мин)	3,87 (2,35; 5,1) **	3,4 (3,1;3,8) *
СВ 1-е сут. после операции (л/мин)	4,3 (3.9; 5,2) ** p=0,4	4,62 (4,1; 5,0) * p=0,000163
СИ до операции (л/мин/м^2)	2,14 (1,3; 2,4) **	1,75 (1,59; 2,0) *
СИ 1-е сут. после операции (л/мин/м^2)	2,3 (2,1; 2,34) ** p=0,3	2,4 (2,0; 2,7) * p=0,000182
Скр до операции (мкмоль/л)	90 (76; 97) ***	78 (69; 99)
Скр перед выпиской (мкмоль/л)	77(70; 83) *** p=0,1	64 (59; 72) p=0,000061
СКФ до опер (мл/мин)	97 (80; 101)***	93 (77; 105)
СКФ перед выпиской (мл/мин)	99 (97; 110) *** p=0,1	109 (97;120) p=0,000229

Примечания: *достоверность по Т-критерию Уилкоксона, (n=20)*, (n=7)**, (n=8)***.*

Наибольшим опытом выполнения операций ЛЭА обладает отдел хирургии Калифорнийского университета, США [17–19]. Основные принципы подготовки больных, этапы операции ЛЭА и перфузии в различных медицинских центрах соответствуют протоколу этой клиники, хотя и возможны некоторые модификации [20, 21]. M. Morsolini et al. (2012) защиту миокарда осуществляли без введения кардиоплегии, исключительно гипотермией, с работающим дренажом в левом желудочке. Проводили короткие аресты циркуляции, до 5–7 минут, увеличивая их количество до 9–14 при температуре 23…24°С. Однако, это не улучшало основные результаты ЛЭА [21].

Операция ЛЭА не может быть тщательно выполнена без хорошей экспозиции сегментарных ветвей, возможной в условиях ГГЦА. Авторы отмечают отсутствие существенных осложнений, связанных с выполнением ГГЦА [20]. Во время ГГЦА мы не выполняли ретроградную церебральную перфузию. Во первых, это не позволяет обеспечить полностью бескровное операционное поле, во вторых, при продолжительности ГГЦА менее 20 мин она не нужна [20]. Рандомизированное контролируемое исследование PEACOG 2011 также не обнаружило когнитивных или других преимуществ антеградной церебральной перфузии по сравнению с ГГЦА длительностью до 20 минут (суммарно 36 мин) при температуре мочевого пузыря 20°С [22]. При проведении ГГЦА мы интегрально оценивали температуру: указанная медиана температур в носоглотке была на 1…1,5°С ниже, чем в мочевом пузыре. Необходимо подчеркнуть, что на развитие когнитивных дисфункций оказывает влияние интенсивное согревание. Shann et al. (2006), Glenn S. Murphy et al. (2009) рекомендуют ограничение температуры артериальной линии контура ИК не выше 37°С для избегания церебральной гипертермии (Класс II a, Уровень B) [23, 24].

Длительная операция с ИК несёт в себе потенциальный риск развития ОПП и острого КРС, зависящий от методики операции, перфузии и интенсивной терапии [15, 16, 25]. Процент пациентов с обратимым ОПП 1–2-й ст., потребность в ЗПТ в нашем исследовании не выше, чем при других операциях на сердце с ИК без глубокой гипотермии [15, 16, 25]. При анализе 3807 операций с ИК ОПП 1–3-й стадии развилось в 30,1% случаев, ГГЦА применяли у 4% больных с ОПП и у 2% – без ОПП, однако, различия недостоверны [16]. В исследовании PEACOG, ОПП с потребностью в ЗПТ наблюдали в одном из 35 случаев ЛЭА с ГГЦА [22]. По данным P.A. Thistlethwaite et al. (2008) развитие ОПН с потребностью в диализе после ЛЭА составляет не более 1%, при сочетании ЛЭА с КШ и операцией на клапане частота этого осложнения возрастает до 4,3% и 5,6% [20]. Обильный диурез, в течение нескольких часов после ИК, нужно рассматривать как результат длительной гипотермии и повышенной экскреции натрия [20]. Вероятно, что скорость согревания является решающим фактором соответствия баланса доставки и потребности в кислороде при операциях с гипотермией. Согревание и скорость согревания, более, чем достигнутый уровень температуры, могут быть вовлечены в патогенез повреждения органов, вызываемого ишемией-реперфузией. При восстановлении нормотермии происходит гипоперфузия поверхностного коркового слоя почек с

потенциальным ущербом для нефронов при повышенных метаболических потребностях в процессе согревания. Кроме того, повышенное кровоснабжение почки может усиливать повреждающее воздействие согревания. Полученные результаты указывают, что согревание, а не охлаждение, является процессом, ответственным за повреждение почек [26]. Мы ориентировались на среднюю продолжительность согревания, рекомендованную Thistlethwaite P.A. et al., 2008 [20]. Важным фактором оптимальной перфузии является поддержание оптимального индекса доставки кислорода (ИД О2) на этапе согревания. Анализ 359 операций с ИК (КШ, клапанные, сочетанные) в температурных режимах от 27 до 36°С выявил, что снижение ИД О2 на этапе ИК<262 мл/мин/м^2 является предиктором ОПП 2-й стадии [27]. В публикациях результатов ЛЭА мы не обнаружили анализа случаев ОПП, не требующих ЗПТ, и сравнения СКФ до ЛЭА и перед выпиской, а также связи ОПП с длительным анамнезом ЛГ. Успешная тромбэктомия большого количества рубцовых тканей и дезоблитерация ветвей ЛА способствуют снижению СрДЛА, ЛСС, повышению СВ, СИ [5]. Оптимизация показателей легочной гемодинамики, на наш взгляд, приводит к улучшению перфузии почек, уменьшению дыхательной недостаточности, повышению оксигенации крови, увеличению СКФ у подавляющего большинства больных.

Смертность при проведении ЛЭА составила от 4 до 8,5–10% [18, 20, 21]. При сочетанных операциях ЛЭА и КШ, ЛЭА и операциях на клапанах смертность возрастала до 9,6%, 16,7% соответственно [20]. После четырех повторных ЛЭА E. Mayer (2006) наблюдал смертность до 50%. T. Kunihara et al. (2011) указал на 30-дневную смертность (11,1%), смертность за последующие три года составила 6,7%. Наиболее частая причина ранней смертности – ПОН [5]. В нашей клинике летальные исходы до 30 суток отмечены у трех пациентов (9%), случаи внегоспитальной смертности до 60 суток – у двух пациентов (6%), в дальнейшем летальных исходов не наблюдали. В двух случаях причиной ранней смертности являлась ПОН.

Заключение

У больных с ХТЛГ, ХБП 2-й стадии и ОПП наблюдали сочетание различных типов хронического и острого КРС. Возможно, более длительный анамнез ЛГ является одним из факторов развития ХБП, одним из предикторов ОПП.

Успешная тромбэктомия и дезоблитерация ветвей ЛА приводили к улучшению. легочной гемодинамики: снижению СрДЛА, ЛСС, повышению СВ, СИ. Развитие ОПП и потребность в ЗПТ после ЛЭА наблюдали в проценте случаев, сравнимом с операциями без глубокой гипотермии. Причинами ОПП после ЛЭА служит сочетание ряда известных пред-, интра- и послеоперационных факторов. Реже удаётся выявить ведущую причину ОПП. Оценка легочной гемодинамики необходима для определения тактики лечения. Крайне важна неотложная коррекция нарушений гемодинамики после ЛЭА как профилактика КРС 1-го типа.

В случаях ОПП 1–2-й стадии после ЛЭА наблюдается полное восстановление функции почек, однако больные находятся более длительное время в ОРИТ. В случаях отсутствия ОПП через 14 (12; 18) дней после операции происходит достоверное повышение СКФ. Увеличение СКФ после операции наблюдается и у больных с ХБП 2-й стадии. Эти факты указывают на положительную динамику хронического КРС у больных с ХТЛГ, что, вероятно, связано с улучшением легочной гемодинамики, перфузии почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simonneau G., Robbins I.M., Beghetti M., Channick R.N., Delcroix M. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009. № 54. P. 43-54.

2. Ronco C., McCullough P., Anker S.D., Anand I., Aspromonte N. et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. European Heart Journal. 2010. № 31. P. 703-711.

3. Sise M.E., Courtwright A.M., Channick R.N. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease Kidney International. 2013. № 84. P. 682-692.

4. Kumar G., Sakhuja A., Taneja A., Majumdar T., Patel J., Whittle J., Nanchal R. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD. Clin J Am Soc Nephrol. 2012. № 7. P. 1584-1590.

5. Kunihara T., Gerdts J., Groesdonk H., Sata F., Langer F. et al. Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2011. № 40. P. 154-161.

6. Galio N., Hoeper M.M., Humbert M., Torbicki A., Vachiery J.L. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2009. № 34. P. 1219-1263.

7. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P., Channick R., Dartevelle P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013. № 62. Suppl. 25. P. 92-99.

8. Hoeper M.M., Madani M.M., Nakanishi N., Meyer B., Cebotari S., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Lancet Respir Med. 2014. № 2. P. 573-582.

9. Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V., Sakakibara N., Kerr K.M. et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. Ann Thorac Surg. 2012. № 94. P. 97-103.

10. Dartevelle P., Fadel E., Mussot S., Chapelier A., Herve P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2004. № 23. P. 637-648.

11. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P. and the ADQI workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures,animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit. Care. 2004. № 8. P. 204-212.

12. Englberger L., Suri R.M., Li Z., Casey E.T., Daly R.C., Dearani J.A., Schaff H.V. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidne yInjury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. Critical Care. 2011. № 15 (1).16 p.

13. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F. 3rd, Feldman H.I., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate.Ann Intern Med. 2009. № 150. P. 604-612.

14. Табакьян Е.А., Марголина А.А., Груздев К.А., Мершин К.В., Бурмистрова И.В. и др. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016. Т. 9. № 3. С. 51-54.

Tabakyan E.A., Margolina A.A., Gruzdev K.A., Mershin K.V., Burmistrova I.V. i dr. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya chirurgiya. 2016. T. 9. № 3. S. 51-54.

15. Romagnoli S., Ricci Z. Postoperative acute kidney injury. Minerva Anestesiol. 2015. № 81. P. 684-696.

16. Karkouti K., Wijeysundera D.N., Yau T.M., Callum J.L., Cheng D.C. et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. Circulation 2009. № 119. P. 495-502.

17. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension Eur Respir Rev. 2015. № 24. P. 263-271.

18. Eckhard Mayer. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. SWISS MED WKLY. 2006. № 16. P. 491-497.

19. Jamieson S.W., Kapelanski D.P., Sakakibara N. et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. Ann Thorac Surg 2003. № 76. P. 1457-1462; discussion 1462-4.

20. Thistlethwaite P.A., Kaneko K., Madani M.M., Jamieson S.W. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. Ann Thorac Cardiovask Surg 2008. № 14. P. 274-282.

21. Morsolini M., Nicolardi S., Milanesi E., Sarchi E., Mattiucci G., Klersy C., D'Armini A.M. Evolving surgical techniques for pulmonary endarterectomy according to the changing features of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients during 17-year single-center experience J Thorac Cardiovasc Surg. 2012. № 144. P. 100-107.

22. Vuylsteke A., Sharples L., Charman G., Kneeshaw J., Tsui S. et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonaryendarterectomy surgery (PEACOG): a randomized controlled trial. Lancet. 2011. № 378. P. 1379-1387.

23. Murphy G.S., Hessel E.A. 2nd, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-basedapproach. Anesth Analg. 2009. № 108. P. 1394-1417.

24. Shann K.G., Likosky D.S., Murkin J.M., Baker R.A., Baribeau Y.R. et al. An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006. № 132. P. 283-290.

25. Rosner M.H., Okusa M.D. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. Clin J Am Soc Nephrol. 2006. № 1. P. 19-32.

26. Boodhwani M., Rubens F.D., Wozny D., Nathan H.J. Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 2009. № 87. P. 489-495.

27. De Somer F., Mulholland J.W., Bryan M.R., Aloisio T., Van Nooten G.J., Ranucci M. O2 delivery and CO2 production during cardiopulmonary bypass asdeterminants of acute kidney injury: time for a goal-directed perfusion management? Crit Care. 2011. № 15. 192 p.

УДК: 616.131-005.6-089:616.131-008.331.1-002.2

Код специальности ВАК: 14.01.26

БАЛЛОННАЯ АНГИОПЛАСТИКА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ТРОМБОЗОВ ВЕТВЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА)

М.Г. Пурсанов, В.В. Лосев, И.А. Жеблави,
ФГБУ «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», г. Москва

Пурсанов Манолис Георгиевич *– e-mail: mpursanov@rambler.ru*

Дата поступления
01.06.2017

Данная статья представляет собой обзор современной литературы, посвящённой одной из самых сложных и малоизученных проблем лечения больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. В ней представлена оценка мирового опыта в лечении пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Также дан сравнительный анализ эффективности медикаментозного, хирургического и эндоваскулярного подходов в лечении больных с данной патологией с клинико-гемодинамическими изменениями, происходящими после лечения. Основной акцент работы сделан на анализ результатов транслюминальной баллонной ангиопластики периферических тромбозов ветвей легочных артерий. В данном литературном обзоре мы в полной мере постарались представить эффективность баллонной дилатации легочных артерий с учетом возможных осложнений и их профилактики.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, транслюминарная баллонная ангиопластика, эндерартерэктомия легочной артерии.

This article presents global analysis of modern literature sources about one of the most complicated and little-known problems in treatment of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In this review we examine evaluation of treatment strategies patients with this pathology. We compared pharmacological, surgical and endovascular treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and its effect on patients clinical condition and hemodynamic effect. The main focus of this review was to analyze results of transluminal balloon angioplasty of distal pulmonary artery thrombosis. We performed an assessment of world experience in efficiency of balloon angioplasty and rates of complications and their prevention.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, transluminal alloon angioplasty, pulmonary artery endarterectomy.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – легочное сосудистое заболевание, вызванное хронической обструкцией ветвей легочной артерии (ЛА) вследствие формирования организованных тромбов, которая сопровождается васкулопатией мелких легочных сосудов, аналогичной идиопатической легочной гипертензии, и занимает отдельное место в классификации легочной гипертензии [1–6].

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – это редкое, но жизнеугрожающее заболевание, которое встречается приблизительно в 2% случаев среди всех пациентов с легочной гипертензией (ЛГ). При катетеризации правых отделов сердца и ангиографии ЛА ХТЭЛГ определяется как прекапиллярная ЛГ (среднее давление ЛА ⩾25 мм рт. ст.; давление заклинивания ЛА ⩽15 мм рт. ст.) с организованными тромботическими поражениями крупных и мелких ветвей ЛА. Точная выявляемость ХТЭЛГ неизвестна, однако по данным Lang в Великобритании регистрируется пять случаев на миллион населения в год [7]. Чернявский с соавторами подсчитали, что если встречаемость в США составляет около 1,5 тыс. новых случаев на 300 млн населения в год, то для России эта цифра должна быть в районе 700–800 новых случаев в год на 140–150 млн населения [8].

У пациентов с ХТЭЛГ высокий риск развития прогрессирующей легочной гипертензии, приводящей к дилатации правых отделов сердца и развитию правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов [9]. Ранняя диагностика и лечение являются ключевыми задачами при ведении пациентов с ХТЛГ [10, 11]. Эндартерэктомия легочной артерии (ЭАЭЛА) считается «золотым стандартом» лечения, сопровождающимся внутрибольничной смертностью менее 5% в экспертных центрах. Результаты операции ЭАЭЛА свидетельствуют об улучшении гемодинамических и функциональных показателей, сопровождающихся хорошими долгосрочными показателями выживаемости [12, 13]. Тем не менее, лишь менее 60% пациентов с ХТЛГ возможно выполнения ЭАЭЛА, а резидуальная легочная гипертензия сохраняется или отмечается её возврат у 17–31% пациентов [14, 15].

Для неоперабельных пациентов или с наличием постоянной или рецидивирующей легочной гипертензии после ЭАЭЛА показана медикаментозная терапия, разработанная для легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [1]. Риоцигуат, растворимый стимулятор гуанилатциклаз, на сегодняшний день является единственным фармакологическим препаратом с доказанным клиническим эффектом для лечения ХТЭЛГ. Проведены рандомизированные исследования chest-1 и chest-2, которые показали, что риоцигуат улучшает внутрисердечную гемодинамику и повышает толерантность к физическим нагрузкам, что отражено в европейских клинических рекомендациях (рекомендация 1-го класса, уровень доказательности B). Эффективность фосфодиэстеразы (ФДЭ)-5, антагонистов рецептора эндотелина (АРЭ), и простаноидов не доказана из-за отсутствия положительных рандомизированных данных исследования (рекомендация класса IIb, уровень доказательности B) [1, 16]. Ожидается, что в скором времени будут представлены результаты рандомизированного исследования относительной эффективности мациентана в дозировке 10 мг/день по сравнению с плацебо [1].

Транслюминарная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) легочной артерии является новым вариантом лечения для пациентов с ХТЛА, с противопоказанием к хирургическому вмешательству или у которых есть рецидивирующая или постоянная легочная гипертензия после ЭЛА.

Дифференциально-диагностический поиск у пациентов с подозрением на ХТЭЛГ должен быть осуществлен с использованием всех диагностических методов, включая инвазивные. Наиболее ценными методами диагностики ХТЭЛГ являются ЭхоКГ-исследование, которое выявляет признаки легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка, радионуклидное вентиляционно-перфузионное сканирование легких, которое обладает высокой чувствительностью (90–100%) и специфичностью (94–100%), что позволяет отдифференцировать ХТЭЛГ от других форм ЛГ. Катетеризация и ангиокардиография до сих пор остаются «золотым стандартом» диагностики обструктивных поражений ЛА при ХТЭЛГ [8, 17, 18].

При выполнении ТЛБАП при ХТЭЛГ ключевым моментом является четкая визуализация пораженных сегментов и систематизированная интерпретация полученных ангиографических данных. В 2016 году Takeshi Kawakami с соавт. предложил классификацию поражений ЛА при ХТЭЛГ на основе систематизации ангиографических признаков сужений. Согласно данной классификации выделяют пять типов ангиографических сужений ЛА при ХТЭЛГ (рис. 1). Тип «B» в свою очередь делится на три подтипа (рис. 2) [19].

Методика выполнения ТЛБАП при ХТЭЛА аналогична дилатации врожденных периферических стенозов ЛА. В качестве доступа для ТЛБАП ЛА используется бедренная или внутренняя яремная вена. По длинной доставляющей системе 6-8Fr, установленной в правую или левую легочную артерию, проводится проводниковый коронарный катетер 6 Fr (многоцелевой, правый или левый Judkins или левый Amplatz). Внутривенно вводится гепарин из расчета 2000 МЕ/час. Для поддержания насыщения артериальной крови кислородом на уровне более 94% пациентам налаживается подача кислорода. В момент проведения проводника в дистальные отделы ЛА пациенты задерживают дыхание на 20 секунд и более. Для ТЛБАП выбирается сужение легочной артерии с наихудшей перфузией по данным сцинтиграфии. Нижняя доля правого легкого является приоритетной зоной коррекции, из-за её размеров и физиологического объема кровотока. При низких значениях среднего давления ЛА (<40 мм рт. ст.) возможно выполнение ТЛБАП более одной доли за одну процедуру. Подбор диаметра баллонного катетера осуществляется в зависимости от размеров ЛА в зоне интереса. Баллонная дилатация выполняется баллонами, соотношение которых к диаметру ЛА составляет от 0,7 до 1,2. Диаметр выбранного баллона в первую очередь зависит от клинического состояния пациента, степени ЛГ и области дилатации [17, 18, 20].

В отличие от дилатации врожденных стенозов легочной артерии, где дилатационная сила направлена на разрывы гипертрофированных интимо-медиальных слоев стенок ЛА, при ХТЭЛА – воздействие направленно на организованные тромботические массы. A. Ogawa и H. Matsubara изучали механизм ТЛБАП при ХТЭЛГ, анализировав

78 гистологических препаратов. Согласно их данным, в 86% случаев при хронической тромбоэмболии легочной артерии восстановление просвета сосуда достигается путём создания псевдососудистого пространства за счет сдавления тромботических масс и надрыва интимомедиальных слоёв ЛА [18, 21, 22] (рис. 3).

Первый полный отчет был опубликован в 2001 году Feinstein и др. из США, которые описали результаты выполнения ТЛБАП у 18 пациентов с «нехирургическим» ХТЭЛГ. После вмешательства, реперфузионный отек легких развился у 11 пациентов, а 30-дневная смертность составила 5,5%. Последующие (в среднем 36 месяцев) наблюдения показали снижение среднего давления легочной артерии (ср.дв.ЛА), улучшение функционального класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA), а также показателей теста 6-минутной ходьбы. Все ранее дилатированные сосуды сохраняли свою конфигурацию и проходимость при повторной ангиографии [23].

После первой публикации Feinstein с соавт. методика ТЛБАПА при ХТЭЛА не разрабатывалась в течении нескольких лет, главным образом из-за опасения развития высокого риска осложнений. Однако новые сообщения, в основном из Японии, об эффективности данной процедуры возродили новый интерес к данной проблеме.

В 2012 году вышла работа Sugimura с соавт., в которой были представлены результаты ТЛБАП у 12 крайне тяжелых пациентов с ХТЭЛГ, которым в течение 1–3 месяцев проводилась терапия простаноидами, силденафилом и/или босентаном с целью стабилизации клинического состояния. После выполнения ТЛБАП отмечалось улучшение легочной гемодинамики, а показатель выживаемости был выше, чем в контрольной группе [24].

В том же году опубликована работа Kataoka с соавт. о выполнении ТЛБАП у 29 пациентов с неоперабельным ХТЛГ, большинство из которых ранее получали АРЭ, ингибитор ФДЭ-5 или простаноиды. После процедуры, при последующем наблюдении, отмечалось улучшение функционального класса, уровня мозгового натрийуретического пептида (МНП) и внутрисердечной гемодинамики у большинства пациентов на фоне проводимой ранее медицинской терапии. Примечательно, что улучшение показателей гемодинамики и клинического состояния развилось спустя некоторое время после ТБАЛА [20].

Вскоре после публикации этих исследований Andreassen с соавт. из Норвегии сообщили о результатах ТЛБАП сегментарных и субсегментарных ветвей легочных артерий у 20 пациентов с неоперабельным ХТЭЛГ или со стойкой легочной гипертензией после неэффективной ЭАЭЛА. После процедуры умерли 2 пациента (10%), а реперфузионный синдром развился у 7 (35%). У выживших больных значительно улучшился функциональный класс NYHA и параметры внутрисердечной гемодинамики (общее

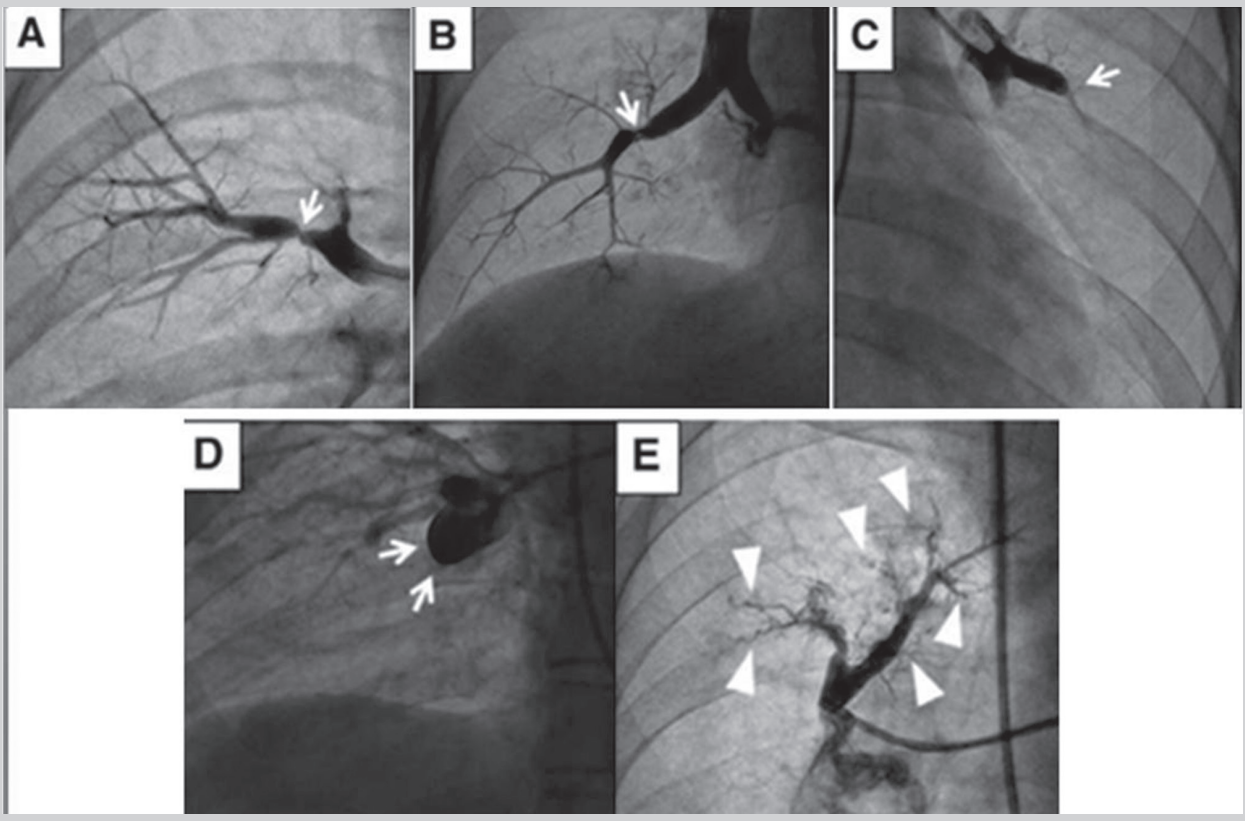


РИС. 1.
Модифицированная ангиографическая классификация ХТЭЛА Takashi Kawakami, 2016.
***Тип A** – концентрическое сужение «Ring», **Тип B** – сужение в виде паучьего гнезда «Web», **Тип C** – субокклюзия, **Тип D** – окклюзия с престенотическим расширением «Pouch», **Тип E** – дистальные извитые поражения мелких сосудов «torturous lesions». Типы A-D характерны для поражений долевых, сегментарных и субсегментарных ветвей ЛА. Тип E характерен для поражения артерий более мелкого коллибра.*

легочное сопротивление, ударный объем). Через 51 месяц наблюдения выживаемость составила 85% [25].

В последующем появились ещё три публикации из европейских центров, одна, включающая 37 пациентов [26], и две других, по девять пациентов [27, 28], с небольшим количеством осложнений. Также отмечались снижение среднего давления ЛА, увеличение толерантности к физическим нагрузкам и улучшение функционального класса.

За последние годы в нескольких японских центрах были опубликованы клинические и гемодинамические данные, свидетельствующие об улучшении клинического состояния и повышении толерантности к физической нагрузке. Работы японских авторов свидетельствуют, что ТЛБАП при ХТЛА сопровождается небольшим количеством осложнений и низкой послеоперационной смертностью [19, 25, 30, 31, 33, 36, 37, 39, 40].

Некоторые авторы при лечении ХТЭЛА рекомендуют комбинированные вмешательства: ЭАЭЛА – при проксимальных обструктивных поражениях и ТЛБАП – при дистальных [30, 31]. Shimura с соавт. имеют положительный опыт выполнения ТЛБАП дистальных отделов ЛА у девяти пациентов после первичной ЭАЭЛА, у которых отмечалось ухудшение клинического состояния после хирургического вмешательства [31].

Одним из больших клинических опытов лечения ХТЭЛГ обладают Inami с соавт., которые сравнили результаты медикаментозного (n=30), хирургического (n=18) и эндоваскулярного (n=58) лечения ХТЭЛА у 116 пациентов. Несмотря на то, что пациенты, которым выполнялось ЭАЭЛА или ТЛБАП, изначально имели худшие показатели гемодинамики, после операции у них отмечался более высокий процент пятилетней выживаемости по сравнению с изолированной медикаментозной терапией (98% против 64% соответственно, p <0,0001). Так среднее давление в ЛА до начала лечения в группе медикаментозного лечения было значительно ниже по сравнению с группой ТЛБАП и ЭАЭЛА (38±7 мм рт. ст.; 50±9 мм.рт.ст.; 45±10 мм рт. ст.; p<0,01 соответственно), однако после проведенной терапии среднее давления в ЛА в этой группе оказалось достоверно (p<0,01) самым высоким (36±12 мм рт. ст.) по сравнению с ЭАЭЛА (25±6 мм рт. ст.) и ТЛБАП (27±9 мм рт. ст.) [32].

Yanagisawa с соавт. анализировали результаты ТЛБАП при ХТЛА в зависимости от возраста у 70 пациентов. Первую группу составили 39 пациентов в возрасте до 65 лет, а вторую 31 пациент старше 65 лет. Авторы сделали вывод, что эффективность и безопасность ТЛБАП одинакова, независимо от возраста пациента (p>0,05) [33].

Ретроспективный анализ хирургического и эндоваскулярного лечения у 53 пациентов с ХТЭЛГ, проведенный Taniguchi с соавт., показал положительные сдвиги внутрисердечной гемодинамики как в группе ЭАЭЛА (n=24), так и ТЛБАП (n=29). У пациентов после ЭАЭЛА отмечалось значительное снижение среднего давления ЛА (44,4±11,0 до 21,6±6,7 мм рт. ст.), общего легочного сопротивления (781±278 до 258±125 dyn•s^{-1}•см$^{-5}$) и сердечного выброса (3.35±1,11 до 4,44±1,58 L/min). Схожие сдвиги гемодинамики были отмечены и после ТЛБАП (39,4±6,9 до 21,3±5,6 мм рт. ст., 763±308 до 284±128 dyn•s^{-1}•см$^{-5}$, 3,47±0,80 до 4,26±1,15 L/min соответственно) Таким образом результаты ТЛБАП оказались сопоставимы с данными ЭАЭЛА [34].

В дополнение к улучшению параметров легочной гемодинамики и функционального состояния больных отмечается, что после ТЛБАП имеется улучшение функции правого желудочка за счет снижения объемной нагрузки и увеличения фракции выброса [35, 36, 37–44]. Функция левого желудочка также может быть улучшена после ТЛБАП, хотя данный аспект изучен менее широко [40, 42]. Снижение среднего давления ЛА и общего легочного сопротивления после ТЛБАП связано со снижением уровня тропонина-Т, что свидетельствует об ослаблении повреждающего действия высокой ЛГ на миокард сердца [36]. Кроме того, ТЛБАП улучшает функцию внешнего дыхания и оксигенацию артериальной крови кислородом у пациентов с ХТЛГ [35, 42].

Несмотря на хорошие результаты ТЛБАП при ХТЭЛА, важно учитывать риск развития серьезных, жизнеугрожающих осложнений данной процедуры. Наиболее грозным осложнением ТЛБАП является перфорация стенки ЛА проводником

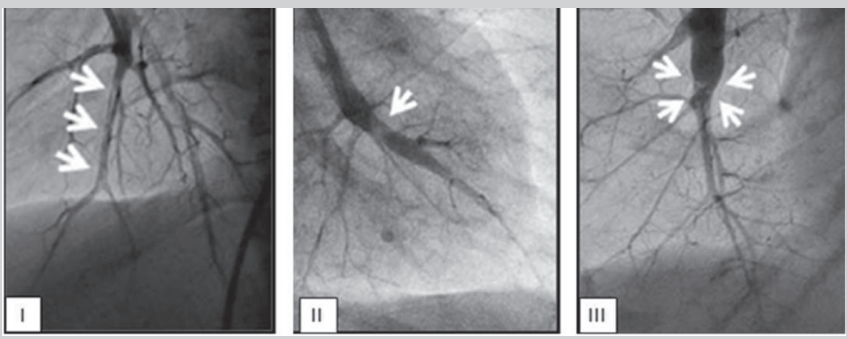


РИС. 2.
Модифицированная ангиографическая классификация ХТЭЛА Takashi Kawakami, 2016. Варианты сужений тип«В» – паучьего гнезда «Web».
***I** – протяженный дефект «расщелина» в просвете сосуда (longitudinal defect),*
***II** – локальный конгломерат тромбов (complex mesh),*
***III** – воронкообразное сужение, сочетание типа I и II (abrupt narrowing).*

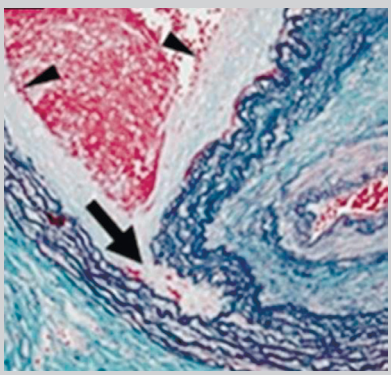


РИС. 3.
***Гистологический срез легочной артерии после ТЛБАП при ХТЭЛГ.** Восстановление просвета ссосуда за счет надрыва интимомедиального слоя (стрелка), а образованное псевдососудистое пространство указано клиновидными фигурами.*

или баллонным катетером, приводящая к развитию кровотечения и смерти пациента. Не менее значимым осложнением является реперфузионный синдром, возникающий после восстановления кровотока по ЛА [30, 32].

В первых опубликованных клинических работах развитие этих осложнений было достаточно частым, однако по мере накопления опыта и понимания особенностей проведения данных процедур количество осложнений снизилось. Taniguchi и Shinke с соавт. провели анализ осложнений после 79 процедур ТЛБАП при ХТЭЛА. Во время процедуры произошла перфорация проводником стенки ЛА у 4 (5,1%) пациентов, приведшая к кровохарканью и потребовавшая интубации у трех пациентов. Всем пациентам после ТЛБАП выполнялась компьютерная томография (КТ), по данным которой геморрагический отёк легких имел место у 12 (15,2%) пациентов, у 38 (48,1%) – отмечался отек легких без геморрагического пропитывания и у 29 (36,7%) – признаки отёка легких отсуствовали. Клинически, при развитии реперфузионного синдрома, у 22 (27,8%) пациентов отмечалось кровохарканье, а у 26 (32,9%) – одышка и десатурация. В госпитальном периоде умер 1 (1,3%) пациент [40].

Kawakami с соавт. провели ретроспективный анализ возникновения осложнений ТЛБАП в ходе 500 процедур, выполненных у 97 пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от ангиографической картины 1935 пораженных сегментов ЛА. Наибольший процент осложнений отмечался при дилатации дистальных концевых лёгочных артерий (тип E) – 19 (43,2%) из 44 сегментов, а также при субтотальных стенозах (тип C) – 53(15,5%) из 342. При типе «E» наиболее типичным осложнением являлась перфорация проводником стенки сосуда, а для типа «C» – перфорация стенки сосуда проводником и диссекция легочной артерии (77,4% и 22,6% соответственно) [19].

Важным в профилактике осложнений, связанных с перфорацией и разрывом ЛА, является выполнение ряда условий, минимизирующих риск вмешательств: правильное позиционирование проводника в дистальных отделах ЛА; избежание или ограничение попыток проведения прямого проводника через окклюзированный сегмент ЛА; не выполнять ТЛБАП ЛА при плохой визуализации дистального русла; правильно подобрать размер баллонного катетера, который должен быть равен или меньше диаметра легочной артерии.

У тяжелых пациентов с выраженной клиникой заболевания с целью исключения возможности развития диссекции и разрыва ЛА при ТЛБАП Takeshi Ogo предложил использовать этапную баллонную дилатацию суженных ЛА. Сперва выполняется ТЛБАП баллоном меньшего размера, а затем баллонным катетером нужного размера советующему диаметру ЛА. Данный подход также способствовал предотвращению развития реперфузионного синдрома [38].

Не менее грозным осложнением после ТЛБАП является реперфузионный синдром. Для его предотвращения был предложен поэтапный ступенчатый подход, описанный выше. Также необходимо ограничиться дилатацией 1–2 сегментов ЛА за одну процедуру ТЛБАП.

В целях предотвращения реперфузионного синдрома в 2014 году Inami с соавт. предложили проводить сравнительную оценку данных фракционного резерва кровотока зоны обструкции до и после ТЛБАП. Для интерпретации полученных данных он предложил расчитывать инлекс PEPSI (Pulmonary Edema Predictive Scoring Index). При индексе PEPSI больше 35 вероятность развития реперфузионного синдрома составляет 90-95% ($p<0,0001$) [44].

Для профилактики осложнений и оценки эффективности ТЛБАП Sugimura с соавт. предложили проводить оптическую когерентную томографию ЛА до и после баллонной дилатации с целью оценки степени тромботических поражений сегментарных и субсегментарных ветвей ЛА и верификации целостности сосудистой стенки. По данным этих авторов проведение оптической когерентной томографии достоверно позволяет в значительной мере сократить количество повторных вмешательств ($p<0,05$) и снизить госпитальную летальность [24].

В научном национально-практическом центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, начиная с 2015 года, было ТЛБАП при ХТЭЛА у 17 пациентов с одним летальным исходом. Первичные результаты также сведетельствуют об эффективности этой методики [22].

При лечении ХТЭЛА существует большое количество публикаций, повященных ЭАЭЛА как самому эффективному методу, подтвержденному крупными рандомизированными исследованиями и прописанному как основной стандарт лечения в различных международных рекомендациях. Однако этот метод наиболее эффективен при локализации тромбов в основных и долевых ветвях ЛА. У неоперабельных больных с ХТЭЛА, особенно при дистальных сегментарных и субсегментарных локализациях тромботических масс, метод ТЛБАП ЛА наиболее предпочтителен. Эффективность данного метода неоднократно подтверждена в сериях клинических публикаций у небольшого количества больных. До сих пор отсутствуют рандомизированные исследования относительно эффективности ТЛБАП при ХТЭЛА.

Учитывая то, что ТЛБАП при ХТЭЛА менее инвазивна по сравнению с ЭАЭЛА, она является предпочтительной и перспективной методикой, так как может выполняться неоднократно и в несколько этапов у одного пациента. Однако эта методика не лишена недостатков, главным из которых является возможность повреждения ЛА, а также риск развития реперфузионного синдрома. Поэтому многие исследователи рекомендуют выполнять данную процедуру только в специализированных экспертных центрах по лечению ХТЭЛГ.

Многие авторитетные экспертные центры, занимающиеся проблемой ХТЭЛГ (особенно из Японии), сообщают, что непосредственно после операции ЭАЭЛА происходит более выраженный гемодинамический эффект по сравнению с ТЛБАП, где положительные гемодинамические изменения происходят постепенно. После ТЛБАП улучшение результатов теста шестиминутной ходьбы и изменения функционального класса происходят значительно быстрее по сравнению с ЭАЭЛА, однако в отдаленном периоде результаты этих двух методов сопоставимы [22]. Такие сравнения следует интерпретировать с осторожностью ввиду больших различий между группами пациентов и критериями включения. Истинное, статистически верное сравнение ТЛБАП с ЭАЭЛА может быть получено

только при крупных международных, многоцентровых контролируемых клинических исследованиях. В стратегии выбора лечения ХТЭЛГ очень важно оценивать анатомическую локализацию тромбов, клиническое состояние пациента, а также правильно оценить риски и ожидаемые результаты ЭАЭЛА. Тактика лечения ХТЭЛА у пациентов высокого риска должна быть оценена многопрофильной командой, состоящей из хирургов, радиологов и эндоваскулярных специалистов.

Отсутствие контролируемых сравнительных испытаний затрудняет также сравнение результатов ТЛБАП с медикаментозной терапией, направленной на лечение ЛГ. В настоящее время проводимое во Франции исследование RACE (идентификатор ClinicalTrials.gov NCT02634203) поможет решить эту проблему. В этом исследовании пациенты с неоперабельным ХТЭЛГ рандомизируются на две гурппы: ТБАЛА и медикаментозную терапию с риоцигуатом, сроком на 26 недель. Первичной конечной точкой будет оценка изменения ОЛС на 26-й неделе наблюдения. В Японии также продолжается рандомизированное исследование, сравнивающее терапевтический эффект риоцигуата с результатами от ТЛБАП (идентификатор реестра UMIN Clinical Trials Unified UMIN000019549) [1, 14].

Таким образом, набор большого клинического материала и проведение рандомизированных исследований позволят оценить роль и место ТЛБАП при лечении больных с неоперабельной ХТЭЛГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Respir J. 2015. № 46. P. 903-975.

2. Banks D.A., Pretorius G.V., Kerr K.M. et al. Pulmonary endarterectomy: part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2014. № 18. P. 319-330.

3. Fedullo P., Kerr K.M., Kim N.H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2011. № 183. P. 1605-1613.

4. Kim N.H. Group 4 pulmonary hypertension. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, pathophysiology, and treatment. Cardiol Clin. 2016. № 34. P. 435-441.

5. Lang I.M., Dorfmuller P., Vonk Noordegraaf A. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ann Am Thorac Soc. 2016. № 13. Suppl 3. P. 215-221.

6. Wagenvoort C.A. Pathology of pulmonary thromboembolism. Chest. 1995. № 107. P. 10-17.

7. Lang I.M., Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation. 2014. № 130. P. 508-518

8. Чернявский А.М., Новикова Н.В., Едемский А.Г., Чернявский М.А., Таркова А.Р. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: сложные аспекты диагностики и лечения. Медицинский алфавит. 2015. № 10. Т. 2. С. 5-9.

Chernyavskiy A.M., Novikova N.V., Edemskiy A.G., Chernyavskiy A.M., Tarkova A.R. Hronicheskaya tromboembolicheskaya legochnaya gipertenziya: slozhnyie aspektyi diagnostiki i lecheniya. Meditsinskiy alfavit. 2015. № 10. T. 2. S. 5-9.

9. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J. et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. Circulation. 2016. № 133. P. 859-871.

10. Jenkins D., Mayer E., Screaton N. et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. Eur Respir Rev. 2012. № 21. P. 32-39.

11. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with hronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev. 2015. № 24. P. 263-271.

12. Jenkins D., Madani M., Fadel E. et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2017. № 26. P. 111-160.

13. Freed D.H., Thomson B.M., Berman M. et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011. № 141. P. 383-387.

14. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011. № 141. P. 702-710.

15. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013. № 369. P. 319-329.

16. Lang I., Meyer B.C., Ogo T. et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev. 2017. № 26. P. 119-160.

17. Чазова И.Е., Чернявский А.М., Мартынюк Т.В., Мершин К.В., Матчин Ю.Г. и др. Актуальные вопросы хронической постэмболической легочной гипертензии: мнение экспертов. Кардиологический вестник. 2015. № 1. С. 78-79.

Chazov I.E., Chernyavskiy A.M., Martinjuk T.V., Marshin K.V., Matchin Yu. G. i dr. Aktualnyie voprosyi hronicheskoy postembolicheskoy legochnoy gipertenzii: mnenie ekspertov. Kardiologicheskiy vestnik. 2015. № 1. S. 78-79.

18. Пурсанов М.Г. Транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование при обструктивной патологии легочных артерий у больных с врожденными пороками сердца: автореф. дисс. ... д. м. н. / Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. Москва, 2002.

Pursanov M.G. Translyrminalnaya ballonnaya angioplastika i stentirovanie pri obstruktivnoy patologii legochnyih arteriy u bolnyih s vrozhdennyimi porokami serdtsa: avtoref. diss. ... d. m. n. / Nauchniy centr serdechno-cocudistoy khirurgii im. A.N. Bakuleva RAMN. Moskva, 2002.

19. Kawakami T., Ogawa A., Miyaji K. et al. Novel angiographic classification of each vascular lesion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension based on selective angiogram and results of balloon pulmonary angioplasty. Circ Cardiovasc Interv. 2016. № 9. e003318.

20. Kataoka M., Inami T., Hayashida K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Interv. 2012. № 5. P. 756-762.

21. Aiko Ogawa, Hiromi Matsubara Balloon pulmonary angioplasty: a treatment option for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 2015.Feb. Vol. 2. Art. 4; 3 // www.frontiersin.org

22. Пурсанов М.Г., Рахмонов К.Х., Соболев А.В., Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Баллонная ангиопластика периферических тромбозов ветвей легочной артерии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии // Сб. тез-в XXI Ежегодной сессии ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ. Т. 12. № 3. С. 14.

Pursanov M.G., Pahmonov K. Kh., Sobolev A.V., Shmalts A.A., Gorbochevskiy S.V. Ballonnaya angioplastika perifericheskih trombozov vetvey legochnoy arterii pri hronicheskoy tromboembolicheskoy legochnoy gipertenzii // Sb. tes-v XXI Ejegodnoy sessii FGBU «NNPCSSKh im. A.N. Bakuleva» MZ RF. T. 12. № 3. S. 14.

23. Feinstein J.A., Goldhaber S.Z., Lock J.E. et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation. 2001. № 103. P. 10-13.

24. Sugimura K., Fukumoto Y., Satoh K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ J. 2012. № 76. P. 485-488.

25. Andreassen A.K., Ragnarsson A., Gude E. et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Heart. 2013. № 99. P. 1415-1420.

26. Fukui S., Ogo T., Morita Y. et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty.Eur Respir J. 2014. № 43. P. 1394-1402.

27. Kurzyna M., Darocha S., Koteja A. et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2015. № 11. P. 1-4.

28. Velazquez Martin M., Albarran Gonzalez-Trevilla A., Alonso Charterina S. et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Preliminary experience in Spain in a series of 7 patients. Rev Esp Cardiol. 2015. № 68. P. 535-537.

29. Roik M., Wretowski D., Labyk A. et al. Refined balloon pulmonary angioplasty driven by combined assessment of intra-arterial anatomy and physiology – multimodal approach to treated lesions in patients with non-operable distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension – technique, safety and efficacy of 50 consecutive angioplasties. Int J Cardiol. 2016. № 203. P. 228-235.

30. Kopec G., Stepniewski J., Waligora M. et al. Staged treatment of central and peripheral lesions in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pol Arch Med Wewn. 2016. № 126. P. 97-99.

31. Shimura N., Kataoka M., Inami T. et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. Int J Cardiol. 2015. № 183. P. 138-142.

32. Inami T., Kataoka M., Ando M. et al. A new era of therapeutic strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. PLoS One. 2014. № 9. e94587.

33. Yanagisawa R., Kataoka M., Inami T. et al. Safety and efficacy of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in elderly patients. Int J Cardiol. 2014. № 175. P. 285-289.

34. Taniguchi Y., Miyagawa K., Nakayama K. et al. Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. EuroIntervention. 2014. № 10. P. 518-525.

35. Aoki T., Sugimura K., Nochioka K. et al. Effects of balloon pulmonary angioplasty on oxygenation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension – importance of intrapulmonary shunt. Circ J. 2016. № 80. P. 2227-2234.

36. Kimura M., Kohno T., Kawakami T. et al. Balloon pulmonary angioplasty attenuates ongoing myocardial damage in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2016. № 207. P. 387-389.

37. Koike H., Sueyoshi E., Sakamoto I. et al. Quantification of lung perfusion blood volume (lung PBV) by dual-energy CT in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) before and after balloon pulmonary angioplasty (BPA): preliminary results. Eur J Radiol. 2016. № 85. P. 1607-1612.

38. Ogo T., Fukuda T., Tsuji A. et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. Eur J Radiol. 2017. № 89. P. 270-276.

39. Tsugu T., Murata M., Kawakami T. et al. Changes in right ventricular dysfunction after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Cardiol. 2016. № 118. P. 1081-1087.

40. Yamasaki Y., Nagao M., Abe K. et al. Balloon pulmonary angioplasty improves interventricular dyssynchrony in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a cardiac MR imaging study. Int J Cardiovasc Imaging. 2017. № 33. P. 229-239.

41. Tsuji A., Ogo T., Ueda J. et al. Predictors of residual pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2017. № 226. P. 118-120.

42. Broch K., Murbraech K., Ragnarsson A. et al. Echocardiographic evidence of right ventricular functional improvement after balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant. 2016. № 35. P. 80-86.

43. Sato H., Ota H., Sugimura K. et al. Balloon pulmonary angioplasty improves biventricular functions and pulmonary flow in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ J. 2016. № 80. P. 1470-1477.

44. Inami T., Kataoka M., Shimura N. et al. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. JACC Cardiovasc Interv. 2014. № 7. P. 1297-1306.

УДК: 616.131-005.6/.7-036-053.9
Код специальности ВАК: 14.01.26

ТАКТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕЗОБЛИТЕРАЦИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

А.П. Медведев[1], Р.А. Дерябин[2], В.А. Чигинев[3], В.В. Пичугин[1], А.В. Богуш[3], С.А. Федоров[1], О.И. Демарин[3], М.Л. Калинина[3],
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр», г. Н. Новгород,
[3]ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Н. Новгород

Федоров Сергей Андреевич *– e-mail: SergFedorov1991@yandex.ru*

Дата поступления
17.05.2017

Проведен анализ 138 пациентов пожилого и старческого возраста, пролеченных по поводу массивной тромбоэмболии легочной артерии в клинике госпитальной хирургии им. Б.А. Королева с января 2008 по май 2017 года. Мужчин было 65 (47,1%), женщин – 73 (52,9%). Средний возраст составил 58,7±7,3 года (от 28 до 83 лет). Все пациенты распределены на группы сравнения. Первая группа: 32 (23,1%) пациента, которым проводилась только антикоагулянтная терапия. Вторая группа: 34 (24,6%) пациент, которым проводилась тромболитическая терапия, причем у 10 человек тромболизис был неэффективен, они были оперированы, таким образом перенесены в третью группу. Третья группа: 82 (59,4%) пациента, которым выполнялось оперативное лечение. Заключение. Тромболитическая терапия является безопасным методом лечения массивной ТЭЛА, но вызывает меньший регресс легочной гипертензии по сравнению с оперативным лечением. Разработанный лечебный алгоритм позволяет добиться регресса легочной гипертензии и снизить количество летальных исходов. Предоперационное обследование должно включать селективную коронарографию.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, хирургическое лечение, дезоблитерация легочной артерии, пожилой возраст.

This abstract contains results of analysis of 138 eldery and senile patients which had been treated for pulmonary thromboembolism in clinic of hospital surgery named by B.A. Korolev from January 2008 till May 2017. Research contains 65 (47,1%) men and 73 (52,9%) women. Average age was 58,7±7,3 years (from 28 till 83 years). All patients were divided into groups of compare. The first group contained 32 (23,1%) patients, which have had only anticoagulant therapy. The second group was composed of 34 (24,6%) patients with thrombolytic therapy. 10 patients from the second group have had inefficient thrombolysis and therefore have suffered the surgery and then referred to the third group. The third group were patients which have been carried out an operation – 82 (59,4%). Conclusion. Thrombolytic therapy is a safe method of treatment of massive pulmonary thromboembolism but induces less regression of pulmonary hypertension than surgery. Developed treatment algorithm allow to achieve pulmonary hypertension regression and reduce the number of deaths. Preoperative examination should include selective coronary angiography.

Key words: pulmonary thromboembolism, surgical theatment, disablitiration of pulmonary arteries, old patients.

Введение

С момента появления первых описаний лечения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) достигнут значительный прогресс. Однако существующие на сегодняшний день публикации демонстрируют отсутствие единого мнения клиницистов по вопросам тактики лечения массивной ТЭЛА [1, 2, 3].

До настоящего времени ТЭЛА зачастую остается фатальным осложнением многих заболеваний и одной из наиболее частых причин внезапной смерти больных, занимая третье место в структуре летальности от сердечно-сосудистых заболеваний – 2,1–6,2% [4]. Ежегодно от ТЭЛА погибает 0,1% населения земного шара [5]. Распространенность составляет 0,5–2,0 на 1000 населения в год, но у лиц старше 75 лет этот показатель доходит до 10 на 1000 в год [5].

Несмотря на то, что с возрастом распространенность, заболеваемость и летальность от ТЭЛА неуклонно растут, у пожилых ТЭЛА зачастую остается не диагностированной, а результаты лечения гораздо хуже, чем у лиц молодого и среднего возраста [6]. Около 40% случаев ТЭЛА – находка во время аутопсии [7].

Существующие на сегодняшний день рекомендации затрагивают, главным образом, консервативные способы лечения ТЭЛА [7] и почти не касаются хирургических методов. Однако наличие у пожилых пациентов тяжелой, нередко множественной, сопутствующей патологии приводит к ограничению компенсаторных возможностей организма, что делает общие подходы к восстановлению кровотока в легочной артерии (ЛА) малоэффективными. Вместе с тем имеются данные о высокой встречаемости осложнений тромболитической терапии (ТЛТ) у этой категории больных [4, 8, 9, 10, 11, 12]. Это обусловливает необходимость совершенствования хирургических методов и разработки алгоритма лечения ТЭЛА у данного контингента больных [13, 14].

Цель исследования: разработать алгоритм лечения массивной ТЭЛА у больных пожилого и старческого возраста и оценить результаты лечения.

Материал и методы

С января 2008 по май 2017 года по поводу массивной ТЭЛА в клинике госпитальной хирургии им. Б.А. Королева пролечено 138 пациентов пожилого и старческого возраста (женщины от 28 до 90 лет; мужчины от 60 до 90 лет).

Мужчин было 65 (47,1%), женщин – 73 (52,9%). Средний возраст составил 58,7±7,3 года (от 28 до 90 лет). Пациентов пожилого возраста было 124 (90%), старческого – 14 (10%). Срок от начала клинических проявлений заболевания до госпитализации в специализированный стационар составил в среднем 12±8,7 суток (от 1 до 23 суток).

Все пациенты предоставили информированное согласие на лечение, исследование было одобрено этическим комитетом.

Обследование пациентов соответствовало стандартным протоколам и включало клинико-лабораторные и инструментальные исследования: всем больным были выполнены ЭКГ в 12 стандартных отведениях, доплер-эхо-кардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей.

Систолическое давление в ЛА составило в среднем 58±8,21 мм рт. ст. У 7 (6,7%) пациентов по данным ЭхоКГ были визуализированы тромбоэмболы в правых камерах сердца и стволе ЛА – данные пациенты были экстренно оперированы без какого-либо дальнейшего дообследования. У остальных пациентов выполнено: мультиспиральная компьютерная томоангиография (МСКТА) легочной артерии – у 64 больных; дигитальная субтракционная ангиопульмонография – у 14; ротационная ангиопульмонография – у 43.

Преимущественно одностороннее поражение ЛА имелось у трех пациентов. Индекс Миллера у пациентов с двусторонним поражением в среднем составил 28,6±1,71; обширные инфаркты легких выявлены у восьми больных.

У 24 пациентов сразу после ангиопульмонографии выполнили селективную коронарографию: четырем произведена транслюминальная катетерная баллонная ангиопластика и стентирование одной коронарной артерии, четырем больным решено операцию эмболэктомии из ЛА дополнить аорто-коронарным шунтированием ввиду наличия многососудистого поражения коронарного русла. Пролеченные пациенты имели множественные сопутствующие заболевания с явлениями полиорганной недостаточности (в среднем 2,03±0,34 балла по шкале SOFA), включающие сердечную недостаточность III–IV ФК по NYHA.

Метод лечения выбирали, используя следующий алгоритм: при резко выраженных признаках перегрузки и/или дисфункции правого желудочка (давлении в ЛА более 50 мм рт. ст.), с тромбозом/тромбоэмболией правых камер сердца пациенту выполняли тромбэмболэктомию из правых отделов сердца и ЛА в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Для пациентов с выраженными признаками перегрузки и/или дисфункции правого желудочка (давление в ЛА более 50 мм рт. ст.) и локализацией эмбола в стволе ЛА или ее главных ветвях первым этапом лечения являлся тромболизис. При его невозможности (наличие противопоказаний, сроке эмболии более 14 сут.) или неэффективности (отсутствие динамики снижения давления в ЛА, ухудшение состояния, прогрессирование нарушений гемодинамики) было показано выполнение оперативного вмешательства. ТЛТ, проводившаяся перед операцией, не являлась противопоказанием к хирургическому лечению.

В зависимости от проведенного лечения все пациенты ретроспективно распределены на группы сравнения. В первую группу вошли 32 (23,1%) пациента, которые категорически отказались от оперативного вмешательства, а проведение им тромболизиса было противопоказано. Данным пациентам проводилась только антикоагулянтная терапия НФГ и НМГ в лечебных дозировках, с дальнейшим переходом на непрямые антикоагулянты (Warfarin, NYCOMED DANMARK AS) под контролем МНО 2–3 на 6–12 месяцев.

Вторую группу составили пациенты, которым проводилась регионарная ТЛТ – 34 (24,6%) пациента, причем у 10 пациентов ТЛТ была неэффективна, и они были оперированы, таким образом перенесены в третью группу. Для тромболизиса использовали стандартные дозировки препаратов, не обладающих сродством к фибрину (Урокиназа Медак, Medac GmbH, Германия) – 8 пациентов; и обладающих сродством к фибрину тромба (Актилизе, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Германия) – у 26 пациентов.

Третья группа – пациенты, которым выполнялось оперативное лечение – 82 (59,4%). В данной группе выполнялись следующие оперативные вмешательства: эмболэктомия из одной из главных ветвей ЛА с ее временной окклюзией из бокового торакотомного доступа при преимущественно одностороннем поражении – три пациента; эмболэктомия из ЛА в условиях полного ИК с пережатием аорты и фармакологической кардиоплегией – 11 пациентов; эмболэктомия в условиях полного ИК с пережатием аорты и фармакологической кардиоплегией, дополненная ретроградной перфузией ЛА – два пациента; эмболэктомия в условиях вспомогательного ИК без пережатия аорты – 32 пациента.

Результаты исследования

В первой группе, при лечении только антикоагулянтами, давление в ЛА у большинства пациентов оставалось практически на прежнем высоком уровне, динамика его снижения составила в среднем 6 мм рт. ст. (с 55±3,99 до 49±4,65, $p>0,05$). Летальность среди них была наибольшей: из 32 больных погибли 10 (31%). Причиной смертельных исходов являлась прогрессирующая сердечная недостаточность на фоне высокой легочной гипертензии, декомпенсация правожелудочковой недостаточности. Геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии не отмечено ни в одном случае.

В группе больных, получавших ТЛТ, отмечена более выраженная достоверная динамика снижения давления в ЛА, составившая 13 мм рт. ст. (в среднем с 57±4,12 до 44±4,62, $p<0,05$). У четырех пациентов легочная гипертензия была купирована.

В данной группе погиб один больной от геморрагического инсульта (летальность – 3,0%). Однако у 10 больных, несмотря на проведенную системную ТЛТ, сохранялась высокая легочная гипертензия (выше 50 мм рт. ст.),

прогрессировала сердечная недостаточность, т. о. ТЛТ расценена как неэффективная, и в течение суток этим пациентам выполнена эмболэктомия из ЛА.

Хирургическое лечение ТЭЛА выполнено 82 пациентам. Среди трех пациентов, оперированных из одностороннего торакотомного доступа, один погиб от рецидива ТЭЛА, возникшего на фоне полной отмены антикоагулянтов из-за развившегося желудочно-кишечного кровотечения. У одного больного 81 года в послеоперационном периоде развился гемоторакс, пациенту на третьи сутки после операции произведена реторакотомия, санация, дренирование плевральной полости. Раны зажили первично. Выписан с выздоровлением на 18-е сутки. По данных ЭхоКГ имелась достоверная динамика снижения давления в легочной артерии с 54 и 56 мм рт. ст. до 26 и 29 мм рт. ст. ($p<0,05$). Дыхательная и сердечная недостаточность были купированы.

В условиях полного ИК с пережатием аорты и фармакологической кардиоплегией оперировано 13 пациентов с тремя летальными исходами от острого инфаркта миокарда (данному пациенту селективная коронарография в предоперационном периоде не выполнялась), легочного кровотечения и полиорганной недостаточности. Реперфузионный синдром имел место у одного пациента с длительностью заболевания 15 суток и исходным давлением в ЛА 62 мм рт. ст., купирован консервативно.

В четырех случаях одномоментно с эмболэктомией из ЛА выполнена операция аортокоронарного шунтирования трех артерий с хорошим результатом, в одном – пластикой трехстворчатого клапана по ДеВега, еще в одном – протезирование митрального клапана также с хорошим результатом.

В условиях ИК без пережатия аорты оперированы 66 пациентов. В госпитальные сроки летальных исходов среди данных больных не было.

Общая летальность в группе оперированных составила 4,8% (4 из 82 пациентов).

В целом в третьей группе на момент выписки пациентов из стационара динамика снижения давления в ЛА составила 28 мм рт. ст. (в среднем с 58±6,43 до 29±4,81; $p<0,05$), клиника сердечной и дыхательной недостаточности была купирована.

Обсуждение

Значительная частота встречаемости и высокая летальность, а также мысль о том, что в XXI столетии, возможно, появились основания для изменения взглядов на массивную ТЭЛА, послужили причиной желания поделиться опытом хирургического лечения этого контингента больных.

За шесть лет в клинике кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева Нижегородской государственной медицинской академии по поводу массивной ТЭЛА прооперирован 201 пациент. Из них 63 – молодого и среднего возраста. Летальных исходов среди этих больных не было. Все летальные исходы были в группе пожилых пациентов, что обусловлено тяжестью сопутствующей патологии. Из 104 оперированных больных пожилого и старческого возраста погибли 4 (8,3%).

Для пожилых и старых людей характерны множественные патологии – в среднем 4,2 заболевания. В этой ситуации многие даже очень важные симптомы ТЭЛА «растворяются» в массе других и ускользают от внимания врача. Нет сомнения, что разобраться во всех сложностях диагностики даже массивной ТЭЛА – сложная задача, решение которой возможно только с помощью применения комплекса лабораторных и инструментальных методов исследования.

Быстрая и корректная диагностика ТЭЛА с точной оценкой риска ранней смерти пациента, определением объема поражения легочного артериального русла и установлением локализации тромбоэмбола в ЛА позволяет в максимально ранние сроки определиться с тактикой ведения этого контингента больных, своевременно выбрать оптимальный метод и начать лечение. Считаем, что хирургический метод является наиболее предсказуемым. При определении показаний к нему необходимо иметь достоверные сведения о проходимости дистального русла. Следует отметить, что во всех случаях прямое изображение тромбоэмбола в просвете ствола ЛА и его центральных ветвей позволила получить двухмерная ЭхоКГ, которая всегда дополнялась допплерографией для определения спектральных характеристик кровотока в зонах расположения эмболов и подтверждения стенотического характера поражения. Однако основным методом выявления окклюзионно-стенотических изменений легочных артерий считали ротационную ангиопульмонографию или мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием легочных сосудов. Вопрос о возможности и целесообразности выполнения ангиографического исследования решался в зависимости от результатов ЭхоКГ и тяжести состояния пациента. Преимущество отдавали ротационной ангиопульмонографии из-за возможности быстро дополнить ее коронарографией.

По абсолютным показаниям оперативное вмешательство проводили больным с окклюзией ствола ЛА и/или ее главных ветвей на фоне декомпенсации или относительной компенсации сердечной деятельности, если уровень систолического давления в малом круге кровообращения превышал 50 мм рт. ст. У 10 больных эмболэктомия выполнена после проведения ТЛТ, которая оказалась неэффективной. Мы не считали предшествующее введение тромболитических препаратов противопоказанием к проведению оперативного вмешательства у этих больных. У восьми пациентов имелись противопоказания к введению тромболитических препаратов.

При выборе операции, в условиях ИК или без ИК – из одностороннего торакотомного доступа, ориентировались на объем и анатомию поражения ЛА, степень повреждения легочной паренхимы, тяжесть состояния пациента и сопутствующие заболевания. Так, при преимущественно одностороннем поражении ЛА и/или наличии обширных инфарктов легкого пациентов оперировали без ИК. В условиях ИК оперировали больных с двусторонним поражением ЛА, при локализации эмбола в стволе ЛА и полостях сердца, а также при смешанных вариантах ТЭЛА. Также на объем операции влияли такие факторы, как невозможность перевода пациента в специализированную клинику.

Операцию в условиях полного ИК с пережатием аорты и фармакологической кардиоплегией выполняли при внутрисердечной локализации тромбоэмбола и необходимости коррекции патологии трикуспидального клапана или закрытии

овального окна. В случае «смешанной» тромбоэмболии (локализации эмболов как в долевых ветвях, так и в сегментарных), операцию дополняли проведением ретроградной перфузии ЛА. В остальных случаях пережатие аорты и кардиоплегическую остановку сердца не производили, эмболэктомию выполняли на параллельной перфузии.

При оперативном лечении ТЭЛА считаем оптимальным проведение искусственного кровообращения без пережатия аорты. Из 32 больных, оперированных по этой методике, летальных исходов не было, в то время как из 13 больных, у которых аорта пережималась, погибли трое.

Выводы

1. Тромболитическая терапия является безопасным методом лечения центральной формы массивной ТЭЛА у лиц пожилого и старческого возраста, но вызывает меньший регресс легочной гипертензии по сравнению с оперативным лечением (с 57±4,12 до 44±4,62 мм рт. ст., $p<0,05$). У 29% пациентов тромболизис оказался неэффективным, и потребовалось оперативное лечение.

2. Разработанный лечебный алгоритм позволяет добиться быстрого статистически значимого регресса легочной гипертензии (с 58±6,43 до 29±4,81 мм рт. ст., $p<0,05$) и снизить количество летальных исходов до 3,6%.

3. Предоперационное обследование должно включать селективную коронарографию с коррекцией гемодинамически значимого стенотического поражения коронарного русла. При многососудистом поражении коронарного русла операция эмболэктомия из легочной артерии может быть дополнена аортокоронарным шунтированием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириенко И.А, Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В., Чуриков Д.А. Тромбоэмболия легочных артерий: диагностика, лечение и профилактика. Consilium Medicum. 2001. Т. 3. № 6. С. 224.

Kirienko I.A, Matyushenko A.A., Andriyashkin V.V., Churikov D.A. Tromboemboliya legochnyh arterii: diagnostica, lechenie i profilactika. Consilium Medicum. 2001. T. 3. № 6. C. 224.

2. Яковлев В.Б., Яковлева М.В. Тромбоэмболия лёгочной артерии у пожилых. Клиническая геронтология. 2001. Т. 7. №12. С. 54-62.

Yakovlev V.B., Yakovleva M.V. Tromboemboliya legochnyh arterii u pozhilyh. Clinicheskaya gerontologiya. 2001. T. 7. №12. S. 54-62.

3. Berman A.R., Arnsten J.H. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism in the elderly. Clin Geriatr Med. 2003. Vol. 19. P. 157-175.

4. Флебология / под ред. В.С. Савельева. М.: Медицина, 2001. 664 с. *Flebologiya / pod red. V.S. Savelieva. M.: Medicina, 2001. 664 s.*

5. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost. 2000. Vol. 83. P. 657-660.

6. Richardson J.D., Cocanour C.S., Kern J.A. et al. Perioperative risk assessment in elderly and high-risk patients. J Am Coll Surg. 2004. Vol. 199. P. 133-146.

7. Медведев А.П., Королев Б.А., Шарабрин Е.Г., Немирова С.В., Усиков Е.Н., Блинов П.А. Тромбоэмболия легочной артерии: хирургическая профилактика и лечение. Медицинский альманах. 2008. № 2. С. 125.

Medvedev A.P., Korolev B.A., Sharabrin EGГ., Nemirova S.V., Usikov E.N., Blinov P.A. Tromboemboliya legochnoi arterii: chirurgicheskaya profilactika i lechenie. Medicinskii almanah. 2008. № 2. S. 125.

8. Лазебник Л.В., Волков В.В., Котельников В.В. Тромбоэмболия легочной артерии: диагностика, лечение и профилактика. Методические рекомендации. М. 2004. 42 с.

Lasebnik L.V., Volkov.V.V., Kotelnikov.V.V. Tromboemboliya legochnoi arterii: diagnostic lechenie i profilactica. Metodicheskie rekomendacii. M. 2004. 42 s.

9. Тромбоэмболия легочной артерии / под ред. Г.В. Дзяка. Дніпропетровск: IMA-пресс, 2004. 317 с.

Tromboemboliya legochnyh arterii / pod red. G.V. Dzyaka. Dnepropetrovsk: IMA-press, 2004. 317 s.

10. Ханевич М.Д., Хрупкин В.И., Зубрицкий В.Ф. и др. Тромбоэмболия малого круга кровообращения. М. 2003. 229 с.

Hanevich M.D., Hrupkin V.I., Zubrickii V.F.i dr. Tromboemboliya malogo kruga krovoobrasheniya. M. 2003. 229 s.

11. Новик А.А., Коцюбинский Н.И. К вопросу о тромбообразовании и его профилактике. Воен.-мед.журн. 2001. 322. № 1. С. 44-47.

Novik A.A., Kocubinskii N.I. K voprosu o tromboobrasovanii i ego profilactike. Voen-med zhurnal. 2001. 322. № 1. S. 44-47.

12. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Массивная эмболия легочных артерий. М.: Медицина, 1990. 336 с.

Saveliev V.S., Yablokov E.G., Kirienko A.I. Massivnaya emboliya legochnyh arterii. M.: Medicina, 1990. 336 s.

13. Aronow W.S. The prevention of venous thromboembolism in older adults: guidelines. J Gerontol A. Biol Sci Med Sci. 2004. Vol. 59. P. 42-47.

14. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal Advance Access published. 2014. 17 p.

УДК: 616.131-005.6/.7-002-06-07-08
Код специальности ВАК: 14.01.26

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

С.В. Немирова, Д.В. Сафонов, Д.Л. Фурзиков, М.А. Чмуж, М.А. Богодухов, П.А. Марусов, Е.Н. Богуш-Вишневская, М.Б. Козина, Е.В. Королева,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия», ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», г. Н. Новгород, ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Н. Новгород

Немирова Светлана Владимировна *– e-mail: nemirova.info@gmail.com*

Дата поступления
01.06.2017

Приведены результаты обследования и лечения 33 пациентов с воспалительными и деструктивными осложнениями тромбоэмболией легочной артерии. В комплексе диагностики применяли лучевые методы, в том числе ультразвуковое исследование, мультиспиральную компьютерную томографию. Совместное применение комплекса фармакологической и/или оперативной дезоблитерации легочных артерий, антикоагулянтной, эндотелиопротекторной, противовоспалительной и антибактериальной терапии способствовало регрессу осложнений и прогрессивному снижению давления в легочных артериях. На момент выписки пациентов из стационара давление в легочной артерии составило в среднем 23,12±1,24 мм рт. ст., явлений прогрессирования деструкции легочной ткани и декомпенсации эмфизематозных изменений не выявлено.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, легочно-плевральные осложнения.

Results of examination and treatment of 33 patients with inflammatory and destructive complications of pulmonary embolism are presented. In the diagnostic complex, ray methods were used, including ultrasound, multispiral computer tomography. The combined using of a complex of pharmacological and/or surgical disobliteration of lung arteries, anticoagulant, endothelioprotective, anti-inflammatory and antibacterial therapy promoted regress of complications and a progressive decrease in pulmonary artery pressure. At the time of discharge of patients from the hospital, the pressure in the pulmonary artery averaged 23,12±1,24 mm Hg, the progression of destruction of lung tissue and decompensation of emphysema were not revealed.

Key words: pulmonary thromboembolism, pulmonary and pleural complications.

Введение

Легочно-плевральные симптомы являются одной из основных составляющих клинико-морфологической картины тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА), которая входит в число самых распространенных острых потенциально жизнеугрожающих и инвалидизирующих состояний и стойко доминирует в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и причин смертности населения развитых стран мира, сохраняя свои позиции, несмотря на достижения в ее профилактике, диагностике и лечении [1, 2]. Общая летальность при всех формах ЭЛА достигает 6,2% и составляет более 15% от всей внутригоспитальной летальности [3–5], повышаясь при возникновении легочно-плевральных осложнений (ЛПО), что обусловлено сложностью диагностики эмболии при манифестной патологии легких и плевры и распространенностью заболеваний-предшественников.

В настоящее время изучена этиология, описаны клиника и возможности диагностики ТЭЛА, однако большинство ее легочно-плевральных осложнений в литературе чаще упоминаются как проявления заболевания и только хронической постэмболической легочной гипертензии (ХПЭЛГ) посвящено множество масштабных исследований. Выявлено, что у больных, перенесших ТЭЛА, через 3–4 месяца после первичного эпизода эмболии в четверной части случаев при сцинтиграфии диагностируется нарушение легочной гемодинамики, легочная гипертензия выявляется в 15% случаев, и даже после купирования клиники ЭЛА у 0,01% пациентов имеется ХПЭЛГ, причем значительный вклад в ее формирование вносит рецидивирующая ТЭЛА [6–9]. Частота повторных эпизодов эмболии также значительна и, по данным М.В. Яковлевой (2005), выявляется в 16,8% аутопсий при ТЭЛА [10]. В числе проявлений рецидивов эмболической окклюзии легочных артерий фигурируют описания большей доли ателектазов и инфарктов легкого, носящих геморрагический характер [11, 12].

Воспалительные и деструктивные проявления ТЭЛА изучены в гораздо меньшей степени, несмотря на то, что актуальность данной проблемы обусловлена высокой частотой госпитализации больных по поводу указанных осложнений своевременно недиагностированной и нелеченой ТЭЛА: в литературе чаще встречаются описания пневмоний и плевритов наркозависимых пациентов, страдающих инфекционным эндокардитом трикуспидального клапана с эмболией инфицированными фрагментами вегетаций [13–15].

Полиэтиологичность и клинический полиморфизм делают крайне сложной своевременную верификацию эмбологенного характера легочно-плевральных осложнений ЭЛА без специализированного оборудования, усугубляя летальность [16–18]. При этом общие подходы к восстановлению кровотока в легочной артерии больных с некоторыми ЛПО ТЭЛА противопоказаны из-за повышения

риска кровотечений (при геморрагическом инфаркте, особенно – деструктивных формах) или неэффективны (тромболитическая терапия при «давней» хронической легочной гипертензии).

Цель исследования: оценить результаты диагностики и лечения воспалительных и деструктивных легочно-плевральных осложнений тромбоэмболии легочных артерий.

Материал и методы

В исследование включены 33 пациента с воспалительными и деструктивными легочно-плевральными осложнениями (ЛПО) ТЭЛА, находившиеся на лечении в стационарах – клинических базах кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева Нижегородской государственной медицинской академии (ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница») с 2012 по 2016 год. Мужчин было 18, женщин – 15, средний возраст больных составил 50,4±14,43 года (от 24 до 78 лет). Из них 20 пациентов были госпитализированы по поводу острого эпизода ТЭЛА, а легочно-плевральные осложнения данного заболевания были выявлены у них в ходе обследования в стационаре. Причиной обращения за медицинской помощью 13 человек стали уже имеющиеся манифестные симптомы, воспалительные и деструктивные изменения легких и плевры, ассоциированные с легочной эмболией.

В комплексе обследования применяли детальное выяснение анамнеза заболевания, жалоб пациента и физикальное обследование, лабораторные и инструментальные методы, в том числе традиционную полипозиционную рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) легких и плевры, а также вен нижних конечностей и малого таза, эхокардиографию, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) (в том числе – с контрастированием легочных артерий). Всем больным выполняли посев мокроты и плеврального выпота для определения чувствительности микрофлоры к антибиотикам. В случае сложности верификации диагноза и необходимости идентификации этиологии пневмонии проводили бронхоскопию и биопсию зоны инфильтрата.

При верификации острого эпизода ТЭЛА, даже в случае рецидивирующего характера эмболии, в первую очередь на фоне симптоматической коррекции сердечной или полиорганной недостаточности, стремились восстановить легочную гемодинамику посредством фармакологической или хирургической дезоблитерации легочных артерий, однако показания к проведению тромболитической терапии у пациентов с инфарктом легкого или зоной деструкции легочной ткани и высоким риском кровотечения были значительно ограничены. Хирургическое лечение выполняли при признаках некупируемой или нарастающей правожелудочковой недостаточности, высокой легочной гипертензии (свыше 50 мм рт. ст.), проксимальной локализации препятствия кровотоку, наличии тромба/эмбола в правых отделах сердца, а также риска парадоксальной эмболии по большому кругу кровообращения через дефект межпредсердной перегородки. Эмболэктомия выполнялась из стернотомного доступа в условиях искусственного кровообращения, преимущественно – без пережатия аорты.

Следует отметить, что мы не считали предшествовавшую тромболитическую терапию противопоказанием к тромбэмболэктомии. Также в случае наличия флотирующего участки тромба выполняли оперативную профилактику рецидива эмболии. С целью декомпрессии легочной ткани при экссудативном плеврите проводили пункцию и дренирование плевральной полости. При невозможности консервативного купирования осложнений деструктивного процесса выполняли лобэктомию. Для профилактики прогрессирования тромбоза и повторного эпизода ТЭЛА, формирования перманентной легочной гипертензии и посттромбофлебитического синдрома в комплекс терапии включали антикоагулянтные препараты, отдавая предпочтение двухэтапной схеме: первоначально применяли гепарин, затем переводили пациента на прием пероральных антикоагулянтов. Также назначали антибиотики, иммуноглобулины, простагландины, ингаляции кислорода,

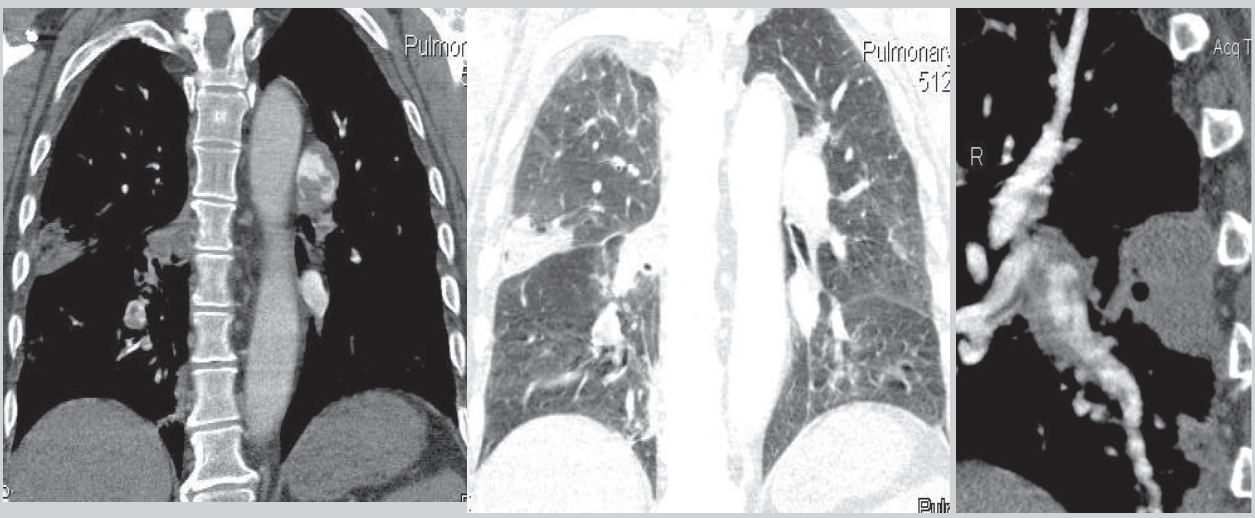


РИС. 1.
МСКТ: ТЭЛА и зоны инфарктов легких.

муколитики, эуфиллин, антиагреганты, проводили дезинтоксикационную терапию и лечение сопутствующей патологии. В госпитальные сроки и при выписке рекомендовали антикоагулянты (минимум – 6 месяцев), флеботоники, применение методик ускорения венозного возврата, преимущественно – ношение компрессионного трикотажа 2-го класса компрессии.

Статистическую обработку данных проводили с применением программ STATISTICA 6.0; показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – среднеквадратичное отклонение.

Результаты исследования

При поступлении отчетливая клиника воспалительно-деструктивных осложнений ТЭЛА имела место у 21 пациента, при этом основными «легочными» жалобами были одышка, боли в грудной клетке при глубоком вдохе, кашель и кровохарканье, появившиеся на фоне клиники правожелудочковой недостаточности.

Эмболическое поражение распространялось, как правило, на долевые и сегментарные ветви. В ходе комплексного обследования выявлены (рис. 1, 2):

- инфаркт легкого, осложненный пневмонией – 15;
- плеврит – 4;
- пиопневмоторакс – 3;
- эмпиема плевры – 1;
- абсцедирующая пневмония – 5;
- абсцесс легкого – 7;
- наружный торакальный свищ на фоне множественных очагов гнойной деструкции – 1.

При ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей у всех пациентов выявлен тромбоз глубоких вен нижних конечностей (рис. 3); в одном случае, при часто рецидивирующей ТЭЛА, с признаками флотации, – тромбэктомия и пликация общей бедренной вены.

Вместе с тем были выявлены следующие сопутствующие заболевания, требовавшие терапии: сахарный диабет 2-го типа, железодефицитная анемия, ожирение, гепатит С, ишемическая болезнь сердца, жировая дистрофия миокарда, артериальная гипертензия, гипоплазия правой почки, онкопатология.

В случае отсутствия признаков деструкции легочной ткани 13 пациентам выполнена тромбэмболэктомия из легочных артерий, среднее время ИК составило 35,4±9,4 мин, время пережатия аорты у одного пациента – 24 минуты. В одном случае одномоментно был ушит дефект межпредсердной перегородки, еще в одном – удален тромб правого предсердия.

Послеоперационное течение гладкое, рецидивов тромбоза и легочной эмболии не выявлено. Полный регресс воспалительных осложнений имел место только в случае реактивных плевритов, зоны инфарктов легкого в большинстве случаев подверглись соединительнотканной трансформации с исходом в локальный пневмосклероз. У одного больного зона инфаркта инфицировалась с формированием абсцесса (рис. 4), что способствовало сохранению остаточной легочной гипертензии до момента купирования воспаления и регресса полости абсцесса с формированием тонкого соединительнотканного рубца.

Все пациенты с деструктивными изменениями легочной ткани лечились на базе торакального отделения. Острые воспалительно-деструктивные изменения легочной ткани приводили к выраженному несоответствию меньшего объема окклюзированных ЛА и высокого уровня ЛГ и ее сохранению даже после дезоблитерации компрометированных сосудов. При множественной тромбоэмболии периферических ветвей легочных артерий суммарный объем выключенной из газообмена ткани был эквивалентен поражению от нескольких сегментов до долей легкого, что резко увеличивало нагрузку на правый желудочек с ранней декомпенсацией. В ходе динамического наблюдения отмечена большая эффективность оксигенотерапии, антибактериальных препаратов (применяли амикацин, амписид, гентамицин, кубицин, левофлоксацин, меронем, метрогил, мовизар, офлоксацин, цефтриаксон,

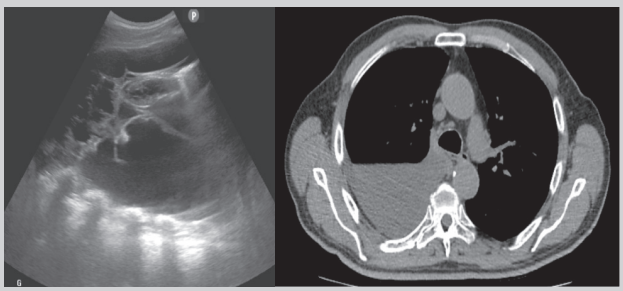


РИС. 2.
УЗИ и МСКТ: плевральный выпот и фибринозные тяжи в полости плевры на фоне ТЭЛА.

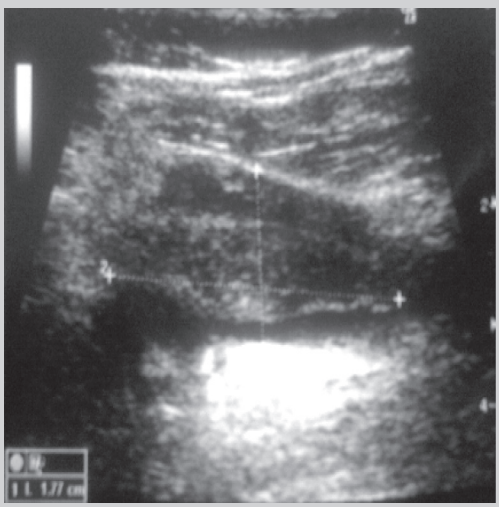


РИС. 3.
УЗИ: флотирующий венозный тромб.

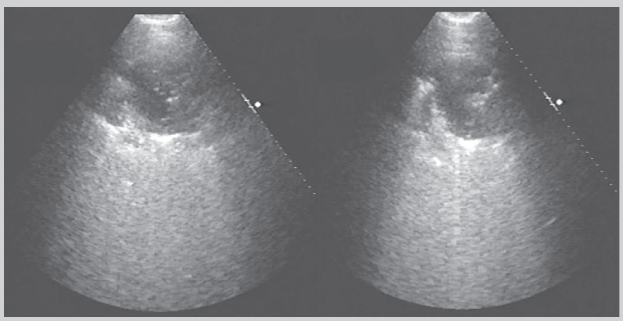


РИС. 4.
УЗИ: абсцесс легкого в зоне постэмболического инфаркта.

эдицин – в зависимости от чувствительности флоры), а также бронходилататоров и муколитиков в препятствовании прогрессированию и лечении осложнений ТЭЛА. Раннее дренирование плевральной полости при экссудативном плеврите также способствовало снижению легочной гипертензии и риска формирования и/или распространения деструктивного процесса, нарастания правожелудочковой недостаточности. Включения в комплекс терапии простагландинов также продемонстрировало хороший профилактический эффект в отношении усугубления легочно-плевральных осложнений, а также способствовало их регрессу и сохранению воздушности легочной ткани в зоне интактных легочных артерий.

В данной группе летальность составила 6,1%: погибли два пациента с острым рецидивом ТЭЛА, диагноз которой у больного раком легкого был впервые установлен на аутопсии, а у другого пациента был осложнен острым инфарктом миокарда на фоне тяжелой ишемической болезни сердца. В остальных случаях комплексное лечение способствовало регрессу воспалительных явлений, дыхательной и правожелудочковой недостаточности и легочной гипертензии. На момент выписки пациентов из стационара давление в легочной артерии составило в среднем 23,12±1,24 мм рт. ст., явлений прогрессирования деструкции легочной ткани, эмфизематозных изменений и декомпенсации не выявлено.

Обсуждение

Легочно-плевральные осложнения ТЭЛА являются одними из характерных проявлений, нередко единственным признаком данного заболевания: не случайно даже история описания легочных эмболий началась с инфаркта легкого [19], причем для острого периода заболевания характерны именно геморрагические и воспалительно-деструктивные осложнения. Отмечено, что формирование инфаркта легкого и его инфицирование значимо ухудшает состояние пациента [20], в том числе способствуя росту легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности. Встречаемость легочно-плевральных осложнений ТЭЛА высока и составляет более 40%, при этом частота ассоциированных с ними диагностических ошибок достигает свыше 70%. Основными причинами формирования эмбологенных ЛПО являются нелеченая или неадекватно пролеченная ТЭЛА, ее рецидивы на фоне отсутствия или неэффективности профилактики венозного тромбоэмболизма, наличие сопутствующей бронхо-легочной патологии, пороки развития легких, нарушение кровообращения по большому кругу, заболевания сердца, микроангиопатии.

При поражении периферических ЛА и сохранении неадекватной легочной гемодинамики на любом уровне артериального сосудистого русла легочно-плевральные осложнения ТЭЛА достоверно более выражены и склонны к инфицированию, формированию деструкций и пневмосклероза, чем в группе пациентов с восстановленным магистральным кровотоком и адекватным кровоснабжением тканей на уровне микроциркуляции (p=0,024). Лечение таких пациентов должно включать:

- нормализацию легочной гемодинамики на уровне магистральных сосудов,
- улучшение микроциркуляции (в т.ч. предотвращение тромбообразования in situ),
- декомпрессию легкого при наличии плеврального выпота,
- купирование воспаления,
- обеспечение дренажа бронхиального дерева,
- профилактику/лечение инфекционных осложнений,
- оксигенотерапию,
- при наличии хронической или резидуальной послеоперационной легочной гипертензии – нормализацию давления в легочных артериях с помощью ЛАГ-специфических препаратов,
- лечение сопутствующей бронхо-легочной и сердечно-сосудистой патологии, гипергликемии, анемии.

Только комплексное лечение с обязательной верификацией эмбологенной этиологии ЛПО, устранением блока магистрального легочного кровотока, нормализацией микроциркуляции и вентиляции пораженного участка легкого на фоне отсутствия рецидива эмболии способствует купированию воспаления, обратному ремоделированию перифокальной легочной ткани, снижению давления в легочных артериях и нормализации функции правого желудочка.

Заключение

Таким образом, комплексное обследование позволяет выявить ЛПО ТЭЛА, верифицировав их эмбологенный характер, и подобрать адекватное лечение. Совместное применение комплекса фармакологической и/или оперативной дезоблитерации легочных артерий, антикоагулянтной, эндотелиопротекторной, противовоспалительной и антибактериальной терапии способствует регрессу легочно-плевральных осложнений и прогрессивному снижению давления в легочных артериях. Включение в комплекс терапии ТЭЛА препаратов, улучшающих кровообращение на уровне микроциркуляторного русла, демонстрирует высокий профилактический и терапевтический эффект относительно прогрессирования легочно-плевральных осложнений легочной тромбоэмболии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С. Флебология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 664 с.

Savel'ev V. S. Flebologiya: Rukovodstvo dlya vrachey. M.: Medicina, 2001. 664 s.

2. Кириенко А.И., Панченко Е.П., Андреяшкин В.В. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. М.: Планида, 2012. 336 с.

Kirienko A.I., Panchenko E.P., Andreyaschkin V.V. Venozniy tromboz v praktike terapevta i chirurga. M.: Planida, 2012. 336 s.

3. Ferrari E., Baudouy M., Cerebony P. et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French multicentre registry. European Heart Journal. 1997. Vol. 349. P.685-691.

4. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet. 1999. № 353. 1386 p.

5. Gathof B.S., Picker S.M., Rojo J. Epidemiology, etiology and diagnosis of venous thrombosis. Eur J Med Res. 2004. Vol. 30. № 9 (3). P. 95-103.

6. Чернявский А.М., Мироненко С.П., Альсов С.А., Аляпкина Е.М. Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2008. № 2. С. 70-74.

Chernyavskiy A.M., Mironenko S.P., Al`sov S.A., Alyapkina E.M. Chronicheskaya posttromboembolicheskaya legochnaya gipertenziya. Patologiya krovoobrascheniya i kardiochirurgiya. 2008. № 2. S. 70-74.

7. Fedullo P.F., Kerr K.M., Kim N.H., Auger W.R. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2011. Vol. 183. № 12. P. 1605-1613.

8. Moser K.M., Auger W.R., Fedullo P.F. Chronic major-vessel thromboembolism. Circulation. 1990. № 81. P. 1735-1740.

9. Grifoni S. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. Circulation. 2000. № 101. 2817 p.

10. Яковлева М.В. Рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии: клинико-инструментальная диагностика, течение, рентгенэндоваскулярная профилактика: Автореф. дисс. ... к. м. н. 14.00.06 Кардиология. – Москва, 2005. 133 с.

Yakovleva M.V. Recediviruyuschaya tromboemboliya legochnoy arterii: kliniko-instrumental`naya diagnostika, techenie, rentgenendovaskukyarnaya profilaktika: Aftoref. diss. ... k. m. n. 14.00.06 Kardiologiya. – Moskva, 2005. 133 s.

11. Perrier A., Miron M.J., Desmarais S. et al. Combining clinical probability and lung scan in suspected pulmonary embolism. Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. P. 512-516.

12. Katsouda E., Mystakidou K., Rapti A. et al. Evaluation of spiral computed tomography versus ventilation/perfusion scanning in patients clinically suspected of pulmonary embolism. In Vivo. 2005. № 19 (5). P. 873-878.

13. Филиппенко П.С., Драгоман Е.А. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов. Часть 1. Особенности этиологии, патогенеза и течения. Клин. мед. 2010. № 1. С. 9-14.

Filippenko P.S., Dragoman E.A. Infekcionniy endokardit u in`ekcionnich narkomanov. Chast` 1. Osobennosti etiologii, patogeneza i techenia. Klin. med. 2010. № 1. S. 9-14.

14. De Rosa F.G., Cicalini S., Canta F. et al. Infective endocarditis in intravenous drug users from Italy: the increasing importance in HIV-infected patients. J. Infect. 2007. Vol. 35. P. 154-160.

15. Zuo L., Guo S., Rong F. Pulmonary damage caused by right side infective endocarditis in intravenous drug users [in Chinese]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2001. № 24 (6). P. 348-350.

16. Кудряшова Н.Е. и др. Оценка диагностической значимости перфузионной сцинтиграфии легких в диагностике тромбоэмболии легочной артерии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013. Т. 19. № 4. С. 45-50.

Kudryaschova N.E. i dr. Ocenka diagnosticheskoy znachimosti perfuzionnoy scintigrafii legkich v diagnostike tromboembolii legochnoy arterii. Angiologiya i sosudistaya chirurgiya. 2013. T. 19. № 4. S. 45-50.

17. Wood K.E. Major Pulmonary Embolism: Review of a Pathophysiologic Approach to the Golden Hour of Hemodynamically Significant Pulmonary Embolism. Chest. 2002. № 121 (3). P. 877-905.

18. Righini M. et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism (The ADJUST-PE Study). JAMA. 2014. № 311 (11). P. 1117-1124.

19. Розанов И.Д., Семашкова А.Е., Балканов А.С. Тромбоэмболия легочной артерии: некоторые вопросы эпидемиологии и лечения у онкологических пациентов. Альманах клинической медицины. 2015. № 41. P. 97-102.

Rozanov I.D., Semaschkova A.E., Balkanov A.S. Tromboemboliya legochnoy arterii: nekotorie voprosi epidemiologii I lecheniya u onkologicheskich pacientov. Al`manach klinicheskoy medicini. 2015. № 41. P. 97-102.

20. Mi-ri Kwon et al. Lung infarction due to pulmonary vein stenosis after ablation therapy for atrial fibrillation misdiagnosed as organizing pneumonia: sequential changes on CT in two cases. Korean J Radiology. 2015. № 16 (4). P. 942-947.

УДК: 616.131-005.6/.7:616.135.4-005.6

Код специальности ВАК: 14.01.26

ХИРУРГИЧЕСКАЯ И ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ФЛОТИРУЮЩЕМ ФЛЕБОТРОМБОЗЕ

Л.Н. Иванов[1], А.П. Медведев[1], С.В. Немирова[1], С.А. Журко[2], В.В. Катынов[2], О.Е. Логинов[2], С.В. Наумов[2], Е.В. Чеботарь[2], Е.В. Юрасова[2], Н.Б. Аржанов[1],

[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

[2]ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Н. Новгород

Иванов Леонид Николаевич *– e-mail: vascular54@mail.ru*

Дата поступления
25.05.2017

В исследование включили 63 больных с острым тромбозом в бассейне нижней полой вены, находившихся на лечении в клинике с 2006 по 2016 год. Для инструментальной диагностики тромбозов глубоких вен использовали ультразвуковое дуплексное сканирование, ретроградную илиокавографию выполняли у больных с локализацией тромба в подвздошной вене и нижней полой вене. Ангиопульмонографию осуществляли при наличии клинической картины тромбоэмболии лёгочной артерии и на основании данных неинвазивного обследования. Пациентов разделили на три группы. В 23 случаях (1-я группа) выполнили легирующие операции. 35 пациентам 2-й группы имплантировали кава-фильтр. Пяти пациентам 3-й группы выполнили одномоментные операции: тромбэктомии из общей и глубокой бедренной вены и лёгочных артерий. Провели сравнительный анализ ближайших результатов хирургического лечения пациентов 1-й и 2-й и 3-й групп с точки зрения наличия осложнений и предотвращения тромбоэмболии лёгочных артерий. Методы хирургической профилактики у пациентов с флотирующим тромбозом в системе нижней полой вены можно считать достаточно эффективными.

Ключевые слова: флотирующий тромб, тромбэктомия, имплантация кава-фильтра, тромбоэмболия лёгочной артерии.

The study included 63 patients with acute thrombosis in the basin inferior vena cava who were treated in the clinic from 2006 to 2016 For instrumental diagnosis of deep venous thrombosis was using ultrasonic duplex scanning, retrograde ilocavography performed in patients with localization of thrombus in the iliac vena and the inferior vena cava. Angiopulmonography carried out in the presence of a clinical picture of pulmonary embolism and the basis of noninvasive tests. Patients were divided into three groups. In 23 cases (group 1) fulfilled the alloying operation. 35 patients of the 2nd group were implanted cava filter. 5 patients of the 3rd group fulfilled simultaneous surgery: thrombectomy of the common and deep femoral vein and pulmonary arteries. Comparative analysis of immediate results of surgical treatment of patients of the 1st and 2nd and 3rd groups from the focused on presence of complications and prevention of pulmonary embolism. Methods surgical prophylaxis in patients with floating thrombosis in the system of the inferior vena cava can be considered quite effective.

Key words: floating thrombus, thrombectomy, implantation of the cava-filter, pulmonary embolism.

Введение

Эмболоопасные тромбозы вен нижних конечностей и тромбоэмболия лёгочных артерий имеют общие патогенетические корни и представляют собой серьёзную проблему в связи с распространенностью и высокой степенью инвалидизации больных. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) является основным фактором риска для тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1]. Среди стационарных больных большое число пациентов имеют риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), вместе с тем частота адекватной их профилактики низка [2]. По данным G. Ficheur тромбоэмболия лёгочных артерий наблюдается ежегодно у 30 на 1000 пациентов [3]. Актуальность проблемы тромбоэмболии лёгочных артерий заключается в трудности распознавания её симптомов и диагностики, соответственно профилактика тромбоэмболии лёгочных артерий имеет ключевое значение в предотвращении развития этого грозного осложнения. По данным проспективных, когортных исследований острая тромбоэмболия лёгочных артерий заканчивается летальным исходом в 7–14% случаев [4]. Достоверность клинической симптоматики тромбоэмболии лёгочных артерий зависит от распространенности тромбоза и калибра поражённых лёгочных артерий. Тромбоэмболия лёгочных артерий может протекать бессимптомно в силу поражения мелких ветвей лёгочной артерии, что затрудняет её диагностику и, соответственно, ведёт к запаздыванию лечебных мероприятий, что в свою очередь ухудшает прогноз. При патологиях поверхностных и глубоких вен нижних конечностей возникает риск тромбообразования, при определённых параметрах и характеристиках тромба, таких как наличие флотирующей головки, её длина, степень подвижности головки, структура тромба, характер контура, возникает риск тромбоэмболии, что является прямым показанием для оперативного лечения и хирургической профилактики развития тромбоэмболии лёгочной артерии [5]. Дополнительную сложность в лечении создает угроза рецидива тромбоза глубоких вен, который возникает у 21–34% больных и в 15% наблюдений приводит к легочной эмболии [6]. Хирургические методы удаления тромба предпочтительнее у активных пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более двух лет, так как успешные оперативные вмешательства снижают вероятность развития посттромбофлебитического синдрома и улучшают венозную проходимость, в сравнении с применением исключительно антикоагулянтной или тромболитической терапией [7, 8]. Существующие методы консервативной профилактики тромбоэмболии лёгочной артерии, будь то компрессионный трикотаж или назначение пероральных дезагрегантов либо антикоагулянтов, не всегда предотвращают развитие данного осложнения, поэтому хирургическая профилактика является неотъемлемой её частью.

Цель исследования: оценить результаты хирургического лечения больных с флотирующими тромбами в системе нижней полой вены и эффективность методов хирургической профилактики тромбоэмболии лёгочной артерии с помощью открытых и эндоваскулярных вмешательств.

Материал и методы

За период с 2006 по 2016 год на базе специализированной кардиохирургической клинической больницы проанализированы результаты лечения 63 больных с флотирующим флеботромбозом, которым выполнялись открытые и эндоваскулярные вмешательства. Среди вошедших в исследование больных мужчин было 30 (47,6%), женщин – 33 (52,4%). Средний возраст составил 58,4 года. Давность тромбоза колебалась от 1 до 80 суток. Основными жалобами пациентов при поступлении были: отечность нижних конечностей, боли в нижних конечностях, усиливающиеся при ходьбе. У больных с флеботромбозами, осложненными тромбоэмболией лёгочных артерий, наряду с вышеуказанными жалобами основными симптомами были одышка, чувство нехватки воздуха и боли в грудной клетке, усиливающиеся при минимальной физической нагрузке. Следует отметить, что сочетание симптомов было разнообразно и, учитывая наличие у большинства пациентов сопутствующей патологии, такой как ишемическая болезнь сердца (41,3%), гипертоническая болезнь (82,7%), сахарный диабет (6,8%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (65,5%), посттромбофлебитический синдром (37,9%), не позволяло клинически в некоторых случаях диагностировать ТЭЛА. Ультразвуковое дуплексное сканирование вен проводилось с целью выявления эмболоопасности по общепринятой методике (рис. 1).

Эхокардиографически визуализировали сердечные структуры, тромбы и выявляли дисфункцию правого желудочка. Ретроградную илиокаваграфию выполняли у больных с локализацией тромба в подвздошной вене и нижней полой вене. Ангиопульмонографию осуществляли при наличии клинической картины тромбоэмболии лёгочной артерии и на основании данных неинвазивного обследования. Наряду с лабораторными биохимическими исследованиями определяли уровни D-димеров, антитромбина III и кардиоселективных ферментов. Выбор хирургической тактики зависел от локализации и эмболоопасности тромба, что позволило выделить три группы пациентов: в первую группу вошли 19 пациентов с флотирующим тромбом общей бедренной вены, которым выполнили открытые операции (тромбэктомия из общей бедренной вены и пликация бедренной вены) (рис. 2), четверо больных с флотацией тромба в поверхностной бедренной или подколенной вене, которым выполнены лигирующие операции. Во вторую группу отнесли 35 больных с флотирующим тромбом в подвздошных венах и нижней полой вене, которым выполняли имплантацию кава-фильтра. В третью группу отнесли четырех пациентов с флотирующим тромбозом общей бедренной вены, а также одного пациента с флотирующим тромбом глубокой вены бедра и массивной тромбоэмболии лёгочной артерии. Всем больным выполнены одномоментные сочетанные операции: тромбэктомия из общей бедренной вены, глубокой вены бедра и легочных артерий. Двумя бригадами одновременно осуществляли доступы к сердцу и бедренным венам. Выделяли поверхностную бедренную вену, глубокую вену бедра, общую бедренную вену. Гепаринизацию при искусственном кровообращении проводили на этапе пережатия бедренных вен. Гепарин 5 тыс.

ЕД вводили в контур аппарата искусственного кровообращения и внутривенно в дозе 3 мг/кг массы пациента. После выполнения тромбэктомии из общей бедренной вены и пликации поверхностной бедренной вены подключали аппарат искусственного кровообращения, канюлировали восходящую аорту, проводили раздельную канюляцию полых вен. Выполняли тромбэктомию из ствола и главных ветвей легочной артерии в условиях параллельной перфузии и пережатия полых вен без использования кардиоплегии. Антикоагулянтная терапия проводилась всем больным с момента поступления и продолжалась в ближайшем послеоперационном периоде, назначались венотропные препараты, содержащие микронизированную очищенную фракцию флаваноидов.

Результаты и их обсуждение

Для выбора метода хирургического лечения мы изучили локализации флотирующих тромбов в системе нижней полой вены. В 1-й группе у 19 больных (30,1%) флотирующий тромб локализовался в общей бедренной вене. В 4 (6,3%) случаях тромб локализовался в поверхностной бедренной вене. У всех больных из 1-й группы послеоперационный период протекал гладко. Во 2-й группе у 20 (31,7%) пациентов тромб локализовался в общей бедренной вене, у 11 (17,4%) больных – в нижней полой вене, дистальнее устья почечных вен, у 4 (6,3%) больных флотирующий тромб обнаружили в поверхностной бедренной вене. В 3-й группе у 4 (6,3%) пациентов тромб локализовался в общей бедренной вене, у 1-го (1,5%) пациента в глубокой вене бедра. В общей совокупности у 43 (68,2%) больных тромб локализовался в общей бедренной вене, у 11 (17,4%) – в нижней полой вене дистальнее устья почечных вен, у 8 (12,6%) – в поверхностной бедренной вене и у 1 (1,5%) больного – в глубокой вене бедра. Оценивая величину флотирующего участка тромба выяснилось, что у 45 больных (71,4%) длина флотирующей головки тромба составила более 2 см, у 18 (28,5%) более 4 см, соответственно у них наблюдалась умеренная и выраженная степень подвижности головки тромба, что свидетельствовало о высоком риске тромбоэмболии лёгочной артерии у данной категории больных [9]. В среднем длина флотирующей головки тромба составила 3,3 см. Больные из 1-й группы поступали в следующие сроки: 10 пациентов до 11 суток, 9 пациентов после семи суток. Во 2-й группе 27 пациентов поступали в сроки от 1 до 5 дней, 8 пациентов от 8 до 18 дней. В 3-й группе срок госпитализации у всех пациентов не превышал двух суток с момента начала заболевания. Соответственно 66% пациентов было госпитализировано в срок до 7 дней с момента начала заболевания и 44% после 7 дней. Из всех больных, участвовавших в исследовании, тромбоэмболия лёгочной артерии развилась у 5 (7,9%) больных. Риск развития тромбоэмболии лёгочной артерии оценивался по шкале Caprini, что позволяло более точно оценивать риск развития тромбоэмболических осложнений [10]: 56 пациентов имели высокий риск, набрав 3 и 4 балла, и 7 пациентов – очень высокий риск, набрав от 5 и более баллов по данной шкале. Вероятность тромбоэмболии лёгочной артерии у четырех пациентов из 3-й группы оценивалась по шкале Wells: все четверо пациентов набрали 5 и более баллов, что соответствовало вероятной тромбоэмболии

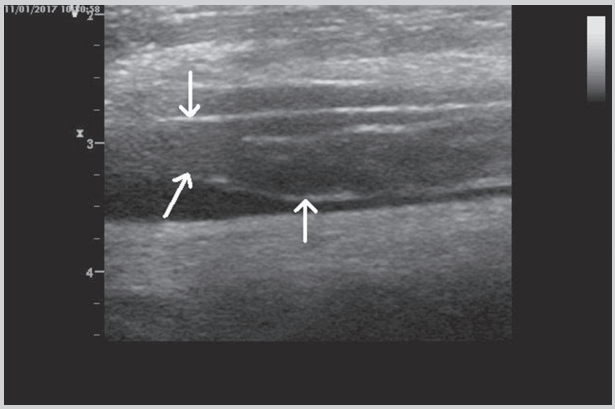


РИС. 1.
Флотирующий тромб в общей бедренной вене.
Края тромба указаны стрелками.

РИС. 2.
Тромбэктомия из общей бедренной вены.

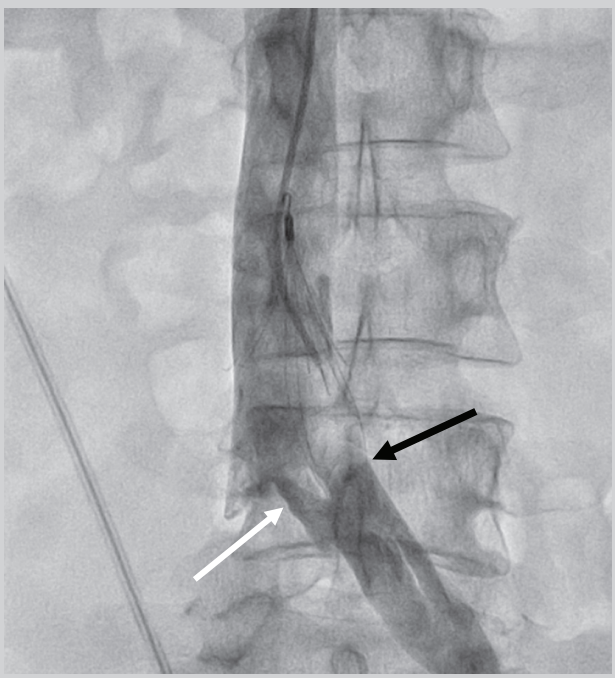


РИС. 3.
Тромбоз кава-фильтра. Края тромба указаны стрелками.

лёгочной артерии. По данным мета-анализа шкала Wells более эффективна в выявлении тромбоэмболии лёгочной артерии по сравнению с пересмотренной шкалой Geneva [11]. В 1-й группе отмечена положительная динамика в виде уменьшения отёка конечности, осложнений в данной группе не было, тем самым подтверждая, что тромбэктомия в сочетании с пликацией магистральных вен является надежным и безопасным методом профилактики [12], а также снижает риск использования антикоагулянтов и выгодно в экономическом плане [13]. Во 2-й группе у 2 (5,7%) больных отмечен тромбоз съемного кава-фильтра на 34-е и 30-е сутки после операции (рис. 3), что подчёркивает необходимость длительного приёма пациентами непрямых антикоагулянтов, пожизненный приём дезагрегантов и ношение компрессионного трикотажа. Если пациент имел противопоказания для приёма антикоагулянтов на момент постановки кава-фильтра, то в дальнейшем вопрос об их назначении должен быть пересмотрен [14]. Установка кава-фильтров в нижней полой вене для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений является безопасным и эффективным методом хирургической профилактики [15].

В 3-й группе у всех больных после тромбэмболэктомии из легочной артерии отмечено снижение легочной гипертензии до 34,2 мм рт. ст. Операционной летальности не было. В ближайшем послеоперационном периоде оценивали динамику венозного тромбоза. Методы хирургической профилактики: тромбэктомия из общей бедренной вены, пликация бедренной вены, лигирование поверхностной бедренной вены и постановка кава-фильтра надёжно предотвращали развитие тромбоэмболии лёгочных артерий. При острой обструкции лёгочных артерий оперативное лечение проводилось в условиях вспомогательного кровообращения. Кроме организованных тромбов также удаляли наслаивающиеся со стороны легочного ствола тромботические массы. После тромбэндартерэктомии во всех случаях регистрировали отчетливое снижение давления в легочной артерии [16], отмечали повышение концентрации кислорода в артериальной крови в течение уже первых суток после операции. В послеоперационном периоде выполняли контрольное ангиографическое и ультразвуковое исследование. Всем пациентам при выписке назначены пероральные антикоагулянты, рекомендован контроль МНО. Ряд специалистов, обсуждая показания к оперативным вмешательствам при тромбоэмболии лёгочных артерий или тромбозе вен нижних конечностей, основным считают неэффективность антикоагулянтной терапии. Наше мнение таково, что противопоставлять друг другу методы хирургической профилактики тромбоэмболии лёгочной артерии и антикоагулянтную терапию нельзя и тем более сравнивать их как отдельные методы лечения. Для каждого из этих методов существуют свои показания, антикоагулянтная терапия является неотъемлемой частью лечения, особенно когда речь идёт об операциях на глубокой венозной системе, пред- и послеоперационный период которых не обходится без антикоагулянтов. Антикоагулянты, воздействуя на элементы свёртывающей системы крови, предотвращают развитие, распространение тромбозов, а также переход их в эмболоопасные формы. Являясь патогенетически обоснованными, значимость их в профилактике тромбоэмболии бесспорна, однако при сформировавшемся эмболоопасном тромбе они малоэффективны. Ошибкой было бы считать, что у всех больных с тромботическим процессом в системе нижней полой вены достаточно ограничиться антикоагулянтной терапией, не имея при этом представления о характере тромба. Тем более ошибочно начинать хирургическую профилактику тромбоэмболии лёгочной артерии уже после её развития. Неприемлемо считать повторное развитие тромбоэмболии лёгочной артерии критерием неэффективности антикоагулянтной терапии, так как миграция даже малого по размеру тромба в систему лёгочной артерии у пациентов со сниженным кардиореспираторным резервом может привести к летальному исходу. Основываясь на этом, мы считаем, что флотирующие тромбы более 3,5 см любой локализации являются показанием для экстренного хирургического вмешательства. Некоторые специалисты с целью оценки риска развития тромбоэмболии лёгочной артерии ориентируются на время, прошедшее с начала первых клинических признаков заболевания, считая, что чем оно больше, тем менее вероятно развитие тромбоэмболических осложнений. Это основано на том, что со временем тромб становится более плотным и прочнее фиксируется к стенке вены. Однако по нашим наблюдением у пациентов со сроками тромбозов более четырех недель встречаются эмболоопасные тромбы и эпизоды тромбоэмболии. Происходит это в силу процесса реканализации тромбированной вены, при котором не эмболоопасный тромб, плотный, расположенный пристеночно, либо окклюзирующий просвет вены, превращается в эмболоопасный, истончаясь, становясь менее плотным за счёт деградации и теряя прочную связь со стенкой вены. Основываясь на этом, можно считать, что время, прошедшее с момента тромбоза, никак не говорит о риске развития тромбоэмболических осложнений, а значит для того чтобы не упустить момент для принятия мер по профилактике тромбоэмболии лёгочных артерий, необходимо производить ультразвуковое исследование вен в динамике.

Выводы

Открытые и эндоваскулярные вмешательства являются эффективными методами профилактики ТЭЛА. При флотирующем флеботромбозе общей бедренной вены и массивной ТЭЛА целесообразно проведение одномоментной операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kutsukata N., Mashiko K., Matsumoto H., Hara Y., Sakamoto Y. et al. Surgical venous thrombectomy for Japanese patients with acute deep vein thrombosis: a review of 5 years' experience. J Nippon Med Sch. 2010. Jun. № 77 (3). P. 155-159.

2. Сулимов В.А., Беленцов С.М., Головнина Н.И., Дубровная Н.П., Жидков К.П. и др. ENDORSE: международный проект по выявлению госпитальных больных, имеющих риск венозных тромбоэмболических осложнений. Результаты российского регистра у больных хирургического профиля. Флебология. 2009. № 1.

Sulimov V.A., Belentsov S.M., Golovnina N.I., Dubrovnaya N.P., Zhidkov K.P. i dr. ENDORSE: mezhdunarodniy proect po viyavleniu gospitalnih bolnih, imeyuhih risk venoznih tromboembolicheskih oslohzneniy. Rezultati rossiyskogo registra u bolnih hirurgiheskogo profilya. Phlebologia. 2009. № 1.

3. Ficheur G., Caron A., Beuscart J.B., Ferret L., Jung Y.J. et al. Case-crossover study to examine the change in postpartum risk of pulmonary

embolism over time. BMC Pregnancy Childbirth. 2017. Apr 14. № 17 (1). P. 119. doi: 10.1186/s12884-017-1283-y.

4. Torbicki A., Chairperson, Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G., Galie N. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal. 2008. № 29. P. 2276-2315. doi:10.1093/eurheartj/ehn310.

5. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015. № 4. Вып. 2.

Bokeria L.A., Zatevahin I.I., Kirienko A.I. Rossiyskie klinicheskie recomendacii po diagnostike, lecheniu i profilactice venoznih tromboembolicheskih oslozneniy (VTEO). Phlebologia. 2015. № 4. Vip. 2.

6. Hartung O., Alimi Y.S., Juhan C. Role of surgery and endovascular therapies in lover limb deep thrombosis. Eds. N. Labropoulos, G. Stansby. Venous Lymphatic Dis. 2006. P. 205-222.

7. Plate G., Eklof B., Norgren L., Ohlin P., Dahlstrom J.A. Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis--10-year results of a prospective randomised study. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1997. № 14 (5). P. 367-374.

8. Comerota A.J., Paolini D. Treatment of Acute iliofemoral deep venous thrombosis: a strategy of trombus removal. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007. Mar. № 33 (3). P. 351-360. discussion 361-2. Epub 2006 Dec 11.

9. Шульгина Л.Э., Карпенко А.А., Куликов В.П., Субботин Ю.Г. Ультразвуковые критерии эмбологенности венозного тромбоза. Ангиология и сосудистая хирургия. 2005. Т. 11. № 1.

Shulgina L.E., Karpenko A.A., Kulikov V.P., Subbotin Yu.G. Ultrazvukovie kriterii embologenosti venoznogo tromboza. Angiologia i sosudistaya hirurgia. 2005. T. 11. № 1.

10. Лобастов К.В., Баринов В.Е., Счастливцев И.В., Лаберко Л.А. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий в группе высокого риска. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014. № 12. С. 16-23.

Lobastov K.V., Barinov B.E., Schactlivcev I.V., Laberko L.A. Shkala Caprini kak instrument dlya individual'noy stratifikacii riska razvitiya posleoperacionnykh venoznykh tromboemboliy v gruppe vysokogo riska. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2014. № 12. S. 16-23.

11. Shen J.H., Chen H.L., Chen J.R., Xing J.L., Gu P., Zhu B.F. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2016. Apr. № 41 (3). P. 482-492. doi: 10.1007/s11239-015-1250-2.

12. Kenneth D. Murphy, MD. Mechanical thrombectomy for DVT. Techniques in Vascular and Interventional Radiology. 2004. June. Vol. 7. Iss. 2. P. 79-85.

13. Галкин С.В., Пашин Н.В., Дедюхин И.Г., Александров А.Г., Лебедева М.В. Тромбэктомия и пликация вен как метод профилактики тромбоэмболии легочной артерии в многопрофильном хирургическом стационаре. Ангиология и сосудистая хирургия. 2016. Т. 22. № 2.

Galkin S.V., Pashin N.V., Dedyukhin I.G., Aleksandrov A.G., Lebedeva M.V. Trombectomia i plicatcia ven kak metod profilactici tromboembolii legochnoy arterii v mnogoprofilnom hirurgicheskom stacionare. Angiologia i sosudistaya hirurgia. 2016. T. 22. № 2.

14. Alsheekh A., Hingorani A., Marks N., Ascher E. The next frontier of office-based inferior vena cava filter placement. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2016. Jul. № 4 (3). P. 283-285. doi: 11.1016/j.jvsv.2016.03.004. Epub 2016 Apr 28.

15. Tardy B., Mismetti P., Page Y., Decousus H., Da Costa A. et al. Symptomatic inferior vena cava filter thrombosis: clinical study of 30 consecutive cases. Eur Respir J. 1996. № 9. P. 2012-2016.

16. Медведев А.П., Немирова С.В., Пичугин В.В., Широкова О.Р., Соболев Ю.А. и др. Открытая эмболэктомия в лечении массивной тромбоэмболии легочных артерий. Медицинский альманах. 2013. № 4 (28) сентябрь.

Medvedev A.P., Nemirova S.V., Pichugin V.V., Shirokova O.R., Sobolev Yu.A. i dr. Otkritaya embolectomia v lechenii massivnoy tromboembolii legochnih arteriy. Medicinskiy almanah. 2013. № 4 (28) sentiabr'.

УДК: 616.133.3-007.6-089.87-036 Код специальности ВАК: 14.01.26; 14.01.18

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НОВОГО СПОСОБА ЭВЕРСИОННОЙ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ

А.В. Яриков[1,2], А.С. Мухин[1], В.Г. Лютиков[1,3], А.В. Морев[2], В.Л. Сергеев[1,3], А.Э. Клешкин[1,3], А.Н. Лавренюк[2], А.Ю. Ермолаев[2],

[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39 г. Нижнего Новгорода» (Нижегородский нейрохирургический центр им. А.П. Фраермана),
[3]ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 г. Нижнего Новгорода»

Яриков Антон Викторович *– e-mail: anton-yarikov@mail.ru*

Дата поступления
25.04.2017

Статья посвящена изучению результатов нового способа эверсионной каротидной эндартерэктомии. В данной работе изложены различные способы эверсионных каротидных эндартерэктомий, отмечены их преимущества и недостатки. Подробно описана техника выполнения эверсионной каротидной эндартерэктомии по оригинальному способу. Авторами работы разработан пинцет для эверсионной каротидной эндартерэктомии и способ планирования доступа к сонным артериям с целью оптимизации техники выполнения хирургического вмешательства. Приведены подробные данные о ближайших и отдаленных результатах нового способа реваскуляризации головного мозга. В заключении авторы подчеркивают безопасность и эффективность применения нового способа эверсионной каротидной эндартерэктомии и дают рекомендации по наблюдению данных пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: внутренняя сонная артерия, каротидная эндартерэктомия, реваскуляризации головного мозга, рестеноз, нарушение мозгового кровообращения.

This article touches upon the study of results of a new method of eversional carotid endarterectomy. This research states various methods of eversional carotid endarterectomies and indicates their advantages and disadvantages. The technology of eversional carotid endarterectomy with the use of an original method is described in detail. The research authors developed the forceps for eversional carotid endarterectomy, as well as the method of planning the approach to carotid arteries for the purpose of optimizing the technology of surgical interference. Details of the nearest and farthest results of the new cerebral revascularization are given. In conclusion the authors stress out safety and efficiency of application of the eversional carotid endarterectomy new method and give recommendations for observation of such patients within a remote post-surgical period.

Key words: internal carotid artery, caritod endarterectomy, revascularization of brain, restenosis, cerebral blood circulation disorder.

Введение

Одной из наиболее важных проблем современной медицины в настоящее время является лечение и профилактика острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [1–6]. Каждый год в РФ фиксируется около 500 тысяч случаев ишемического инсульта (ИИ). В остром периоде с данным заболеванием умирают 35% пациентов [1]. Следовательно, в настоящее время проблема профилактики ОНМК является особенно актуальной. Одной из основных этиологий возникновения ИИ является атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА) [1, 5, 7, 8]. Эффективность хирургии в профилактике ОНМК у пациентов по сравнению с консервативным лечением доказана рандоминизированными исследованиями [1]. Количество хирургических вмешательств на БЦА ежегодно прогрессивно увеличивается, а каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) является самой часто выполняемой операцией в мире после аорто-коронарного шунтирования (АКШ) [1, 9]. По данным некоторых работ эверсионная каротидная эндартерэктомия (ЭКЭАЭ) является методом реваскуляризации головного мозга, который связан с меньшим риском развития тромбозов, окклюзий внутренней сонной артерии (ВСА) и ОНМК на ипсилатеральной стороне [1, 4, 10]. Актуальной целью современной реконструктивной хирургии ВСА является разработка способа реваскуляризации, целью которого является оптимизация результатов данной операции. В свою очередь нами предложен новый модифицированный способ ЭКЭАЭ [2, 4].

Цель исследования: изучить ближайшие и отдаленные результаты нового модифицированного способа эверсионной каротидной эндартерэктомии, оптимизировать технику реконструкции сонных артерий и изучить катамнез пациентов, перенесших реконструкцию сонных артерий.

Материал и методы

В Городской клинической больнице № 13 г. Нижнего Новгорода в 2012–2015 гг. было выполнено 64 ЭКЭАЭ по новому способу 61 пациенту. Трем пациентам ЭКЭАЭ была выполнена по поводу гемодинамически значимого атеросклеротического поражения СА с контрлатеральной стороны.

Все больные поступили в отделение в плановом порядке. В предоперационном периоде всем пациентам проводилось стандартное обследование: исследование крови и мочи, системы гемостаза, электрокардиография, УЗИ

БЦА, мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография (МСКТ-ангиография) БЦА. Некоторым пациентам выполняли рентгенконтрастную ангиографию (РКА) (рис. 1) и магнитно-резонансную ангиографию БЦА (МР-ангиографию) (рис. 2).

Показаниями к КЭАЭ в нашем исследовании для симптомных пациентов служила степень стеноза ВСА более 60%, при наличии нестабильной бляшки – более 50%. В случае асимптомного поражения ВСА операцию выполняли при стенозе ВСА на 70% и более.

Новый способ реваскуляризации головного мозга выполняется следующим образом. Выделяется бифуркация общей сонной артерии (ОСА), начальный отдел наружной сонной артерией (НСА) с верхней щитовидной артерией и ВСА. Затем пальпацией ВСА в области бифуркации устанавливаются границы атеросклеротической бляшки. Далее отсекается ВСА от зоны бифуркации с широким захватом передней и боковых стенок ОСА в пределах неизмененной артерии с оставлением узкой полоски задней стенки ОСА в виде мостика (рис. 3).

Затем производится выворачивание отсеченной ВСА с удалением атеросклеротической бляшки (рис. 4). Таким образом, одновременно освобождается от бляшки и ВСА, и ОСА.

После тщательной ревизии внутренней поверхности артерии и удаления флотирующих остатков интимы и бляшки в дальнейшем начинается наложение анастомоза (рис. 5).

Новый модифицированный способ ЭКЭАЭ имеет ряд преимуществ:

1. Возможность одномоментного удаления бляшки, переходящей на ОСА, без необходимости отдельной ЭАЭ из ОСА.

2. Отсутствует «порог», неминуемо возникающий при ЭАЭ из ОСА. Если выполняется ЭАЭ из задней стенки ОСА, «порог» нивелируется швами анастомоза вследствие близкого расположения рядов швов медиальной и латеральной губ анастомоза.

3. Возможность ЭАЭ при пролонгированной бляшке (>2,5 см) (рис. 4).

4. Формирование широкого анастомоза между ОСА и ВСА.

5. Формируется физиологических размеров луковица ВСА.

6. Хорошая визуализация эндартерэктомированной поверхности.

В 17 случаях (26,5%) непосредственно перед операцией проводили УЗИ СА для определения локализации бифуркации (рис. 6). Под контролем УЗИ область бифуркации СА отмечалась маркером на коже. Это давало возможность упростить планирование оперативного вмешательства, что в последствии позволяло сократить длину операционной раны и время оперативного вмешательства. Данный способ планирования доступа позволял улучшить косметический эффект операции (рац. предложение № 39 от 16.11.2015).

Для оптимизации техники выполнения хирургического вмешательства нами был разработан пинцет для ЭКЭАЭ (положительное решение о выдаче патента на полезную модель № 2016144810/14(071934 от 25.01.2017) (рис. 7).

Данный инструмент за счет изогнутых рабочих губок позволят провести более надежную и менее травматичную фиксацию интимы.

Толерантность головного мозга к ишемии во время пережатия ВСА оценивали с помощью церебральной оксиметрии (рис. 8), транскраниальной допплерографии.

Для контроля качества ЭАЭ всегда используется оптика с увеличением х2,5 или х3,5. Это позволило удалить мельчайшие обрывки интимы и бляшки с ЭАЭ поверхности, что является одним из условий предотвращения интра- и послеоперационной церебральной эмболии.

Результаты исследования

Летальность в ближайшем послеоперационном периоде составила 1,6% – пациент умер от геморрагического инсульта. На 5-е сутки после операции на фоне подъема систолического АД до 220 мм рт. ст. у пациента произошло снижение уровня сознания до комы 1-й ст. После выполнения КТ головного мозга у пациента было диагностировано внутримозговое кровоизлияние на стороне операции. В этот же день была выполнена операция: «Декомпрессивная трепанация черепа, удаление острой внутримозговой гематомы». Нелетальный ИИ на стороне оперативного вмешательства был зарегистрирован у одного (1,6%) пациента. Преходящие нарушения кровообращения по типу транзиторной ишемической атаки (ТИА) с полным регрессом неврологической симптоматики в течении суток от начала симптомов были зафиксированы у одного (1,6%) пациента. Повреждение черепно-мозговых нервов было зафиксировано у одного (1,6%) больного. В данном случае произошло повреждение возвратного гортанного нерва (ветвь X пары черепно-мозгового нерва), что проявилось в виде осиплости голоса. Инфаркт миокарда был зарегистрирован у одного (1,6%) пациента. Для дальнейшего лечения пациент был переведен в кардиологическое отделение, где ему были выполнены коронарная ангиография и стентирование. Послеоперационные гематомы шеи были зафиксированы у трех (4,7%) пациентов: в двух случаях операция была выполнена на первые сутки после КЭАЭ, в одном – на вторые. В одном случае источником гематомы был приток наружной яремной вены, в другом – лицевая вена, в третьем источник кровотечения не обнаружен. В одном (1,6%) случае был зарегистрирован стойкий отек шеи. Отек самостоятельно купировался к 5-м суткам после проведенного оперативного лечения. Суммарный показатель «инсульт + летальность от инсульта» в данной группе составил 3,2%, что соответствует стандартам выполнения КЭАЭ.

Период наблюдения за прооперированными пациентами (n=60) в данной группе составил от 11 до 57 (в среднем

ТАБЛИЦА.
ОНМК в отдаленном послеоперационном периоде у больных

ОНМК	Частота (%)
ИИ на стороне операции	1 (1,6%)
ИИ с противоположной стороны	3 (4,7%)
ТИА на стороне операции	1 (1,6%)
ТИА с противоположной стороны	1 (1,6%)
Всего	**6 (9,5%)**

РИС. 1.
РКА. Стеноз ВСА 70%.

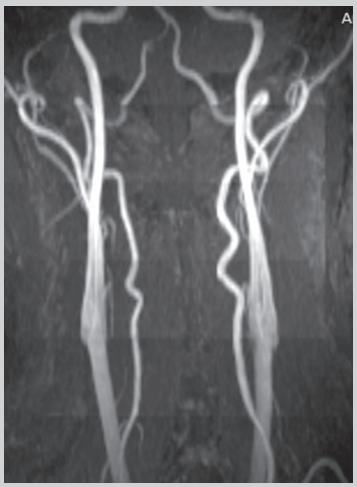


РИС. 2.
МР-ангиография. Стеноз обеих ВСА 50%.

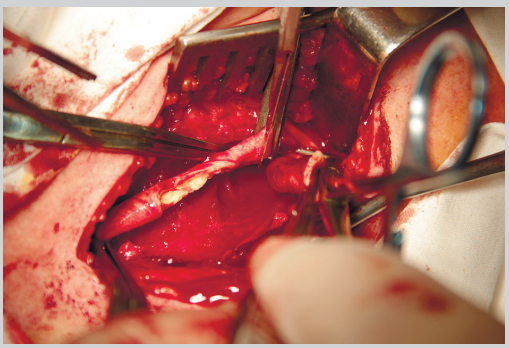


РИС. 3.
Отсечение ВСА от ОСА с широким захватом.

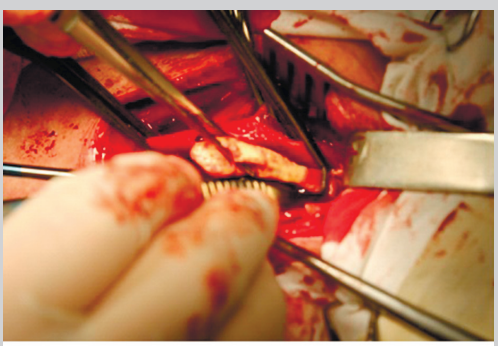


РИС. 4.
Выворачивание ВСА с удалением атеросклеротической бляшки длинной 4,5 см.

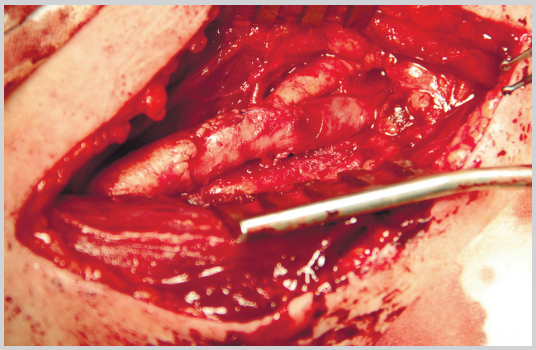


РИС. 5.
Окончательный вид анастомоза между ВСА и ОСА.

РИС. 6.
Область бифуркации СА отмечена маркером, после проведения УЗИ.

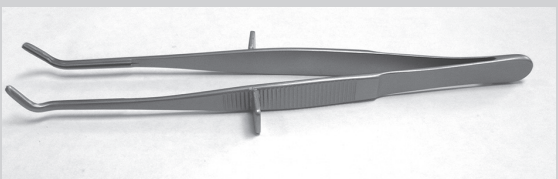


РИС. 7.
Пинцет для ЭКЭАЭ.

РИС. 8.
Церебральный тканевой оксиметр Fore-Sight Elite™.

36,5±3,2) месяцев. Умерли 8 человек (13,3%). 5 (8,3%) пациентов умерли от инфаркта миокарда, двое (3,3%) умерли от онкологических заболеваний: рака поджелудочной железы и толстой кишки, соответственно, один пациент (1,7%) умер от ИИ на стороне операции. Так же один (1,7%) пациент перенес нелетальный инфаркт миокарда.

Реконструктивные операции на артериальном бассейне перенесли 14 (23,3%) пациентов. Бифуркационное аортобедренное шунтирование (БАБЭШ) перенесли 2 пациента (3,3%), АКШ – 2 (3,3%), стентирование коронарных артерий – 1 (1,7%), баллонную ангиопластику берцовых артерий – 1 (1,7%), бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) – 1 (1,7%), стентирование подколенной артерии – 1 (1,7%), протезирование ВСА – 1 (1,7%). Протезирование в данной группе ВСА было выполнено с противоположной стороны по поводу прогрессирования атеросклероза. КЭЭ с контрлатеральной стороны в этой группе перенесли 4 (6,7%) пациента. Одному (1,7%) больному выполнено каротидное стентирование по поводу рестеноза ВСА.

За всеми реконструкциями СА проводился мониторинг по ОНМК, расчет проводили на количество реконструкций (n=63). Все перенесенные ОНМК у данных пациентов представлены в таблице.

Контрольное УЗИ выполнено 57 прооперированным ВСА (в одном случае была проведена контрольная РКА ветвей дуги аорты). Оценить состояние ВСА у шести пациентов на момент смерти было невозможно. Рестеноз ВСА был выявлен у одного (1,7%) пациента. Для подтверждения диагноза пациенту была выполнена РКА ветвей дуги аорты и был выявлен рестеноз ВСА 70%. В дальнейшем пациенту было выполнено каротидное стентирование рестеноза.

Всем выжившим (n=52) проводился сбор экспертного анамнеза. Расчет проводили на каждого пациента, а не на количество реконструированных артерий. 18 (34,6%) пациентов смогли трудиться дальше, а 34 (65,3%) пациента не смогли работать.

Также мы оценивали возможность ЭКЭАЭ в лечении ишемии головного мозга, и расчет проводился на каждого пациента. Жалоб, характерных для ишемии головного мозга, не предъявляли 32 человека (61,5%). У 20 больных (38,5%) жалобы сохранялись.

Исходы оперативного лечения характеризовались минимальным количеством осложнений, хорошими отдаленными результатами. Многие пациенты в данной группе после проведенного оперативного вмешательства смогли вернуться к прежней работе.

Обсуждение

В арсенале хирурга имеется несколько способов выполнения ЭКЭАЭ: R. Kieny, M.E. De Bakey, J. Chevalie [1, 2, 11–14]. Способ M.E. De Bakey применим только при очень коротких бляшках ВСА и в настоящее время используется редко. Способ J. Chevalie более трудоемкий и увеличивает время пережатия СА. Недостатками способа R. Kieny является частая необходимость дополнительной ЭАЭ из ОСА, которая приводит к образованию «порога» и частичному отслоению интимы проксимальнее зоны ЭАЭ, что является причиной турбуленции тока крови и адгезии тромбоцитов. А без проведения ЭАЭ из ОСА повышается риск развития тромбозов и окклюзий ВСА [2, 11, 12]. Основным преимуществом нового модифицированного способа является формирование широкого анастомоза между ВСА и ОСА [2, 4]. Это предотвращает сужение зоны анастомоза, снижает частоту развития рестеноза, тромбоза и окклюзии ВСА. Еще одним из преимуществ нового модифицированного способа является возможность одномоментного удаления бляшки, переходящей на ОСА, без отдельного проведения ЭАЭ из ОСА. Ведь неполная ЭАЭ в послеоперационном периоде может явиться причиной эмболии и ОНМК [1]. Также этот способ возможно применить при пролонгированных бляшках (>2,5 см) (рис. 2), что является противопоказанием к другим способам ЭКЭАЭ. При данном способе реконструкции формируется более физиологичный кровоток во ВСА, что доказано методом математического моделирования гемодинамики [4].

Основной причиной летальности в отдаленном послеоперационном периоде данных пациентов явилось прогрессирование ИБС и развитие острого инфаркта миокарда. Следовательно данные больные должны находиться под наблюдением кардиолога и терапевта с последующей коррекцией факторов риска и прохождением амбулаторного лечения и дообследования.

Стоит отметить, что 4 пациентам (6,7%) была выполнена КЭАЭ на противоположной стороне ранее проведенной реконструкции. Следовательно, у данных пациентов остается высокий риск прогрессирования атеросклеротической бляшки на контрлатеральной стороне. А 14 пациентов (23,3%) перенесли реконструктивные операции на других артериальных бассейнах вследствие прогрессирования атеросклероза, что говорит о системном характере данного заболевания. Данные операции являются лишь этапом лечения заболевания, которое необходимо продолжать амбулаторно, а больные с атеросклеротическим поражением СА нуждаются в диспансерном наблюдении и длительном лечении дезагрегантами, гипотензивными препаратами и статинами. И следует обратить внимание, что необходимо шире применять КЭАЭ в условиях специализированных отделений (ангиохирургических и нейрохирургических), как операцию, имеющую высокую социально-экономическую значимость для социума.

Выводы

1. Эверсионная каротидная эндартерэктомия, выполненная по новому модифицированному способу, является безопасной и может быть предложена для широкого внедрения в практическое здравоохранение.

2. Перед проведением каротидной эндартерэктомии необходимо проводить УЗИ с маркировкой области бифуркации. Это позволит сократить длину кожного разреза, снизить травматичность и улучшить косметический эффект операции.

3. При проведении каротидной эндартерэктомии необходимо использовать увеличительную оптику. Это позволит снизить частоту периоперационных осложнений.

4. При выполнении эверсионной каротидной эндартерэктомии по новому модифицированному способу необходимо использовать специализированный инструмент.

5. Основной причиной летальности пациентов, перенесших реконструкцию каротидного бассейна, в отдаленном

послеоперационном периоде является инфаркт миокарда. Своевременная диагностика и лечение данного заболевания позволят снизить смертность в отдаленном периоде наблюдения.

6. Пациентам, перенесшим каротидную эндартерэктомию, необходимо проводить контрольное УЗИ сонных артерий в отдаленном послеоперационном периоде с целью контроля зоны реконструкции и динамики атеросклеротического процесса на контрлатеральной стороне.

7. За больными, страдающими атеросклерозом, необходимо проводить амбулаторное наблюдение, которое позволит определить показания для своевременного хирургического лечения до развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов В.В., Леменев В.Л. Операции реваскуляризации головного мозга в сосудистой нейрохирургии. М.: БИНОМ, 2014. 272 с.

Krylov V.V., Lemenev V.L. Operacii revaskulyarizacii golovnogo mozga v sosudistoj nejrohirurgii. M.: BINOM, 2014. 272 s.

2. Сергеев В.Л., Мухин А.С., Лютиков В.Г. Способы хирургической коррекции стеноза сонной артерии/ Патент на изобретение РФ № 2525529 2014.

Sergeev V.L., Muhin A.S., Lyutikov V.G. Sposoby hirurgicheskoj korrekcii stenoza sonnoj arterii /Patent na izobretenie RF № 2525529 2014.

3. Иванов Л.Н., Телепнева М.Л., Логинов О.Е., Наумов С.В., Пудов Е.В. и др. Выбор времени реваскуляризации головного мозга у пациентов высокого риска после перенесенного ишемического инсульта. Медицинский альманах. 2015. №4 (39). С. 142-145.

Ivanov L.N., Telepneva M.L., Loginov O.E., Naumov S.V., Pudov E.V. i dr. Vybor vremeni revaskulyarizacii golovnogo mozga u pacientov vysokogo riska posle perenesennogo ishemicheskogo insul'ta. Medicinskij al'manah. 2015. № 4 (39). S. 142-145.

4. Ротков С.И., Попов Е.В., Мухин А.С., Яриков А.В. Моделирование влияния геометрии анастомоза на кровоток во внутренней сонной артерии. Современные проблемы науки и образования. 2016. № 2. URL: http://www.science-education.ru/article/view?id=24221

Rotkov S.I., Popov E.V., Muhin A.S., YArikov A.V. Modelirovanie vliyaniya geometrii anastomoza na krovotok vo vnutrennej sonnoj arterii. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016. № 2. URL: http://www.science-education.ru/article/view?id=24221

5. Ким А.В., Антонов Г.И., Лазарев В.А., Джинджихадзе Р.С., Миклашевич Э.Р. и др. Хирургическое лечение больных с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии в остром периоде. Нейрохирургия. 2014. № 1. С. 126-131.

Kim A.V., Antonov G.I., Lazarev V.A., Dzhindzhihadze R.S., Miklashevich EH.R. i dr. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh s ishemicheskim insul'tom v bassejne srednej mozgovoj arterii v ostrom periode. Nejrohirurgiya. 2014. № 1. S. 126-131.

6. Крылов В.В., Лукьянчиков В.А. Хирургическая реваскуляризация головного мозга при остром инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 12 (2). С. 46-52.

Krylov V.V., Luk'yanchikov V.A. Hirurgicheskaya revaskulyarizaciya golovnogo mozga pri ostrom insul'te. ZHurnal nevrologii i psihiatrii im. C.C. Korsakova. 2014. T. 114. № 12 (2). S. 46-52.

7. Савелло А.В., Свистов Д.В., Кандыба Д.В. Выборы метода реваскуляризации сонных артерий в свете результатов последних клинических исследований. Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2012. № 1. С. 5-9.

Savello A.V., Svistov D.V., Kandyba D.V. Vybory metoda revaskulyarizacii sonnyh arterij v svete rezul'tatov poslednih klinicheskih issledovanij. Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum. 2012. № 1. S. 5-9.

8. Ахмедов А.Д., Усачёв Д.Ю., Лукшин В.А., Беляев А.Ю., Соснин А.Д., Шмигельский А.Ю. Каротидная эндартерэктомия у пациентов с высоким хирургическим риском. Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2013. № 4. С. 36-42.

Ahmedov A.D., Usachyov D.YU., Lukshin V.A., Belyaev A.YU., Sosnin A.D., SHmigel'skij A.YU. Karotidnaya ehndarterehktomiya u pacientov s vysokim hirurgicheskim riskom. ZHurnal voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko. 2013. № 4. S. 36-42.

9. Шмигельский А.В., Усачев Д.Ю., Лубнин А.Ю., Лукшин В.А., Беляев А.Ю., Троицкий А.П., Савин И.А. Ранняя интраоперационная диагностика церебральной ишемии во время вмешательства на сонных артериях. Клинический пример разумного сочетания региональной и общей методик анестезии. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2009. Т. 3. № 1. С. 46-51.

SHmigel'skij A.V., Usachev D.YU., Lubnin A.YU., Lukshin V.A., Belyaev A.YU., Troickij A.P., Savin I.A. Rannyaya intraoperacionnaya diagnostika cerebral'noj ishemii vo vremya vmeshatel'stva na sonnyh arteriyah. Klinicheskij primer razumnogo sochetaniya regional'noj i obshchej metodik anestezii. Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli. 2009. T. 3. № 1. S. 46-51.

10. Яриков А.В., Балябин А.В., Яшин К.С., Мухин А.С. Хирургические методы лечения стеноза сонных артерий. Современные технологии в медицине. 2015. № 4. С. 189-200.

YArikov A.V., Balyabin A.V., YAshin K.S., Muhin A.S. Hirurgicheskie metody lecheniya stenoza sonnyh arterij. Sovremennye tekhnologii v medicine. 2015. № 4. S. 189-200.

11. Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Яковлев С.Б., Арустамян С.Р., Шмигельский А.В. Протокол обследования и хирургического лечения больных со стенозирующими поражениями магистральных артерий головного мозга. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2009. № 2. С. 48-54.

Usachev D.YU., Lukshin V.A., YAkovlev S.B., Arustamyan S.R., SHmigel'skij A.V. Protokol obsledovaniya i hirurgicheskogo lecheniya bol'nyh so stenoziruyushchimi porazheniyami magistral'nyh arterij golovnogo mozga. Voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko. 2009. № 2. S. 48-54.

12. Антонов Г.И., Митрощин Г.Е. Варианты выполнения эверсионной каротидной эндартерэктомии. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2005. Т. 6. С. 108.

Antonov G.I., Mitroshchin G.E. Varianty vypolneniya ehversionnoj karotidnoj ehndarterehktomii. Byulleten' NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudistye zabolevaniya. 2005. T. 6. S. 108.

13. Усачев Д.Ю., Сербиненко Ф.А., Леменев В.Л., Митрошин Г.Е. Хирургическое лечение больных с окклюзирующими и стенозирующими поражениями брахиоцефальных артерий. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2003. № 2. С. 2.

Usachev D.YU., Serbinenko F.A., Lemenev V.L., Mitroshin G.E. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh s okklyuziruyushchimi i stenoziruyushchimi porazheniyami brahiocefal'nyh arterij. Voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko. 2003. № 2. S. 2.

14. Усачев Д.Ю., Лукшин В.А. Стенозирующие и окклюзирующие поражения магистральных артерий головного мозга. Клиническая неврология. 2004. Т. 3. С. 107.

Usachev D.YU., Lukshin V.A. Stenoziruyushchie i okklyuziruyushchie porazheniya magistral'nyh arterij golovnogo mozga. Klinicheskaya nevrologiya. 2004. T. 3. S. 107.

УДК: 616.12- 008.313.2 -089:616.125-009.3
Код специальности ВАК: 14.01.26

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СПОСОБОВ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛЯЦИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

М.В. Рязанов[1,2], Ф.С. Ходжаев[1], В.Е. Вайкин[2], О.И. Демарин[2], Н.Л. Шибанов[2],
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Н. Новгород

***Ходжаев Фатхулло Сайфуллоевич** – e-mail: fatkhullo.khodzhaev@mail.ru*

Дата поступления
07.06.2017

В мире около 5–8% мужчин в возрасте от 20 до 44 лет и 18–24,5% в возрасте от 45 до 69 лет страдают ишемической болезнью сердца (ИБС). Часто ИБС сопровождается нарушением сердечного ритма, наиболее часто встречаемая патология – фибрилляция предсердий (ФП). Частота встречаемости ФП в общей популяции 1–2% случаев. В данной статье приводится клиническое исследование трех групп пациентов, которые были разделены по хирургическому способу коррекции ФП. А также данные отдаленного периода наблюдения, в результате которых рецидив ФП возник у девяти пациентов в группе I, у четырех пациентов в группе II. В III группе рецидив был выявлен у двух пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, аорто-коронарное шунтирование, радиочастотная абляция, изоляция устьев легочных вен.

In the world, about 5–8% of men between the ages of 2044 and 18–24,5% of those aged 45 to 69 suffer from ischemic heart disease (IHD). Often IHD is accompanied by a heart rhythm disturbance, the most common pathology is atrial fibrillation (AF). The incidence of AF in the general population is 1–2% of cases. This article presents a clinical study of 3 groups of patients who were divided according to the surgical method of AF correction. Also, the data of the long-term follow-up period, as a result of which, relapse of AF occurred in 9 patients in group I, in 4 patients in group II. In group III relapse was detected in 2 patients.

Key words: coronary heart disease, atrial fibrillation, coronary artery bypass grafting, radiofrequency ablation, pulmonary veins.

Введение

В мире около 5–8% мужчин в возрасте от 20 до 44 лет и 18–24,5% в возрасте от 45 до 69 лет страдают ишемической болезнью сердца (ИБС) (данные современных исследований) [1]. Сейчас хирургическое лечение ИБС и других заболеваний сердца стало более доступным населению благодаря современным технологиям, меньшему количеству осложнений и относительно недорогой стоимости. Часто ИБС сопровождается нарушением сердечного ритма, наиболее часто встречаемая патология – фибрилляция предсердий (ФП). Фибрилляция предсердий приводит к ухудшению гемодинамики, снижению толерантности к физической нагрузке, изменяет к худшему качество жизни человека [2, 3]. Частота встречаемости ФП в общей популяции составляет 1–2% случаев, с возрастом заболеваемость данной патологией растет [4]. Несмотря на впечатляющие результаты хирургического лечения фибрилляции предсердий, достигнутые в рамках классической процедуры Maze III, этот метод, к сожалению, не получил широкой популярности [5, 6]. По данным ряда кардиохирургов операция Maze III технически достаточно сложна и требует владения хорошими хирургическими навыками. На сегодняшний день было предпринято множество попыток упростить процедуру, предложенных J. Cox в 1987 г. [7, 8]. Мотивом исследователей на разработку модификаций классической процедуры Maze явилось желание упростить процедуру путем замены разрезов и швов на воздействие различными видами энергии: радиочастотной абляцией, криоабляцией и др. Такие процедуры стали приемлемы в плане хирургического лечения ФП и сопровождаются гораздо меньшим процентом осложнений по сравнению с операцией Maze III [9]. В 90-х годах впервые для этих целей была использована радиочастотная энергия, как в монополярном, так и в биполярном варианте, данный вид энергии для создания абляционных линий используется наиболее часто [10, 11]. Развитие новых методов кардиохирургического вмешательства, таких как операции на работающем сердце, и расширение показаний для радиочастотной абляции привели к развитию «эпикардиального подхода» в лечении ФП [12]. Таким образом, данная операция стала технически проще и ее выполнение возможно на работающем сердце.

Цель исследования: усовершенствовать эффективный способ хирургического лечения ФП у больных с ИБС, используя различные методы радиочастотной абляции.

Материал и методы

Объектом исследования явились 162 пациента, прооперированные за последние девять лет на базе ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Н. Новгород. Среди них был 101 мужчина и 61 женщина, в возрасте от 40 до 78 лет.

Пациенты были разделены на три группы по хирургическому способу коррекции ФП на открытом сердце.

В I группу были включены 89 (55%) пациентов, которым выполнено одномоментное аорто-коронарное

шунтирование и радиочастотная абляция (РЧА) монополярным электродом эпикардиально.

Во II группу включен 61 (37,6%) пациент, которому выполнено одномоментное АКШ и РЧА устьев легочных вен с использованием биполярного аблятора Cardioblate BP.

В III группу включены 12 (7,4%) пациентов, которым выполнено АКШ и усовершенствованная методика РЧА.

В исследовании учтено распределение пациентов в зависимости от формы ФП (пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая).

Все пациенты до операции проходили стандартное клиническое обследование, включая различные методы диагностики: ЭКГ, ЭхоКГ, КАГ, УЗДГ и др.

РАДИОЧАСТОТНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

Техника операции.

Биполярная абляция. После начала искусственного кровообращения на работающем сердце выделялись синусы перикарда и межпредсердная борозда. Далее производилось наложение биполярного абляционного зажима на правые легочные вены (ЛВ). После этого выполнялась абляция правых ЛВ. С левой стороны абляция выполнялась аналогичным способом при «вывернутом» сердце, РЧА устьев легочных вен включает в себя нанесение абляционной линии на единый коллектор ЛВ. Бранши электрода подводились сначала под правые ЛВ, смыкались, выполнялась абляция с постоянным орошением 0,9% физиологическим раствором натрия хлорида со скоростью 17 мл/мин до достижения трансмурального эффекта, регистрируемого системой. Затем сердце выворачивалось на хирурга, и аналогичным образом выполнялась абляция левых ЛВ. Далее удалялась тесьма из-под правых и левых ЛВ. Сердце возвращалось в исходное положение. После этого выполнялся этап АКШ в изолированном виде или в сочетании с каким-либо другим вмешательством по показаниям. После снятия зажима с аорты к сердцу подшивались электроды для временной электрокардиостимуляции к миокарду левого желудочка и к культе ушка правого предсердия (для проведения двухкамерной стимуляции).

ТАБЛИЦА 1.

Распределение пациентов в зависимости от формы ФП

Форма ФП	Количество (n=162)	%
Пароксизмальная ФП	89	54,9
Персистирующая ФП	42	25,9
Длительно персистирующая ФП	31	19,2

ТАБЛИЦА 2.

Восстановление синусового ритма у пациентов в исследуемых группах

Вид ритма		Группа I (89)	Группа II (61)	Группа III (12)
Интраоперационно, число пациентов	синусовый ритм	67 (75,3%)	48 (78,7 %)	10 (83,4%)
	после ЭДС	9 (10,1%)	6 (9,8 %)	1 (8,3%)
	сохранение ФП	13 (14,6 %)	7 (11,5%)	1 (8,3%)

Усовершенствованная методика. Суть заключается в том, что раньше мы проводили абляцию двух левых и соответственно правых верхних и нижних легочных вен раздельно. А наша новизна заключается в том, что мы проведём дополнительную поперечную абляцию через поперечный и косой синусы, охватывая все легочные вены (по методике box-lesion), и получается как бы круговая абляция устьев легочных вен, т. е. выполняется полноценный box-lesion. Важно то, что при этом не вскрывается левое предсердие, как при операция Maze IV.

Мы предпочли выполнять оригинальную методику на остановленном сердце, так как данный метод облегчает экспозицию предсердий и проведение абляционных линий, а также снижается напряжение стенок предсердии между браншами биполярного зажима.

Сначала производилось наложение биполярного абляционного зажима на правые легочные вены. После этого выполнялась абляция правых ЛВ. С левой стороны абляция выполнялась аналогичным способом при «вывернутом» сердце, по выше указанной методике.

В дальнейшем мы проводили один бранш биполярного радиочастотного аблятора по ходу поперечного синуса, а второй бранш – по ходу косого синуса, и таким образом проводили поперечную изоляцию устьев легочных вен. Среднее время абляции составляло 25 минут (диапазон 17–31 мин).

Результаты и их обсуждение

На сегодняшний день хирургическая коррекция ФП во время операций АКШ выполняется не во всех случаях, по различным причинам. За 2008–2017 гг. в нашем отделении 185 пациентам проведено дополнительное лечение ФП в виде применения какой-либо методики РЧА. Однако в наше исследование включены 162 пациента, которым во время вмешательств не проводилось вскрытие полостей сердца.

В результате проведенных вмешательств синусовый ритм (СР) был восстановлен у 67 (75,3%) пациентов группы I, у 48 (78,7%) группы II и у 10 (83,4%) группы III.

Данные по интраоперационному восстановлению и стойкости СР в исследуемых группах представлены в таблице 2.

В раннем послеоперационном периоде все пациенты после выполнения РЧА ФП получали антиаритмическую и антикоагулянтную терапию. Всем пациентам с профилактической целью назначался амиодарон по стандартной схеме на три месяца во всех группах пациентов. Также особое внимание уделялось пациентам, которым было выполнено ЭДС интраоперационно и пациентам с продолжающейся ФП интраоперационно (в I группе – 22 (24,7%), во II – 13 (21,3%) и в III – 2 (16,6%) пациента соответственно).

В период отдаленного наблюдения рецидив ФП возник у девяти пациентов в группе I, у четырех пациентов в группе II. В III группе рецидив выявлен у двух пациентов. Срок наблюдения составил от 3 до 4 лет. Обследование проводилось как при очной консультации, так и с помощью анализа данных при дистанционном обследовании (телефонный контакт с пациентом, консультация кардиолога, данные ЭКГ, ЭКГ-ХМ и ЭхоКГ).

Достоверной разницы во времени пребывания пациентов трех групп в реанимации не получено. При анализе

времени нахождения пациентов на искусственной вентиляции легких также достоверных различий не получено.

Для оценки сердечного ритма мы использовали ЭКГ, холтеровское мониторирование.

Выводы

Проводимое одномоментное хирургическое лечение АКШ с РЧА у пациентов с ИБС и ФП способствует предотвращению нарушений ритма сердца в послеоперационном периоде. А также позволяет снизить экономические затраты, психологическую и эмоциональную нагрузку на пациента.

Радиочастотная изоляция устьев легочных вен (усовершенствованная методика) во время операции коронарного шунтирования позволяет восстановить синусовый ритм на госпитальном этапе у 83,3% больных, радиочастотная биполярная абляция – у 78,7% и радиочастотная монополярная абляция – у 75,3% больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Поляков В.П., Ишемическая болезнь сердца: современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы. Гл. III. Самара: Содружество, 2010. 651 с.

Kryucov N.N., Nikolaevsky E.N., Polyacov V.P., Ishemicheskaya bolezn' serdca: sovremenniye aspect cliniki, diagnostiki, lecheniya, profilactiki, medicinskoy reabilitacii, expertizy. Gl. III. Samara: Sodruzhestvo, 2010. 651s.

2. Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Ольшанский М.С. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: опыт и перспективы развития. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1998. № 1. С. 7-14.

Bokeriya L.A., Revishvili A.SH., Ol'shanskiy M.S. Khirurgichescoe lechenie fibrillyacii predserdiy:opyt i perspective razvitiya. Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 1998. № 1. S. 7-14.

3. Трофимов Н.А., Медведев А.П., Бабокин и др., Эффективность оперативного лечения митральной недостаточности с фибрилляцией предсердий неишемической этиологии. Медицинский альманах, 2014. № 5 (35), С. 165-169.

Trofimov N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E., et al. Effektivnost' operativnogo lecheniya mitral'noy nedostatochnosti s fibrillyaciey predserdiy neishemicheskoy etiologii. Medicinskiy al'manakh, 2014. № 5 (35), S. 165-169.

4. Дощицин В.Л. Лечение аритмий сердца. М.: Медицина, 1993. 320 с.

Doshishin V.L. Lecheniye aritmii serdca. M.: Medicina, 1993. 320 s.

5. Cox J.L., Boineau J.P., Schuessler R.B. et al. Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. Ann. Thorac. Surg. 1993. Vol. 56. P. 814-824.

6. Chiappini B., Martin-Suarez S., LoForte A. et al. Cox/Maze III operation versus radiofrequency ablation for the surgical treatment of atria fibrillation: a comparative study. Ann. Thorac. Surg. 2004. Vol. 77. P. 87-92.

7. Benussi S., Pappone C., Nascimbene S. et al. A simple way to treat atrial fibrillation during mitral valve surgery: the epicardial radiofrequency approach. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2000. Vol. 17. P. 524-529.

8. Sie H.T., Beukema W.P., Misier A.R. et al. Radiofrequency modified maze in patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001. Vol. 122. P. 249-256.

9. Cox J.L. Atrial fibrillation II: rationale for surgical treatment. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003. Vol. 126. P. 1693-1699.

10. Gaynor S.L. et al. A prospective, single-center clinical trial of a modifi ed Cox Maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004. Vol. 128. P. 535-542.

11. Deneke T. et al. Left atrial versus bi-atrial maze operation using intraoperatively cooled-tip radiofrequency ablation in patients undergoing open-heart surgery: safety and effi cacy. J Am Coll Cardiol. 2002. Vol. 39. P. 1644-1650.

12. Maessen J.G., Nijs J.F., Smeets J.L. et al. Beating-heart surgical treatment of atrial fibrillation with microwave ablation. Ann. Thorac. Surg. 2002. Vol. 74. P. 1307-1311.

УДК: 616.125-009.3-089

Код специальности ВАК: 14.01.26

АБЛАЦИЯ РОТОРНЫХ ОЧАГОВ ПО ДАННЫМ НЕИНВАЗИВНОГО КАРТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ И ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: СРЕДНЕ-ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

О.В. Сапельников[1], Д.И. Черкашин[1], И.Р. Гришин[1], Н.Б. Шлевков[1], А.А. Жамбеев[1], Х.Ф. Салами[1], Т.М. Ускач[1], О.А. Николаева[1], О.В. Стукалова[1], А.В. Чапурных[2], А.А. Ширяев[1], Р.С. Акчурин[1], Д.Ф. Ардус[3],

[1]ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», г. Москва,
[2]ФГБУ «Центральная клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации», г. Москва,
[3]ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Сапельников Олег Валерьевич *– e-mail: sapelnikovov@mail.ru*

Дата поступления
26.06.2017

Радиочастотная аблация у пациентов с персистирующей и длительно персисстирующей формой фибрилляции предсердий по-прежнему является областью активного обсуждения. Исследователями были предложены различные методики, дополняющие изоляцию легочных вен. Наиболее интересной, на наш взгляд, представляется аблация роторных очагов, проводимая на основании инвазивного картирования очагов роторной активности и показавшая весьма привлекательные результаты в исследовании CONFIRM. В связи с этим нами проведено исследование, целью которого была оценка эффективности аблации роторных очагов, выявленных неинвазивным картированием, в дополнение к антральной изоляции легочных вен у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: радиочастотная аблация, фибрилляция предсердий, роторные очаги, неинвазивное картирование.

Radiofrequency ablation in patients with persistent atrial fibrillation is still an area of active discussion. Researchers have proposed various techniques in addition the pulmonary veins isolation. The most interesting results demonstrated the focal impulse and rotor modulation, evaluated by invasive mapping of rotors foci activity (CONFIRM trial). We evaluated the efficacy of rotors ablation identified by non-invasive mapping concomitantly to the pulmonary veins isolation in patients with persistent atrial fibrillation.

Key words: radiofrequency ablation, atrial fibrillation, rotors, non-invasive mapping.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной аритмией. Ее доля в общей популяции составляет около 2%, что в абсолютных цифрах – около 33,5 млн человек [1]. С течением времени, при отсутствии адекватной тактики ведения, у большинства больных ФП прогрессирует из пароксизмальной формы в персистирующую, длительно-персистирующую и в конечном итоге приводит к развитию хронической сердечной недостаточности и повышению риска смерти. Опубликованные недавно данные крупного канадского регистра показали, что более 50% больных с пароксизмальной ФП к десятому году наблюдения умерли или имели персистирующую форму ФП [2]. Тактика в отношении данной категории больных на сегодняшний день до конца не определена. Хотя некоторые рандомизированные исследования поддерживают использование катетерной абляции у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП [3]. Таким образом, сохраняется очевидная необходимость дальнейшего изучения этого вопроса ввиду отсутствия убедительных данных о влиянии радиочастотной абляции (РЧА) на прогноз подобных больных. Возможно, продолжающиеся исследования CABANA и EAST–AFNET 4 дадут ответы на эти вопросы.

Так, в опубликованном недавно исследовании CONFIRM [4] S.M. Narayan и соавт. показали впечатляющую эффективность РЧА у пациентов с персистирующей формой ФП. Авторами использовались данные инвазивного картирования для выявления и абляции роторов. Описаны свойства и локализации роторных очагов, а также продемонстрированы эпизоды восстановления синусового ритма во время абляции. Однако, сложность метода и высокая стоимость процедуры требуют дальнейшего подтверждения обоснованности дополнительного воздействия на роторы. Эффективность абляции роторных очагов по сравнению с обычной изоляцией легочных вен по данным исследования представлена весьма многообещающе [5, 6]. Так, в исследовании CONFIRM кумулятивная эффективность при воздействии на роторные очаги составляла 82,4%.

В настоящее время стало возможным проведение неинвазивного картирования роторных очагов. В связи с высоким интересом к данной теме были разработаны методики картирования, базирующиеся на записи томографического изображения сердца, совмещенной с записью многоканальной ЭКГ при помощи системы CardioInsight (Medtronic) и ее отечественного аналога – системы «АмиКард» (рис. 1).

Цель исследования: оценка эффективности абляции роторных очагов, выявленных неинвазивным картированием, в дополнение к антральной изоляции легочных вен у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий.

Материал и методы

В нашем исследовании проанализированы интраоперационные результаты, а также представлена 6-месячная

РИС. 1.
Системы неинвазивного картирования сердца Cardioinsight и «АмиКард».

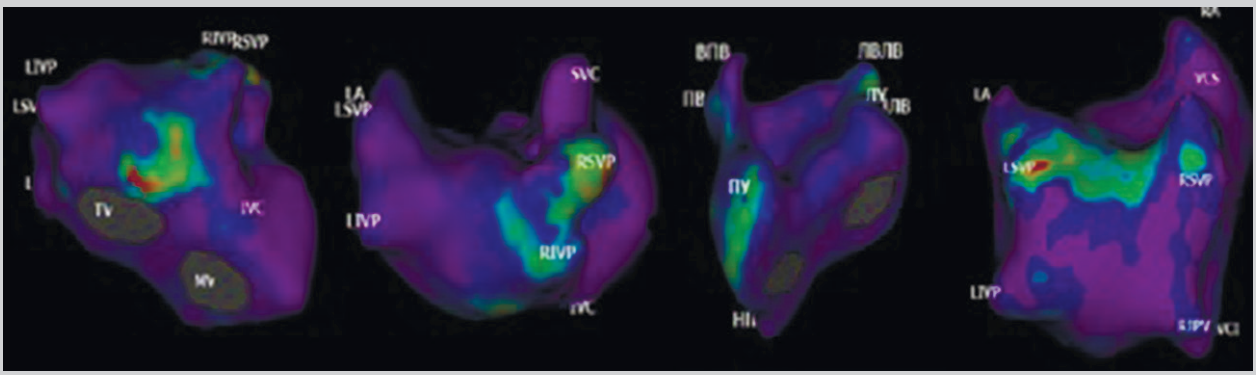


РИС. 2.
Примеры локализации роторных очагов по данным неинвазивного картирования на системе «АмиКард».

эффективность РЧА персистирующей и длительно персистирующей форм ФП.

Всего в исследование включены 23 больных, всем пациентам перед операцией проведено неинвазивное картирование роторов с использованием системы «АмиКард» (Россия). Операция начиналась с аблации роторов путем линейных воздействий с замыканием линий на анатомических структурах левого предсердия и заканчивалась изоляцией легочных вен.

Вмешательство выполнялось с использованием навигационного оборудования Ensite Velocity (St.Jude Medical, USA) и орошаемых аблационных электродов Blazer Open Irrigated (Boston Scientific, USA). Рутинно использовалась внутрисердечная эхокардиография (AcuNav, Siemens). В данной группе пациентов каждая процедура завершалась имплантацией кардиомонитора Reveal XT (Medtronic, USA). Подробная характеристика больных представлена в таблице.

Обращает на себя внимание, что все больные имели высокий риск тромбоэмболических осложнений, были высокосимптомными, имели большой «стаж» ФП и значительную дилатацию левого предсердия.

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 21 и Microsoft Excel. Нормальность оценивали с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения при нормальном распределении и в виде медианы и значений 25-го нижнего и 75-го квартилей при ненормальном распределении. Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова–Смирнова от теоретически нормального распределения был более 0,05. Долгосрочная эффективность оценивалась методом Каплана–Мейера.

Результаты исследования

По данным неинвазивного картирования у 23 пациентов выявлено 49 роторных очагов (среднее количество на одного пациента составило 2,33±1,09). Из всех выявленных очагов 42 ротора находились в левом предсердии (из них 23 – в легочных венах) и только 7 находились в правом предсердии. Структура роторных очагов и примеры их локализации представлены на рисунках 2, 3.

ТАБЛИЦА.
Клинико-демографическая характеристика пациентов

	n=23
Женский пол, %	43.5%
Возраст, лет	59.49±9.05
Длительность анамнеза ФП, мес.	90.63±73.4
Индекс массы тела	29.80±4.66
CHA2DS2VASC	2.42±1.33
ФК ФП по EHRA	3.01±0.49
Объем ЛП, мл	82.84±19.77
Размер ЛП, см	4.20±0.49
КДР ЛЖ, см	5.54±0.64
ФВ ЛЖ, %	58.44±3.78

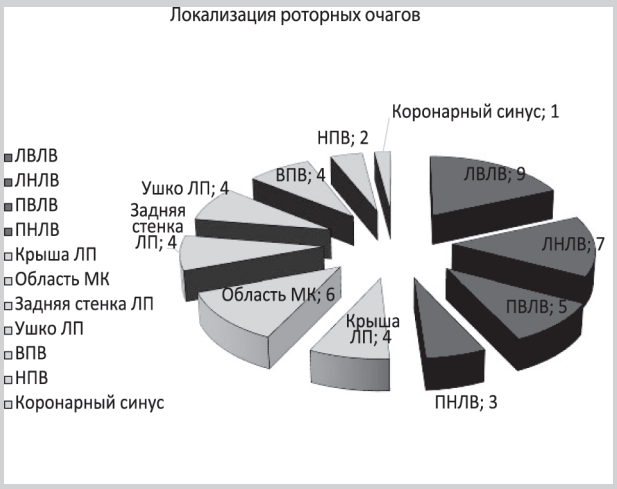


РИС. 3.
Структура локализации роторных очагов по данным неивазивного картирования.

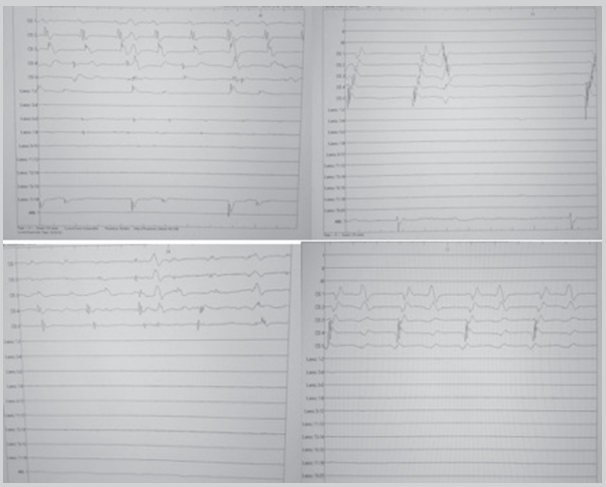


РИС. 4.
Примеры эндограмм восстановления синусового ритма у пациентов.

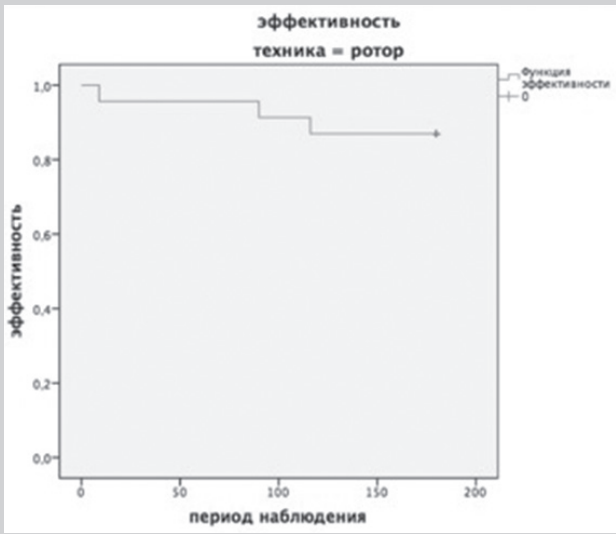


РИС. 5.
Шестимесячная эффективность РЧА роторных очагов.

У двух пациентов мы наблюдали восстановление синусового ритма путем трансформации ФП в атипичное трепетание предсердий (рис. 4), которое затем картировалось и устранялось, остальным пациентам восстановление синусового ритма проводилось путем электрической кардиоверсии.

У нескольких больных после воздействия на роторы отмечалось увеличение среднего цикла ФП, однако различия оказались статистически незначимые по сравнению с остальной группой пациентов.

По результатам 6-месячного наблюдения при опросе пациентов с имплантированными кардиомониторами были отмечены три рецидива ФП и одно трепетание предсердий. Во всех остальных случаях регистрировался стабильный синусовый ритм (эффективность 82,6%, рис. 5).

Обсуждение

Воздействие на роторные очаги может приводить к изменению электрической активности предсердий, но далеко не во всех случаях. Результаты модификации роторных очагов зависят от их свойств и стабильности, что требует дополнительного исследования. Инвазивное картирование роторов требует специального оборудования и дорогостоящих расходных материалов и является маловоспроизводимым не только в наших условиях, но в условиях хорошо оснащенной специализированной клиники. Неинвазивное картирование также достаточно трудоемкий и оператор-зависимый метод, но более доступный, и, как показало наше исследование, достаточно эффективный.

Очевидно, что аблация роторных очагов превосходит обычную изоляцию устьев легочных вен у пациентов с персистирующей ФП, однако эффективность по-прежнему составляет не 100%, поэтому эти данные требуют дальнейшего изучения.

Выводы

В нашем исследовании показано преимущество аблации роторов по сравнению с обычной изоляцией легочных вен. Таким образом, выявление очагов роторной активности и исследование их стабильности, возможно, позволит в будущем повысить эффективность процедуры радиочастотной аблации, в особенности у пациентов с персистирующими формами ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 2007. № 28. P. 2803-2817.

2. Kirchhof P., Calkins H. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016. № 10.1093 p. /eurheartj/ehw260.

3. Narayan S.M., Krummen D.E., Shivkumar K. et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: Confirm (conventional ablation for atrial fibrillation with or without focal impulse and rotor modulation) trial. J Am Coll Cardiol. 2012. № 60. P. 628-636.

4. Shivkumar K., Ellenbogen K.A., Hummel J.D. et al. Acute termination of human atrial fibrillation by identification and catheter ablation of localized rotors and sources: First multicenter experience of focal impulse and rotor modulation (firm) ablation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012. № 23. P. 1277-1285.

5. Kowal R., Daubert J., Day J. et al. Results of focal impulse and rotor modulation (firm) for atrial fibrillation are equivalent between patients treated in san diego compared with sites new to firm ablation: An extended multi-center experience. Heart Rhythm Society. 2013.

УДК: 616.411-092:616.127-002-022.6
Код специальности ВАК: 14.01.26

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

А.В. Шестакова, Б.К. Кадыралиев, В.В. Литвинов,
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»

Шестакова Анна Васильевна *– e-mail: annashestakova1994@mail.ru*

Дата поступления
24.04.2017

Проблема инфекционного эндокардита по прежнему остается значимой, особенно в связи с отсутствием ранней диагностики самого заболевания и его осложнений, корректной тактики ведения пациентов и своевременного установления показаний к оперативному лечению. Экстракардиальные осложнения ИЭ в большинстве случаев развиваются при длительной неэффективной консервативной терапии и чаще всего проявляются патологией со стороны селезенки. В результате системной септической реакции первой поражается пульпа селезенки, что в дальнейшем приводит к ее гиперплазии и некрозу. Ультразвуковое исследование селезенки, а также эхокардиография относятся к скрининговым методам диагностики, использование и анализ которых помогает подобрать необходимую тактику лечения, выявить показания к оперативному вмешательству и оценить эффективность проводимой терапии с прогнозом течения заболевания. Отсутствие своевременной диагностики осложнений инфекционного эндокардита со стороны селезенки, которая может быть очагом дополнительной инфекции в дальнейшем, способствует как прогрессированию заболевания, так и формированию рецидива эндокардита.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, селезенка, морфология, абсцесс.

The problem of infectious endocarditis is still significant, especially in the absence of early diagnosis of the disease and its complications, the correct management of patients and timely assessment of indications for surgical treatment. Extracardiac complications of infectious endocarditis in most of the cases develop long-term ineffective conservative therapy and often manifest pathology from the spleen. In the result of a systemic septic reaction is first affected pulp of the spleen, which further leads to its hyperplasia and necrosis. Ultrasound examination of the spleen, as well as echocardiography relates to screening methods for diagnosis, the use and analysis which helps to select the right tactics of treatment, to determine indications for surgical intervention and to evaluate the effectiveness of the therapy with the prognosis of the disease. The lack of timely diagnosis of complications of infective endocarditis from the spleen, which can be a hotbed of further infections in the future, promotes both the progression of the disease, and the formation of recurrent endocarditis.

Key words: infective endocarditis, the spleen, morphology, abscess.

Введение

В настоящее время заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) характеризуется неуклонным ростом, несмотря на широкое применение антибиотиков и хирургическое лечение этого заболевания. Летальность при ИЭ также остается на высоком уровне и составляет от 18 до 36% по данным литературы [1]. За последние несколько лет в изучении патогенеза ИЭ отсутствует существенный прогресс, и, как следствие, предлагаемая патогенетическая терапия в основном находится на стадии дискуссии, а ее практическое применение является клиническим экспериментом [2]. С другой стороны, при диагностике и лечении ИЭ часто не уделяется должного внимания экстракардиальным осложнениям [3]. Известно, что одним из наиболее частых экстракардиальных осложнений ИЭ является поражение селезенки. Так, частота спленомегалии колеблется от 14,8 до 40,7% [4]. Увеличение селезенки связано с гиперплазией ее пульпы в результате системной септической реакции на инфекционно-токсический процесс [5]. Наличие спленомегалии позволяет подтвердить диагноз ИЭ, а также отличить ИЭ от старого ревматического порока сердца в сочетании с интеркуррентной инфекцией или повторной ревматической лихорадкой у больных с пороками сердца [6]. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) селезенки, кроме оценки размеров органа, выявляются также инфаркты и абсцессы [7]. По данным литературы инфаркт селезенки диагностируется на УЗИ у 16–18% пациентов с размерами от 2,0×1,5 до 9,0×4,0 см [8]. Абсцесс селезенки диагностируют реже – у 1,7–1,9% больных ИЭ, но его наличие оказывает неблагоприятное прогностическое влияние в случае несвоевременной диагностики [9]. Недиагностированный абсцесс селезенки, как очаг хронической инфекции, перед операцией протезирования клапана приводит в последующем к ИЭ искусственного клапана [10].

Цель исследования: оценить клинико-морфологические изменения селезенки у пациентов с инфекционным эндокардитом.

Материал и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 11 пациентов с установленным диагнозом «инфекционный эндокардит, первичный, подострое течение». Средний

возраст пациентов составил 39,3±4,0 года (от 28 до 58 лет). Трое из обследованных пациентов страдали хронической наркотической зависимостью. Всем пациентам были проведены эхокардиография, электрокардиография, а также УЗИ и компьютерная томография органов брюшной полости. Ультразвуковая оценка состояния селезенки учитывала следующие критерии: размеры самого органа, выявление гипоэхогенных, жидкостных или эхогенных образований, оценка их расположения и размеров. Дополнительно были проанализированы результаты патологоанатомического вскрытия у трех умерших пациентов с ИЭ.

ТАБЛИЦА.
Изменения селезенки при ИЭ, выявленные с помощью УЗИ и КТ

Изменения со стороны селезенки	Собственные наблюдения	Данные литературы [1]
Спленомегалия	63,6%	53,7%
Инфаркт	36,3%	16,9%
Абсцесс	72,2%	1,7%
Сочетание инфаркта и абсцесса	18,2%	-

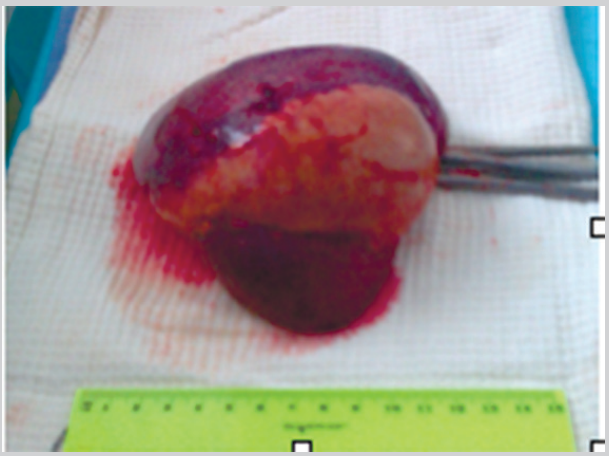


РИС. 1.
Обширный инфаркт селезенки, удаленной во время операции.

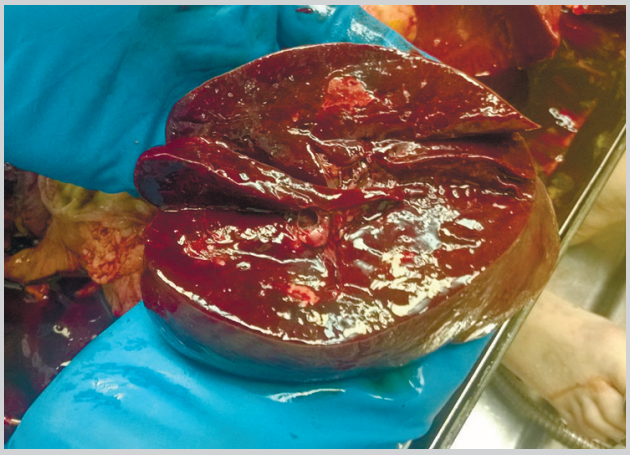


РИС. 2.
Множественные инфаркты селезенки умершей пациентки с инфекционным эндокардитом.

Результаты и их обсуждение

В ходе проведенного исследования было установлено, что при ИЭ практически всегда выявляется не только изменение самого сердца, но и селезенки, проявляющееся ее увеличением, а также инфарктами или абсцессами. По данным УЗИ и компьютерной томографии в предоперационный период изменения селезенки у больных ИЭ были представлены увеличением ее размеров от 12,0×5,0 до 19,0×12,1 см у 63,6% пациентов и наличием инфарктов у 36,3% пациентов (рис. 1). Инфаркт селезенки чаще визуализировался как образование средней/высокой эхогенности, неправильной/треугольной формы с основанием, обращенным к капсуле органа. Инфаркты располагались в нижнем сегменте органа, а их размеры варьировали в пределах от 3,0×1,5 до 10,0×4,0 см. При этом следует отметить, что наличия инфарктов в среднем и верхнем отделах органа зафиксировано не было.

Абсцессы селезенки по данным УЗИ и компьютерной томографии были установлены у 72,2% пациентов. Все абсцессы являлись единичными и визуализировались как образование неправильной формы, неоднородной структуры, с прерывистыми/четкими неровными контурами или как жидкостное образование с четкими границами. У 18,2% пациентов отмечалось сочетанное поражение в виде наличия в селезенке и инфаркта, и абсцесса. Все полученные на предоперационном этапе данные были подтверждены во время операции на этапе спленэктомии.

При патологоанатомическом исследовании умерших пациентов во всех случаях было выявлено, что консистенция селезенки была дряблая, с соскобом пульпы на разрезе, а ее масса составляла от 249 до 528 г, что превышало нормальные показатели. В одном случае отмечалось наличие множественных инфарктов селезенки (рис. 2). Данные изменения характеризовали выраженное септическое состояние умерших больных.

При микроскопическом исследовании ткани селезенки во всех случаях отмечалось выраженное полнокровие гемокапилляров красной пульпы, умеренный концентрический фиброз центральных артерий, а также истощение лимфоидной ткани с очагами некроза различных размеров.

Заключение

Таким образом, при ИЭ с помощью УЗИ, компьютерной томографии, интраоперационного исследования, а также на основании данных патологоанатомического вскрытия выявляются такие патологические процессы в селезенке, как абсцессы, инфаркты, и формирование спленомегалии. Ультразвуковое исследование селезенки, так же, как и эхокардиография в выявлении вегетаций на клапанах сердца, относится к скрининговым методам диагностики, использование и анализ которых помогает подобрать необходимую тактику лечения, выявить показания к оперативному вмешательству и оценить эффективность проводимой терапии с прогнозом течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение, вопросы и проблемы. Сердце. 2003. Т. 2. № 5. С. 212-225.

Vinogradova T.L. Infekcionnyj jendokardit: sovremennoe techenie, voprosy i problemy. Serdce. 2003. T. 2. № 5. S. 212-225.

2. Delgado V., Anguita M., Castillo J.C. et al. Early and late outcome of patients with infective endocarditis (1987-2004). Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. P. 286

3. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство, 2-е издание, доп. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. Сс.110-116, 210-215.

Tjurin V.P. Infekcionnye jendokardity: rukovodstvo, 2-e izdanie, dop. i pererab. M.: GJeOTAR-Media, 2013. Ss.110-116, 210-215.

4. Лебединская Е.А., Лебединская О.В., Годовалов А.П., Ахматова Н.К., Мелехин С.В. Морфологические характеристики индуцированной иммуносупрессии // Новые задачи современной медицины: мат-лы Междунар. науч. конф. 2012. С. 63-67.

Lebedinskaja E.A., Lebedinskaja O.V., Godovalov A.P., Ahmatova N.K., Melehin S.V. Morfologicheskie harakteristiki inducirovannoj immunosupressii // Novye zadachi sovremennoj mediciny: mat-ly Mezhdunar. nauch. konf. 2012. S. 63-67.

5. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита. СПб.: Наука, 1995. 230 с.

Shevchenko Ju.L. Hirurgicheskoe lechenie infekcionnogo jendokardita. SPb.: Nauka, 1995. 230 s.

6. Категория: руководство и клинические рекомендации // Европейское общество кардиологов-2015. Рекомендации ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом. Сс. 98, 107.

Kategorija: rukovodstvo i klinicheskie rekomendacii // Evropejskoe obshhestvo kardiologov-2015. Rekomendacii ESC po vedeniju bol'nyh s infekcionnym jendokarditom. Ss. 98, 107.

7. Бадыков И.И., Шестакова А.В., Годовалов А.П., Кадыралиев Б.К. Оценка интегральных показателей эндогенной интоксикации и фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови пациентов с инфекционным эндокардитом. Медицинский академический журнал. 2016. Т. 16. № 4. С. 146-147.

Badykov I.I., Shestakova A.V., Godovalov A.P., Kadyraliev B.K. Ocenka integral'nyh pokazatelej jendogennoj intoksikacii i fagocitarnoj aktivnosti lejkocitov perifericheskoj krovi pacientov s infekcionnym jendokarditom. Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2016. T. 16. № 4. S. 146-147.

8. Habib G., Hoen B., Tornos P. et al. Guedelines on the prevention. Diagnosis, and treatment of infective endocarditis, The Task Forsce of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2009. Vol. 30. P. 2375-2409.

9. Heiro M. Nikoskelainen J. Engblom E. et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis: A 17-year experience in a teaching hospital in Finland. Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. P. 2781-2787.

10. Шестакова А.В., Кадыралиев Б.К., Годовалов А.П., Быкова Л.П. Опсонизация Candida albicans иммуноглобулином для внутривенного введения. Медицинская иммунология. 2015. Т. 17. № 5. С. 434.

Shestakova A.V., Kadyraliev B.K., Godovalov A.P., Bykova L.P. Opsonizacija Sandida albicans immunoglobulinom dlja vnutrivennogo vvedenija. Medicinskaja immunologija. 2015. T. 17. № 5. S. 434.

УДК: 616.126.3-002-089:616.9

Код специальности ВАК: 14.01.26

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА

С.А. Журко[1], С.А. Федоров[2], В.А. Чигинев[1,2], А.П. Медведев[2], В.В. Пичугин[2], Д.И. Лашманов[1], О.Р. Широкова[1], Д.Д. Жильцов[2], Л.М. Целоусова[2],

[1]ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Н. Новгород,
[2]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Федоров Сергей Андреевич *– e-mail: SergFedorov1991@yandex.ru*

Дата поступления
27.06.2017

Заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) по данным различных авторов колеблется в пределах 3–10 случаев на 100 000 человек в год, при этом в 10–15% поражаются правые отделы сердца. Основным методом лечения стал хирургический, основными принципами которого являются: удаление очага инфекции и нормализация внутрисердечной гемодинамики. С октября 2003 по май 2017 года на базе II кардиохирургического отделения Специализированной кардиохирургической больницы Нижнего Новгорода изолированная коррекция трикуспидального клапана (ТК) выполнена 75 пациентам. В зависимости от выбранного метода коррекции порока было выделено три группы пациентов. В I группу вошли пять человек, которым порок ТК был коррегирован путем имплантации механических клапанов сердца (МКС). 45 пациентам II группы для коррекции порока использовались различные модели биологических клапанов сердца (БКС). 13 пациентам, несмотря на значительное разрушение створок, удалось выполнить клапаносохраняющую операцию. Пластические операции на ТК в сравнении с протезированием ТК различными моделями искусственного клапана сердца (ИКС) имеют существенное преимущество, при невозможности реконструктивных вмешательств методом выбора является имплантация БКС.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, протезирование трикуспидального клапана, пластические операции на трикуспидальном клапане, биологические протезы, параллельная перфузия.

The incidence of infective endocarditis (IE) according to various authors ranges from 3 to 10 cases per 100,000 people per year, with 10–15% affects the right heart. The main treatment was surgical, basic principles of which are: removing the source of infection and the normalization of intracardiac hemodynamics. From October 2003 to may 2017 on the basis of the II cardiac surgery department of «Specialized cardiac surgery hospital» of Nizhniy Novgorod, isolated correction of the tricuspid valve is made of 75 patients. Depending on the chosen method of correction of the defect was allocated to the three groups of patients. In I gr. entered 5 people who TV defect was corrected by implantation of the MHV. 45 patients of II gr. for correction of the defect were used in various models of BHV. 13 patients despite extensive destruction of the valves failed cleanarray operation. Plastic surgery on the TV compared to the TV prosthesis of different models of MHV have a significant advantage, when it is impossible reconstructive procedures the method of choice is implantation of the BHV.

Key words: infective endocarditis, prosthetic tricuspid valve, plastic operations on the tricuspid valve, biological valve, parallel perfusion.

Введение

Долгое время инфекционный эндокардит (ИЭ) трикуспидального клапана (ТК) являлся достаточно редкой патологией, однако в связи с увеличением инвазивных медицинских манипуляций и внутривенного употребления наркотических препаратов его количество существенно увеличилось и на сегодняшний день составляет до 28% от всех приобретенных клапанных пороков сердца [1, 2, 3]. Заболеваемость инфекционным эндокардитом по данным различных авторов колеблется в пределах 3–10 случаев на 100 000 человек в год, при этом в 10–15% поражаются правые отделы сердца. Несмотря на то, что заболевание ИЭ ТК было впервые описано H. Hussy в 1950 г., а хирургическое лечение ИЭ ТК было выполнено J.H. Kay в 1961 г., многие вопросы, касающиеся этой проблемы, до сих пор не решены и являются актуальными. В настоящее время консервативное лечение (антибактериальная терапия) острого ИЭ с массивными вегетациями на клапанном аппарате и осложнениями в виде абсцессов фиброзного кольца ТК является неэффективным [1, 3, 4]. Основным методом лечения стал хирургический, основными принципами которого являются: удаление очага инфекции и нормализация внутрисердечной гемодинамики. Наиболее приоритетным направлением является выполнение различных реконструктивных клапаносохраняющих операций (вегетэктомия, вальвулопластика, аннулопластика: при этом предпочтение следует отдавать шовным видам пластики, без использования опорных колец) [1, 2, 3, 5]. Однако, согласно данным литературы, несмотря на хорошие ранние послеоперационные результаты возможен рецидив регургитации на ТК той или иной степени выраженности [4, 5, 6]. При невозможности выполнения пластики ТК, обусловленной значительной структурной дисфункцией клапанного аппарата, методом выбора является имплантация искусственных клапанов сердца (ИКС): как механических (МКС), так и биологических (БКС). Анатомо-физиологические особенности правых отделов сердца создают благоприятные условия для тромбоза МКС [7, 8]. Согласно данным Г.И. Сторожакова, в различные сроки после операции тромбоз МКС в позиции ТК возник у 14 из 18 пациентов (78%) против 3,8% для митральной и 4,3% для аортальной позиции. В настоящее время для протезирования правого атриовентрикулярного клапана наиболее часто используются БКС, основными преимуществами которых являются: наличие центрального кровотока, низкий транспротезный градиент давления, низкая тромбогенность, что позволяет отменить антикоагулянтную терапию через 6 мес. после операции [1, 4, 6, 7, 9].

Цель исследования: провести анализ различных методов коррекции изолированной недостаточности ТК, обусловленной ИЭ. Определить оптимальный метода хирургической коррекции.

Материал и методы

С октября 2003 по май 2017 года на базе II кардиохирургического отделения Специализированной кардиохирургической больницы Нижнего Новгорода изолированная коррекция трикуспидального клапана выполнена 75 пациентам. У 63 пациентов операция выполнялась первично и у 12 – повторно. Среди 63 пациентов количество мужчин преобладало – 39 (62%). Средний возраст пациентов составил 30,5±7,9 года. 28 пациентов (44%) имели НК IIБ по классификации Стражеско–Василенко, 11 пациентов (17%) находились в IV ФК по NYHA. У 48 пациентов развитие ИЭ было обусловленно внутривенным употреблением наркотических препаратов, в девяти случаях инфекционное разрушение ТК явилось следствием тяжелой деструктивной пневмонии. Причиной порока ТК в 59 случаях (93,6%) явился бактериальный ИЭ нативного клапана, электрод ассоциированный ИЭ имелся у 3 пациентов (4,8%) с имплантированной эндокардиальной системой электрокардиостимуляции (ЭКС). В 1 (1,6%) случае порок ТК был обусловлен ревматическим процессом. Повторные оперативные вмешательства на ТК или имплантируемом ранее ИКС были обусловлены тромбозом ИКС у 4 пациентов (тромбоз 3 МКС и 1 БКС); протезным эндокардитом в 4 случаях (4 БКС); биодегенеративными процессами БКС в 2 случаях; и в следствие рецидива НТК после выполненной ранее клапаносохраняющей реконструктивной операции у 2 пациентов. Все пациенты имели органическое поражение ТК, что существенно затрудняло его реконструкцию. В зависимости от выбранного метода коррекции порока было выделено три группы пациентов. В I группу вошли пять человек, которым порок ТК был корригирован путем имлантации МКС («МедИнж», включая однократную имплантацию полнопроточной модели данного протеза, «ЛИКС»). 45 пациентам II группы для коррекции порока использовались различные модели БКС. Среди них наиболее часто использовался ксеноаортальный БП ASPIRE фирмы Vascultek – в 21 случае. Среди ксеноперикардиальных БП использовались следующие модели: «КемКор», «Карпантье – Эдвардс», «БиоЛаб», «ЮниЛайн», что суммарно составило 24 протеза. В III группе 13 пациентам, несмотря на значительное разрушение створок, удалось выполнить клапаносохраняющую операцию. При этом изолированная пластика створок ТК была выполнена трем пациентам; пластика створок дополненная шовной аннулопластикой ТК использовалась у двоих человек; бикуспидализация по Бойду применялась в трех случаях; трем пациентам группы была выполнена модифицированная методика бикуспидализации. Показаниями для проведения оперативных вмешательств на ТК явились: 1) выраженное поражение ТК, приводящее к прогрессирующей сердечной недостаточности (СН); 2) ИЭ, вызванный грибами или другими высокоустойчивыми к антибиотикотерапии микроорганизмами; 3) ИЭ нативного клапана при наличии подвижных вегетаций более 20 мм и рецидивирующих легочных эмболий. Диагноз порока ТК устанавливался посредством тщательного объективного обследования, данных инструментальных исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки. Среди последних важнейшая роль отводилась данным, полученным с помощью трансторакальной ЭхоКГ. Зачастую она выступает единственным критерием диагностики у пациентов с лихорадкой неясного генеза, еще до разрушения клапанного аппарата и появления характерной аускультативной картины. Однако основное, что дает ЭхоКГ, – это выявление вегетаций на клапанном аппарате, при размере последних от 3 мм и выше. Всем пациентам выполнялось УЗИ органов брюшной полости с целью выявления метастатических очагов инфекции.

Доступ к ТК выполнялся по общепринятой методике: после выполненной срединной стернотомии и Т-образного рассечения перикарда использовалось подключение аппарата искусственного кровообращения (АИК) с помощью изолированной канюляции верхней и нижней полой вены венозными канюлями 32 F и 36 F соответственно. Подключение аортальной трассы не зависело от объема оперативного вмешательства. После подключения аппарата ИК производили чрезправопредсердный разрез. Остановку сердечной деятельности и защиту миокарда во время проведения основного этапа операции достигали путем фармакохолодовой кардиоплегии с использованием кардиоплегических растворов (КПР) «Консол» (из расчет 500 мл на 30 минут пережатия аорты) или «Кустадиол» (из расчета 1500 мл на 60 минут пережатия аорты). В большинстве случаев КПР вводился в корень аорты. В ряде случаях, при выраженной гипертрофии, КПР вводился ретроградно, через венозный синус. Время пережатия аорты составило 37,4±6,2 мин. Длительность искусственного кровообращения (ИК) составила 51,5±7,6 мин. У восьми пациентов коррекция клапанной патологии выполнялась на работающем сердце. Длительность параллельно ИК составила 39,4±7,4 мин.

Результаты исследования

На госпитальном этапе погиб один пациент II группы. Таким образом летальность в общей группе составила 1,33%. Причиной смерти больного явилось профузное легочное кровотечение, развившееся на 10-е послеоперационные сутки. На аутопсии была выявлена обширная зона пневмонии с распадом легочной ткани. Основным нелетальным осложнением у больных после хирургической коррекции недостаточности ТК явилась полная поперечная атриовентрикулярная блокада – у 14 человек, для коррекции которой понадобилась имплантация эндокардиальной системы ЭКС у пациентов с БКС и эпикардиальной системы ЭКС у больных с ранее имплантированными МКС. Имплантация эпикардиальной системы ЭКС сопровождалась мини-стернотомией, которая в большинстве случаях была расширена до срединной стернотомии, что способствовало прогрессированию посткардиотомного синдрома и удлиняло пребывание пациентов в условиях стационара. Из других осложнений послеоперационного периода стоит отметить: синдром полиорганной недостаточности у трех пациентов, тампонада сердца у двоих человек, которая в одном случая привела к рестернотомии, по одному случаю послеоперационного кровотечения и серозного медиастенита с реостеосинтезом. Из 74 пациентов, выписанных из клиники, удалось отследить судьбу 39 пациентов, что составило 53%. В отдаленные сроки погибли три пациента II группы. Таким образом, отдаленная летальность в общей группе составила 4,05%. Два пациента продолжили прием внутривенных наркотических препаратов и погибли от передозировки. Еще в одном случае причиной смерти явилась тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Из 45 пациентов с первично имплантированным БКС семерым потребовалась его реимплантация в связи с развившимся протезным эндокардитом в сроки от 7,7 до 48 мес., что в большинстве случаев было обусловлено рецидивом употребления наркотических препаратов. Двое пациентов от оперативного лечения отказались, одному пациенту, учитывая тяжесть сопутствующей патологии (множественные абсцессы головного мозга, множественные абсцессы легких, гепатит В, С, ВИЧ, ОПН), оперативное лечение было противопоказано. Тромбоз БКС, как причина реоперации, был диагностирован у одного пациента в отдаленные сроки после операции. У двух больных, которым БКС был имплантирован при повторной операции, его реимплантация потребовалась через 3 мес. и 10 лет. В первом случае имел место протезный эндокардит, во втором – биодегенерация ИКС. Из 13 пациентов с сохраненным собственным ТК в реоперации нуждались три пациента в сроки от нескольких месяцев до 10 лет (3 дня, 3 мес., 10 лет). В двух случаях это был рецидив инфекционного процесса и в одном – функциональная недостаточность ТК после ранее выполненной реконструктивной операции. При анализе причин реопераций в группе с имплантированными механическими протезами, несмотря на самый высокий процент (34%), отмечено, что в отдаленные сроки не зарегистрировано ни одного случая протезного ИЭ, а тромбоз протеза развивался у трех пациентов в сроки от 2 до 10 лет. Следует отметить, что исследований, касающихся отдаленных результатов после тех или иных способов коррекции ИЭ ТК на фоне употребления наркотических препаратов, очень мало. Во всех этих работах авторы говорят о худшей послеоперационной выживаемости у данной группы больных. Кроме того, такие результаты свидетельствуют о необходимости комплексного подхода к решению данной проблемы, поскольку она затрагивает, с одной стороны, морально-нравственную проблему, с другой стороны, проблему материальную, т. к. затрачиваются значительные ресурсы здравоохранения, которые без прекращения употребления внутривенных наркотических препаратов оказываются неэффективными [9].

Обсуждение

Имеющийся на данный момент опыт не позволяет однозначно оценить результаты хирургических способов коррекции порока ТК. Сравнивая результаты протезирования и пластики ТК, большинство авторов говорят о преимуществе клапаносохраняющих методик как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленном периоде наблюдения. Однако имеются литературные данные об отсутствии различий в результатах клапаносохраняющих операций и протезирования, и даже о предпочтительности последних. В нашем исследовании сравнение результатов протезирования и пластики ТК показало явные преимущества пластических операций: более низкая частота развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, низкая частота тромботических и инфекционных осложнений, низкая частота госпитальной и отдаленной летальности, более высокое качество жизни пациентов. При невозможности же выполнения реконструктивных клапаносохраняющих операций методом выбора считаем имплантацию БКС. Ограниченный срок службы последних, обусловленный процессами биодегенерации, не должен послужить причиной отказа от его использования. Более того, риск повторной операции при имплантации биопротеза значительно ниже, чем риск развития фатальных осложнений при наличии МКС. В целом тенденция настоящего времени – негативное отношение к использованию

механических протезов в трикуспидальной позиции, что связано с более высокими показателями тромботических осложнений, а также сложностями, возникающими при коррекции аритмологических нарушений у пациентов данной группы. Наличие запирательного элемента МКС делает невозможным проведение электрода эндокардиальной системы ЭКС вследствие его блока и развития структурной дисфункции МКС. Выполняемая же мини-стернотомия, а в ряде случаев и срединная стернотомия, является прогностически неблагоприятным фактором развития инфекционно-септических осложнений, кровотечений и в целом нестабильности грудной клетки. Кроме того, большое количество технических проблем возникает в отдаленные сроки после операций, связанных с дисфункцией эпикардиальной системы ЭКС и её заменой (повторные рестернотомии, трудоемкий кардиолиз, поиск зоны фиксации электрода). В настоящее время разрабатываются методы оптимизации результатов коррекции порока ТК, к которым в первую очередь относится методика «бьющегося сердца». Хотя оперативные вмешательства в условиях параллельной перфузии на работающем сердце не нашли широкого распространения, они имеют ряд неоспоримых преимуществ: относительно редко развиваются нарушения проводимости, лучше удаётся корректировать гемодинамические нарушения, не происходит угнетения сократительной способности миокарда. В проводимом нами исследовании вышеназванная методика зарекомендовала себя с наилучшей стороны. Таким образом, альтернативные возможности многокомпонентных реконструкций ТК наряду с вспомогательными методиками параллельной перфузии позволяют в большинстве случаев воздержаться от выполнения клапанзамещающих операций, избежать связанных с ними специфических осложнений и тем самым улучшить результаты оперативных вмешательств на ТК. А проводимая работа психологов, наркологов в послеоперационном периоде позволит закрепить результаты путем лечения основного заболевания – наркомании.

Выводы

1. Пластические операции на ТК в сравнении с протезированием ТК различными моделями ИКС имеют существенное преимущество в виде более низких показателей госпитальной и отдаленной летальности, специфических осложнений, более высокого качества жизни пациентов.

2. Для пациентов с массивным разрушением клапанного аппарата, при невозможности реконструктивных вмешательств, методом выбора является имплантация БКС.

3. Имплантацию МКС в позицию ТК считаем нецелесообразной, что определяется высокой частотой тромбоза МКС и, следовательно, высокими процентами реопераций у больных с исходно высоким риском. Кроме того, имплантация МКС ведет к невозможности имплантации эндокардиальной системы ЭКС при ее необходимости, в отличии от БКС, что ведет к неизбежному выполнению повторной стернотомии и имплантации эпикардиальной системы ЭКС.

4. Применение вспомогательных методик по типу «бьющегося сердца» позволяет улучшить результаты хирургического лечения ИЭ ТК у этой исходно тяжелой группы пациентов.

5. К пациентам с внутривенным употреблением наркотических препаратов должен осуществляться комплексный подход, который помимо кардиохирургической помощи должен включать этап психологической и наркологической реабилитации в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шихвердиев Н.Н., Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Бадуров Р.Б. Современные подходы к хирургическому лечению пороков трикуспидального клапана. Медицинский альманах. 2013. № 4 (28). С. 61-65.

Shihverdiev N.N., Khubulava G.G., Marchenko S.P., Badura, R.B. Sovremennie podhodi k hirurgicheskomu lecheniyu porokov trikuspidalnogo klapana. Medicinskii Almanah. 2013. № 4 (28). S. 61-65.

2. Демин А.А., Дробышева В.П., Вельтер О.Ю. Инфекционный эндокардит «инъекционных наркоманов». Клин. медицина. 2000. № 8. С. 47-52.

Dyomin A.A., Drobysheva, V.P., Wel'ter, O.Y. Infekcionnii endokardit «inekcionnih narkomanov». Klin. medicina. 2000. № 8. S. 47-52.

3. Sung K., Park P.W., Park K.H. et al. Is tricuspid valve replacement a catastrophic operation? Eur J Cardiothorac Surg. 2009. № 36 (5). P. 825-829.

4. Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Марченко С.П. и др. Современные реконструктивные клапанные технологии. СПб. 2006. 90 с.

Hubulava G.G., Shihverdiev N.N., Marchenko S.P. i dr. Sovremennie rekonstruktivnie klapannie tehnologii. SPb. 2006. 90 s.

5. Добротин С.С., Земскова Е.Н., Гамзаев А.Б. Коррекция функциональной недостаточности трикуспидального клапана при сочетанном ревматическом митральном пороке. Грудная аисердечно-сосуд. хир. 2009. № 5. С. 20-23.

Dobrotin S. S., Zemskova, E. N., A. B. Gamzaev Korrekciya funkcionalnoi nedostatochnosti trikuspidalnogo klapana pri sochetannom revmaticheskom mitralnom poroke. Grudnayaiserdechno-sosud. hir. 2009. № 5. S. 20-23.

6. Бокерия Л.А., Подзолков В.П., Каграманов И.И. Результаты применения нового биологического клапана сердца из глиссоновой капсулы крупного рогатого скота. Грудная и сердечно-сосуд. хир. 2009. № 2. С. 4-14.

Bokeriya L.A. Podzolkov V.P. Kagramanov I.I. Rezultati primeneniya novogo biologicheskogo klapana serdca iz glissonovoi kapsuli krupnogo rogatogo skota. Grudnaya i serdechno-sosud. hir. 2009. № 2. S. 4-14.

7. Kaplan M., Kut M.S., Demirtas M.M. Prosthetic replacement of tricuspid valve: bioprosthetic or mechanical. Ann. Thorac. Surg. 2002. № 73. P. 467-473.

8. Зауи Л.Б. Биопротезирование трикуспидального клапана: Автор. дисс. ... к. м. н. Москва. 2011. Сс. 10-11, 23-24.

Zaui L.B. Bioprotezirovanie trikuspidalnogo klapana: Avtor. diss. ... k. m. n. Moskva. 2011. Ss. 10-11, 23-24.

9. Скопин И.И., Самородская И.В., Умаров В.М., Майтесян Ш.А., Гусманов Д.С. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечение активного инфекционного эндокардита нативных клап анов сердца у наркозависимых пациентов. Анналы хирургии. 2013. № 3. С. 35-42.

Skopin I.I., Samorodskaya I.V., Umarov V.M., Maitesyan Sh.A., Gusmanov D.S. Neposredstvennie i otdalennie rezultati hirurgicheskogo lechenie aktivnogo infekcionnogo endokardita nativnih klapanov serdca u narkozavisimih pacientov. Annali hirurgii. 2013. № 3. S. 35-42.

10. Gottardi R., Bialy J., Devyatko E. et al. Midterm follow-up of tricuspid valve reconstruction due to active infective endocarditis. Ann Thorac Surg. 2007. № 84 (6). P. 1943-1948.

УДК: 616.132.2-008.64-06-036 Код специальности ВАК: 14.01.26

ТРОМБАСПИРАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ

А.С. Мухин[1], Е.Г. Шарабрин[1], А.Г. Савенков[2], Я.А. Иванова[1],
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района», г. Н. Новгород

Иванова Яна Александровна *– e-mail: ms.2919@yandex.ru*

Дата поступления
06.06.2017

Цель исследования: изучить эффект от процедуры тробаспирации при ее сочетании со стентированием и ангиопластикой у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Материалы и методы. В исследование включены 270 пациентов с острым инфарктом миокарда, с проведенной экстренной процедурой тромбэкстракции, с последующим стентированием инфаркт ответственной артерии (ИОА) и 90 пациентов, которым проведена ургентная ангиопластика без тромбаспирации. Результаты. Установлено, что павильно выполненная процедура тромбаспирации снижает частоту дистальной эмболизации и снижает частоту дислокации тромботических масс. Заключение. При проведении последующих чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) на ИОА в группах с тробэкстракцией чаще наблюдалось полное восстановление эпикардиального кровотока и миокардиального пропитывания по сравнению с группой со стандартными ЧКВ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, атеросклероз коронарных артерий, чрескожное коронарное вмешательство, аспирация тромбов, тромбоэкстракция, феномен «no-reflow».

Aim of research: to test the effect and safetythrombus aspiration procedure combining with urgent endovascular angioplastics on embolic artery of patients with acute coronary syndrome and elevated segment ST. Material and methods. We give direct results of 270 patients with acute coronary syndrome after urgent thrombus aspiration with following stenting. on embolic artery and of 90 patients after urgent angioplastics without thrombus aspiration. Results. It is proved that complete or the of evacuated thrombotic mass or mostly occlusive substance from embolic artery has positive influence on angiophic results and is capable of dereas cases of distal embolization. Conclusion. After endovascular carring out embolic artery in thrombus aspiration groups we have complete rehabilitation of epicardial blood circulation and myocardial blush grade in comparison with groups without thrombus aspiration.

Key words: acute coronary syndrome, coronary artery atherosclerosis, endovascular coronary intervention, thrombus aspiration, thromboextraction, «no-reflow» phenomenon.

Введение

Пациенты с острым инфарктом миокарда (ОИМ) после проведенной тромболитической терапии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в 30% случаев имеют феномен «no-reflow» [1], то есть недостаточную перфузию миокарда через сегмент коронарной артерии, который не имеет видимых ангиографических признаков неудовлетворительного кровотока. Феномен «no-reflow» является процессом, включающим в себя множественные компоненты в патогенезе, и предупреждение развития данного феномена имеет важное значение для эндоваскулярного лечения [2]. Осложнения при данном феномене подразделяют на две группы: обратимые регрессирующие в течении 24 часов после ангиопластики ИОА и необратимые [3]. Ремоделирование левого желудочка возникало у пациентов со стойкими нарушениями функции левого желудочка, у пациентов с обратимыми нарушениями функциональность левого желудочка страдала в меньшей степени. В исследовании [4] оценивали фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на основании показателей MBG в период 7,5±5,6 мес. Причины дистальной эмболизации имеют ятрогенный характер медикаментозного и немедикаментозного, т. е. восстановления просвета инфаркт ответственной артерии (ИОА). Фрагменты пристеночного тромба попадают в дистальное коронарное русло, что способствует нарушению микроциркуляции. Части атеросклеротической бляшки также при механическом воздействии баллона могут попасть в дистальное коронарное русло [5]. Если 50% капилляров непроходимы атеротромботическими массами по данным наблюдений, кровоток в ИОА ухудшается необратимо [6]. Разработана шкала [7] для оценки тромботической нагрузки: 1) размер тромба более чем в три раза превышает просвет сосуда; 2) поражение без конуса; 3) тромб более 5 мл проксимальнее окклюзии; 4) флотирующий тромб проксимальнее окклюзии; 5) стойкое накопление контраста дистальнее окклюзии; 6) диаметр ИОА менее 4 мм. Данные факторы были прогностическими для возникновения феномена «no-reflow». Также стоит отметить, что дистальной эмболизации подвергаются артерии большего диаметра [8]. При окклюзиях передней межжелудочковой витви (ПМЖВ) чаще происходит дистальная эмболизация [9]. Также при увеличении времени окклюзии и увеличении объема поражения миокарда риск возникновения феномена «no-reflow» увеличивается [10].

Воспалительная реакция в месте реперфузии миокарда приводит к повреждению стенок эндотелия. Нейтрофилы создают комплекс с тромбоцитами, что приводит к нарушению микроциркуляции. Поврежденные эндотелиальные клетки, нейтрофилы и тромбоциты выделяют сосудосуживающие вещества, что приводит к вазоспазму на уровне микроциркуляторного русла [10]. Генетически предрасположенная устойчивость к лизису в связи с более плотной сетью фибрина может быть индивидуальной предрасположенностью к возникновению феномена «no-reflow» [10]. Нужно отметить, что достичь положительного результата можно только комплексным подходом с участием тромболитической терапии и тромбаспирации. В настоящее время нет единого мнения о показаниях к тромбаспирации, особенно о ее необходимости у пациентов с догоспитальным тромболизисом. Группа с проведенным догоспитальным троболизисом и тромбаспирацией не изучалась ни в одном исследовании. Следовательно, актуальным остается вопрос о сочетании тромбаспирации и тромболизиса и эффективности такого лечения. Исследование TASTE [11], проведенное в сентябре 2013 года, включало 7244 пациента с острым инфарктом миокарда. Пациенты были разделены на группы с тромбаспирацией и стандардным ЧКВ. Первичной конечной точкой была общая смертность в течение 30 дней. В группе с тромбаспирацией смертность составила 2,8% (103 пациента из 3621) против 3,0% в группе без тромбаспирации (110 из 3623) (p=0,09). Частота повторных госпитализаций и частота тромбоза стента достоверно не отличались в исследуемых группах. Смертность составила 0,5% и 0,9% (p=0,09), тромбоз стента – 0,2% и 0,5% (p=0,06). Следует отметить, что в данном исследовании не изучались результаты после 30-дневного периода. По полученным данным виден лучший результат в группе с тромбаспирацией, характеризующийся снижением частоты повторных инфарктов миокарда и тромбозов стента. Одним из первых крупных рандомизированных исследований было REMTDIA [12] в данном исследовании приняли участие 99 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Исследование было нацелено на оценку нормализации показателей MBG>2 и полную резолюцию сегмента ST после проведения ЧКВ. Были достигнуты лучшие показатели в группе с тромбаспирацией по сравнению с группой со стандартным ЧКВ, резолюция сегмента ST>70%; 68,0% и 44,9% против 58,0% и 36,7% (p=0,034). На основании полученных данных исследователи сделали вывод, что тромбаспирация улучшает эффект проведенного ЧКВ, что выражается в полной резолюции сегмента ST и улучшении миокардиального пропитывания. Целью следующего исследования было оценить функцию ЛЖ за период наблюдения шесть месяцев DEAR-MI [13]. В группу исследования вошли 76 пациентов. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – стентирование и тромбаспирация, 2-я – ЧКВ без проведения тромбаспирации. Всем пациентам до и после процедуры выполнялась эхокардиография. Через шесть месяцев оценивалась летальность и степень тяжести сердечной недостаточности и MBG. Было отмечено, что MBG>3 достигнут в группе с тромбаспирацией (36,8% против 13,1%, p=0,03). Резолюция сегмента ST на ЭКГ через 90 минут наблюдалась чаще в группе с тромбаспирацией (81,6% против 55,3%, p=0,02). Показатель КДО через шесть месяцев был исследован у 19 (26,8%) пациентов, КДО>20%: у 15 пациентов в группе со стандартным ЧКВ и 4 чел. в группе с тромбаспирацией (p=0,006). На основании полученных данных исследователи сделали вывод, что тромбаспирация уменьшает процесс ремоделирования миокарда ЛЖ. Следующее исследование EXPIRA [14], в него вошли 175 пациентов. В нем оценивали влияние тромбаспирации на перфузию миокарда и размер инфаркта (по данным контрастного МРТ). MBG 2-3 и полная резолюция сегмента ST наблюдалась у пациента с тромбаспирацией (88% против 60%, p=0,001, и 64% против 39%, p=0,001). Смертность через 9 месяцев в группе с тромбаспирацией была меньше (4,6% против 0%, p=0,02). В исследование TAPAS [15] был включен 1071 пациент с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Пациенты с проведенной тромболитической терапией исключались. Пациенты подразделились на две группы: 1-я группа (n=535) – ЧКВ с тромбаспирацией, 2-я группа (n=536) – ЧКВ без тромбаспирации. MBG после проведения ЧКВ была первичной конечной точкой, вторичными конечными точками были достижения TIMI 3, резолюция сегмента ST, частота повторных инфарктов в течении 30 дней и после 1 года после ЧКВ. Летальные исходы произошли в 66 случаях в группе без проведения тромбэкстракции: 55 (83,3%) от «сердечных» причин, из них 30 пациентов в первые 30 суток и 25 пациентов в интервале от 30 суток до 1 года. В группе с тромбаспирацией смертность составила 3,6% (19 пациентов), в группе со стандартным ЧКВ – 36 человек (6,7%) (p=0,05). Частота повторного инфаркта миокарда составила 12 случаев (2,2%) против 23 случаев (4,3%). Общая смертность в течение года составила 4,7% против 7,6% (p=0,042). Смертность при MBG 3 – 3,7%, при MBG 2 – 4,7%, при MBG 0–1 – 11,1%; p=0,001. При проведении процедуры тромбаспирации снижение сегмента ST>70% происходило в более короткие сроки, чем в группе без проведения тромбаспирации, что приводило к лучшим клиническим исходам и уменьшению показателей общей смертности при ST>70% (2,6%), ST от 30 до 70%, (6,0%), ST<30% (16,8%). Таким образом, было показано, что тромбаспирация приводит к улучшению перфузии миокарда и улучшает отдаленные клинические результаты по сравнению с ЧКВ без тромбаспирации. Результаты данных исследований привели к решению ассоциации кардиологов ACCA/AHA [6] и ESC [16] изменить класс рекомендаций с 2B на 2A.

Цель исследования: изучить эффект от процедуры тромбаспирации при ее сочетании со стентированием и ангиопластикой у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Материал и методы

Изучены непосредственные результаты эндоваскулярного лечения 270 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период с 2012 по 2016 год, выполненного в ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района» г. Нижнего Новгорода. В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на три группы. В 1-й группе (n=110) – с экстренными чрескожными вмешательствами, дополненными тромбаспирацией на инфаркт ответственной артерии без тромболитической терапии; 2-я группа (n=70) – с экстренными чрескожными вмешательствами, дополненными

тромбаспирацией на инфаркт ответственной артерии с догоспитальной тромболитической терапией; 3-я группа (n=90) – с экстренными чрескожными вмешательствами из инфаркт ответственной артерии, без проведения тромболитической терапии и без тромбаспирации. Исходные анамнестические данные и факторы риска указаны в таблицах 1 и 2, выраженность сердечной недостаточности по классификация Killip представлена в таблице 3. Всем пациентам выполнены: электрокардиография, селективная коронарография, эхокардиография. Исходные ангиографические показатели указаны в таблице 4.

Для обработки данных использовались методы вариационных рядов. Независимые выборки оценивались с помощью критерия Стьюдента. Различия между качественными показателями оценивались с помощью критерия Фишера. Отличия при p<0,05 принимались за статистически значимые.

Пациенты имели следующие сопоставимые характеристики: подъем сегмента ST>0,1 мм в двух смежных отведениях ЭКГ; окклюзия ИОА (TIMI 0). Как следует из таблицы, возраст больных в среднем в первой группе составил 58,6±10,5 года, во второй 59,3±8,9 года, в третьей группе 60,8±9,7 года. Пациенты были преимущественно мужского пола – 216 (80%). После оценивали кровоток в ИОА в соответствии с критериями TIMI и MBG.

Результаты исследования

По данным таблицы 4, передняя межжелудочковая ветвь окклюзирована, в большем количестве случаев отмечали окклюзию передней межжелудочковой ветви, затем правой коронарной артерии и огибающей артерии. В таблице 7 представлены коронаро-ангиографические показатели исследованных больных после процедуры. Генерализованного спазма, смещения тромботических масс не наблюдалось, лишь у двух пациентов 1-й группы наблюдали диссекцию типа C и D в средней трети передней нисходящей артерии, после проведения стентирования в обоих случаях осложнение устранялось. На рис. 1, 2 видно, что антеградный кровоток и индекс миокардиального пропитывания лучше в группе с догоспитальным тромболизисом (p<0,05).

Добиться кровотока TIMI 3 после проведения тромбаспирации удалось в 97,2% случаев, что способствовало выполнению успешного стентирование ИОА без серьезных осложнений. По данным таблицы 5 видно, что осложнений в группе проведения тромбаспирации меньше. ОНМК произошло в одном случае в группе без проведения тромбаспирации, также в данной группе зафиксировано большее число диссекций интимы.

Обсуждение

Наличие большого внутрипросветного тромба (ТТО>3) в инфарктответственной артерии является основной причи-

ТАБЛИЦА 1.
Исходные анамнестические данные в изученных группах больных

Характеристики	1-я группа (n=110)	2-я группа (n=70)	P (между 1-й и 2-й гр.)	3-я группа (n=90)	P (между 2-й и 3-й гр.)	P (между 1-й и 3-й гр.)
Возраст, лет, M±m	58,6±10,5	59,33±8,9	>0,05	60,8±9,7	>0,05	>0,05
Пол, мужской абс. (%)	83 (75%)	63 (90%)	<0,05	70(77%)	<0,05	>0,05
Время поступления от начала ИМ, час, M±m	1,41±0,8	2,04±0,1	>0,05	1,83±1,0	>0,05	<0,05

ТАБЛИЦА 2.
Факторы риска

Характеристика, признак	1-я группа (n=110)	2-я группа (n=70)	P (между 1-й и 2-й гр.)	3-я группа (n=90)	P (между 2-й и 3-й гр.)	P (между 1-й и 3-й гр.)
Артериальная гипертензия (%) – абс. (%)	97 (88,2%)	65 (92,9%)	>0,05	84 (93,3%)	>0,05	>0,05
Дислепидемия,абс. (%) – абс. (%)	70 (63,5%)	38 (54,2%)	>0,05	63 (70,0%)	<0,05	>0,05
Наследственность (%) – абс. (%)	38 (34,6%)	37 (42,9%)	>0,05	35 (38,9%)	>0,05	<0,05
Ожирение (%) – абс. (%)	24 (21,8%)	21 (30,0%)	>0,05	25 (27,8%)	>0,05	>0,05
Сахарный диабет (%) – абс. (%)	17 (15,5%)	6 (6,9%)	<0,05	21 (23,3%)	<0,05	>0,05
ОНМК в анамнезе (%) –абс. (%)	4 (3,6%)	3 (4,3%)	>0,05	7 (7,8%)	>0,05	>0,05
Язвенная болезнь (%) –абс. (%)	11 (10%)	4 (5,7%)	>0,05	15 (16,7%)	>0,05	>0,05
ХОБЛ (%) – абс. (%)	22 (80,0%)	11 (15,7%)	>0,05	9 (10,0%)	>0,05	>0,05
ОИМ в анамнезе	16 (14,6%)	5 (7,1%)	<0,05	15 (16,7%)	>0,05	>0,05
ХПН (%) – абс. (%)	4 (3,6%)	1 (1,4%)	>0,05	4 (4,4%)	>0,05	>0,05

ТАБЛИЦА 3.
Оценка сердечной недостаточности. Классификация Killip

Killip	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	P (между 1-й и 3-й гр.)	P (между 2-й и 3-й гр.)	P (между 1-й и 2-й гр.)
1-я группа (n=110)	40	42	25	3	>0,05	>0,05	
	(36,4%)	(38,2%)	(22,7%)	(2,7%)			>0,05
2-я группа (n=70)	35	25	8	2	>0,05	>0,05	
	(50,0%)	(35,7%)	(11,4%)	(2,9%)			>0,05
3-я группа (n=90)	35	37	13	5	>0,05	>0,05	>0,05
	(38,9%)	(41,1%)	(14,4%)	(5,6%)			

ТАБЛИЦА 4.
Исходные ангиографические характеристики в изученных группах больных

Характеристики	1-я группа (n=110)	2-я группа (n=70)	3-я группа (n=90)	P (между 1-й и 2-й гр.)	P (между 2-й и 3-й гр.)	P (между 1-й и 3-й гр.)
Одососудистое поражение (%) – абс. (%)	40 (36,4%)	28 (40,0%)	36 (40,0%)	<0,05	>0,05	>0,05
Двусосудистое поражение (%) – абс. (%)	35 (31,8%)	29 (41,4%)	26 (28,9%)	>0,05	>0,05	>0,05
Трехсосудистое поражение (%) – абс. (%)	35 (31,8%)	13 (18,6%)	28 (31,1%)	<0,05	>0,05	>0,05
ИОА Передняя межжелудочковая ветвь (%) –абс. (%)	50 (45,5%)	40 (51,1%)	48 (53,3%)	>0,05	>0,05	>0,05
ИОА Правая коронарная артерия (%) –абс. (%)	47 (42,7%)	25 (35,7%)	37 (41,1%)	<0,05	>0,05	>0,05
ИОА Огибающая артерия (%) –абс. (%)	13 (11,8%)	5 (7,1%)	2 (2,2%)	<0,05	>0,05	>0,05
тип поражения						
A1(%) – абс. (%)	10 (9,01%)	8 (11,4%)	10 (11,1%)	>0,05	>0,05	>0,05
B1(%) – абс. (%)	45 (40,9%)	32 (45,7%)	40 (44,4%)	>0,05	>0,05	>0,05
B2(%) – абс. (%)	55 (50,0%)	30 (42,9%)	40 (44,4%)	>0,05	>0,05	>0,05
Ср. диаметр установленного стента (%) –абс. (%)	3,2±0,3	3,0±0,5	3,2±0,5	>0,05	>0,05	>0,05
Ср. длина установленного стента (%) –абс. (%)	19±6	18±5	17±6	>0,05	>0,05	>0,05
Левый тип кровообращения (%) –абс. (%)	90 (81,8%)	60 (85,7%)	75 (83,3%)	>0,05	>0,05	>0,05
Правый тип кровообращения (%) –абс. (%)	20 (18,2%)	10 (14,3%)	15 (16,7%)	>0,05	>0,05	>0,05

ТАБЛИЦА 5.
Ангиографическая характеристика исходного состояния инфаркт ответственной артерии в изученных группах больных

Показатели	1-я группа (n=110)	2-я группа (n=70)	3-я группа (n=90)	P (между 1-й и 3-й гр.)	P (между 2-й и 3-й гр.)	P (между 1-й и 2-й гр.)
Антеградный кровоток по шкале TIMI						
0-1	75 (68,1%)	55 (78,6%)	59 (65,5%)	>0,05	>0,05	>0,05
2	35 (31,8%)	15 (21,4%)	31 (34,4%)	>0,05	>0,05	<0,05
Индекстромбоза ИОА TTG						
2	41 (37,2%)	21 (30,0%)	31 (28,1%)	>0,05	>0,05	>0,05
3	49 (44,5%)	32 (45,7%)	40 (44,4%)	>0,05	>0,05	>0,05
4	19 (17,2%)	15 (21,4%)	15 (16,7%)	>0,05	>0,05	>0,05
5	1 (0,1%)	2 (2,9%)	4 (4,4%)	>0,05	>0,05	<0,05
Степень миокардиального пропитывания						
0-1	92 (83,6%)	56 (80,0%)	85 (94,4%)	>0,05	>0,05	>0,05
2-3	18 (16,4%)	14 (20,0%)	5 (5,6%)	>0,05	<0,05	>0,05

ТАБЛИЦА 6.
Осложнения в изученных группах больных после ЧКВ

	(n=110)	(n=70)	(n=90)	P (между 1-й и 3-й гр.)	P (между 1-й и 2-й гр.)	P (между 2-й и 3-й гр.)
Кардиогенный шок (%) – абс. (%)	1 (1,8%)	0 (0%)	4 (4,44%)	<0,05	<0,05	<0,05
Отёк легких (%) – абс. (%)	3 (2,7%)	2 (2,9%)	5 (2,2%)	<0,05	<0,05	<0,05
ОНМК (%) – абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,1%)	<0,05	<0,05	<0,05
Фибрилляция предсердий (%) – абс. (%)	5 (4,5%)	2 (2,9%)	6 (6,7%)	<0,05	<0,05	<0,05
Летальный исход (%) –абс. (%)	2 (1,8%)	0 (0%)	3 (1,11%)	>0,05	<0,05	<0,05
Дистальная эмболизация (%) – абс. (%)	7 (6,4%)	5 (7,1%)	10 (11,1%)	>0,05	>0,05	>0,05
Диссекция интимы (%) – абс. (%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)	3 (3,3%)	>0,05	<0,05	<0,05

ТАБЛИЦА 7.
Состояние ИОА в изученных группах больных после проведения чрезкожного вмешательства

Характеристики		1-я группа (n=110)	2-я группа (n=70)	3-я группа (n=90)	P (1-я и 3-я группы)	P (1-я и 2-я группы)	P (2-я и 3-я группы)
T1M1	0/1:	1 (0,091%)	0 (0%)	7 (7,78%)	>0,05	>0,05	>0,05
	2:	2 (1,82%)	0 (0%)	5 (5,56%)	>0,05	>0,05	>0,05
	3:	107 (97,2%)	70 (100,0%)	78 (86,7%)	<0,05	>0,05	>0,05
MBG	0/1:	10 (9,1%)	5 (7,1%)	18 (20,0%)	<0,05	>0,05	>0,05
	2:	36 (32,7%)	32 (45,7%)	32 (35,6%)	>0,05	>0,05	>0,05
	3:	64 (58,1%)	33 (47,1%)	42 (46,7%)	<0,05	>0,05	<0,05

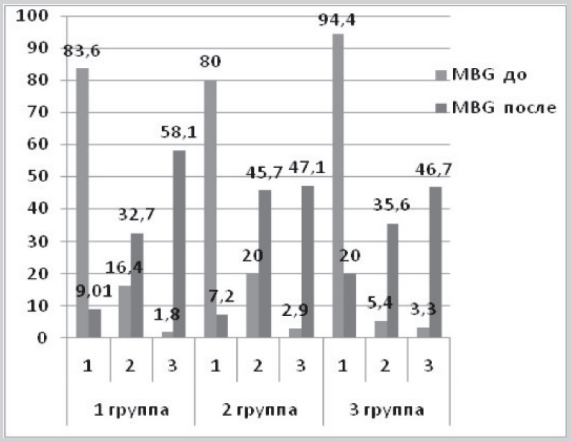


РИС. 1.
Показатели MBG у исследуемых групп пациентов.

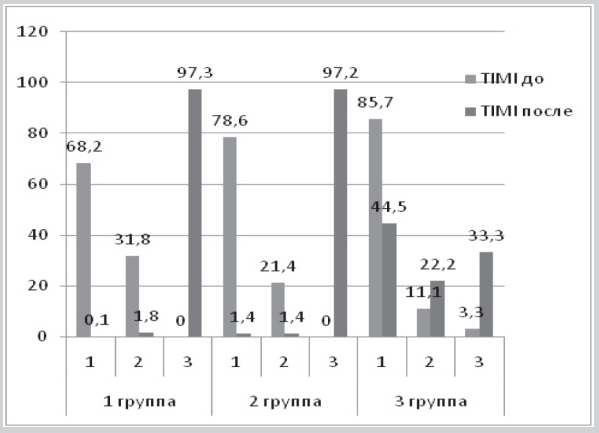


РИС. 2.
Показатели T1M1 у исследуемых групп пациентов.

ной неблагоприятных результатов эндоваскулярных процедур у больных с острым инфарктом миокарда. Мануальная вакуумная тромбэкстракция в таких случаях позволяет достоверно чаще оптимизировать ангиографические результаты и снизить частоту постпроцедурных осложнений

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в группе с проведенной тромбаспирацией ангиографические результаты лучше, чем в группе без проведения данной процедуры, о чем свидетельствуют показатели TIMI B MBG. Случаев возникновения дистальной эмболизации также меньше в группе с тромбаспирацией. Таким образом, изучение данного вопроса остается актуальным и в настоящее время.

Выводы

1. Правильная техника выполнения тромбаспирации и соблюдении показаний к ее проведению у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST в сочетании с ургентной эндоваскулярной ангиопластикой позволила добиться лучших коронаро-ангиографических показателей в сравнении с группой пациентов без выполнения тромбаспирации.

2. Серьезные осложнения, такие как нарушение мозгового кровообращения и эмбологенный инфаркт, отсутствовали у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST в группе с выполненной тромбаспирацией.

3. Внутрипросветный тромб (TTG>3) в инфаркт-ответственной артерии – одна из причин неблагоприятных результатов эндоваскулярных процедур у больных ОИМ с подъемом сегмента ST из-за возможности остатка его мелких частиц и их дислокации в дистальное коронарное русло.

ЛИТЕРАТУРА

1. Colombo P. et al. JollyS TOTAL trial Atrialof Routine Aspiration Thrombectomy With Percutaneous Coronary Intervention (PCI) Versus PCIAlone in Patients With STSegment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Undergoing Primary PCI. [Electronic resource]. BMC Public Health. 2014. № 16. - Mode of access:http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/.Date of access:01.01. 2014.

2. Valente S., Lazzeri C., Mattesini A. et al. Thrombus aspiration in elderly STEMI patients: A single center experience. Intern. J. Cardiol. 2013. № 168 (3). P. 3097-3099.

3. O'Gara P., Kushner F., Ascheim D. et al. Guideline for the management of STelevation 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). P. 78-140.

4. Onuma Y., Thuesen L., Geuns R. et al. Randomized study to assess the effect of thrombus aspiration on flow area in patients with ST elevation myocardial infarction: an optical frequency domain imaging study–TROFI trial. Eur. Heart J. 2013. № 34 (14). P. 1050-1060.

5. Tanboga H., Topcu S., Aksakal E. et al. Determinants of angiographic thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. ClinApplThrombHemost. 2014. Oct. № 20.

6. O'Gara P., Kushner F., Ascheim D. et al. 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. ACCF/AHA J Am CollCardiol. 2013. № 61.

7. Mehta S., Kostela J., Oliveros E.,Flores A. et al. Compulsive Thrombus Management in STEMI Interventions. Intervent. Cardiol. Clin. 2012. № 1 (4). P. 485-505.

8. Costopoulos C., Gorog D., Mario C. et al. Use of thrombectomy devices in primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and metaanalysis. Intern. J. Cardiol. 2013. № 163 (3). P. 229-241.

9. Carlo M., Aquaro D., Palmieri C. et al. A prospective randomized trial of thrombectomy versus no thrombectomy in patients with STsegment elevation myocardial infarction and thrombusrich lesions: MUSTELA (MUltidevice Thrombectomy in Acute STSegment elevation Acute Myocardial Infarction). Trial. JACC. Cardiovasc. Interv. 2012. № 5 (12). P. 1223-1230.

10. Levine G., Bates E., Blankenship J. et al. Guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. J Am CollCardiol. 2012. № 58. P. 44-122.

11. Frobert O., Lagerqvist B., Olivecrona G. et al. Thrombus aspiration during STsegment elevation myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 2013. № 369 (17). P. 1587-1597.

12. Burzotta F., Trani C., Romagnoli E. et al. Manual thrombus aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA). Trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2011. № 46 (2). P. 371-376.

13. Silva-Orrego P., Colombo P., Bigi R. et al. Thrombus Aspiration Before Primary Angioplasty Improves Myocardial Reperfusion in Acute Myocardial Infarction: The DEAR-MI (Dethrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myocardial Infarction). Study. J Am CollCardiol. 2012. № 48.

14. Steg G., James S., Atar D. et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention). Prospective, randomized trial.European Heart Journal. 2012. № 33.

15. Rodriguez N., Costantini M., James S. et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1- year follow-up study. Randomized trial. European Heart Journal. 2012. № 44.

16. Stone G., Maehara A., Witzenbichler B. et al. Intracoronary abciximab ab aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. Randomized trial. JAMA. 2012. № 307 (17). P. 1817-1826.

УДК: 616.12-089-78-036-037 Код специальности ВАК: 14.01.26

ОТДАЛЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ

Е.В. Колпаков,
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

Колпаков Евгений Васильевич *– e-mail: kolpakov1943@mail.ru*

Дата поступления
30.05.2017

В данной статье приводятся собственные наблюдения за последние 45 лет практической работы во ВНИИК и ЭХ МЗ СССР (РНЦХ РАН им. акад. Б.В. Петровского, НИИ ТиИО МЗ СССР (НИИ ТиИО МЗ РФ им. акад. В.И. Шумакова, НУЗ ЦКБ № 1 ОАО РЖД). Общее количество операций, выполненных автором за эти годы, составило более 2000, начиная с детей первого года жизни и заканчия пожилыми людьми старше 100 лет. За эти годы были использованы все типы имплантируемых систем кардиостимуляции и дефибрилляции.

Ключевые слова: электрокардиостимулятор, аритмии, система вспомогательного кровообращения, электрод, инфицирование раны.

This article describes own observations over the past 45 years of practical work in IES of the USSR (RSCS RAS by academician B.V. Petrovsky, the RESEARCH INSTITUTE of the MINISTRY OF HEALTH of the USSR T and IO (Institute of Transplantology and artificial organs of Ministry of Health of the RF by acad. V.I Shumakov, CKG № 1 RZD). The total number of operations performed by the author over the years, beginning with the more than 2,000 babies in the first year of life and elderly more than 100 years. During these years were used all types of implantable cardiac pacing and defibrillation systems.

Key words: pacemaker, arrhythmias, circulatory support system, electrode, infected wounds.

Цель работы: проанализировать отдаленные результаты имплантации электрокардиостимуляторов (ЭКС), предложить разработанные и внедренные в клиническую практику альтернативные подходы к планированию операции, основные современные принципы диспансерного наблюдения за больными при коррекции ритма.

При выборе метода операции первичной имплантации ЭКС необходимо учитывать несколько факторов, позволяющих прогнозировать эффективность коррекции и стабильности ритма, степень активности пациента после имплантации ЭКС, физические и физиологические изменения, которые происходят с организмом в течение длительного времени после операции. Средняя выживаемость пациента после операции составляет 20 и более лет (Бокерия Л.А., Дубровский И.А., 2016). Поэтому при использовании имплантируемых систем «ЭКС-электрод» для коррекции ритма первое, что следует учитывать, это физиологические особенности организма, окружающих тканей, собственно механическое и физическое изменения материалов системы «ЭКС-электрод» [1], технические особенности последующих замен стимулятора [2–6], присоединение острых и хронических заболеваний общего типа. Второе, необходимо учитывать профессию пациента – объём возможных физических нагрузок, особенности физического труда и возможные вредности и опасные для функционирования ЭКС внешние воздействия. Третье, нельзя исключать этиологические факторы, приведшие к нарушениям ритма, т. к. это влияет на последующую ремиссию заболевания и реабилитацию больного. Четвёртое, нельзя исключать возможность или необходимость выполнения других хирургических вмешательств, которые могут способствовать развитию осложнений. Пятое, наличие сопутствующих заболеваний, которые могут осложнить имплантацию ЭКС и последующее течение болезни (сахарный диабет, нарушения свёртываемости крови, тромбофлебиты и тромбоэмболии, выраженный атеросклероз крупных и средних артерии). Конечно, в краткой статье, посвящённой перспективам применения постоянной кардиостимуляции, как метода коррекции ритма сердца, или предупреждению и лечению хронической сердечной недостаточности, невозможно детально рассмотреть все аспекты проблемы.

Существуют ли перечисленные проблемы? В основных работах ведущих специалистов в этой области [7–16], в научных материалах съездов, посвящённых аритмологии (Кардиостим, 2014; Всероссийский аритмологический конгресс 2013, 2015; Европейские конгрессы Cardiopace, 2009, 2011 и т. д.), постоянно проводятся секционные и отдельные обсуждения:

1. Технические особенности операции по имплантации систем «ЭКС-электрод».

2. Особенности функционирования ЭКС в отдалённые сроки.

3. Хирургические осложнения, возникающие во время и после операции.

4. Инфекция и тромбоэмболические осложнения.

5. Выбор программы кардиостимуляции в зависимости от механизма аритмии и проявлений сердечной недостаточности.

Анализируя решение этих проблемы за истекшие годы, можно видеть, что изменился только подход к их решению, но их список не уменьшается.

Для имплантации системы «ЭКС-электрод» используются следующие доступы: введение трансвенозных эндокардиальных электродов для стимуляции: правый подключичный доступ, левый подключичный доступ (рис. 1), и добавлен альтернативный левый подвздошный доступ (рис. 2, 3) [2].

Выбор места для первичной имплантации системы «ЭКС-электрод» определяется этиологией и электрофизиологией аритмии, возрастом пациента и его анатомическими особенностями. Необходимо руководствоваться техническими особенностями модели электрода, возможностями его замены при возникновении механических повреждений, изменения порога стимуляции, инфицирования ложа всей ранее имплантированной системы.

Более чем собственный 30-летний опыт наблюдения за больными позволяет рекомендовать поэтапную замену электродов даже в случае инфицирования ложа. Например, переход от эпи-миокардиальных электродов у детей на электроды, введённые через систему нижней полой вены (НПВ) (рис. 2). На Rg-грамме органов грудной клетки (рис. 2) показан эндокардиальный электрод (1), введённый в правый желудочек через систему НПВ. Примечание: в данном наблюдении ребенку была выполнена пластика дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) в условиях краниоцеребральной гипотермии и имплантация ЭКС на переднюю стенку живота со стимуляцией миокардиальными электродами. Через год после операции возникло инфицирование ложа стимулятора из образования подкожного пролежня. Было сделано полное удаление всей системы «ЭКС-электрод». Больной был абсолютно стимуляторозависим, поэтому был имплантирован ЭКС, размещённый на передней брюшной стенке над пупартовой связкой, с эндокардиальным электродом, введённым через НПВ (рис. 2 - 1), и фиксацией стимулирующего электрода в правом желудочке (рис. 2 - 1), фиксацией стимулирующего электрода в правом желудочке (рис. 2 - 1). Все эти годы сохранялась полная АВ-блокада III ст. с нормальной функцией синусового узла. Рентген-анатомические параметры объема сердца за время наблюдения не увеличились. Поэтому при необходимости последней плановой замены стимулятора через 6 месяцев был имплантирован двухкамерный кардиостимулятор на существующую систему электродов (рис. 2 - 2, 3).

Предложенная альтернативная методика имплантации электродов через НПВ была разработана и внедрена в клиническую практику в НИИ ТиИО МЗ СССР [2] (рис. 2, 3). В первую очередь это очень удобно в случае необходимости временной или постоянной кардиостимуляции у детей раннего возраста (до 3–4 лет). Это очень физиологичный доступ при временной стимуляции, т. к. оставляет свободной переднюю грудную стенку, поддерживается физическая подвижность ребёнка, сохраняется возможность грудного вскармливания и нормального гигиенического обслуживания, менее болезненно для ребёнка. При постоянной стимуляции расположение стимулятора на передней брюшной стенке уменьшает опасность травмирования ложа ЭКС или его инфицирования (рис. 3) при играх и передвижениях, проще и безопаснее пункции бедренной вены и меньше опасность её тромбоза и тромбоэмболических осложнений, нарушения оттока в этой области, т. к. способность к реканализации тазовых вен выше, чем в системе подключичной вены.

Анатомо-физиологические особенности роста скелета показывают, что в области тазово-грудного сегмента позвоночника происходит минимальное удлинение скелета по сравнению с грудным отделом, включая грудную клетку. Это связано с особенностями роста скелета: физический рост тел позвонков этой области компенсируется уменьшением хрящевого пространства в межпозвоночной щели и относительно малого роста тел позвонков (рис. 4). Значительное вытягивание петли эндокардиального электрода из правого предсердия не нарушает контакта конца электрода с эндокардом предсердий и желудочка. Замечено, что часть электродов предсердного и желудочкового отделов, находящиеся в полости предсердия, не фиксируется к его стенке. Всё это создаёт условия для стабильного навязывания ритма даже при существенном росте ребёнка от 3 до 10–12 лет. Расположение ЭКС на передней брюшной стенке наиболее физиологично, т. к. создаются условия малой травматизации при играх и физической активности (рис. 4) и малой травматизации окружающих тканей (рис. 4), стимулятор расположен в кармане, сформированном в фасциальном ложе прямой мышцы живота. При этом обязательны два условия, чтобы ЭКС не провалился в брюшную полость и над ним не сформировался пролежень. На рис. 4 представлена Rg-грамма ребёнка 2 лет с ЭКС-222, имплантированным через систему нижней полой вены. Большой диаметр внутренней общей тазовой вены достаточен для введения практически всех типов электродов, включая биполярные. На рис. 5 представлена Rg-граммма больного 9 мес. с имплантированным радиочастотным антитахикардическим кардиостимулятором ЭКСР-М для купирования частых пароксизмов суправентрикулярной тахикардии, возникшей после перенесённого вирусного миокардита.

Эпимиокардиальная стимуляция осуществляется следующими доступами: нижнесрединная медиастинотомия по Zauerbruch (рис. 6), т. е. внеплевральный доступ к переднему поперечному синусу перикарда, что позволяет фиксировать эпимиокардиальные электроды к нижней поверхности сердца или имплантировать безэлектродный стимулятор (рис. 7); левосторонняя или правосторонняя торакотомия, а также различные мини-доступы. На сегодняшний день отсутствуют абсолютные противопоказания к перечисленным хирургическим доступам к миокарду. Все эти доступы могут выполняться у пациентов вне зависимости от возраста, характера заболевания и сопутствующих заболеваний. Единственным ограничением, по мнению некоторых исследователей, является необходимость выполнять доступ с нарушением целостности плевральной полости для вскрытия полости перикарда, а также ограниченность «удлинения» электродов при росте детей. Доступ по Sauerbruch лишён этих недостатков, а имплантация безэлектродного ЭКС не сопровождается необходимостью фиксации электродов к сердцу (рис. 7).

Технические особенности системы «ЭКС-электрод» – один из важных факторов, определяющих метод хирургического доступа и фиксации электрода(ов) при имплантации длительноживущих устройств с учётом необходимости минимизации механических повреждений токоведущей части электрода: переломы в течение всего срока эксплуатации, нарушение целостности изоляции, инфицирование в области имплантации, развитие пролежней, чаще всего в подкожной части у электродов или корпуса стимулятора (рис. 9, 10). На рис. 9 (2) представлен вариант фиксации электрода в подкожной клетчатке над ключицей, что при-

вело к образованию пролежня (рис. 10). Кроме того, такая позиция электрода обуславливает высокую вероятность перелома токоведущей части и/или истирания изолирующего слоя.

К сожалению, как показывает практика, свободное нефиксированное расположение петель свободной части электрода(ов) в непосредственной близости от корпуса стимулятора в отдалённом периоде максимально подвержено истиранию изоляции при движении пациента.

Выбор места имплантации кардиостимулятора целиком и полностью зависит от физического развития организма, в первую очередь возраста пациента на момент операции – маленькие дети, юноши, взрослые, пожилые пациенты, перенесенных ранее травм и операций, состояния кожных покровов, а также профессиональных особенностей (занятия спортом, трудовые нагрузки, охота или воинская служба, вождение автомобиля и т. д.). В современных системах «ЭКС-электрод» важно соблюдать доступность стимулятора для телеметрического контроля – программирование и удалённый доступ (home monitoring) при диспансерном наблюдении, возможность реализации основных функций частотной адаптации, антитахикардитические функции. Это может лимитироваться толщиной подкожно-жировой клетчатки, которая может ограничивать работу канала связи. К техническим особенностям кардиостимуляторов относятся ёмкость источника питания (рис. 11), технические особенности электродов – их диаметр (толщина), ограничивающий свободное проведение электрода(ов) в просвет вены, приспособления для фиксации в сердце. Количество и диаметр электродов зависят от типа (модели) имплантируемого стимулятора: одно-, двух-, трехкамерный кардиостимулятор, кардиовертер-дефибриллятор.

К вариантам нестабильного или неустойчивого положения эндокардиального электрода при длительной эксплуатации можно отнести несколько вариантов: отсутствие компенсаторной петли (рис. 12 - 1) или слишком большая петля предсердного электрода (рис. 13 - 1),

На рис. 13 представлен вариант «натянутого» положения предсердного электрода (1), который фиксирован «штопором» к латеральной стенке правого предсердия и может вызывать патологическую стимуляцию диафрагмального нерва. Нестабильный контакт дистального электрода способствует нарушению детекции потенциалов к потенциалам предсердия и неуверенное функционирование стимулятора в режиме «деманд» предсердия. В ряде случаев возникает патологическая повышенная чувствительности к потенциалам желудочка. Желудочковый электрод (2) находится в натянутом состоянии (это могло возникнуть уже после операции из-за недостаточно прочной фиксации дистальной части желудочкового электрода в месте введения к подключичной вене). Двигательная активность большой грудной мышцы рабочей правой руки частично вытянула электрод из желудочка. Опасность такого положения в том, что электрод может полностью дислоцироваться и привести к нарушению стимуляции.

На рис. 14 предсердный электрод «как бы натянут», что может в конечном итоге привести к его дислокации. Рис. 15 иллюстрирует другой вариант неустойчивого расположения эндокардиальных электродов. Свободная часть предсердного электрода провисает в предсердии до устья трикуспидального клапана, что нередко сопровождается нарушением его замыкательной функции (insuffiencia) и может привести к смещению желудочкового электрода или повреждению его изолирующего слоя. Аналогичные ситуации могут возникать при имплантации новых электродов при замене системы «ЭКС-электрод» (рис. 15). При внимательном анализе результатов повторной операции можно отметить, что ранее имплантированный предсердный электрод расположен параллельно новому, а ранее имплантированный желудочковый электрод был смещён в полость желудочка, и сформировалась значительная подвижная избыточная петля, которая может провоцировать желудочковые аритмии, вызвать недостаточность трикуспидального клапана, образовать узел, т. е. способствовать тромбообразованию.

Для правильного определения позиции имплантации эндокардиальных электродов в обязательном порядке необходимо проводить Rg-контроль в двух проекция и иногда в трёх стандартных проекциях. На рис. 16 во второй косой проекции (А) создаётся впечатление натянутости предсердного электрода (2). В то время как в первой косой (Б) – его положение более чем удовлетворительное (рис. 16, А1). Положение желудочкового электрода (рис. 16, Б2) в обеих проекциях нормальное. Девочка, которой на момент операции было 12 лет, жива и перенесла еще две замены ЭКС. За 34 года наблюдения было всего три операции имплантации новых систем «ЭКС-электрод» и замены стимулятора.

В схеме правильных и неправильных положений эндокардиальных желудочковых электродов (рис. 17) представлено шесть основных вариантов: 1) образование петли в правом предсердии. Чаще всего встречается при введении временного эндокардиального электрода «вслепую», т. е. без рентгенконтроля; 2) выход дистального конца электрода в выходной отдел правого желудочка в мембранозную часть МЖП, т. е. отсутствие стимуляции желудочка; 3) подклапанное расположение электрода с возможной перфорацией стенки желудочка и патологической стимуляцией диафрагмы; 4) Выход электрода в лёгочную артерию, что встречается при образовании избыточной компенсаторной петли в желудочке, когда электрод с пассивной фиксацией вводится через левую подключичную вену; 5) свободное положение электрода в полости желудочка без активной фиксации в области верхушки в трабекулярной части; 6) перфорация нижней стенки правого желудочка и выпадение электрода в полость перикарда нередко приводит к желудочковому кровотечению с последующей тампонадой. Эта схема еще раз подтверждает необходимость рентгеновского контроля после имплантации электродов и ЭКС до наложения кожных швов.

Вторая проблема в отдалённом периоде после имплантации системы «ЭКС-электрод» – повторная имплантация новых электродов. Особенно это актуально, когда имплантация выполняется у детей. На рис. 18 представлено три типа электродов у ребёнка 9 лет после радикальной коррекции ДМПП и развившейся после этого полной АВ-блокады с выраженной сердечной недостаточностью и приступами МЭС. На рис. 18, 1 – остатки ввинчивающихся эпимиокардиальных электродов (ЭЭЖВ – Каменец-Подольский, Украина). Реимплантация новой системы

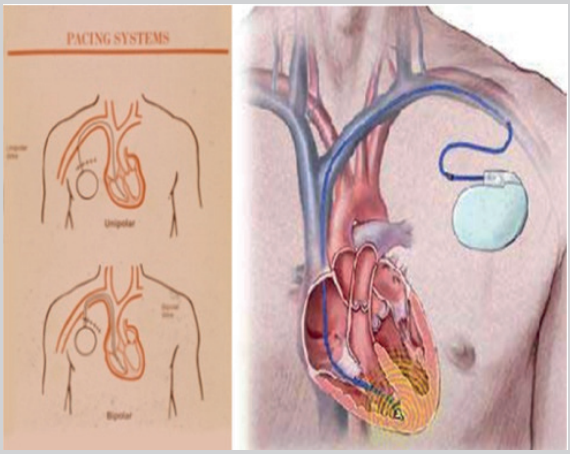


РИС. 1.
Моно- и биполярная эндокардиальная стимуляция с системой обратной связи по импедансу отёчности миокарда (OptiVol).

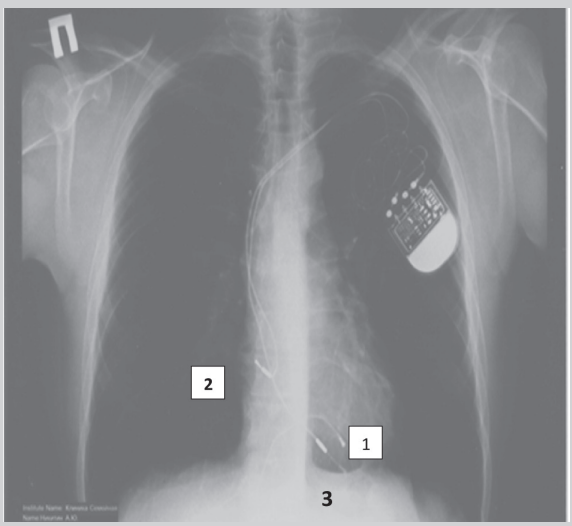


РИС. 2.
Рентгенограмма больного Н. через 25 лет после первичной операции после имплантации первого ЭКС.

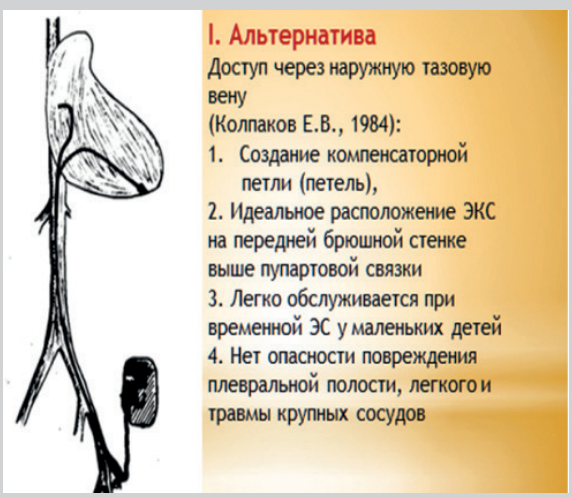


РИС. 3.
Принципиальная схема имплантации эндокардиальных электродов через систему НПВ.

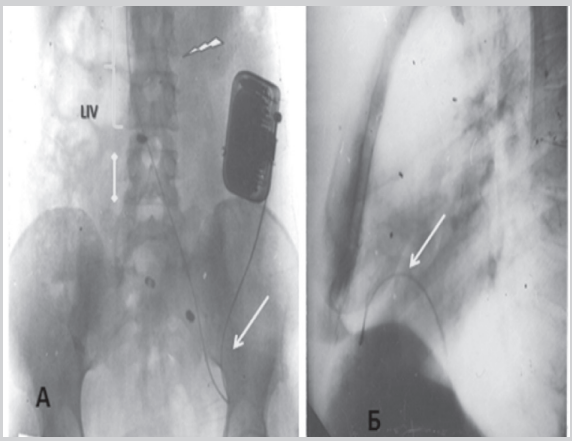


РИС. 4.
Rg-грамма ребёнка с эндокардиальным электродом.

РИС. 5.
Rg-грамма ребёнка Ш., 9 мес., с имплантированным радиочастотным антитахикардическим кардиостимулятором (катушкой) ЭКСР-М через НПВ (Колпаков Е.В., 1981).

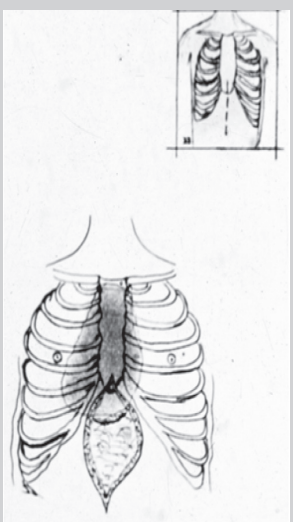


РИС. 6.
Нижнесрединная медиастинотомия с внеплевральным доступом по Sauerbruch к переднему поперечному синусу перикарда.

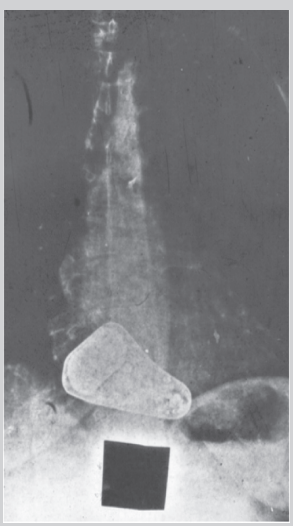


РИС. 7.
Rg-грамма первого в мире безэлектродного электрокардиостимулятора (Колпаков Е.В., 1981) с радиоизотопным источником питания (ЭКС-24).

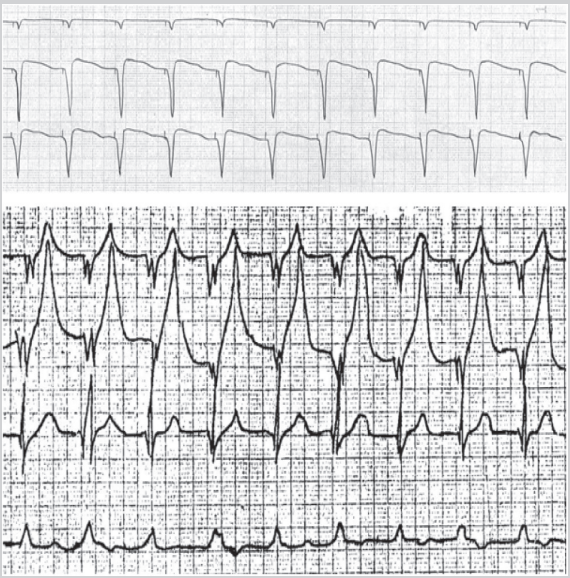


РИС. 8.
Электрокардиограмма больной с имплантированным безэлектродным электрокардиостимулятором ЭКС-24.

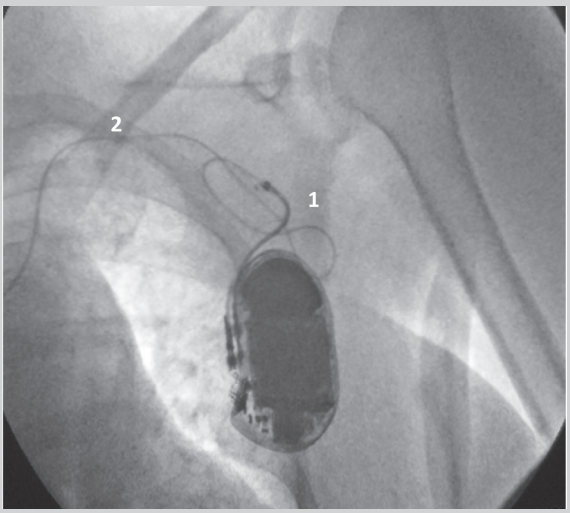


РИС. 9.
Вариант имплантации дефибриллятора.

РИС. 10.
Пролежень электрода через два года после имплантации ЭКС.

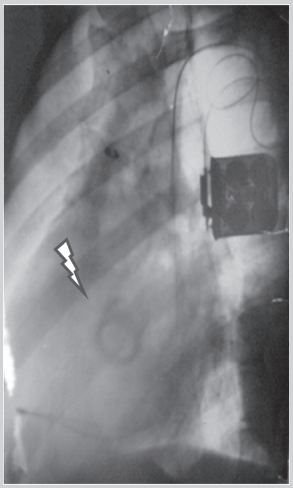


РИС. 11.
Самый миниатюрный в мире (1978) серийный ЭКС-15 с ртутно-цинковым источником питания у больного с протезом аортального клапана (АКЧ-06), штекерный разъём (типа Medtronic – 5 мм), эндокардиальный электрод ЭВЖР (СССР).

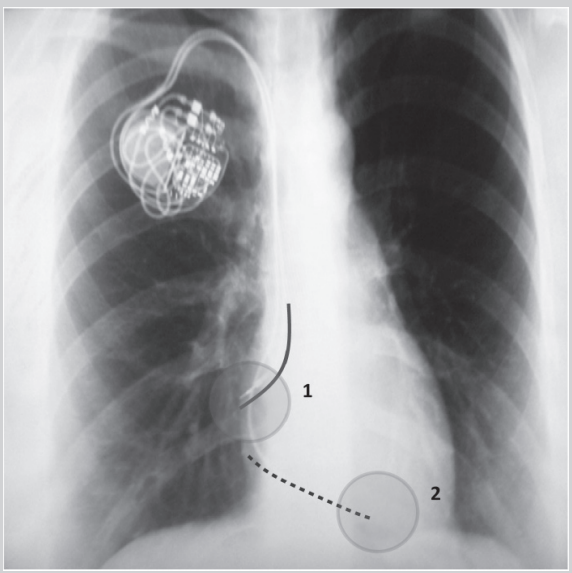


РИС. 12.
Опасные варианты фиксации электродов.

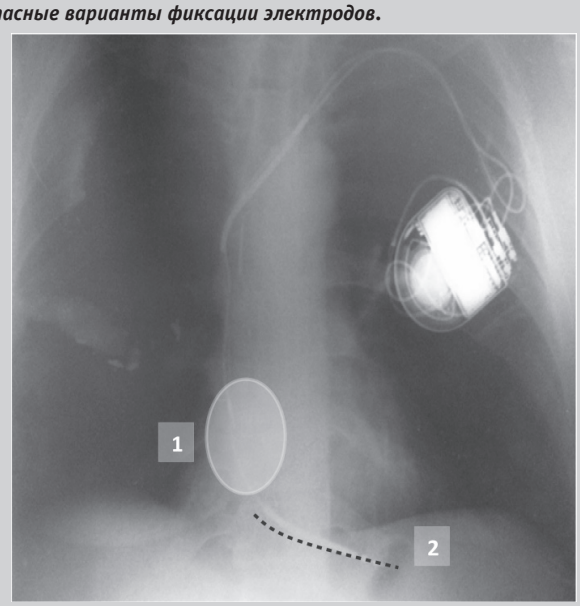


РИС. 13.
Неустойчивое положение предсердного электрода при имплантации двухкамерного дефибриллятора.

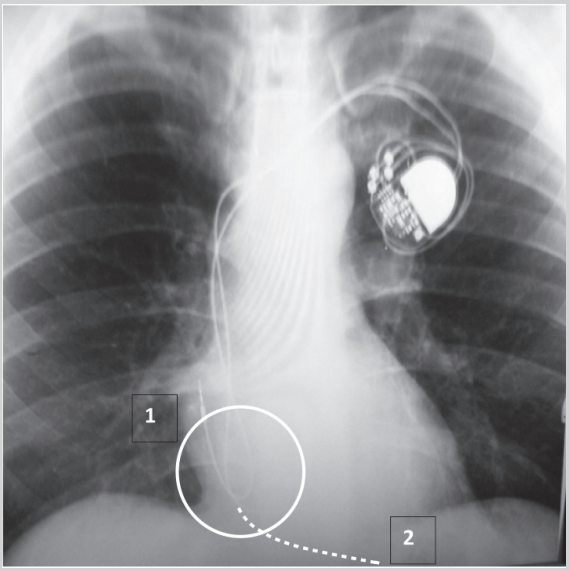


РИС. 14.
Неустойчивое положение предсердного электрода.

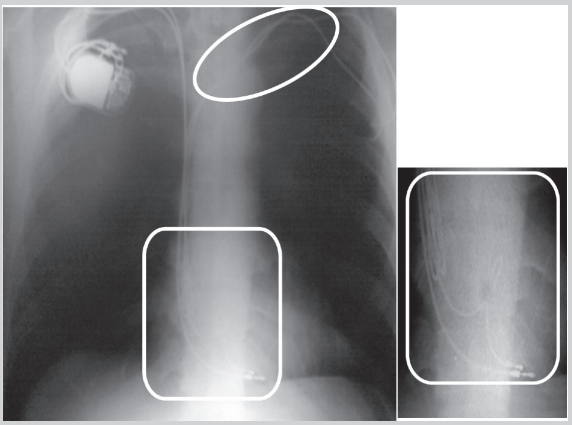


РИС. 15.
Имплантация новых эндокардиальных электродов без удаления старых.

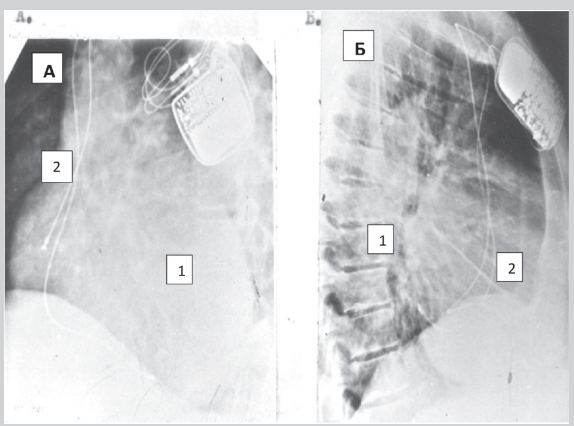


РИС. 16.
Контроль положения эндокардиальных электродов в 1-й косой и боковой проекциях (Колпаков Е.В., 1984).

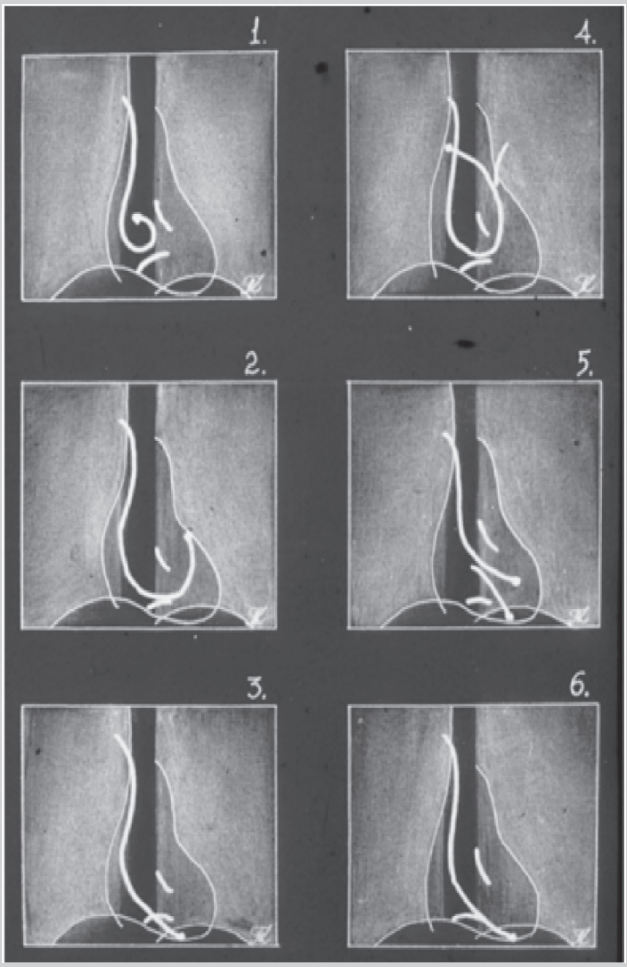


РИС. 17.
Схема неправильных или осложнённых положений желудочковых эндокардиальных электродов.

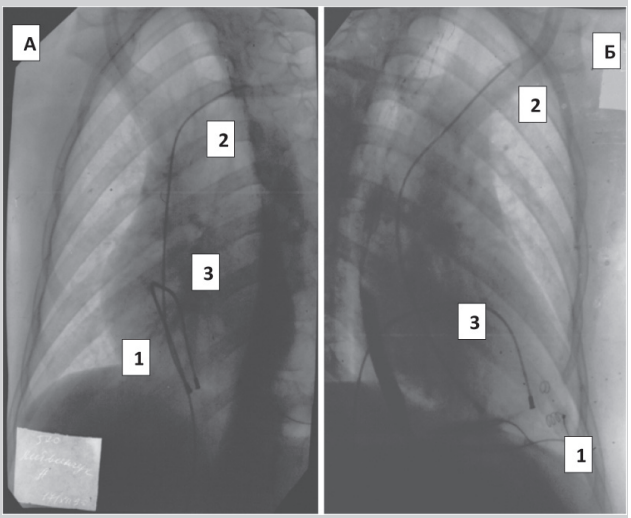


РИС. 18.
Rg-грамма больного, 9 лет, после нескольких имплантаций электрокардиостимуляторов (Колпаков Е.В., 1990).

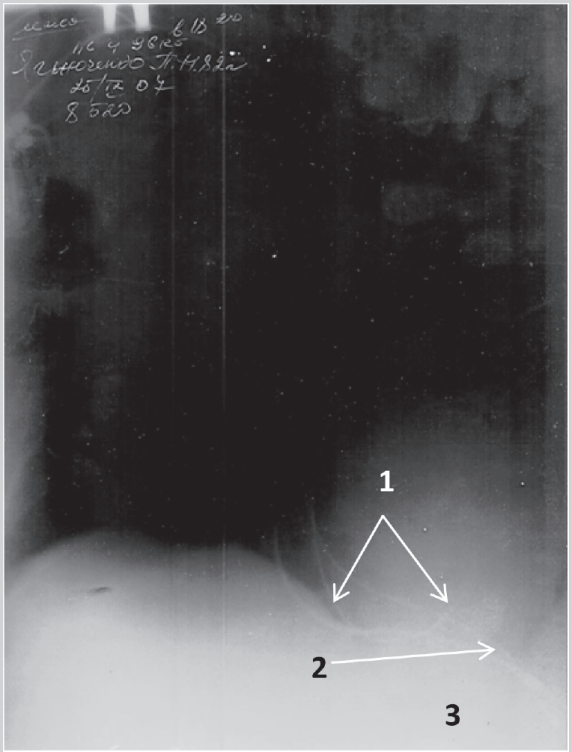


РИС. 19.
Rg-грамма больной, 82 года (25.09.2007), с тремя эндокардиальными желудочковыми электродами. 30 лет после первичной операции (1987 г.). 1 – ЭВЖР-1(СССР, Каменец-Подолский), 2 – биполярный электрод (Biotronic, 2007), 3 – ПЭМК-1(СССР, Каменец-Подольский, 1987).

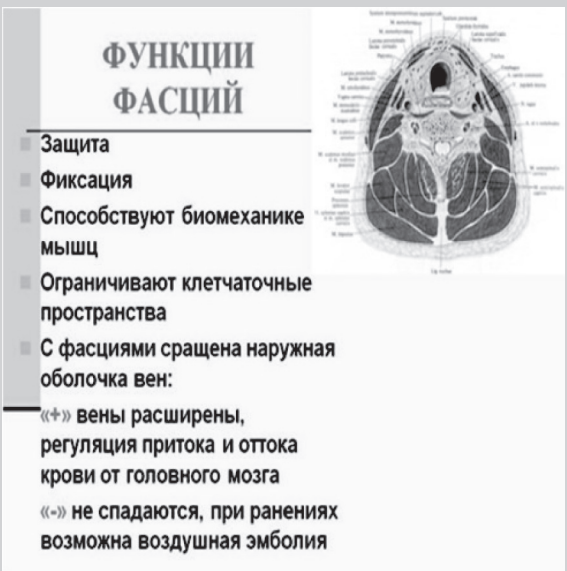


РИС. 20.
Любое инородное тело, помещенное в подкожную клетчатку над поверхностной фасцией, особенно в области п/о рубца, вызывает асептическое воспаление с последующим выходом наружу (из-под кожи). Н.И. Пирогов сформулировал правило формирования карманов и «укутываний» костных фрагментов в фасциальные мешки. Архиепископ Лука (в миру В.Ф. Войно-Ясенецкий) сформулировал правила свободных межмышечных пространств и возможности распространения по ним септических и асептических затеков («Очерки гнойной хирургии, 1956).

проведена из-за перелома токоведущей части в месте герметизации плевральной полости и формирования кармана для ЭКС. Рис. 18, 2 – перелом эндокардиального электрода LES-625 (Tesla-CSSR) около ключицы из-за неправильной фиксации его лигатурой в месте пункции подключичной вены. После замены электрода и извлечения дистальной части оставшаяся часть электрода – дистальный конец – сместился до v. anonyma. В этой позиции тотальное извлечение электрода из вены затруднено и опасно возможностью повреждения клапанных структур. Как альтернатива замены системы «ЭКС-электрод» (рис. 18 - 3) эндокардиальный желудочковый электрод введен через систему нижней полой вены.

Важные факторы, которые необходимо учитывать при выполнении первичной и/или/ повторной операции по имплантации системы «ЭКС-электрод». Возраст пациента. На сегодняшний день, как показывает практика, средняя продолжительность жизни пациента после операции может достигать 20 и более лет при сохранении высокой степени физической активности (рис. 19). Полагается, что частота и количество плановых замен ЭКС или всей системы «ЭКС-электрод» будут в пределах два–три за время наблюдения в клинке, если не возникнут непрогнозируемые осложнения (травмы, инфицирование в области ЭКС, пролежни). При операции детям необходимо учитывать особенности изменения анатомических параметров костно-мышечного скелета (рост в течение жизни, беременность, особенности труда, трансплантация сердца и т. д.). Следует принимать во внимание половые различия (девочка, женщина) и эстетику оперативного доступа и кожные изменения в месте имплантации (шов и послеоперационные рубцовые изменения кожи).

Всё изложенное определяет исследования в выборе путей для решения проблем: при переломах электродов, при нагноениях ложа ЭКС или электрода, формировании пролежней в области имплантации ЭКС, при критическом износе электродов.

Одним из альтернативных путей решения проблемы является дальнейшая разработка безэлектродных моделей мультипрограммируемых кардиостимуляторов (рис. 19).

Заключение

Что определяет тактику при выборе метода имплантации и модели ЭКС – это этиология аритмии и сопутствующих заболеваний, возраст пациента, особенности имплантируемой системы «ЭКС-электрод», сложность функционирования ЭКС, ёмкость источника питания, особенности контроля за функционированием, место жительства пациента и возможность контроля за функциями прибора – отдалённый доступ (home monitoring).

Выводы и предложения

1. Выбор последовательности имплантации электродов при реальной продолжительности жизни пациента после операции более 10 лет.

2. Разработка методов и способов постоянной ЭС как метода коррекции ритма сердца и снижения степени недостаточности кровообращения.

3. Уменьшение «технических» осложнений: дислокация электрода, механический перелом электродов, повышение порога стимуляции, нагноения, пролежни ЭКС и/или электродов, физический рост пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Williams D.F., Rouf R. Implants in surgery. M. 1978. 552 p.

2. Колпаков Е.В. Искусственные органы. 1979.

Kolpakov E.V. Iskusstvennye organy. 1979.

3. Колпаков Е.В. Имплантаты в хирургии / пер. с англ.: национальные рекомендации по имплантируемым электрокардиостимуляторам и дефибрилляторам. 2012.

Kolpakov E.V. Implanty v khirurgii / per. s angl.: nacional'nye rekomendacii po implantiruemym elektrokardiostimulyatoram i defibrillyatoram. 2012.

4. Колпаков Е.В., Люсов В.А., Волов В.А., Тарасов А.В. ЭКГ при аритмиях. СПб.: Атлас, 2012.

Kolpakov E.V., Lyusov V.A., Volov V.A., Tarasov A.V. EKG pri aritmiyakh. SPb.: Atlass, 2012.

5. Люсов В.А., Колпаков Е.В. Аритмии сердца. Взгляд терапевта и хирурга. 2009.

Lyusov V.A., Kolpakov E.V. Aritmii serdca. Vzglyad terapevta i khirurga. 2009.

6. Schaldach M., Furman S. Advanced in pacemaker technology, Springer Verlag, Berlin-New York. 1975. P. 297-305.

7. Бредикис Ю.Ю. Электрическая стимуляция сердца в клинической практике. М. 1967.

Bredikis Yu.Yu. Elektricheskaya stimulyaciya serdca v klinicheskoy praktike. M. 1967.

8. Поляков В.П. Хирургия Боталлова протока: автореф. дисс. ... к. м. н. Самара, 1968.

Polyakov V.P. Khirurgiya Botallova protoka: avtoref. diss. ... k. m. n. Samara, 1968.

9. Поляков В.П. Парная стимуляция сердца: автореф. дисс. ... д. м. н. Самара, 1975.

Polyakov V.P. Parnaya stimulyaciya serdca: avtoref. diss. ... d. m. n. Samara,1975.

10. Пекарский В.В. Определение операционной кровопотери методом измерения электропроводности крови: автореф. дисс. ... к. м. н. Томск, 1964.

Pekarskiy V.V. Opredelenie operacionnoy krovopoteri metodom izmereniya elektroprovodimosti krovi: avtoref. diss. ... k. m. n. Tomsk, 1964.

11. Пекарский В.В. Управление ритмом и темпом сердца с помощью электрокардиостимуляции парными и биоуправляемыми импульсами: автореф. дисс. ... д. м. н. Томск, 1980.

Pekarskiy V.V. Upravlenie ritmom i tempom serdca s pomosch'yu elektrokardiostimulyacii parnym i bioupravlyaemymi impul'sami: avtoref. diss. ... d. m. n. Tomsk, 1980.

12. Пекарский В.В. Экспериментальная кардиомиопластика. Новосибирск. 1990.

Pekarskiy V.V. Experimental'naya kardiomioplastika. Novosibirsk. 1990.

13. Пекарский В.В. Электрическая стимуляция желудочно-кишечного тракта в хирургии. Томск. 1990.

Pekarskiy V.V. Elektricheskaya stimulyaciya zheludochno-kishechnogo trakta v khirurgii. Tomsk. 1990.

14. Пекарский В.В. Электроимпульсная и медикаментозная терапия нарушений сердца при острой ишемии миокарда. Томск. 1991.

Pekarskiy V.V. Elektroimpul'snaya i medikamentoznaya terapiya narusheniy pri ostroy ishemii miokarda. Tomsk. 1991.

15. Pekarsky V.V. Optimal electrical stimulation for Latissimus dorsi muscle after cardiomyoplasty. J. of card. surg. 1993. Vol. 8. № 2.

16. Luderitz F. Electrotherapy of arrhythmias. Br Heart J. 1978. № 20. P. 923-930.

УДК: 616.125.2/.3-009.3:615.2-06:616.12-089.844-78

Код специальности ВАК: 14.01.26

ИМПЛАНТАЦИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛИРУЮЩИХ СИСТЕМ НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В.В. Минаев,

Клиника сердечно-сосудистой хирургии университетской клинической больницы № 1
ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минаев Вадим Викторович *– e-mail: doc-vadim@mail.ru*

Дата поступления
08.06.2017

Цель работы: показать возможность имплантации ЭКС-систем (ЭКС, ИКД, СРТ, СРТ-Д) у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий без отмены оральных антикоагулянтных препаратов (ОАК). Материал и методы. С 2000 по 2010 год у 138 больных с сопутствующей ФП выполнена имплантация ЭКС-систем на фоне приема непрямых антикоагулянтов: фенилина и варфарина с уровнем МНО от 2.0 до 4.5. Был имплантирован 121 ЭКС, 8 CRT-P и 5 CRT-D, 4 ИКД. В восьми случаях была выполнена реимплантация ЭКС. Полученные результаты: собственные наблюдения и оценка данных, полученных при анализе иностранной литературы продемонстрировали, что у больных с ФП, особенно у пациентов с механическими протезами клапанов сердца, находящихся на терапии непрямыми антикоагулянтами, при имплантации ЭКС-систем не следует ее отменять, поскольку риск развития тромбоэмболического синдрома и тяжесть его последствия значительно превышают риск развития геморрагических осложнений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, электрокардиостимуляция, оральная антикоагулянтная терапия, тромбоэмболия, геморрагия.

Study purpose: showing possibilities of ECS systems implantation (ECS, ICD (Implantable Cardioverter Defibrillator), CRT (Cardiac Resynchronization Therapy), CRT-D) in the case of patients having various forms of atrial fibrillation without stopping of intake of oral anticoagulant drugs (OAD). Materials and methods. From 2000 till 2010 138 patients having the accompanying AF (Atrial Fibrillation) underwent implantation of ECS systems against the background of intake of indirect anticoagulants: phenylene and warfarin with the level of INR (International Normalization Ratio) comprising from 2.0 to 4.5. 121 ECSs, 8 CRT-Ps and 5 CRT-Ds, 4 ICDs were implanted. In 8 cases recurrent implantation of ECS was carried out. Obtained results: the own observation and evaluation of data received in the course of analysis of foreign literature demonstrated that patients having AF, especially patients having mechanical prostheses of cardiac valves undergoing the therapy of indirect anticoagulants, should have no cancelling of this therapy when undergoing implantation of ECS systems, as the risk of thromboembolic complications and the severity of its consequences is significantly higher than the risk of hemorrhage complications.

Key words: atrial fibrillation, electric cardiac stimulation, oral anticoagulant therapy, thromboembolism, hemorrhage.

Цель работы: показать возможность имплантации ЭКС систем (ЭКС, ИКД, СРТ, СРТ-Д) у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий без отмены оральных антикоагулянтных препаратов (ОАК).

Больные с фибрилляцией предсердий вынуждены принимать пожизненно непрямые антикоагулянты с целью профилактики тромбозов и тромбоэмболий. Эффективность приема антикоагулянтной терапии (АКТ) оценивается по уровню МНО, которое должно быть в пределах от 2 до 3,5 в зависимости от наличия или отсутствия клапанных протезов. Стандартной тактикой ведения больных, находящихся на терапии ОАК, перед любым хирургическим вмешательством является: за трое суток до операции отменить непрямые антикоагулянты и затем назначить прямые антикоагулянты – гепарин или низкомолекулярные гепарины (клексан, фраксипарин и т. п.). В день операции, за 6–12 часов до операции, отменяется прямая антикоагулянтная терапия с целью профилактики кровотечения во время вынужденного или планового оперативного лечения. Назначается антикоагулянтная терапия через 6–12 часов после операции и время её назначения обусловлено кровоточивостью тканей, осложнениями во время операции и/или раннем послеоперационном периоде. Принимая во внимание, что длительность операции – имплантации ЭКС – протекает от 1 до 3 часов, то в целом получается, что пациент с фибрилляцией предсердий минимум сутки остается без АКТ. А это создает предпосылки для тромбообразования и тромбоэмболии во время операции или запускает процесс, который может реализоваться через несколько месяцев после операции, особенно у больных, у которых уже отмечался в анамнезе тромбоэмболический синдром, что особенно опасно для пациентов с клапанными протезами.

Поэтому во избежание вышеуказанных проблем выполнялись имплантации ЭКС-систем без отмены АКТ. Следует отметить, что у больных с протезами клапанов сердца иногда возникает экстренная необходимость в имплантации ЭКС-систем или её замене (из-за внезапного развития нарушений ритма сердца или нарушения стимуляции) нет времени для отмены АКТ. При анализе таких пациентов не было отмечено осложнений в виде кровотечения, образования гематом, инфекционных осложнений и т. д., что побудило нас пересмотреть подход по обязательной отмене АКТ у больных с протезами клапанов сердца при имплантации ЭКС.

Основными проблемами при решении данной задачи могут быть: 1) вероятность развития тромбозов и тромбоэмболий при отмене АКТ (рис. 1, 2); 2) вероятность развития кровотечений без отмены АКТ; 3) возможные дополнительные методы профилактики кровотечений.

Данные систематического обзора A.S. Dunn, A.G.G. Turpie [1], посвященного частоте развития тромбоэмболического синдрома в периоперационном периоде, на фоне приёма ОАК и при её отмене у больных, нуждающихся в этой терапии (при фибрилляции предсердий, у больных с искусственными клапанами сердца и т. д.), представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что эти пациенты находятся в группе риска по тромбозам, с частотой вероятности развития тромбоэмболического синдрома 166 и 12,5 человек на один эпизод тромбоэмболии, что в 20 раз чаще, чем без отмены АКТ.

Причинами повышенного тромбообразования и тромбоэмболии являются: неритмичный приём АКТ, генетические особенности метаболизма антикоагулянтов, неучтенные лекарственные взаимодействия, несоблюдение диетических рекомендаций, сопутствующая патология, такая как ожирение, пожилой возраст (основной контингент пациентов с ФП, нуждающихся в имплантации ЭКС, рис. 3), онкологические заболевания, тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе, травмы, к ним же можно отнести и наличие искусственного клапана сердца. Таким образом, наша группа больных входит в группу лиц с повышенным риском тромбообразования и тромбоэмболии, так как у них могут быть представлены все представленные выше факторы риска.

Другой вопрос состоит в том, где вероятно развитие кровотечения при имплантации ЭКС? Продвижение электрода по венозной системе не может привести к условиям для развития кровотечения. У пациентов, перенесших открытую операцию на сердце, миокард плотно спаен с перикардом. Поэтому даже если по какой-либо причине при постановке электрода произойдет повреждение миокарда, развитие тампонады невозможно из-за спаечного процесса – образуется локальная гематома, которая не приводит к тяжёлым осложнениям. Мерой профилактики повреждений миокарда у неоперированных пациентов является правильный выбор типа электрода и места его имплантации. Правопредсердный электрод – с пассивной фиксацией, j-образный. Правожелудочковый электрод – с активной фиксацией только для имплантации в область МЖП, с пассивной фиксацией – в область верхушки. В области ложа ЭКС операционное поле размерами от 3.0 до 9.0 см, хорошо визуализируется, и проведение гемостаза не представляет технической сложности. Таким образом, хирургические действия не могут быть причиной кровотечения, даже при условии выполнения операции на фоне приёма АКТ, однако риск развития тромбоза и тромбоэмболического синдрома без АКТ высокий.

ТАБЛИЦА 1.

Частота и удельный вес тромбоэмболических осложнений при различных схемах периоперационного ведения пациентов, нуждающихся в АКТ (по Andrew S. Dunn et al., 2003)

Схема ведения	N	Кол-во тромбоэмболий	%
Непрямые антикоагулянты	237	1	0,4%
Перевод на гепарин	166	0	0%
Перевод на НМГ	180	1	0,6%
Отмена АКТ	996	6	0,65%
Другие схемы, сопутствующие факторы	263	21	8,0%

ТАБЛИЦА 2.

Осложнения на 138 наблюдений

Осложнение (на 138 наблюдений)	Количество случаев
Повышенная интраоперационная кровоточивость тканей	11
Послеоперационные кровоизлияния в ткани, прилежащие к ложу ЭКС	20
Объемная гематома в области ложа ЭКС	2
Инфекционные осложнения	0
Пролежни ложа ЭКС	0
Тромбозы клапанов	0
Тромбоэмболии	0

Принимая во внимание вышеизложенное, мы проводили постановку ЭКС-систем без отмены АКТ.

Материал и методы

С 2000 по 2010 год у 138 больных с сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП) была выполнена имплантация ЭКС-систем на фоне приема непрямых антикоагулянтов: в 25 случаях – фенилин, в остальных – варфарин с уровнем МНО от 2.0 до 4.5, который в среднем составил 2.76±0.68. 46 пациентов ранее перенесли операцию с ИК. Средний возраст больных составил 67±6,4 года, соотношение мужчин к женщинам 1,9:1. Был имплантирован 121 ЭКС, 8 CRT-P и 5 CRT-D, 4 ИКД. В восьми случаях была выполнена реимплантация ЭКС.

Имплантация электродов проводилась только пункционным методом с целью минимизации объема хирургического вмешательства. Предсердный электрод у первичных пациентов – только J-образный, с пассивной фиксацией в области ушка ПП, у пациентов, ранее перенесших операцию с ИК, только с активной фиксацией, т. к. при подключении ИК, как правило, канюляция верхней полой вены выполняется через ушко ПП, которое затем удаляется и, следовательно, использовать J-образный электрод невозможно. Правожелудоч-ковый электрод в 82 случаях – с пассивной фиксацией, располагался в верхушке ПЖ, и в 56 наблюдениях – электрод с активной фиксацией имплантировался в МЖП (рис. 4, 5), делалось это с целью предупреждения развития межжелудочковой асинхронии у больных с заведомо инвалидизированным миокардом [2–9].

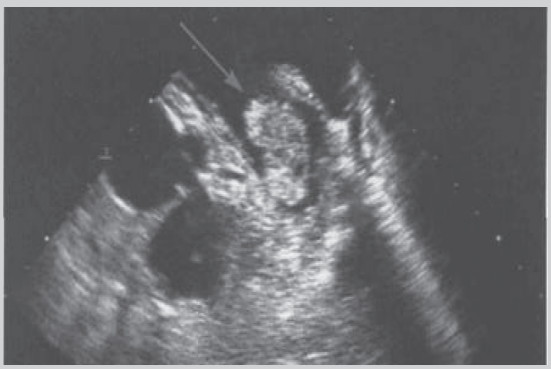


РИС. 1.
Пример тромбоза ушка левого предсердия у пациента с ФП.

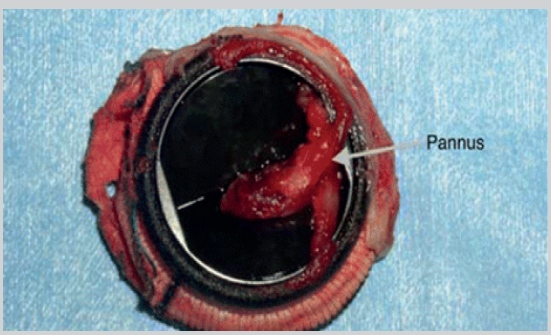


РИС. 2.
Пример тромбоза механического клапанного протеза.

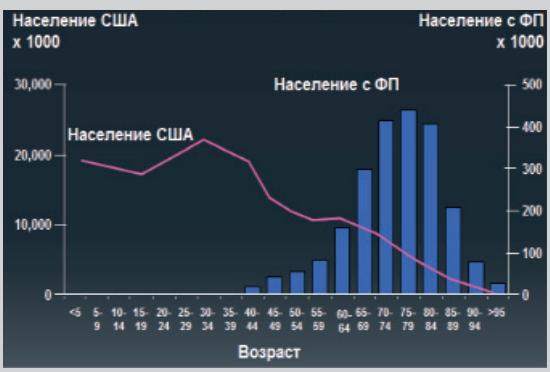


РИС. 3.
Распределение пациентов с фибрилляцией предсердий по возрасту (по данным W.M. Feinberg Arch Intern Med., 1995, 155:469-473).

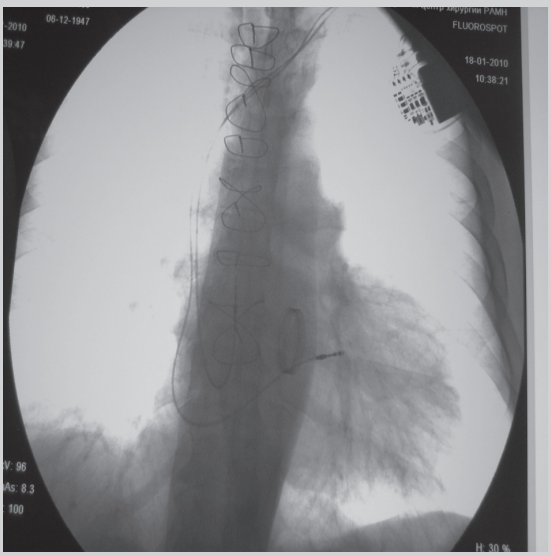


РИС. 4, 5.
Имплантация правожелудочкового электрода с активной фиксацией в парагисиальную область.

Ложе ЭКС во всех наблюдениях формировалось под большой грудной мышцей, что позволяло минимизировать инфекционные осложнения, пролежни и создавало хороший косметический эффект. На область раны в раннем послеоперационном периоде накладывался груз со льдом с целью профилактики развития гематомы.

Результаты исследования

Осложнения представлены в таблице 2.

Проблема интраоперационной повышенной кровоточивости была решена тщательным гемостазом с помощью электрокоагуляции. Имбибиция прилежащих к ложу ЭКС тканей носила временный характер, не влияла на состояние и физическую активность больных и для её профилактики мы применяли п/о холод и груз на 2–3 часа. По факту возможности наличия имбибиции проводились объяснения пациенту о возможности её развития до операции, что это не носит угрожающий здоровью характер. После операции при наличии кровоподтека пациентам рекомендовались активные движения рукой со стороны операции и дополнительно наложение холода и груза на область ложа. Если в области ложа образуется гематома, которая протекает со следующей клинической картиной: при пальпации определяется флюктуация, боли в области ложа, движения рукой со стороны операции затруднены и вызывают болезненные ощущения, наблюдается повышение температуры как локальной, так и общей, сопровождающиеся дискомфортом в самочувствии больного, то выполняли пункцию ложа – два случая с хорошим клиническим результатом. Ни в одном случае не было необходимости в повторном хирургическом вмешательстве. Таких осложнений, как пролежни, инфицирование послеоперационной раны, тромбозы и тромбоэмболические состояния в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах отмечено не было.

Обсуждение

По результатам F. Gregory, Michaud et al. [10] в исследование было включено наибольшее количество (192) пациентов, которым в 115 случаях при имплантации ЭКС отменили АКТ, в 49 случаях операцию проводили на фоне приёма гепарина и 28 больных были оперированы на фоне непрямой АКТ. Частота развития гематомы в области ложа, которая характеризовалась как объёмное образование, пальпируемое над ложем ЭКС, выступающее больше 2 см относительно окружающих тканей, была следующей: в первой группе гематома образовывалась в 2 (2%) случаях – одна пункция ложа, во второй группе гематома отмечена у 10 (20%) больных – две пункции ложа, в третьей группе 1 (4%) гематома – одна пункция ложа.

В мае 2011 года рабочей группой Европейского общества Кардиологии по тромбозам было выпущено руководство стратификации риска кровотечений у пациентов с ФП [11], где также проведение имплантации ЭКС-систем было расценено как относительно безопасная процедура, не требующая отмены ОАК. Также отсутствие перевода пациента с ОАК на прямые антикоагулянты позволяет сократить время пребывания в стационаре.

Исходя из представленных результатов: 1) вероятность развития тромбозов и тромбоэмболий у пациентов с ФП при отмене АКТ (особенно в группах риска) высокая, в 20 раз выше, чем без отмены АКТ; 2) вероятность развития кровотечений при проведении операций на фоне приема ОАК низкая, что представлено в наших разультатах; 3) правильный выбор вида электродов и тактики их имплантации обеспечивает профилактику развития кровотечений.

Выводы

Основываясь на полученных результатах и результатах иностранной литературы, можно сказать, что у больных с фибрилляцией предсердий (особенно у пациентов с механическими протезами клапанов сердца), находящихся на терапии непрямыми антикоагулянтами при имплантации ЭКС-систем, не обязательно отменять антикоагулянтную терапию. Выполненные операции в наших наблюдениях не привели к хирургическим кровотечениям и инфекционным осложнениям, что позволяет максимально снизить вероятность развития тромбоэмболического синдрома, вызванного отменой антикоагулянтной терапии, и уменьшить время пребывания пациента в стационаре.

Конфликта интересов нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dunn A.S., Turpie A.G. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants, a systematic review. Arch. Intern. Med. 2003. № 163. P. 764-786.

2. Минаев В.В. Имплантация ЭКС-систем на фоне приема антикоагулянтной терапии у больных, перенесших протезирование клапанов сердца // Анналы аритмологии: мат-лы IV Всеросс. съезда аритмологов, 2011. С. 36.

Minaev V.V. Implantaciya EKS-sistem na fone priema antikoagulyantnoy terapii u bol'nykh, perenesshikh protezirovanie klapanov serdca // Annaly aritmologii: mat-ly IV Vseross. s'ezda aritmologov, 2011. S. 36.

3. Минаев В.В. Опыт имплантации ПЖ-электрода в межжелудочковую перегородку при постоянной электрокардиостимуляции // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»: мат-лы XVI Всеросс. съезда сердечно-сосудистых хир-в. 2010. С. 76.

Minaev V.V. Opyt implantacii PZh-elektroda v mezhzheludochkovuyu peregorodku pri postoyannoy elektrokardiostimulyacii // Bulleten' NCSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistye zabolevaniya»: mat-ly XVI Vseross. s'ezda serdechno-sosudictykh khir-v. 2010. S. 76.

4. Лебедев Д.С., Осадчий А.М., Маринин В.А., Пышный М.В. Динамика клинико-функционального статуса пациентов при коррекции брадиаритмий постоянной электрокардиостимуляцией в зависимости от положения желудочкового электрода. Вестник аритмологии. 2009. № 58. С. 5.

Lebedev D.S., Osadchiy A.M., Marinin V.A., Pyshniy M.V. Dinamika kliniko-funkcional'nogo statusa pacientov pri korrekcii bradiaritmiy postoyannoy elektrokardiostimulyacii v zavisimosti ot polozheniya zheludochkovogo elektroda. Vestnik aritmologii. 2009. № 58. S. 5.

5. Libermann R., Padaletti L. et al. Ventricular pacing lead location alters systemic hemodynamics and left ventricular function in patients without reduced ejection fraction. Am Coll Cardiol. 2006. № 48. P. 1634-1641.

6. Kimmel M.W., Skadsberg N.D. et al. Single-site ventricular and biventricular pacing: investigation of latest depolarization strategy. Europace. 2007. № 9. P. 1163-1170.

7. Rosenqvist M., Isaaz K, Botvinick E. Relative importance of activation sequence compared to AV synchrony in left ventricular function. Am. J Cardiol. 1991. № 67. P. 148-156.

8. Sutton R. Ventricular pacing: what does it do? Eur. JCPE. 1993. № 3. P. 194-196.

9. Sweeney M.O., Hellkamp A.S., Ellenbogen K.A. et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Circulation. 2003. № 1007. P. 2932-2937.

10. Michaud G. F., Pelosi F. et al. A randomized trial comparing heparin initiation 6 h or 24 h after pacemaker or defibrillator implantation. Am. Coll Cardiol. 2000. № 37. P. 988-1002.

11. Lip G.Y.H., Andreotti F. et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from European Society of Cardiology Working group on Thrombosis. Europace. 2011. № 13. P. 723-746.

УДК: 616.12-089-06:616.9
Код специальности ВАК: 14.01.17; 03.02.03

К ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОБЛАСТИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

А.В. Касатов, Э.С. Горовиц, Е.В. Афанасьевская,
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет» им. акад. Е.А. Вагнера»

Касатов Анатолий Владимирович *– e-mail: a.kasatov@gmail.com*

Дата поступления
16.06.2017

Проведено бактериологическое исследование отделяемого стернальной раны 172 больных с инфекционно-воспалительными осложнениями после операций на открытом сердце. Выделено 242 штамма микроорганизмов 15 видов. Основными этиопатогенами служили бактерии рода Staphylococcus – 151 штамм, в 48% случаев это был S. aureus. Из грамотрицательных бактерий преобладали представители бактерий семейства Enterobacteriaceae (46 культур). У 28 больных были изолированы P. aeruginosa. Культуры S. aureus и P. aeruginosa, как правило, обусловливали тяжелые клинические формы осложнений – стерномедиастиниты и остеомиелит грудины и ребер. Изолированные культуры S. aureus и P. aeruginosa более чем в 70% случаев были чувствительны к карбопенемам.

Ключевые слова: кардиохирургия, инфекционные осложнения, этиопатогены, антибиотикочувствительность.

Conducted bacteriological examination of the discharge sternal wound 172 patients with infectious-inflammatory complications after open-heart surgery. 242 selected strain of microorganisms 15 species. The main etiopatogenie served bacteria of the genus Staphylococcus – 151 strain in 48% cases it was S. aureus. Of gram-negative bacteria were dominated by representatives of Enterobacteriaceae (46 cultures). 28 patients were isolated of P. aeruginosa. Culture S. aureus and P. aeruginosa, as a rule, is caused by severe clinical form, complications – stereoselectivity and osteomyelitis of the sternum and ribs. Isolated culture of S. aureus and P. aeruginosa in more than 70% of cases were sensitive to carbapenems.

Key words: Cardiac surgery, complications infection, etiopathogens, antibiotic susceptibility.

Введение

Инфекционно-воспалительные осложнения, возникающие после кардиохирургических вмешательств, такие как остеомиелит грудины и ребер, особенно стерномедиастинит, являются тяжелыми угрожающими жизни больных заболеваниями [1]. Они развиваются в 3–10% случаев после различных операций, проводимых с использованием трансстернального доступа [2, 3, 4]. Возбудителями указанных состояний, по мнению ряда исследователей, чаще служат представители грамположительной микрофлоры, в частности, бактерии рода Staphylococcus, которые обусловливают до 70% этой патологии [5, 6, 7]. В последние годы возрастает этиологическая роль и грамотрицательных бактерий, из них наиболее значимы Pseudomonas aeruginosa, вызывающие, как правило, наиболее тяжело клинически протекающие осложнения, вплоть до летального исхода [8]. Вместе с тем этиологическая значимость тех или иных микроорганизмов при определенных клинических формах, возникающих инфекционно-воспалительных осложнениях в области кардиохирургических вмешательств остается недостаточно изученной.

Цель исследования: изучение спектра, видовой принадлежности и антибиотикочувствительности этиопатогенов, выделенных из стернальной раны больных с различными клиническими формами инфекционно-воспалительных осложнений, развившихся после кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы

В течение 2008–2016 гг. проведено бактериологическое обследование 178 больных кардиохирургического стационара. Все обследуемые с инфекционно-воспалительными осложнениями, возникшими у них после операций на открытом сердце с диагнозами: нестабильность грудины (62), остеомиелит грудины (80), стерномедиастинит (36). Материалом для исследования служило отделяемое стернальной раны. Взятие и посев материала осуществляли согласно Приказу Минздрава СССР от 22.04.85 № 535. Идентификацию выделенных культур бактерий проводили с помощью соответствующих тест-систем: ЭНТЕРО-, СТАФИ-, СТРЕПТО-, ЭН-КОККУС- и НЕФЕРМ-тесты 24 (производство «ЭРБА-ЛАХЕМА», Чехия). Результаты учитывали, используя бактериологический анализатор Multiscan–Ascent (фирмы «TERMO-Labsystems, Финляндия) и компьютерную программу «Микроб-автомат», которая выполняет автоматическое считывание коммерческих идентификационных тест-систем. Антибиотикочувствительность выделенных культур бактерий родов Staphylococcus и Pseudomonas изучали дисково-диффузионным методом. В качестве тестируемых использовали антибиотики, рекомендованные Протоколами по антибиотикопрофилактике и антибактериальной терапии. Чувствительность к метициллину штаммов бактерий Staphylococcus изучали на агаре Мюллера–Хинтона (BioMerieux, Франция) с помощью стандартных дисков, пропитанных оксациллином. Исследование проводили в

соответствии с Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам [9]. Статистическую обработку полученных данных проводили, используя программу Statistica 6.0. Оценку достоверности различий величин выполняли на основе непараметрического критерия χ^2. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты исследования

Инфицированность раны была выявлена у 171 больного (96,06%) из 178 обследованных. Всего выделено 242 штамма микроорганизмов, представителей различных таксонов (таблица 1).

Из представленных данных следует, что раневое отделяемое чаще было инфицировано бактериями рода Staphylococcus, изолирован 151 штамм этих микроорганизмов. Существенно реже выделяли представителей семейства Enterobacteriaceae (46 культур) и рода Pseudomonas (28 культур). Остальные микроорганизмы присутствовали в исследуемом материале в единичных случаях: бактерии родов Enterococcus и Streptococcus, а также грибы рода Candida – соответственно 8, 3 и 6 штаммов.

Таким образом, представители грамположительной микрофлоры, в частности, рода Staphylococcus, преобладали в спектре микроорганизмов, изолированных из отделяемого стернальной раны. При этом их видовой состав отличался достаточно широким разнообразием и был представлен шестью видами этих микроорганизмов. Из них S. aureus был доминирующим и составлял 48,34% от общего числа изолятов этого рода. Достаточно часто, в 33,7% случаев, стернальная рана была контаминирована S. epidermidis. Другие виды коагулазоотрицательных стафилококков (КОС) изолировали существенно реже.

ТАБЛИЦА 1

Спектр и частота выделения различных микроорганизмов из отделяемого послеоперационной раны

Микроорганизмы	Количество выделенных штаммов микроорганизмов		
	В абсолютных величинах от общего количества выделенных штаммов (n=242)	В процентном выражении от общего количества выделенных штаммов(n=242)	Процент от общего числа выделенных штаммов определенного рода (семейства, вида) микроорганизмов
Род Staphylococcus:	**151**	**62,40**	
S. aureus	73	30,17	48,34
S. epidermidis	51	21,07	33,77
S. saprophyticus	8	3,31	5,30
S. haemolyticus	7	2,89	4,64
S. warneri	7	2,89	4,64
S. hominis	5	2,07	3,31
Семейство Enterobacteriaceae:	**46**	**19,00**	
Escherichia coli	23	9,50	50,00
Klebsiella pneumoniae	19	7,85	41,30
Enterobacter cloacae	2	0,83	4,35
Acinetobacter haemolyticus	1	0,41	2,175
Citrobacter freundii	1	0,41	2,175
Другие таксономические группы микроорганизмов	**45**	**18,60**	
Pseudomonas, spp	28	11,57	
Enterococcus, spp	8	3,31	
Candida, spp	6	2,48	
Streptococcus, spp	3	1,24	
Всего	**242**	**100**	

Из представителей семейства Enterobacteriaceae, на долю которых пришлось 46 штаммов из 242 изолированных, преобладали E. coli и K. pneumonia, соответственно 50,00% и 41,30%.

Что касается микроорганизмов других таксономических групп, то обращает на себя внимание достаточно высокий процент (11,57%) присутствия в раневом отделяемом Pseudomonas aeruginosa. Из изолированных нами 242 культур микроорганизмов 28 приходилось на долю этих бактерий. Основываясь на данных литературы и анализируя собственные результаты исследования, следует отметить, что в настоящее время в этиологии инфекционно-воспалительных осложнений, возникающих после кардиохирургических операций, возрастает роль грамотрицательных бактерий, из которых наиболее значимым является Pseudomonas aeruginosa [3].

В 28,7% случаев из раневого отделяемого выделены бактериальные ассоциации. В основном (89,3%) они были двухкомпонентными. В качестве сочленов чаще выступали бактерии рода Staphylococcus и семейства Enterobacteriaceae.

Таким образом, в результате бактериологического исследования отделяемого стернальной раны больных с инфекционно-воспалительными осложнениями после кардиохирургических вмешательств установлено, что из грамположительной микрофлоры превалировали S. aureus и S. epidermidis, а из грамотрицательной – P. aerugenosa и E. coli.

Под нашим наблюдением находились больные с различными клиническими формами инфекционно-воспалительных осложнений, поэтому мы имели возможность оценить значимость определенных видов микроорганизмов в этиологии анализируемых клинических форм осложнений. За основу была принята существующая классификация раневой инфекции в области грудины [10], согласно которой были выделены три основные клинические формы возможных инфекционно-воспалительных осложнений: нестабильность грудины (расхождение раны или костной структуры), остеомиелит грудины и стерномедиастинит. Частота выделения основных этиопатогенов в зависимости от клинической формы осложнения представлена в таблице 2.

Из приведенных данных следует, что S. aureus в подавляющем большинстве случаев являлся основным этиопатогеном при остеомиелите грудины и стерномедиастините, в то же время эти микроорганизмы были выделены лишь у двух больных с диагнозом «нестабильность грудины». Более чем у трети пациентов стерномедиастинит был обусловлен P. aeruginosa. Напротив, представители КОС и энтеробактерий, как правило, выступали в качестве этиопатогенов у больных с нестабильностью грудины.

Следовательно, S. aureus и P. aeruginosa обусловливали более тяжелые клинические формы инфекционно-воспалительных осложнений. Микробные ассоциации, представленные как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлорой, индуцировали также развитие более глубоких поражений тканей, приводя к развитию стерномедиастинитов.

В серии специальных наблюдений изучена чувствительность к антибактериальным препаратам основных этиопатогенов – культур S. aureus, КОС, Pseudomonas aeruginosa. В качестве тестируемых использовали препараты основных групп антибиотиков, рекомендованных для лечения этой патологии с учетом этиологии заболевания. Чувствительность бактерий рода Staphylococcus определяли к пенициллинам (оксациллин), аминогликозидам (амикацин), линкозамидам (линкомицин), фторхинолонам (ципрофлоксацин) и карбопенемам (имипенем, меропенем), а также ванкомицину.

Для оценки чувствительности к антибактериальным препаратам изолированных штаммов P. aeruginosa использовали следующие препараты: цефалоспорины 3-го поколения (цефтазидим), карбопенемы (имипенем и меропенем), фторхинолоны (ципрофлоксацин), аминогликозиды (амикацин), а также полимиксины (полимиксин В).

Результаты изучения антибиотикочувствительности выделенных из стернальной раны штаммов микроорганизмов суммированы в таблице 3.

Из приведенных в таблице материалов следует, что все изолированные культуры стафилококков, независимо от вида, были чувствительны к ванкомицину – препарату выбора, который обычно используют для терапии заболеваний, этиологически обусловленных полирезистентными штаммами бактерий рода Staphylococcus. В то же время, 41,09% культур S. aureus и 23,28% КОС, идентифицированных в раневом отделяемом, проявляли метициллинрезистентность (MRS). Что касается остальных тестируемых антибиотиков, то наиболее действенными in vitro были линкомицин и особенно карбопенемы (имипенем).

Следует подчеркнуть, что более половины изученных штаммов S. aureus, резистентных к карбопенемам, являлись MRS.

Все исследованные на антибиотикочувствительность культуры Pseudomonas aeruginosa были чувствительны к полимиксину. Эффективными были и карбопенемы, особенно меропенем, но при этом четыре штамма, устойчивые к карбопенемам, характеризовались наличием металлобета-лактамаз (наблюдалось увеличение диаметра зоны подавления роста вокруг диска, пропитанного антибиотиком и ЭДТА). Эти культуры отличались полирезистентностью, они были устойчивы к антибиотическим препаратам 3-х классов.

Таким образом, карбопенемы были эффективны как в отношении штаммов стафилококков, так и культур псевдомонад.

Обсуждение

Результаты бактериологического исследования отделяемого стернальной раны у больных с инфекционно-воспалительными осложнениями, развившимися после операций на открытом сердце, свидетельствуют о высоком проценте ее инфицирования. Выделено 242 штамма микроорганизмов 15 видов. Превалировали монокультуры грамположительных бактерий, в значительном числе случаев это были штаммы S. aureus. В этой связи следует отметить, что по данным ряда авторов бактерии рода Staphylococcus обусловливают до 70–80% медиастинитов после кардиохирургических вмешательств, причем на долю S. aureus приходится до 50% случаев, особенно значимы MRS-культуры [11, 12]. Из грамотрицательных бактерий чаще выделяли представителей энтеробактерий, как правило, E. coli и K. pneumonia, что коррелирует с данными литературы [3]. Обращает на себя внимание достаточно высокий процент (более 11% случаев) инфицирования стернальной раны P. aeruginosa.

Что касается видовой принадлежности этиопатогенов в зависимости от клинических форм осложнений, то установлено, что S. aureus статистически значимо чаще обусловливал более тяжелые случаи заболевания. Эта же закономерность была характерна также для P. aeruginosa и микробных ассоциаций. Из 27 изолированных штаммов P. aeruginosa в 21 случае они были выделены от больных с диагнозом «стерномедиастинит». В то же время у больных с нестабильностью грудины в качестве этиопатогенов чаще выступали штаммы энтеробактерий, и особенно КОС. О ведущей роли КОС в инфицировании стернальной раны при нестабильности грудины после кардиохирургических операций сообщают и другие авторы [10].

Самостоятельный интерес представляет вопрос антибиотикочувствительности основных этиопатогенов, обусловливающих развитие инфекционно-воспалительных осложнений после операций на открытом сердце.

ТАБЛИЦА 2

Частота выделения основных этиопатогенов при различных клинических формах инфекционно-воспалительных осложнений

Виды микроорганизмов	Частота обнаружения микроорганизмов при различных патологических состояниях						
	Нестабильность грудины (n=62)	P_1	Остеомиелит грудины (n=80)	P_2	Стерномедиастинит (n=36)	P_3	Всего штаммов определенных видов
S. aureus	2 (2,70%)	0,0000	37 (39,78%)	0,6194	34 (53,12%)	0,0000	73
КОС	47 (69,73%)	0,0008	26 (27,95%)	0,0000	5 (7,81%)	0,0000	78
Enterobacteriaceae spp	24 (32,43%)	0,2092	18 (19,55%)	0,0006	4 (6,25%)	0,0000	46
P. aeruginosa	1 (1,35%)	0,0434	6 (12,90%)	0,0001	21 (32,81%)	0,0000	28

***Примечание: КОС** – коагулазоотрицательные стафилококки; **P** – достоверность различий между группами больных: P_1 – между группами больных с нестабильностью грудины и остеомиелитом грудины; P_2 – между группами больных с остеомиелитом грудины и стерномедиастинитом; P_3 – между группами больных со стерномедиастинитом и нестабильностью грудины.*

Как и можно было ожидать в соответствии с данными литературы [3, 10], карбопенемы были наиболее продуктивны из всех тестируемых антибактериальных препаратов. Это было характерно как в отношении S. aureus, так и P. aeruginosa. В то же время следует отметить достаточно высокий процент штаммов P. aeruginosa, резистентных к цефтазидиму (35,71%) – цефалоспорину 3-го поколения. Хотя по мнению ряда авторов, именно этот препарат целесообразно использовать для эмпирической терапии стерномедиастинитов [10]. Среди изолятов S. aureus выявлен высокий процент MRS-культур (41,09%), тогда, как по данным ряда авторов при стерномедиастинитах этот показатель, как правило, колеблется около 20% [3]. При этом среди выделенных штаммов КОС гораздо реже в сравнении с S. aureus регистрировали антибиотикорезистентные культуры. Важно отметить, что все выделенные штаммы S. aureus и P. aeruginosa были чувствительны соответственно к ванкомицину и полимиксину В.

Заключение

В результате бактериологического обследования 178 больных с инфекционно-воспалительными осложнениями, возникшими после кардиохирургических вмешательств, инфицированность раны была установлена в 96,06% случаев. Выделено 242 штамма микроорганизмов, представителей различных таксонов. Преобладала грамположительная микрофлора. В 62,4% случаев обнаружены бактерии рода Staphylococcus, среди них доминировали S. aureus (48,34%). Из грамотрицательных бактерий чаще изолировали представителей семейства Enterobacteriaceae (19,3%), а также штаммы P. aeruginosa (11,6%). Культуры S. aureus и P. aeruginosa в подавляющем большинстве случаев обусловливали более тяжелые клинические формы инфекционно-воспалительных осложнений. Изолированные культуры S. aureus и P. aeruginosa более чем в 70% случаев были чувствительны к карбопенемам.

ТАБЛИЦА 3

Результаты определения чувствительности к антибиотикам изолированных культур бактерий рода Staphylococcus и Pseudomonas aeruginosa

Использованные антибиотики	Количество штаммов бактерий, резистентных к антибиотикам (в %)		
	Виды микроорганизмов		
	S. aureus (n =73)	КОС (n =78)	P. aeruginosa (n =28)
Оксациллин	41,09	23,28	-
Амикацин	58,90	37,17	53,57
Меропенем	30,13	14,10	28,57
Имипенем	27,39	10,28	32,14
Ципрофлоксацин	56,16	35,90	57,14
Линкомицин	39,72	24,36	-
Цефтазидим	-	-	95,71
Полимиксин В	0	0	0
Ванкамицин	0	0	0

***Примечание: «-»** – чувствительность не определяли.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Фадеева Т.В., Верещагина С.А., Филатова Л.С., Садах М.В., Григорьев Е.Г. Микробиологическая оценка послеоперационной раневой инфекции в многопрофильной хирургической клинике. Инфекции в хирургии. 2012. № 4 (10). P. 14-20.

Fadeeva T.V., Vereshchagina S.A., Filatova L.S., Sadakh M.V., Grigoriev E.G. Microbiologicheskaia ozenka posleoperazionnoi ranevoi infekzii v mnogoprofilnoi khirurgicheskoi klinike. Infekzii v khirurgii. 2012;. № 4 (10). P. 14-20.

2. Голуб А.В. Новые возможности профилактики инфекций области хирургического вмешательства. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2011. № 13 (1). P. 56-66.

Golub AV Novye vozmozhnosti profilaktiki infektsii oblasti khirurgicheskogo vmeshatelstva. Klinicheskaia microbiologiia i antimicrobnaia terapiia. 2011. № 13 (1). P. 56-66.

3. Бокерия Л.А., Белобородова Н.В. Инфекция в кардиохирургии. М.:Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. 582 с.

Bokeriia L.A., Beloborodova N.V. Infektsiia v kardiokhirurgii. M.: Izd-vo NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2007. 582 s.

4. Brachton J.H., Marrin C.A., McGrath P.D., Morton J.R., Norotsky M. et al. 10-year follow-up of patients with and without mediastinitis. Semin. Thorac. Cardiovasc. Surgery. 2004. Spring. № 16 (1). P. 70-76.

5. Кохан Е.П., Александров А.С. Послеоперационные медиастиниты. Диагностика и лечение. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011. № 9. С. 22.

Kokhan E.P., Aleksandrov A.S. Posleoperatsionnye mediastinity. Diagnostika i lechenie. Khirurgiia. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2011. № 9. S. 22.

6. Upton A., Roberts S.A., Milsom P., Morris A.J. Staphylococcal post-sternotomy mediastinitis: five year audit. ANZ J Surgery 2005. Apr. № 75 (4). P. 198-203.

7. Naidu S.I., Donepudi S.K., Stocks R.M., Buckingham S.C., Thompson J.W. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a pathogen in deep neck abscesses: a pediatric case series. Int. J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005. Oct. № 69 (10). P. 1367-1371.

8. Okonta K.E., Anbarasu M., Jamesraj J., Agarwal V., Jamesraj J., Kurian V.M., Rajan S. Sternal wound infection following open heart surgery: appraisal of incidence, risk factors, changing bacteriologic pattern and treatment outcome. Ind. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011. № 27. P. 28-32.

9. МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», утв. Главным Государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004 г.

MUK 4.2.1890-04 «Opredelenie chuvstvitelnosti mikroorganizmov k antibakterialnym preparatam», utv. Glavnym Gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 04.03.2004 ya.

10. Зорькин А.А., Ларионов М.Ю., Тулупов В.А. Медиастинит: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение. Алтайский государственный медицинский университет. Научно-информационный отдел ООО «АБОЛмед». 14.03.2006. – http://www.abolmed.ru/img/mediastinitis.pdf

Zorkin A.A., Larionov M. Iu., Tulupov V.A. Mediastinit: Etiologiia, patogenez, klinika, diagnostika i lechenie. Altaiski gosudarstvennyi meditsinski universitet. Nauchno-informatsionnyi otdel OOO «ABOLmed». 14.03.2006. – http://www.abolmed.ru/img/mediastinitis.pdf

УДК: 616.12-089.844-78
Код специальности ВАК: 14.01.26

МЕТОД ОПТИМАЛЬНОГО ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ВЫБОРА ФУНКЦИЙ АВТОМАТИЧЕСКОГО ИЗМЕРЕНИЯ ПОРОГОВ СТИМУЛЯЦИИ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ

А.Н. Александров, И.В. Дроздов, А.Ю. Амирасланов, С.Ю. Федотов, Л.Г. Виноградова, Р.З. Пашаев,
ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского», г. Москва

Александров Александр Николаевич *– e-mail: alexandrovan@list.ru*

Дата поступления
26.06.2017

Разработана система интраоперационного измерения поляризации и ER-сигнала на основе деимплантированного электрокардиостимулятора (ЭКС), примененная нами у 200 пациентов, которым имплантировались ЭКС. Показана возможность получения во время оперативного вмешательства данных, позволяющих определить оптимальную модель имплантируемого кардиостимулятора по критерию наличия и типа алгоритма автоматического измерения порога стимуляции.

Ключевые слова: брадикардия, электрокардиостимулятор, электрод, порог стимуляции.

We developed the system of intraoperational measurement of ER signal based on deimplanted pacemakers. This method was applied in 200 patients witch pacing indications. Intraoperationaly received data allows to choose the optimal model of pacemaker depending on the type of autocapture function used.

Key words: bradycardia, pacemaker, endocardial lead, threshold.

Введение

Важной составляющей современной аритмологической помощи является хирургическое лечение брадиаритмий методом постоянной электрокардиостимуляции. На 1 млн населения в Германии в год имплантируют 1311 кардиостимуляторов, в Бельгии – 1156, в Швеции – 1041, во Франции – 958 [1]. Наша страна пока существенно отстает от Европы. По данным European Heart Rhythm Association, в Российской Федерации в 2015 году на 142 млн населения имплантировано 34 492 постоянных кардиостимулятора, т. е. около 215 устройств на 1 млн человек [2]. В процессе совершенствования антиаритмических устройств с целью эффективной кардиостимуляции возникает потребность в интраоперационной регистрации иных, отличных от рутинно измеряемых в настоящее время параметров. Так, для работы электрокардиостимулятора (ЭКС) с функцией автоматического измерения порога стимуляции необходима регистрация показателей: ER-сигнала миокарда (искусственного желудочкового комплекса) и поляризации электрода, возможности определения которых нет в выпускаемых в России интраоперационных измерительных системах [3]. В представленном сообщении описано разработанное авторами устройство для интраоперационного определения ER-сигнала миокарда и поляризации электрода до имплантации кардиостимулятора, а также показан алгоритм определения возможности использования различных моделей ЭКС с функцией автоматического определения порогов стимуляции.

Цель исследования: оптимизация интраоперационного выбора модели ЭКС по критерию наличия функции автоматического измерения порога стимуляции.

Материал и методы

В исследование вошли результаты интраоперационного тестирования систем электрокардиостимуляции за период с 2002 по 2016 год, выполненного в условиях отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца. Всего было включено 200 больных. Среди обследованных пациентов: 104 (52%) мужчин и 96 (48%) женщин. Средний возраст больных составил 66,8±2,1 года (максимальный возраст – 86 лет, минимальный – 22 года). В исследование включались больные с различными нарушениями ритма и проводимости сердца (таблица 1).

Система интраоперационного измерения поляризации и ER-сигнала.

Система интраоперационного измерения поляризации и ER-сигнала состоит из деимплантированного кардиостимулятора с функцией автоматического измерения порога стимуляции и специального переходника (патент на изобретение № 2405590 от 10 декабря 2010 года).

Подробно переходник к деимплантированному кардиостимулятору изображен на рис. 1.

Для выполнения измерений необходимы:

- программатор с соответствующим программным обеспечением;
- деимплантированный кардиостимулятор, совместимый с используемым программатором и его программным обеспечением;
- стерильные провода в количестве трех штук (вместо двух используемых при обычной имплантации);
- переходник для деимплантированного кардиостимулятора.

Использование устройства: проксимальный отдел основной части переходника вставляется в деимплантируемый кардиостимулятор. Дистальная часть основного устройства зажимами типа «крокодил» присоединяется через стерильные провода к эндокардиальному электроду: внутренний провод к дистальному полюсу, а наружный – к проксимальному. В операционную рану устанавливается пинцет, к нему через стерильный провод присоединяется дополнительная часть устройства, которая одним концом фиксируется на корпусе деимплантированного стимулятора, другим подсоединяется к стерильному

проводу, идущему к пинцету. Далее устанавливается телеметрическая связь между деимплантированным стимулятором и стандартным программатором для используемого ЭКС и выполняются тесты измерения параметров миокарда. Данные параметры появляются на экране программатора и могут быть при необходимости распечатаны на принтере (рис. 2).

Основная часть переходника (биполярный канал) в данной конфигурации обеспечивает восприятия ER-сигнала и R-волны, а дополнительная часть (монополярный канал) обеспечивает стимуляцию во время тестирования электрода. В качестве деимплантированного ЭКС был использован кардиостимулятор с функцией автоматического измерения порогов стимуляции «Autocapture» – Affinity SR (St. Jude Medical). При помощи стандартного программатора 3510 для этой модели ЭКС мы измеряли параметры, возможность регистрации которых отсутствует в серийно выпускаемых анализаторах.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакета статистических программ Statistica v.7. Полученные данные оценивали методом непараметрической статистики с использованием критерия МаннаУитни и оценкой достоверности различий. Разницу считали достоверной при $p<0,05$.

Результаты исследования

Во время исследования в клинике были доступны два типа ЭКС с функциями по типу Autocapture и Automatic capture. У этих алгоритмов есть некоторые различия в требованиях, предъявляемых к имплантированным электродам. Autocapture – поляризация элетрода не более 4 мВ, амплитуда ER-сигнала больше 2.8 мВ. Automatic capture – ER-сигнал миокарда должен превышать 2 мВ, импеданс в пределах от 100 до 2500 Ом, амплитуда R-волны более 5 мВ, острый порог стимуляции должен быть менее 1,5 Вольт. Факт отсутствия требований Automatic capture к значению поляризации электрода, а Autocapture – к величине R-волны создавал возможность выбора модели в зависимости от получаемых данных.

Полученные данные измерений ER-сигнала, сигнала поляризации, R-волны, порога стимуляции, монополярного импеданса электрода представлены в таблицах 2, 3, 4, 5, 6 соответственно.

ER-сигнал у всех исследуемых моделей электродов был достаточен для активации обеих имеющихся в наличии функций.

В ходе анализа полученных результатов было показано, что исследуемые электроды могут быть использованы с функцией Autocapture, кроме электродов Selox ST 60, где

ТАБЛИЦА 1.
Распределение больных по нарушениям ритма и проводимости сердца

Диагноз	Количество больных
Различные формы фибрилляции предсердий с нарушениями АВ проведения	136 (68%)
Синдром слабости синусового узла	34 (17%)
Атриовентрикулярные блокады II-III степени	16 (8%)
СССУ с пароксизмальной ФП, СССУ с АВ-блокадой 1-й ст.	14 (7%)

ТАБЛИЦА 2.
Интраоперационные значения ER-сигнала

Модель электрода	Кол-во наблюдений	Среднее значение	25-й перцентиль	75-й перцентиль
Stelid II BTF26D	11	17,05 мВ	13,61 мВ	21,45 мВ
Fineline II Sterox	51	15,64 мВ	8,11 мВ	20,60 мВ
1450	49	14,76 мВ	10,82 мВ	17,35 мВ
Capsure SP Novus 5092	37	17,41 мВ	9,46 мВ	24,58 мВ
Selox ST 60	17	17,92 мВ	13,42 мВ	22,94 мВ
ЭЛБИ 211 -321	35	13,98 мВ	9,65 мВ	16,45 мВ

ТАБЛИЦА 3.
Интраоперационные значения сигнала поляризации электродов

Модель электрода	Кол-во наблюдений	Среднее значение	25-й перцентиль	75-й перцентиль
Stelid II BTF26D	11	1,02 мВ	0,39 мВ	1,66 мВ
Fineline II Sterox	51	0,94 мВ	0,39 мВ	1,27 мВ
1450	49	0,36 мВ	0,32 мВ	0,39 мВ
Capsure SP Novus 5092	37	1,0 мВ	0,39мВ	1,7 мВ
Selox ST 60	17	6,05 мВ	4,11 мВ	6,26 мВ
ЭЛБИ 211 -321	35	0,76 мВ	0,39мВ	0,78 мВ

ТАБЛИЦА 4.
Интраоперационные значения R-волны

Модель электрода	Кол-во наблюдений	Среднее значение	25-й перцентиль	75-й перцентиль
Stelid II BTF26D	11	8,59 мВ	4,65мВ	14 мВ
Fineline II Sterox	51	13,36 мВ	8,6 мВ	15,5 мВ
1450	49	13,78 мВ	12 мВ	16,61 мВ
Selox ST 60	17	11,41 мВ	8 мВ	15,25 мВ
Capsure SP Novus 5092	37	10,7 мВ	8 мВ	12 мВ
ЭЛБИ 211 -321	35	8,11 мВ	5,95мВ	12,45мВ

ТАБЛИЦА 5.
Интраоперационные значения порога стимуляции (монополярный режим при длительности импульса 0,4 мс)

Модель электрода	Кол-во наблюдений	Среднее значение	25-й перцентиль	75-й перцентиль
Stelid II BTF26D	11	0,56 В	0,4 В	0,65 В
Fineline II Sterox	51	0,44 В	0,3 В	0,5 В
1450	49	0,56 В	0,4 В	0,65 В
Selox ST 60	17	0,5 В	0,4 В	0,6 В
Capsure SP Novus 5092	37	0,55 В	0,425 В	0,6 В
ЭЛБИ 211 -321	35	0,39 В	0,31В	0,74В

ТАБЛИЦА 6.
Интраоперационные значения монополярного импеданса электродов

Модель электрода	Кол-во наблюдений	Среднее значение	25-й перцентиль	75-й перцентиль
Stelid II BTF26D	11	635 ом	540 ом	719 ом
Fineline II Sterox	51	526 ом	446 ом	600 ом
1450	49	729 ом	632 ом	831 ом
Selox ST 60	17	1242 ом	1015 ом	1440 ом
Capsure SP Novus 5092	37	508 ом	500 ом	540 ом
ЭЛБИ 211 -321	35	583 ом	425 ом	694 ом

возможность активации функции составляла лишь 18% случаев. Таким образом, результаты измеренной поляризации электродов Selox ST 60 дали возможность отнести эту модель к высокополяризационным электродам.

На основании полученных данных было установлено, что исследуемые электроды могут быть использованы с функцией Automatic capture, за исключением электродов Stelid II BTF26D, где в двух случаях (18%) значение R-волны было ниже 5 мВ (и составило 3,5 мВ), которые необходимы для корректной работы с алгоритмом Automatic capture.

Все исследуемые электроды имели достаточный порог стимуляции для работы обоих алгоритмов энергосбережения.

Импеданс всех исследованных электродов также не ограничивал возможность использования алгоритмов энергосбережения, используемых нами ЭКС.

Проведенные нами интраоперационные измерения электродов Fineline II, 1450T и Capsure SP novas5592, ЭЛБИ 211-321 позволили определить, что эти модели электродов могут быть использованы с функциями автоматического измерения порога стимуляции. Однако электроды Stelid II BTF 26D могли быть использованы в 82% случаев с функцией Automatic-Capture в силу недостаточной амплитуды R-волны. Измерения показали, что электроды Selox ST 60 являются высокополяризационными. Несмотря на хорошие значения ER-сигнала, это не позволяло использовать большую часть из них (82%) с функцией Autocapture. С целью оптимизации интраоперационного выбора модели ЭКС по критерию наличия и типа функции автоматического измерения порога стимуляции нами разработан алгоритм. Он выработан на основе требований, предъявляемых к имплантированным электродам, литературных данных о работе алгоритмов, собственного опыта наблюдения за пациентами с имплантированными ЭКС с функциями энергосбережения. Алгоритм выбора модели ЭКС представлен на рис. 3.

Используя данный алгоритм, мы смогли подобрать оптимальный ЭКС для каждого пациента. В тех случаях, когда у электродов Stelid II BTF 26D была недостаточная амплитуда R-волны, использовалась функция Autocapture. А в случае выявления высокой поляризации электродов Selox ST 60 имплантировались ЭКС с функцией Automatic capture, что позволяло избежать невозможности активации данных функций.

Обсуждение

В 1973 г. T.A. Preston предложил кардиостимулятор, меняющий амплитуду стимула в зависимости от порога стимуляции. Если стимул оказывался неэффективным, кардиостимулятор должен был наносить дополнительный стимул с большой амплитудой [4]. Из-за технических проблем эта идея была внедрена в практику только через 20 лет. В 1993 г. был имплантирован первый кардиостимулятор с функцией автоматического определения порога стимуляции (Autocapture) – Microny SR+, разработанный фирмой Pacesetter [5]. Аналоги данной функции в настоящее время имеются практически у всех стимуляторов ведущих производителей [6]. Указанные функции обладают двумя преимуществами. Первое – при отслеживании порога стимуляции у пациентов повышается безопасность за счет

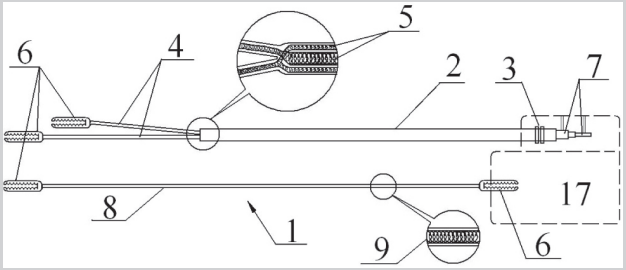


РИС. 1.
Схема переходника к деимплантированному кардиостимулятору. *Основная часть переходника имеет проксимальный отдел в виде изолированного корпуса **(2)** с уплотнительными кольцами **(3)**. Дистальная часть **(4)** служит для подсоединения к биполярному электроду в полости корпуса **(2)**. Два спиральных токопроводящих провода **(5)**, соединенных с контактами **(6)** зажимов типа «крокодил» и коаксиальным контактным штырём **(7)** для соединения с коннекторной частью ЭКС. Дополнительная часть **(1)** выполнена в виде гибкой изоляционной трубки **(8)**, в которой расположен дополнительный изолированный провод **(9)**. Провод **(9)** соединён с обоих концов с контактами **(6)**.*

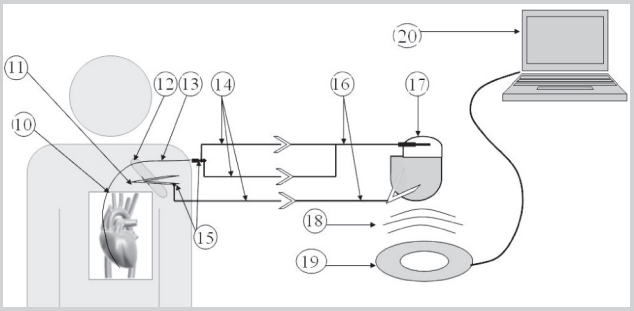


РИС. 2.
Схема интраоперационного подключения системы.
***10** – сердце, **11** – пинцет, **12** – операционная рана, **13** – электрод,*
***14** – стерильные провода, **15** – зажимы типа «крокодил»,*
***16** – переходник к деимплантированному кардиостимулятору,*
***17** – деимплантированный кардиостимулятор,*
***18** – телеметрическая связь, **19** – головка программатора,*
***20** – программатор.*

РИС. 3.
Алгоритм выбора оптимальной модели ЭКС по критерию наличия и вида функций автоматического измерения порога стимуляции (функция А** – Autocapture, **функция В** – Automatic capture**).

возможности подстройки амплитуды стимулирующего импульса при изменении порога стимуляции. Второе – стало возможным уменьшение амплитуды стимуляции, что исключило необходимость создания многократного запаса энергии стимулирующего импульса и привело к увеличению сроков службы имплантированного устройства [7]. Однако практическое использование устройств с активной функцией в клинической практике не бывает стопроцентным в силу разных причин [8]. По данным литературы и нашему опыту, известно, что одна из причин отключения функции – неудовлетворительные значения сигналов поляризации и ER-сигнала [9]. Для некоторых моделей электродов, например, SX60BP, невозможность включения функции достигает 89% [10]. Важно отметить, что даже при наличии литературных данных о количестве возможных включений функции у данной модели оперирующий хирург до имплантации стимулятора не может определить, будет ли функционировать автоматическое измерение порогов стимуляции у данного конкретного пациента. Это связано с невозможностью определения серийно выпускаемыми измерительными системами ER-сигнала миокарда и поляризации электрода. Предложенной системой врач может интраоперационно оценить возможность активации функций автоматического измерения порога стимуляции у каждого пациента и оптимизировать подбор ЭКС.

Заключение

Созданная система позволяет интраоперационно измерять ER-сигнал миокарда и поляризацию электрода. Эти данные позволяют выбрать оптимальный алгоритм функции автоматического измерения порога стимуляции, что способствует увеличению числа их успешных активаций, повышая безопасность пациента и продлевая сроки службы имплантированных систем кардиостимуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arribas F., Auricchio A., Boriani G., Statistics on the use of cardiac electronic devices and electrophysiological procedures in 55 ESC countries: 2013 report from the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace. 2014. Vol. 16 (4). P. 533-540.

2. Kuck K.-H., Hindricks G., Padeletti L., Raatikainen P., Arnar D.O. The EHRA White Book 2016 (EHRA) URL: http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EHRA/Publications/Documents/EHRA_White_book_2015 (дата обращения: 7.12.2016).

3. Guerola M. Evoced R wave and lead polarization. New pacing parameters. Arhives des maladies du coeur et des vaisseaux. 1998. T. 91. № 3. Vol. 18. P. 23-47.

4. Preston T.A., Bowers D.L. Report of a continuous threshold tracking system. In Cardiac Pacing. Thalen. HJTh (ed). Van Gorcum, Assen. 1973. P. 295-299.

5. St. Jude Medical Company. Microny Clinical Report. Executive summary. Pacesetter AB A-S-171 95 SOLNA. Sweden. Ordering. № 63 59 835 E502E. P. 1.

6. Udo E.O., van Hemel N.M., Zuithoff N.P.A., Dijk W.A., Hooijschuur C.A.M., Doevendans P.A., Moons K.G.M. Pacemaker follow-up: are the latest guidelines in line with modern pacemaker practice? Europace. 2013. Vol. 15. P. 243-251.

7. Boriani G., Rusconi L., Biffi M., Pavia L., Sassara M., Malfitano D. et al. Role of ventricular autocapture function in increasing longevity of DDDR pacemakers: a prospective study. Europace. 2006. Vol. 8. P. 216-220.

8. Pegora D., Morandi F., Liccardo M., Pepi P., Orazi S. et al. Performance of a Ventricular Automatic-capture Algorithm in Wide Clinical Setting. PACE. 2008. Dec. Vol. 31. P. 1546-1553.

9. Benezet-Mazuecos J., Antonio Iglesias J., Manuel Rubio J., Cortes M., de la Cruz E. et al. Limitations of the AutoCapture™ Pacing System in patients with cardiac stimulation devices. First published online. 2014. Vol. 16 (10). P. 1469-1475. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/europace/euu080.

10. Ribeiro A.L., Rincon L.G., Oliveira B.G., Vinha C.R., Melatto D., Torres A.A. et al. Automatic adjustment of pacing output in the clinical setting. Am Heart J. 2004. Vol. 147. P. 127-131.

РАЗДЕЛ II. АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

УДК: 616.24-089-78
Код специальности ВАК: 14.01.20

ЗАЩИТА ЛЕГКИХ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

В.В. Бобер[1], С.Е. Домнин[2], В.В. Пичугин[1],
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ГБУЗ НО «Специализированная клиническая кардиохирургическая больница», г. Н. Новгород

Пичугин Владимир Викторович *– e-mail: pichugin.vldmr@rambler.ru*

Дата поступления
24.04.2016

На протяжении последних 50 лет основные исследования были сосредоточены на улучшении результатов защиты миокарда и методы защиты легких при операциях с искусственным кровообращением (ИК) в значительной степени игнорировались. Хотя серьезное легочное повреждение после искусственного кровообращения развивается достаточно редко, оно остается одной из значимых причин в развитии осложнений и летальности после операции и оказывает существенное влияние на расходы системы здравоохранения. Этиология легочной дисфункции после операций на сердце является многофакторной. Комбинированные ишемически-реперфузионные повреждения во время ИК, развитие системной воспалительной реакции с образованием воспалительных медиаторов или активированных воспалительных клеток, которые аккумулируются в легких, – все это является важнейшими факторами в развитии легочной дисфункции, что доказано проведенными экспериментальными и клиническими исследованиями. Некоторые обнадеживающие результаты были получены при модификации контура для перфузии, поддержании легочной вентиляции и проведении легочной перфузии во время ИК. Все данные мероприятия потенциально могут минимизировать послеоперационное легочное повреждение. Однако нам все еще необходимы дополнительные данные об основном механизме перфузионного повреждения легкого, чтобы усовершенствовать меры профилактики у пациентов, оперируемых на сердце.

Ключевые слова: защита легких, искусственное кровообращение, вентиляция легких, перфузия легочной артерии.

Over the last 50 years the main researches were concentrated on improvement of results of myocardial protection and methods of lungs protection at operations with cardiopulmonary bypass (CPB) were substantially ignored. Although severe lung injury after CPB is uncommon, it remains a significant cause of morbidity and mortality with a major impact on health care expenditures. The etiology of pulmonary dysfunction after cardiac surgery is multifactorial; however, combined ischemia and reperfusion during CPB and inflammatory mediators or activated inflammatory cells reperfused to the lung after CPB are major factors to induce pulmonary dysfunction, as supported by the ample experimental and clinical evidence. Despite advances in studies of acute lung injury, many molecular mechanisms remain unclear, and no pharmacologic agents targeting identified molecular pathways have been clinically effective. Some encouraging results have shown that maintaining lung ventilation and pulmonary artery perfusion and modification of the CPB circuit during CPB potentially can minimize postoperative lung injury. However, we still need further elucidation of the underlying mechanism of CPB-induced lung injury to refine therapeutic strategies for patients who receive cardiac surgery.

Key words: lungs protection, cardiopulmonary bypass, ventilation of the lungs, pulmonary artery perfusion.

В хирургии сердца искусственное кровообращение (ИК) применяется для большинства операций, и послеоперационная легочная дисфункция представляет значительную проблему. Она проявляется от нарушений в газовом обмене и сниженных показателей механики легких до увеличенного сосудистого сопротивления, интерстициального отека легких, приводящих к снижению легочного комплаенса [1]. Тяжесть легочной дисфункции варьирует в широких пределах между бессимптомным острым легочным повреждением низкой градации (ALI), которое встречается у большинства оперированных пациентов, до более редкого, но серьезного состояния – острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) [1, 2]. Респираторный дистресс-синдром встречается примерно в 2% случаев после операций с искусственным кровообращением [3, 4, 5]. Уровень летальности, ассоциированный с данным синдромом, составляет более 50% [4, 5], не включая различные осложнения, которые приводят к замедленному выздоровлению и продляют сроки госпитализации [3]. «Постперфузионное легкое» характеризуется увеличенным внутрилегочным шунтированием, ателектазами, увеличенным альвеолярно-артериальным кислородным градиентом, увеличением

содержания внесосудистой жидкости в легких и сниженным комплаенсом [6, 7, 8, 9].

Известно, что легочная ткань снабжается кровью из двух артериальных сетей: основной кровоток (90–95%) осуществляется легочной артерией, приносящей неоксигенированную кровь из правых отделов сердца (но которая становится оксигенированной в результате вентиляции через альвеолы), и системы бронхиальных артерий, приносящей оксигенированную кровь из левых отделов сердца; обе системы имеют анастомозы между собой [1, 2]. Поэтому механизм оксигенации в легочной ткани в огромной степени зависит от альвеолярной вентиляции [10]. Бронхиальная циркуляция ответственна за приблизительно 1% перфузии легких и ее основной функцией является питание легочных структур [11, 12, 13]. Анастомозы между сосудами легочной артерии и бронхиальными артериями в особенности важны при недостаточности циркуляции в системе легочной артерии. В этих условиях бронхиальные сосуды могут дилатироваться и обеспечивать кровоснабжение пораженных областей [14, 15, 16, 17, 18].

Этиология легочной дисфункции после операций на сердце является многофакторной и развивается в результате комбинированного воздействия ряда факторов. Однако главными причинами развития «постперфузионного легкого» являются сниженный или отсутствующий кровоток через легкие во время ИК и вскрытие плевральных полостей во время операции [14, 19]. В связи с этим развиваются ишемические и реперфузионные повреждения легочной ткани. Помимо ишемических и реперфузионных повреждений, другой важной причиной является развитие системного воспалительного ответа в результате контакта крови с искусственным материалом экстракорпорального контура [14].

Во время искусственного кровообращения легочная циркуляция и альвеолярная вентиляция прекращаются и легкие в большинстве случаев спадаются. Лабораторные исследования продемонстрировали, что спадение легкого вызывает, по сути, повреждение, которое может быть предотвращено добавлением ингибиторов фосфодиэстеразы в перфузат [20]. Бронхиальный кровоток обеспечивает не более 5% от нормального кровоснабжения, в связи с этим легкие, спавшиеся во время ИК, будут подвержены воздействию ишемии или гипоксии. Однако более важным является то обстоятельство, что искусственное кровообращение индуцирует развитие системного воспалительного ответа, который может оказать серьезное влияние на легочную функцию [1, 2]. Перфузия запускает каскад провоспалительных медиаторов (таких как цитокины, комплемент, активация нейтрофилов, совместно с возрастанием активности эластазы, дериватов арахидоновой кислоты, факторов, активирующих тромбоциты, и избытком оксида азота [NO] и эндотелина 1), которые способствуют повреждению легкого и развитию послеоперационной легочной дисфункции [1, 2, 21, 22].

Инициация ПОЛ, вызванная всеми данными медиаторами, оказывает влияние на легочную ткань во время реоксигенации или реперфузии [22, 23], что приводит к нарастанию апоптоза или некроза ткани легких. В результате этой многофакторной этиологии повреждения легкого во время операции на сердце попытки выделить единственный механизм являются, вероятно, нецелесообразными. Широко используемый термин «ишемически-реперфузионные повреждения» неизбежно включал бы эффекты от других механизмов (таких как механическая вентиляция, гипероксия, спадение (дефляция) легкого и воспаление). Схема патогенеза индуцированного повреждения легких при операциях с ИК представлена на рисунке.

Медикаментозные и инструментальные методы предупреждения легочного повреждения. Обычно применяемые фармакологические агенты для предупреждения легочной дисфункции - кортикостероиды и апротинин. Было показано, что назначение кортикостероидов перед искусственным кровообращением снижало выброс провоспалительных медиаторов, таких как IL-6, IL-8 и TNF-α [24], хотя мало влияло на активацию комплемента [25].

В экспериментах на свиньях было показано, что постперфузионная легочная функция, определяемая по альвеолярно-артериальному кислородному градиенту, легочному сосудистому сопротивлению и аккумуляции внеклеточной жидкости, была лучше сохранена в случаях подготовки метилпреднизолоном [26]. Однако, в рандомизированном клиническом исследовании пациенты, получавшие метилпреднизолон во время стернотомии или перед началом ИК, имели одинаковый или более высокий альвеолярно-артериальный кислородный градиент, показатели легочной шунтирующей функции и более длительное время интубации по сравнению с контрольной группой [28, 29]. Кроме того, терапия метилпреднизолоном была неспособна предотвратить снижение послеоперационной эластичности легких [28, 29].

Известно, что апротинин уменьшает легочное повреждение, увеличивая способность нейтрофила к деформации и ингибируя активность молекул адгезии в нейтрофилах [30]. Повышение уровня IL-8 в бронхо-альвеолярной жидкости и легочная нейтрофильная секвестрация после ИК были ингибированы после назначения апротинина [31]. Включение апротина в прайм контура ИК может приводить к уменьшению числа послеоперационных осложнений и укорочению пребывания в ОРИТ [24].

Лейкоцитарное обеднение (фильтрация) во время ИК может ограничивать послеоперационный воспалительный ответ, так как уменьшает продукцию IL-8, хотя его благоприятные эффекты на постперфузионную легочную функции были непостоянны [32]. В некоторых исследованиях лейкоцитарное обеднение во время ИК незначимо улучшало послеоперационные уровни Pao2 и легочную гемодинамику [32, 33]. В других работах лучшее сохранение функции легкого и меньшее образование свободных радикалов были связаны с лейкоцитарной фильтрацией во время ИК [34, 35, 36, 37, 38].

Модификация контура для перфузии. Применение покрытых гепарином контуров ИК связано с уменьшенной активацией лейкоцитов и выбросом цитокинов, приводящих к менее выраженной воспалительной реакции после перфузии [39, 40, 41]. По сравнению с обычными контурами, контуры с гепариновым покрытием могут улучшить легочный комплаенс, легочное сосудистое сопротивление и уменьшить внутрилегочное шунтирование [42, 43]. Однако, такие преимущества не были клинически значимыми [44]. Сокращение площади поверхности контура и

использование биологически совместимых с измененной поверхностью контуров могли бы быть полезными и эффективными для уменьшения системного воспалительного ответа на ИК и улучшения результатов.

Продленная гемофильтрация. Высокообъемная продленная гемофильтрация, удаляя потенциально деструктивные и воспалительные субстанции из циркуляции во время искусственного кровообращения, может значительно снизить системный отек и легочную гипертензию, тем самым улучшить функцию легких [45]. Комбинированное использование сбалансированной и модифицированной ультрафильтрации может эффективно сконцентрировать кровь, изменить увеличение некоторых вредных воспалительных медиаторов, предупредить развитие отека легких и воспалительного повреждения легких и смягчить ухудшение легочной функции.

Проведение легочной вентиляции и легочной перфузии во время искусственного кровообращения. Гиповентиляция во время ИК вызывает развитие микроателектазов, гидростатического отека легких, снижение легочного комплаенса и ассоциируется с более высокой частотой инфекционных осложнений [8]. Некоторыми исследователями [8, 46, 47] была выдвинута гипотеза, согласно которой механическая вентиляция во время искусственного кровообращения может ограничить послеоперационное повреждение легкого и предотвратить указанные осложнения. Кроме этого, легкие полностью зависят от доставки кислорода по бронхиальным артериям в период остановки сердца. Ателектазы играют более важную роль в послеоперационном легочном газообмене и вызывают вентиляционные нарушения [48]. Эти данные могут также объяснить положительный эффект на послеоперационную легочную функцию постоянного давления в дыхательных путях или вентиляции во время операции [49, 50].

До настоящего времени доказательства выгоды поддержания одной только вентиляции во время искусственного кровообращения неубедительны, в большинстве исследований не было выявлено существенного улучшения функции легких. Так было показано, что непрерывная вентиляция во время перфузии не обеспечивала существенного улучшения в легочном сосудистом сопротивлении, сердечном индексе или напряжении кислорода в экспериментах на модели свиньи [51]. Точно также не было значимых различий в легочной эпителиальной проницаемости между вентилируемыми и невентилируемыми во время ИК пациентами [52].

Однако поддержание вентиляции совместно с перфузией легочной артерии во время искусственного кровообращения может быть выгодным. Friedman et al. [46] на модели овец сравнили полный байпас (без вентиляции и перфузии легочной артерии) с частичным байпасом (с вентиляцией и перфузией легочной артерии). Они предположили, что вентиляция легких в сочетании с перфузией легочной артерии во время искусственного кровообращения может оказывать положительную роль в сохранении легочной функции, ограничивая тромбоцитарную и нейтрофильную секвестрацию и уменьшая образование тромбоксана B2 (TXB2) после ИК [46]. Механическая вентиляция с большим дыхательным объемом вызвала острое повреждение легкого. Было предложено, что во время ИК с механической вентиляцией легких должен быть определен оптимальный дыхательный объем, который предотвращал вызванное вентилятором повреждение легкого (VILI).

Исследования C.H. Chiang et al. [53] VILI патологии и повышенной регуляции цитокина поддерживают предыдущее исследование, которое показало механизм для VILI, в котором инициирующий фактор, который может быть механическим, вызывает не только физическую травму (баротравма или объемная травма), но также и биотравму (освобождение цитокина и множество других клеточных ответов), приводя к повреждению легкого. Если данное утверждение верно, это могло бы привести к изменению парадигмы, в котором методы предупреждения вентилятор-индуцированного легочного повреждения базируются не только на управлении давлением или объемом в легком, но также и на предупреждении развития биотравмы.

С первых лет выполнения операций на открытом сердце было признано, что искусственное кровообращение вызывает ишемические и реперфузионные повреждения легочной ткани. Однако если вопросы предупреждения тканевого ишемического повреждения во время ИК достаточно разработаны, то легкие остаются одним из наименее защищенных органов. Остается вопрос: могло бы поддержание легочной артериальной перфузии во время ИК уменьшить ухудшение легочной функции? В моделях на животных искусственное кровообращение без легочной перфузии

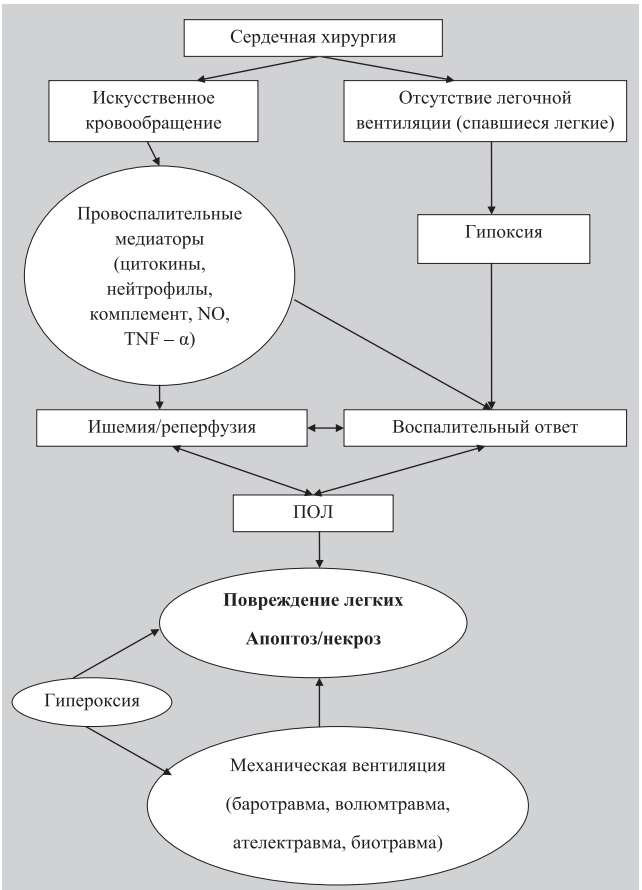


РИС.
Схема патогенеза индуцированного повреждения легких при операциях с ИК (цит. по D.J. Chambers et al., 2010 [27]).

приводило к значительно более высокому легочному сосудистому сопротивлению и альвеолярно-артериальному кислородному градиенту с более низким легочным комплаенсом [54].

Liu Y. et al. [30] показали, что применение гипотермического противовоспалительного раствора для легочной перфузии может помочь предупредить развитие легочного повреждения, что было доказано результатами легочной гистологии и функциональными исследованиями после ИК, так же, как и более низким плазменным уровнем малонового диальдегида. Richter J.A. et al. [55] сообщили о сниженном выбросе цитокинов (IL-6, IL-8) и лучше сохраненной функции легких (меньшее внутрилегочное шунтирование, улучшенный альвеолярно-артериальный градиент, респираторные индексы и более ранняя экстубация) у пациентов, оперированных по методике билатеральной экстракорпоральной циркуляции (Drew–Anderson метод).

У младенцев, оперированных с ИК, легочная функция была лучше сохранена (более высокий индекс оксигенации и более короткое время интубации) в группе больных, где проводилась перфузия легочной артерии [56]. В экспериментах на собаках было продемонстрировано, что бивентрикулярное ИК (с поддержанием перфузии легочной артерии) помогало сохранить легочную функцию (сниженное легочное периферическое сосудистое сопротивление, сниженный объем внесосудистой воды в легких, лучший комплаенс легких) по сравнению с группой, где проводилось традиционное ИК [51].

Gabriel E.A. et al. [57] показали, что легочная перфузия во время ИК может улучшать легочную гемодинамику, оптимизировать обмен газов и поддерживать целостность клеток. Rahman A. et al. [58] сообщили, что уровень малонового диальдегида в ткани легких после пережатия легочной артерии менее возрастал у пациентов, получавших апротинин, чем в контрольной группе. Данные результаты убедительно показали, что пережатие легочной артерии вызывает ишемические и реперфузионные повреждения в легких. Schlensak C. et al. [17] в экспериментальном исследовании продемонстрировали, что кровоток по бронхиальным артериям значительно снижается, несмотря на адекватное перфузионное давление во время ИК, и развивается ишемия легких, приводящая к ультраструктурным изменениям. Эти серьезные ультраструктурные изменения выдвигают на первый план важность легочного артериального кровообращения. Постоянная перфузия легочной артерии с оксигенированной кровью во время ИК способна уменьшить легочное повреждение.

На протяжении последних 50 лет основные исследования были сосредоточены на улучшении результатов защиты миокарда и методы защиты легких при операциях с искусственным кровообращением в значительной степени игнорировались [59]. Необходимо отметить, что хотя серьезное легочное повреждение после искусственного кровообращения развивается достаточно редко, оно остается одной из значимых причин в развитии осложнений и летальности после операции и оказывает существенное влияние на расходы системы здравоохранения. Этиология легочной дисфункции после операций на сердце является многофакторной. Комбинированные ишемически-реперфузионные повреждения во время ИК, развитие системной воспалительной реакции с образованием воспалительных медиаторов или активированных воспалительных клеток, которые аккумулируются в легких, – все это является важнейшими факторами в развитии легочной дисфункции, что доказано проведенными экспериментальными и клиническими исследованиями. Некоторые обнадеживающие результаты были получены при модификации контура для перфузии, поддержании легочной вентиляции и проведении легочной перфузии во время ИК. Все данные мероприятия потенциально могут минимизировать послеоперационное легочное повреждение. Однако нам все еще необходимы дополнительные данные об основном механизме перфузионного повреждения легкого, чтобы усовершенствовать меры профилактики у пациентов, оперируемых на сердце.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ng C.S., Wan S., Yim A.P., Arifi A.A. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. Chest. 2002. Vol. 121. P. 1269-1277.

2. Carvalho E.M., Gabriel E.A., Salerno T.A. Pulmonary protection during cardiac surgery: systematic literature review. Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann. 2008. Vol. 16 (6). P. 503-507.

3. Asimakopoulos G., Smith P.L., Ratnatunga C.P. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. 1999. Vol. 68. P. 1107-1115.

4. Fowler A.A., Hamman R.F., Good J.T. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. Ann. Intern. Med. 1983. Vol. 98. P. 593-597.

5. Messent M., Sullivan K., Keogh B.F. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction. Anaesthesia. 1992. Vol. 47. P. 267-268.

6. Berry C.B., Butler P.J., Myles P.S. Lung management during cardiopulmonary bypass: is continuous positive airway pressure beneficial? Br. J. Anaesth. 1993. Vol. 71. P. 864-868.

7. Boldt J., King D., Scheld H.H., Hempelmann G. Lung management during cardiopulmonary bypass: influence on extravascular lung water. J. Cardiothorac. Anesth. 1990. Vol. 4. P. 73-79.

8. Magnusson L., Zemgulis V., Tehling A., Wernlund J., Tyden H., Thelin S., Hedenstierna G. Use of a vital capacity maneuver to prevent atelectasis after cardiopulmonary bypass. Anesthesiology. 1998. Vol. 88 (1). P. 134-142.

9. Tenling A., Hachenberg T., Tyden H., Wegenius G., Hedenstierna G. Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. Anesthesiology. 1998. Vol. 89. P. 371-378.

10. Ng C.S., Wan S., Arifi A.A., Yim A.P. Inflammatory response to pulmonary ischemia-reperfusion injury. Surg Today. 2006. Vol. 36 (3). P. 205-214.

11. Deffebach M.E., Charan N.B., Lakshminarayan S., Butler J. The bronchial circulation. Small, but a vital attribute of the lung. Am. Re.v Respir. Dis. 1987. Vol. 135. P. 463-481.

12. Jamieson S.W. Historical perspective: surgery for chronic thromboembolic disease. Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2006. Vol. 18. P. 218-222.

13. Mandel J., Taichman D. Pulmonary vascular disease. Philadelphia. Saunders: 2006. 831 p.

14. Ege T., Huseyin G., Yalcin O., Us M.H., Arar C., Duran E. Importance of pulmonary artery perfusion in cardiac surgery. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2004. Vol. 18. P. 166-174.

15. Chai P.J., Williamson J.A., Lodge A.J., Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. 1999. Vol. 67. P. 731-735.

16. Guyton A.C., Hall J.E. Pulmonary circulation; pulmonary edema; pleural fluid. In: Guyton AC, Hall JE, eds. Textbook of medical physiology. 9th ed. Philadelphia: Saunders. 1996. P. 491-499.

17. Schlensak C., Doenst T., Preusser S., Wunderlich M., Kleinschmidt M., Beyersdorf F. Bronchial artery perfusion during cardiopulmonary bypass does not prevent ischemia of the lung in piglets: assessment of bronchial artery blood flow with fluorescent microspheres. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2001. Vol. 19 (3). P. 326-331; discussion 331-332.

18. Wagner P.D. Ventilation, pulmonary blood flow and ventilation perfusion relationships //In: Fishman A.P., ed. Fishiman's pulmonary disease and disorders. 3rd ed. New-York: McGraw-Hill, 1998. P. 177-192.

19. Ghia J., Andersen N.B. Pulmonary function and cardiopulmonary bypass. JAMA. 1970. Vol. 212. P. 593-597.

20. Balogun E., Featherstone R.L., Chambers D.J. Lung injury during cardiopulmonary bypass: characteristics of deflation induced injury and attenuation with theophylline. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2006. Vol. 5(suppl 2). P. 198-199.

21. De Perrot M., Liu M., Waddell T.K., Keshavjee S. Ischemia reperfusion-induced lung injury. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Vol. 167 (4). P. 490-511.

22. Ng C.S., Wan S., Yim A.P. Pulmonary ischaemia-reperfusion injury: role of apoptosis. Eur. Respir. J. 2005. Vol. 25 (2). P. 356-363.

23. Ng C.S., Wan S., Arifi A.A., Yim A.P. Inflammatory response to pulmonary ischemia-reperfusion injury. Surg Today. 2006. Vol. 36 (3). P. 205-214.

24. Wan S., LeClerc J.L., Vincent J.L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies [review]. Chest. 1997. Vol. 112. P. 676-692.

25. Boscoe M.J., Yewdall V.M., Thompson M.A. Complement activation during cardiopulmonary bypass: quantitative study of effects of methylprednisolone and pulsatile flow. BMJ. 1983. Vol. 287. P. 1747-1750.

26. Lodge A.J., Chai P.J., Daggett C.W. Methylprednisolone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in neonatal piglets: timing of dose is important. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1999. Vol. 117. P. 515-522.

27. Chambers D.J., Fallouh H.B., Kassem N.A. Ischemic Preconditioning and Lung Preservation//In book Principles of Pulmonary Protection in Heart Surgery. Springer-Verlag London Limited. 2010. P. 223-234.

28. Chaney M.A., Nikolov M.P., Blakeman B. Pulmonary effects of methyl-prednisolone in patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. Anesth. Analg. 1998. Vol. 87. P. 27-33.

29. Chaney M.A., Durazo-Arvizu R.A., Nikolov M.P. Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001. Vol. 121. P. 561-569.

30. Liu Y., Wang Q., Zhu X. Pulmonary artery perfusion with protective solution reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. 2000. Vol. 69. P. 1402-1407.

31. Hill G.E., Pohorecki R., Alonso A. Aprotinin reduces interleukin-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass. Anesth. Analg. 1996. Vol. 83. P. 696-700.

32. Gu Y.J., de Vries A.J., Vos P., Boonstra P.W., van Oeveren W. Leukocyte depletion during cardiac operation: a new approach through the venous bypass circuit. Ann. Thorac. Surg. 1999. Vol. 67. P. 604-609.

33. Mihaljevic T., Tonz M., von Segesser L.K. The influence of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass on post-operative lung function: a clinical study. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1995. Vol. 109. P. 1138-1145.

34. Bando K., Pillai R., Cameron D.E. Leukocyte depletion ameliorates free radical mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1990. Vol. 99. P. 873-877.

35. Johnson D., Thomson D., Hurst T. Neutrophil-mediated acute lung injury after extracorporeal perfusion. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994. Vol. 107. P. 1193-1202.

36. Johnson D., Thomson D., Mycyk T., Burbridge B., Mayers I. Depletion of neutrophils by filter during aortocoronary bypass surgery transiently improves postoperative cardiorespiratory status. Chest. 1995. Vol. 107. P. 1253-1259.

37. Hachida M., Hanayama N., Okamura T. The role of leukocyte depletion in reducing injury to myocardium and lung during cardiopulmonary bypass. ASAIO J. 1995. Vol. 41. P. 291-294.

38. Morioka K., Muraoka R., Chiba Y. Leukocyte and platelet depletion with a blood cell separator: effects on lung injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996. Vol. 111. P. 45-54.

39. Gu Y.J., van Oeveren W., Akkerman C., Boonstra P.W., Huyzen R.J., Wildevuur C.R. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. 1993. Vol. 55. P. 917-922.

40. Te Velthuis H., Baufreton C., Jansen P.G. Heparin coating of extracorporeal circuits inhibits contact activation during cardiac operations. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1997. Vol. 114. P. 117.

41. Wan S., LeClerc J.L., Antoine M., DeSmet J.M., Yim A.P., Vincent J.L. Heparin-coated circuits reduce myocardial injury in heart or heart-lung transplantation: a prospective, randomized study. Ann. Thorac. Surg. 1999. Vol. 68. P. 1230-1235.

42. Ranucci M., Cirri S., Conti D. Beneficial effects of Duraflo II heparin-coated circuits on postperfusion lung dysfunction. Ann. Thorac. Surg. 1996. Vol. 61. P. 76-81.

43. Redmond J.M., Gillinov A.M., Stuart R.S. Heparincoated bypass circuits reduce pulmonary injury. Ann. Thorac. Surg. 1993. Vol. 56. P. 474-478.

44. Watanabe H., Miyamura H., Hayashi J. The influence of a heparin-coated oxygenator during cardiopulmonary bypass on postoperative lung oxygenation capacity in pediatric patients with congenital heart anomalies. J. Card. Surg. 1996. Vol. 11. P. 396-401.

45. Nagashima M., Shin'oka T., Nollert G., Shum-Tim D., Rader C.M., Mayer J.E. Jr. High-volume continuous hemofiltration during cardiopulmonary bypass attenuates pulmonary dysfunction in neonatal lambs after deep hypothermic circulatory arrest. Circulation. 1998. Vol. 98 (suppl 2). P. 378-384.

46. Friedman M., Sellke F.W., Wang S.Y., Weintraub R.M., Johnson R.G. Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. Circulation. 1994. Vol. 90 (5 Pt 2). P. 262-268.

47. Loeckinger A., Kleinsasser A., Lindner K.H., Margreiter J., Keller C., Hoermann C. Continuous positive airway pressure at 10 cm H_2O during cardiopulmonary bypass improves postoperative gas exchange. Anesth. Analg. 2000. Vol. 91. P. 522-527.

48. Verheij J., van Lingen A., Raijmakers P.G. Pulmonary abnormalities after cardiac surgery are better explained by atelectasis than by increased permeability oedema. Acta Anaesthesiol. Scand. 2005. Vol. 49. P. 1302-1310.

49. Hedenstierna G., Edmark L. The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system [review]. Intensive Care Med. 2005. Vol. 31. P. 1327-1335.

50. Reis Miranda D., Struijs A., Koetsier P. Open lung ventilation improves functional residual capacity after extubation in cardiac surgery. Crit. Care Med. 2005. Vol. 33. P. 2253-2258.

51. Mendler N., Heimisch W., Schad H. Pulmonary function after biventricular bypass for autologous lung oxygenation. Eu.r J. Cardiothorac. Surg. 2000. Vol. 17. P. 325-330.

52. Keavey P.M., Hasan A., Au J. The use of 99Tcm-DTPA aerosol and caesium iodide mini-scintillation detectors in the assessment of lung injury during cardiopulmonary bypass surgery. Nucl. Med. Commun. 1997. Vol. 18. P. 38-43.

53. Chiang C.H., Pai H.I., Liu S.L. VILI promotes I/R lung injury and NF-kB antibody attenuated both injuries. Resuscitation. 2008. Vol. 79. P. 147-154.

54. Serraf A., Robotin M., Bonnet N. Alteration of the neonatal pulmonary physiology after total cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1997. Vol. 114. P. 1061-1069.

55. Richter J.A., Meisner H., Tassani P., Barankay A., Dietrich W., Braun S.L. Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. Ann. Thorac. Surg. 2000. Vol. 69. P. 77-83.

56. Suzuki T., Fukuda T., Ito T. Continuous pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass prevents lung injury in infants. Ann. Thorac. Surg. 2000. Vol. 69. P. 602-606.

57. Gabriel E.A., Locali R.F., Matsuoka P.K. Lung perfusion during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: is it necessary? Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2008. Vol. 7. P.1089-1095.

58. Rahman A., Ustunda B., Burma O., Ozercan I.H., Cekirdekci A., Bayar M.K. Does aprotinin reduce lung reperfusion damage after cardiopulmonary bypass? Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2000. Vol. 18. P. 583-588.

59. Gabriel E.A., Salerno T.A. Principles of Pulmonary Protection in Heart Surgery. Springer-Verlag London Limited. 2010. 453 p.

УДК: 616.131-008.331.1-089.168 Код специальности ВАК: 14.01.26

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕГО ЦИРКУЛЯТОРНОГО АРЕСТА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСТЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Р.К. Джорджикия[1], И.И. Вагизов[2], Р.Р. Хамзин[2],
[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»,
[2]ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», г. Казань

Джорджикия Роин Кондратьевич *– e-mail: roink@mail.ru*

Дата поступления
30.05.2017

При хирургическом лечении постэмболической легочной гипертензии используется операция тромбоэмболэктомии в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоплегии. Однако, нередко возникают трудности в мобилизации и удалении организованных тромбов из сегментарных ветвей из-за сброса крови из бронхиальных сосудов. Для преодоления этих трудностей обычно используется циркуляторный арест в условиях глубокой гипотермии, который обладает рядом негативных свойств. Мы применили интермиттирующий циркуляторный арест (8–10 мин) при температуре 23...24°С у 17 больных с постэмболической легочной гипертензией. Исследования показали, что данная методика позволяет достичь сухого операционного поля, выполнить адекватную операцию, а также минимизировать отрицательные последствия глубокой гипотермии и длительного циркуляторного ареста.

Ключевые слова: постэмболическая легочная гипертензия, тромбоэмболэктомия, интермиттирующий циркуляторный арест.

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe complication of Pulmonary Embolism (PE). The primary treatment method is thromboembolectomy with artificial circulation and cold cardioplegia. It is often that difficulties come up when mobilizing and removing organized thrombi from the segmental branches due to a blood discharge from bronchial vessels. For these difficulties to be overcome, usually circulatory arrest under deep hypothermic conditions is used which has a number of negative effects. We applied intermittent circulatory arrest (8-10 min) at a temperature of 23-24°C in 17 patients with postembolic pulmonary hypertension. Studies have shown that this technique allows achieving a dry surgical field, performing the surgery in the proper way as well as minimizing the negative effects of deep hypothermia and prolonged circulatory arrest.

Key words: pulmonary arterial hypertension, tromboembolectomy, intermittent circulatory arrest.

Актуальность

Несмотря на успехи тромболитической терапии в лечении острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), ряд пациентов имеют противопоказания к данному лечению, а состояние больных порой является критическим из-за нарастающей гипоксии и сердечно-сосудистой недостаточности. При хронической постэмболической легочной гипертензии тромбоэмболэктомия (тромбэндартерэктомия) является едва ли единственным эффективным методом лечения [1]. Во время оперативного вмешательства используется искусственное кровообращение (ИК), фармакохолодовая кардиоплегия (ФХКП). Однако при освобождении сегментарных ветвей у больных с хронической и рецидивирующей ТЭЛА из-за фиксации организованных тромботических масс к стенкам сосуда, а также поступления крови из бронхиальных артерий возникают трудности в визуализации и освобождении легочного русла от тромбов. В литературе имеются сведения об использовании в таких случаях циркуляторного ареста с глубокой гипотермией [1, 2]. Для исключения отрицательного влияния длительного циркуляторного ареста Bart P., Van Putte et al.(2008) описали успешное применение интермиттирующего циркуляторного ареста на 8–18 мин при острой массивной ТЭЛА.

Цель исследования: изучить возможности применения интермиттирующего циркуляторного ареста при выполнении тромбэмболэктомии и тромбэндартерэктомии из ветвей ЛА у больных с постэмболической легочной гипертензией, а также ближайшие и отдаленные результаты лечения.

Материал и методы

С 2008 по 2016 год в ГАУЗ МКДЦ по поводу ТЭЛА были оперированы 69 пациентов. Из них мужчин было 29, женщин – 40. Возраст больных колебался от 22 до 76 лет. Средний возраст составил 48,1±5,6 года. Причиной ТЭЛА в 88% случаев служил тромбоз глубоких вен подвздошно-бедренного сегмента с последующей миграцией. Обследование больных включало мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с контрастированием, трансторакальную или чрезэзофагеальную ЭхоКГ, ультразвуковое исследование венозных сосудов, лабораторные методы. У больных с хронической постэмболической легочной гипертензией (ПЭЛГ) применялось зондирование полостей сердца с измерением давления в правых камерах сердца и определением легочно-сосудистого сопротивления. По поводу острой ТЭЛА высокого риска оперированы 44 пациента, хронической или рецидивирующей – 25 больных.

Изучению эффективности интермиттирующего циркуляторного ареста подверглись истории болезни 17 пациентов с хронической ПЭЛГ. Показаниями к операции служили дисфункция (расширение, снижение сократимости) правого желудочка с трикуспидальной регургитацией 2–4-й ст., наличие легочной гипертензии (ЛГ) (Рла больше 60-70 мм рт. ст.). Операции выполнялись из стандартного стернотомного доступа в условиях ИК, ФХКП кустодиолом. После продольной артериотомии ствола легочной артерии выполнялась тромбэндартерэктомия из ствола, левых долевых и сегментарных ветвей. На этапе мобилизации и удаления тромботических масс из дистальных отделов проводили циркуляторный арест при температуре 23...24^{0}С на 8–10 мин. Если этого времени было недостаточно, возобновляли ИК на 5–8 мин и вновь проводили циркуляторный арест.

Для доступа к правой ветви использовался продольный разрез за аортой. Магистральные ветви освобождали в условиях ИК, а дистальные в условиях интермиттирующего циркуляторного ареста. На завершающем этапе проводилась тщательная ревизия, промывание сосудистого русла в условиях повторного циркуляторного ареста и начинали ИК и согревание больного.

Изучению подвергались динамика основных гемодинамических и биохимических показателей, сатурация кислорода, КЩС, длительность пережатия аорты и ИК, количество и продолжительность циркуляторного ареста, необходимость кардиотонической поддержки, длительность нахождения на ИВЛ, сроки нахождения в палате реанимации.

Количественные показатели подверглись статистической обработке с помощью пакета прикладных программ Microsoft Exel 2000 и Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

Во время оперативного вмешательства интермиттирующий циркуляторный арест (8–10 мин) был применен дважды у пяти больных, трижды у восьми пациентов и четырежды у четырех больных. В период циркуляторного ареста наблюдалось «сухое» операционное поле, что позволяло выполнить адекватную мобилизацию и удаление фиксированных, организованных в виде слепка «сосудистого дерева» тромботических масс из сегментарных ветвей. В период возобновления перфузии можно было проводить мобилизацию крупных фрагментов, или выполнять доступ к правой ветви, или осуществлять сопутствующие процедуры: пластику трикуспидального клапана (11 пациентов), ушивание ДМПП (3 больных), аортокоронарное шунтирование (3 случая).

Продолжительность ИК составила 126±20 мин., время ишемии – 102±17 мин. После операции пяти больным потребовалась пролонгированная ИВЛ (3–5 суток). Эти же пациенты нуждались в кардиотонической поддержке в течении 24–48 часов. Неврологического дефицита не наблюдалось. В данной группе погиб один больной интраоперационно от массивного бронхиального кровотечения. Последнее мы связываем с травмой сегментарной ветви легочной артерии при применении катетера (баллона) Фогарти. На фоне ИК и гепаринизации больного кровотечение не удалось остановить. В последующем мы исключили применение данного катетера у больных с ТЭЛА.

Максимальное давление в ЛА при выписке снизилось с 85,6±9,2 до 34,6±7,4 мм рт. ст. (p<0,001). Всем больным после операции назначался варфарин (МНО поддерживалось в пределах 2,5–3 ед.). Послеоперационная компьютерная томография (через 6–12 мес.) выявляла свободу ветвей легочной артерии от тромботических масс.

Наблюдение в течение 2–6 лет за больными (86%), оперированными с хронической постэмболической легочной гипертензией, показало отсутствие признаков ЛГ (76%) или снижение давления в ЛА до субнормальных цифр (22,9%). Рецидив ТЭЛА наблюдался у двух больных: у одной больной с антифосфолипидным синдромом через 3 года на сроках беременности 30–32 нед. (не соблюдала антикоагулянтный режим); у второй больной через 4 года с посттромбофлебитическим синдромом (перестала принимать варфарин). Функциональный класс у остальных наблюдаемых пациентов не превышал 1–2.

В хирургии хронической ТЭЛА часто используется глубокая гипотермия (температура в прямой кишке 16...18^{0}С) с циркуляторным арестом, которая увеличивает продолжительность операции, сопровождается значительными, порой необратимыми изменениями гомеостаза [2, 4]. В то же время в большинстве случаев для адекватной тромбэндартерэктомии из дистальных отделов ЛА достаточно провести непродолжительные повторные эпизоды остановки кровообращения (до 10 мин) при более высокой температуре (23...24^{0}С) [3]. Это положение подтверждается и в нашем исследовании. Данная методика нами стала применяться и при рецидивирующих формах острой ТЭЛА, когда в ряде случаев возникает необходимость выполнения эндартерэктомии.

Заключение

Применение интермиттирующего циркуляторного ареста в хирургическом лечении хронической постэмболической легочной гипертензии позволяет достичь сухого операционного поля, выполнить адекватную операцию, а также минимизировать отрицательные последствия глубокой гипотермии и длительного циркуляторного ареста.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal Advance Access published. 2014. Sept. 17. P. 24.

2. Leacche M., Unic D., Goldhaber S.Z. James D., Rawn J.D. et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: Results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. J Thoracic Cardiovasc Surg. 2005. № 129. P. 1018-1023.

3. Bart P.Van Putte, Nabil Bantal, Repke Snjder, Wim J. Morshuis and Wim-Jan Van Boven. Acute massive pulmonary embolism treated by tromboembolectomy using intermittent deep hypotermic circulatory arrest. Interact.CardioVasc.Thorac. Surg. 2008. № 7. P. 412-413.

4. Dauphine C., Omari B. Pulmonary Embolectomy for Acute Massive Pulmonary Embolism. Ann Thorac surg. 2005. № 79. P. 1240-1244.

УДК: 616.24-008.331.1:616.126-007-08 Код специальности ВАК: 14.01.20

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ЗАЩИТЫ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ КОРРЕКЦИИ КЛАПАННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

В.В. Пичугин[1], В.В. Бобер[1], С.Е. Домнин[2], В.О. Никольский[3], А.В. Богуш[2], В.А. Чигинев[2],
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ГБУЗ НО «Специализированная клиническая кардиохирургическая больница»,
[3]ФГКОУ ВО «Институт федеральной службы безопасности Российской Федерации», г. Нижний Новгород

Пичугин Владимир Викторович *– e-mail: pichugin.vldmr@rambler.ru*

Дата поступления
24.04.2016

Целью исследования явилась оценка эффективности методов защиты легких у пациентов с высокой легочной гипертензией при коррекции клапанных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Материал и методы. В исследование включены 90 больных обоего пола, которым были выполнены операции на клапанах сердца и сочетанные вмешательства, средний возраст составил 56,6±1,4 года. Среднее давление в легочной артерии составило 41,2±1,6 мм рт. ст. Все пациенты были разделены на четыре группы: первая (27 больных) – контрольная; вторая (24 больных) – во время ИК проводили перфузию легочной артерии оксигенированной кровью и ИВЛ редуцированными объемами; третья (16 пациентов) – во время ИК проводили перфузию легочной артерии неоксигенированной кровью и ИВЛ; четвертая (23 больных) – осуществляли постоянное введение альпростадила (вазапростана) в дозе 0,002–0,003 мкг/кг/мин и проводили перфузию легочной артерии оксигенированной кровью и ИВЛ во время ИК. Сравнительную оценку проводили на основании изменения функциональных показателей легких. Кроме этого, для морфологического исследования брали биоптаты легкого. Результаты исследования. Проведение перфузии легочной артерии в сочетании с ИВЛ редуцированными объемами во время ИК эффективно сохраняло оксигенирующую функцию легких, легочный комплаенс, снижало внутрилегочное шунтирование крови после ИК. Не выявлено достоверной разницы в эффективности защиты легких в зависимости от перфузии легочной артерии оксигенированной или неоксигенированной кровью. Применение альпростадила (вазопростана) в комбинации с перфузией легочной артерии и ИВЛ во время ИК снижало внутрилегочное шунтирование крови по сравнению с методикой только перфузии/вентиляции легких. Морфологическое исследование показало, что применение методики перфузии/вентиляции легких во время ИК сохраняло их воздушность и кровенаполнение микроциркуляторного русла. Через 30 минут после восстановления кровообращения воздушность легочной ткани не отличалась от таковой до начала ИК, а кровенаполнение микроциркуляторного русла даже увеличивалось по сравнению с исходным уровнем в серии с применением вазапростана. Заключение. Проведение перфузии легочной артерии и сохранение ИВЛ во время ИК значительно повышают эффективность защиты легких у больных с легочной гипертензией. Дополнительное применение альпростадила обеспечивало снижение среднего давления в легочной артерии и достоверно снижало внутрилегочное шунтирование крови.

Ключевые слова: перфузия легочной артерии, дышащие легкие, альпростадил.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of lung protection methods in patients with high pulmonary hypertension during heart valves surgery in conditions of cardiopulmonary bypass. Material and methods. The study included 90 patients of both sexes, mean age 56,6±1,4 who underwent heart valve operations and combined interventions. The mean pulmonary artery pressure was 41,2±1,6 mm Hg. All patients were divided into four groups: the first (27 patients) – control; the second (24 patients) – during CPB pulmonary artery perfusion with oxygenated blood and lungs ventilation were performed; the third (16 patients) – during CPB pulmonary artery perfusion with nonoxygenated blood and lungs ventilation were performed; the fourth (23 patients) consistently administered alprostadil (vasaprostan) at a dose of 0,002–0,003 μg/kg/min and pulmonary artery perfusion with oxygenated blood and lungs ventilation were performed during CPB. A comparative evaluation was performed on the basis of changes in the functional parameters of the lungs. In addition, for the morphological study, lung biopsies were taken. Results. The behavior of the pulmonary artery perfusion in combination with lungs ventilation during CPB effectively preserved the oxygenating function of the lungs, pulmonary compliance, reduced the intrapulmonary shunting of the blood after CPB. There was no significant difference in the effectiveness of lung protection, depending on the perfusion of the pulmonary arteries with oxygenated or non-oxygenated blood. The use of alprostadil (vasoprostane) in combination with pulmonary artery perfusion/ventilation during CPB reduced the intrapulmonary shunting of the blood compared to the only perfusion / ventilation method. Morphological study showed that the use of the perfusion / ventilation technique during CPB preserved their airiness and blood filling of the microcirculatory bed. The airiness of the lung tissue did not differ from initial after 30 minutes of the restoration of blood circulation, and the blood filling of the microcirculatory bed increased even more than the baseline in the series with vasaprostan. Conclusion. The pulmonary artery perfusion and lungs ventilation during CPB greatly increase the effectiveness of lung protection in patients with pulmonary hypertension. The additional use of alprostadil provided a reduction in the mean pulmonary artery pressure at all stages of the operation and significantly reduced intrapulmonary shunting of the blood.

Key words: pulmonary artery perfusion, breathing lungs, alprostadil.

Введение

Основные исследования за последние годы были сосредоточены на улучшении результатов защиты миокарда и методах защиты легких при операциях с искусственным кровообращением (ИК) в значительной степени игнорировались [1]. Большинство кардиохирургов предпочитало останавливать искусственную вентиляцию легких во время ИК, не проводилась и перфузия легочной ткани, поскольку оксигенация крови достигалась экстракорпорально, а механическая вентиляция затрудняла работу хирурга. Тем не менее, известно, что гипоперфузия легких приводит к low-flow ишемии ткани легких. Результатом чего являются развитие регионального воспалительного ответа; значительное скопление альбумина, ЛДГ, нейтрофилов и эластазы в бронхоальвеолярной жидкости; значительное высвобождение легочных цитокинов (IL-8) и активация альвеолярных макрофагов. Гиповентиляция во время ИК вызывает развитие микроателектазов, гидростатического отека легких, снижение легочного комплаенса и ассоциируется с более высокой частотой инфекционных осложнений [2]. Тяжесть легочной дисфункции варьирует в широких пределах от бессимптомного острого легочного повреждения низкой градации (ALI), которое встречается у большинства оперированных пациентов, до более редкого, но серьезного состояния – острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) [3, 4]. Респираторный дистресс синдром встречается примерно в 2% случаев после операций с ИК [5, 6, 7]. Уровень летальности, ассоциированный с данным синдромом, составляет более 50% [6, 7], не включая различные осложнения, которые приводят к замедленному выздоровлению и продляют сроки госпитализации [5]. Наличие легочной гипертензии резко увеличивает частоту послеоперационной легочной дисфункции, связанной с искусственным кровообращением. При тяжелой степени поражения легочных сосудов возможна воспалительная деструкция мышечного слоя сосудистой стенки, что приводит к образованию ишемизированных участков ткани лёгких и значимо увеличивает частоту послеоперационных легочных осложнений [1].

Целью исследования явилась оценка эффективности методов защиты легких у пациентов с высокой легочной гипертензией при коррекции клапанных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения.

Материал и методы

В исследование включены 90 больных обоего пола в возрасте от 35 до 72 лет (средний возраст 56,6±1,4 года), которым были выполнены операции на клапанах сердца, коронарных артериях или сочетанные вмешательства. Среднее давление в легочной артерии составило 41,2±1,6 мм рт. ст. Перед проведением работы все больные дали информированное согласие, а само исследование было одобрено этическим комитетом учреждения.

Все пациенты были разделены на четыре группы: первая (27 больных) – во время ИК проводили ультрафильтрацию без перфузии легочной артерии и прекращали ИВЛ; вторая (24 больных) – во время ИК проводили перфузию легочной артерии оксигенированной (артериальной) кровью и проводили ИВЛ редуцированными объемами; третья (16 пациентов) – во время ИК проводили перфузию легочной артерии неоксигенированной (венозной) кровью и проводили ИВЛ редуцированными объемами; четвертая (23 больных) – осуществляли постоянное введение альпростадила (вазапростана) в дозе 0,002–0,003 мкг/кг/мин и проводили перфузию легочной артерии оксигенированной кровью с вентиляцией легких сниженными объемами во время ИК. Клиническая характеристика больных всех групп представлена в таблице 1.

У больных 2–4-й групп для обеспечения защиты легких во время основного этапа операции осуществляли перфузию легочной артерии и искусственную вентиляцию легких. Канюлю в легочную артерию устанавливали сразу после начала искусственного кровообращения выше клапана легочной артерии, для проведения перфузии использовали дополнительный насос АИКа. При проведении оксигенированной перфузии легочной артерии кровь забирали из оксигенатора (2-я группа), при проведении неоксигенированной перфузии – из коронарного резервуара (3-я группа). Начинали перфузию легких после пережатия полых вен, когда сердце лишено притока крови и сокращается практически «пустым». В тот же момент изменяли показатели искусственной вентиляции легких, уменьшая дыхательный объем до 50% от исходного, но не более 5 мл/кг, и снижая частоту дыхания до 5–6 в минуту с PEEP +5 см вод. ст. У пациентов 4-й группы проводили постоянную инфузию простагландинов («Vazaprostan», UCB Pharma GmbH, Germany) в течении всей операции: до и после ИК – в центральную вену; во время ИК – в трассу перфузии легочной артерии (доза 0,002–0,003 мкг/кг/мин). Характер выполненных операций у больных представлен в таблице 2.

Основные показатели операционного периода представлены в таблице 3. Сравнительную оценку проводили на основании изменения функциональных показателей легких: измерения альвеолярно-артериальной разницы по кислороду (AAPO2), индекса оксигенации (ИО2), показателя F-shunt и статического легочного комплаенса (ЛК). Кроме этого, для морфологического исследования брали биоптаты легкого на следующих этапах: 1 (исходный) – до ИК, 2 (высота ишемии) – перед восстановлением легочного кровотока, 3 (после реперфузии) – через 20–25 мин после возобновления легочного кровотока. Исследование проводили у пациентов 1-й, 2-й и 4-й групп. Кусочки ткани легкого (1,0 см х 0,5 см х 0,5 см) помещали в 10% раствор нейтрального формалина. Общая фиксация продолжалась 72–96 часов, затем кусочки ткани обезвоживали и заключали в парафин. Для обзорного просмотра производили окрашивание срезов, приготовленных на санном микротоме МС-2, гематоксилин-эозином. Толщина срезов составляла 7 мкм. Просмотр и фотографирование препаратов осуществляли с помощью микровизора Vizo 101. Статистическую обработку проводили с использованием программ Microsoft Excel 2003, Биостатистика (Vers. 4.03) и Statistica-6. Результаты исследования обрабатывались в соответствии с правилами вариационной статистики. Характер распределения данных оценивали с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для данных, соответствующих закону о нормальном распределении, вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку средней арифметической (m). Для непараметрических данных вычисляли медиану. Анализ дискретных

данных выполняли путем оценки критерия χ^2 или точного критерия Фишера (при количестве наблюдений менее 5). Сравнения количественных данных между двумя подгруппами проводили с помощью критерия Стьюдента или U-теста Манна–Уитни. Для внутригрупповых сравнений с исходными показателями использовали тест Вилкоксона. Результаты всех тестов считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования

Сравнительная оценка функциональных показателей при различных вариантах защиты легких у пациентов с высокой легочной гипертензией представлена в таблице 4.

Данные динамического исследования альвеолярно-артериальной разницы по кислороду выявили отсутствие достоверных изменений данного показателя на этапе до искусственного кровообращения у пациентов всех исследуемых групп. После ИК к концу операции $AAPO_2$ возрастал во всех группах, его рост в 1-й группе составил 31,5%, во 2-й группе – 16,6%, в 3-й группе – 20,1%, в 4-й группе – 21,4%. Причем показатель $AAPO_2$ в конце операции у пациентов 4-й группы был достоверно ниже аналогичного у больных 1-й группы. Изменения индекса оксигенации не выявили изменения данного показателя на доперфузионном этапе у пациентов всех исследуемых групп. После ИК индекс оксигенации был достоверно выше у пациентов 2-й, 3-й и 4-й групп по сравнению с 1-й группой. К концу операции $ИО_2$ у пациентов 4-й группы был достоверно выше, чем у больных 1-й группы (на 24,6%). Показатель внутрилегочного шунтирования (F-shunt) не имел достоверных изменений у пациентов всех исследуемых групп на этапах, предшествующих искусственному кровообращению. После ИК F-shunt не изменялся во 2-й группе и возрастал в 1-й – на 21,9%, в 3-й – на 9,4%, в 4-й – на 15,3%. Причем данный показатель был достоверно ниже во 2-й, 3-й и 4-й группах по сравнению с 1-й группой больных. К концу операции отмечено возрастание данного показателя во всех группах пациентов: в 1-й – на 34,4% от исходного, во 2-й – на 17,6%, в 3-й – на 28,1%, в 4-й – на 30,7% от исходного.

Необходимо отметить, что F-shunt на данном этапе у пациентов 4-й группы достоверно ниже, чем у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп. Исследование комплаенса легких выявило достоверные изменения данного показателя на доперфузионном этапе операции у пациентов всех исследуемых групп. После ИК комплаенс легких был достоверно выше у пациентов 2-й, 3-й и 4-й групп, чем у больных 1-й группы. В конце операции данный показатель достоверно снижался у пациентов 1-й группы (на 21,1% от исходного), при этом не было отмечено достоверных изменений у пациентов 2-й, 3-й и 4-й групп больных. Легочный комплаенс на данном этапе был достоверно выше (у больных 2-й, 3-й и 4-й групп), чем у пациентов 1-й группы.

Таким образом, проведение перфузии легочной артерии в сочетании с ИВЛ редуцированными объемами во время ИК эффективно сохраняло оксигенирующую функцию легких, легочный комплаенс, снижало внутрилегочное шунтирование крови после ИК. Не выявлено достоверной разницы в эффективности защиты легких в зависимости от перфузии легочной артерии оксигенированной или неоксигенированной кровью. Применение альпростадила (вазопростана) в комбинации с перфузией легочной артерии и ИВЛ во время ИК снижало внутрилегочное шунтирование крови по сравнению с методикой только перфузии/вентиляции легких.

Результаты морфологического исследования легких на этапах операции у пациентов трех групп представлены на рис. 1, 2, 3. На исходном этапе у пациентов всех групп легочная ткань была с равномерной воздушностью альвеол, межальвеолярные перегородки – без разрывов. Большинство капилляров в межальвеолярных перегородках содержат эритроциты. На 2-м этапе у пациентов первой группы отмечено, что большая часть альвеол

ТАБЛИЦА 1.
Клиническая характеристика больных

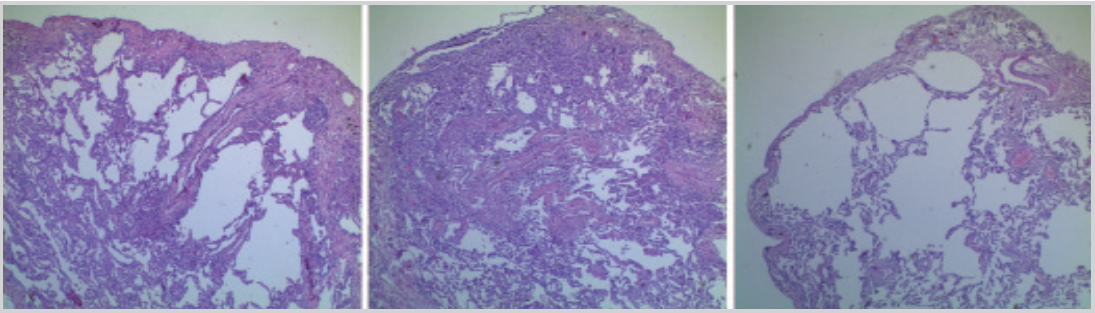
Показатель	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=16)	4-я группа (n=23)
Пол: мужской женский	12 (44,4%) 15 (55,5%)	15 (62,5%) 9 (37,5%)	12 (75%) 4 (25%)	14 (60,8%) 9 (39,2%)
Возраст (лет)	56,0±1,4	58,9±1,9	58,0±1,2	56,6±1,4
Функциональный класс (NYHA): III IV	 21 (77,7%) 6 (22,3%)	 21 (87,5%) 3 (12,5%)	 13 (81,3%) 3 (18,7%)	 20 (87,0%) 3 (13,0%)
Недостаточность кровообращения: II А II Б III	 21 (77,7%) 6 (22,3%) 0	 21 (87,5%) 3 (12,5%) 0	 11 (68,75%) 5 (31,25%) 0	 20 (87,0%) 3 (13,0%) 0
ФВ ЛЖ (%)	57,7±1,5	61,4±1,2	58,2±1,3	55,7±1,6
Давление в ЛА среднее (мм рт. ст.)	39,9±1,1	39,5±1,1	41,3±3,3	41,2±1,6

ТАБЛИЦА 2.
Характер выполненных операций

Характер операций	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Одноклапанная коррекция	11 (40,7%)	12 (50%)	2 (12,5%)	8 (34,8%)
Двухклапанная коррекция	7 (25,9%)	7 (29,1%)	10 (62,5%)	6 (26,0%)
Трёхклапанная коррекция	2 (7,4%)	1 (4,1%)	0	3 (13,0%)
Сочетанные операции	7 (25,9%)	2 (8,3%)	3 (18,75%)	5 (21,7%)
Прочие операции	0	2 (8,3%)	1 (6,25%)	1 (4,3%)
ВСЕГО	**27**	**24**	**16**	**23**

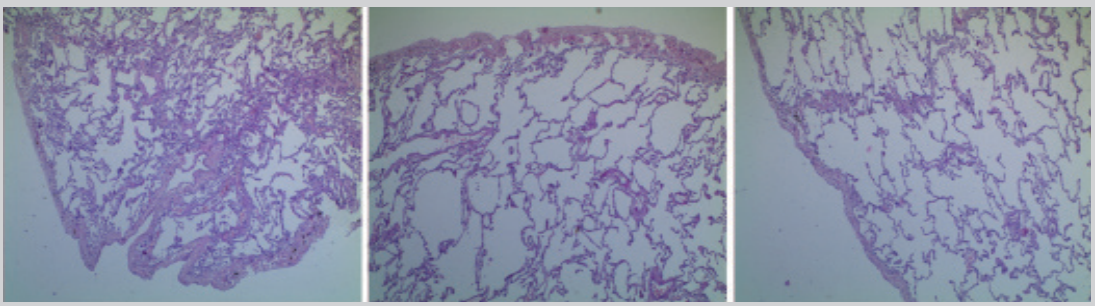
ТАБЛИЦА 3.
Основные показатели операционного периода

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Время ИК (мин)	98,6±5,5	94,3±4,2	99,2±7,5	98,5±4,9
Время пережатия аорты (мин)	72,7±3,9	67,5±2,9	66,4±4,0	76,0±4,4
Время перфузии ЛА (мин)	-	77,2±3,1	80,9±5,0	87,4±4,4



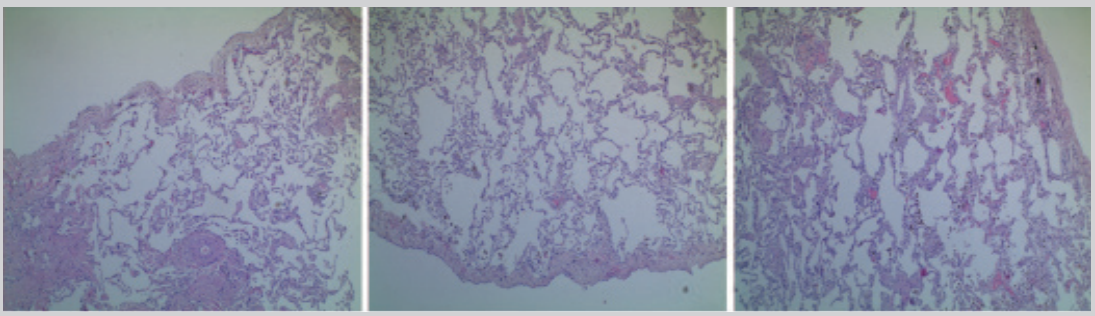
А **Б** **В**

РИС. 1.
Исследование легочной ткани у пациентов 1-й группы.
А *– исходный этап. Легочная ткань с умеренными явлениями склероза. Под висцеральной плеврой определяются буллезно расширенные альвеолы. Межальвеолярные перегородки в области буллезных расширений частично разрушены. В остальных зонах легочной ткани альвеолы и межальвеолярные перегородки обычного гистологического строения.* ***Б*** *– на высоте ишемии, перед восстановлением легочного кровотока. Легочная ткань с умеренным склерозом. Около одной трети альвеол находится в спавшемся состоянии. Капилляры в альвеолярных перегородках не содержат форменных элементов крови.* ***В*** *– после реперфузии, через 20–25 мин после возобновления легочного кровотока. Легочная ткань повышенной воздушности. Отмечается увеличение размеров буллезно расширенных альвеол с разрывами межальвеолярных перегородок. В одной трети капилляров, проходящих в стенках альвеол, определяются эритроциты, остальные капилляры свободны от форменных элементов крови.*



А **Б** **В**

РИС. 2.
Исследование легочной ткани у пациентов 2-й группы.
А *– исходный этап. Легочная ткань с равномерной воздушностью альвеол. Межальвеолярные перегородки без разрывов, не утолщены. Висцеральная плевра не утолщена, обычного гистологического строение. Большинство капилляров в межальвеолярных перегородках содержит эритроциты.* ***Б*** *– на высоте ишемии, перед восстановлением легочного кровотока. Легочная ткань воздушна, отмечается расширение просвета некоторых альвеол без разрывов их стенок. Просветы альвеол свободны. Стенки альвеол не утолщены, выстланы альвеолярным эпителием. В большинстве капилляров стенок альвеол определяются эритроциты.* ***В*** *– после реперфузии, через 20–25 мин после возобновления легочного кровотока. Легочная ткань с равномерной воздушностью, межальвеолярные перегородки не утолщены, без разрывов. Просветы альвеол свободные. В большинстве капилляров альвеолярных стенок определяются эритроциты.*



А **Б** **В**

РИС. 3.
Исследование легочной ткани у пациентов 4-й группы.
А *– исходный этап. Легочная ткань воздушна. В просвете некоторых альвеол определяется небольшое количество альвеолярных макрофагов. Склероз стенок артериол. Почти все капилляры в альвеолярных стенках содержат эритроциты.* ***Б*** *– на высоте ишемии, перед восстановлением легочного кровотока. Легочная ткань с равномерной воздушностью. Межальвеолярные перегородки без разрывов. Просветы альвеол свободные. В некоторых определяются единичные макрофаги, содержащие бурый пигмент мелкозернистой консистенции. Большинство капилляров в альвеолярных стенках содержат эритроциты.* ***В*** *– после реперфузии, через 20–25 мин после возобновления легочного кровотока. Легочная ткань с равномерной воздушностью. В некоторых альвеолах определяется небольшое количество альвеолярных макрофагов, содержащих бурый пигмент мелкозернистой консистенции. Отмечается полнокровие в венулах. Межальвеолярные перегородки без разрывов. Во всех капиллярах межальвеолярных перегородок определяются эритроциты.*

находится в спавшемся состоянии, а капилляры в альвеолярных перегородках не содержат форменных элементов крови. На 3-м этапе отмечено, что имеются многочисленные разрывы стенок альвеол. В одной трети капилляров проходящих в стенках альвеол определяются эритроциты, остальные капилляры свободны от форменных элементов крови. У пациентов второй и третьей групп на 2-м и 3-м этапах отмечалось сохранение воздушности и кровенаполнения легких. Не наблюдалось возникновения буллезно расширенных альвеол и разрывов межальвеолярных перегородок при восстановлении вентиляции легких. В серии с применением вазапростана отмечалось повышенное кровенаполнение сосудов микроциркуляторного русла через 30 минут после восстановления кровообращения.

Таким образом, применение методики перфузии/вентиляции легких во время ИК сохраняло их воздушность и кровенаполнение микроциркуляторного русла. Через 30 минут после восстановления кровообращения воздушность легочной ткани не отличалась от таковой до начала ИК, а кровенаполнение микроциркуляторного русла даже увеличивалось по сравнению с исходным уровнем в серии с применением вазапростана.

Обсуждение

До настоящего времени большинство кардиохирургов предпочитают останавливать искусственную вентиляцию легких во время ИК, кроме этого отсутствует и кровообращение в легких, а питание легочной ткани осуществляется исключительно за счет бронхиальных артерий, отходящих от грудной аорты. Это приводило к развитию ателектазов и паренхиматозного интерстициального отека легких. Восстановление легочного кровообращения по окончании ИК приводило к дальнейшему нарастанию альвеолярного повреждения в результате ишемически-реперфузионных нарушений [8]. В ряде случаев это приводило к клинически значимому увеличению алвеолярно-артериолярного кислородного градиента, развитию гипоксемии и легочной вазоконстрикции [9]. В данной ситуации проведение легочной перфузии и сохранение вентиляции легких во время ИК может рассматриваться как «идеальный» патогенетический метод защиты легких [1].

Проведенные нами исследования функционального состояния легких во время операции выявили достоверное возрастание альвеолярно-артериальной разницы по кислороду, снижение индекса оксигенации, возрастание внутрилегочного шунтирования крови и снижение легочного

ТАБЛИЦА 4.

Сравнительная оценка различных вариантов защиты легких (M±m)

Альвеолярно-артериальная разница по кислороду				
	Этапы исследования			
Группа	**Начало операции**	**Перед ИК**	**После ИК**	**Конец операции**
1-я группа	173,2±8,9	184,6±8,5	208,7±11,5*	227,7±9,6*
2-я группа	175,0±9,4	170,9±8,4	168,5±8,0**	204,0±8,6
3-я группа	175,4±10,3	175,8±9,5	171,8±10,5**	210,7±8,2
4-я группа	144,8±13,2	172,0±10,0	156,5±14,3**	175,8±12,3**
Индекс оксигенации				
1-я группа	391,3±15,7	372,3±12,4	325,7±17,1*	296,1±14,0*
2-я группа	374,3±17,7	388,58±14,2	382,41±16,1**	332,27±14,5
3-я группа	380,0±18,3	368,0±19,1	392,0±20,1**	304,0±15,0
4-я группа	452,0±20,0	401,6±12,5	433,5±19,9**	368,8±24,5**
F-shunt				
1-я группа	3,2±0,1	3,3±0,1	3,9±0,2*	4,3±0,1*
2-я группа	3,4±0,2	3,3±0,2	3,3±0,2**	4,0±0,2*
3-я группа	3,2±0,1	3,5±0,2	3,5±0,1**	4,1±0,1*
4-я группа	2,6±0,2	3,1±0,1	3,0±0,2**	3,4±0,2**
Комплаенс				
1-я группа	62,2±2,1	54,6±2,0	51,3±1,7*	49,1±1,6*
2-я группа	59,9±2,1	57,2±1,9	58,8±2,6**	61,6±2,2**
3-я группа	62,3±2,9	62,0±2,9	62,0±3,3**	66,8±3,4**
4-я группа	62,9±4,6	59,9±6,9	61,7±4,1**	69,2±4,9**

***Примечания:** * – достоверность различий (p≤0,05) по сравнению с исходным этапом в данной группе; ** – достоверность различий (p≤0,05) по сравнению с контрольной группой на данном этапе.*

комплаенса после ИК у пациентов 1-й (контрольной) группы, что отражало определенную степень повреждения легочной ткани во время искусственного кровообращения. Морфологические исследования легких пациентов 1-й группы показали, что во время ИК около одной трети альвеол находится в спавшемся состоянии, а легочные капилляры не содержат форменных элементов крови, при репефузии легочной ткани и начале вентиляции происходят микроразрывы межальвеолярных перегородок, а восстановление легочного кровотока происходит неравномерно, с формированием неперфузируемых зон. Представленные морфофункциональные изменения легких после ИК объясняют появление клинических проявлений – развитие артериальной гипоксемии у 13,6% больных 1-й группы и, по-видимому, являются следствием ишемически-реперфузионного повреждения легких.

Проведение легочной перфузии/вентиляции (пациенты 2-й и 3-й групп) эффективно предупреждало снижение оксигенации и комплаенса легких, а также развитие артериальной гипоксемии после искусственного кровообращения.

Группа ученых из университета Майами в своем пилотном исследовании сообщила о роли легочной перфузии/вентиляции при выполнении операций на «бьющемся сердце» [9]. Для легочной перфузии они использовали 14G катетер, отходящий от аортальной канюли, который они помещали в ствол легочной артерии. В этом случае легочный кровоток зависел от системного перфузионного давления и объемной скорости перфузии. При потоке 5 л/мин и среднем давлении 60 мм рт. ст. объемная скорость кровотока в легочной артерии, измеренная допплером, составляла более 400 мл/мин. В нашей работе для проведения легочной перфузии мы использовали отдельный насос АИК, отдельную легочную канюлю и контур для легочной перфузии. При данной схеме мы могли изменять скорость кровотока в легочной артерии изолированно, и это не зависело от объемной скорости перфузии. Легочный поток поддерживался нами около 250–300 мл/мин, поскольку больший поток ухудшает условия работы хирурга. Морфологические исследования не выявили существенных изменений легочной ткани как во время ИК, так и после реперфузии. Структура была хорошо сохранена, отсутствовали микроразрывы стенок альвеол, капилляры заполнены эритроцитами.

Существует мнение, что проведение перфузии легких неоксигенированной (венозной) кровью является более предпочтительной. Так, M. Friedman et al. (1994) при проведении перфузии легких венозной кровью и вентиляции легких у животных получили хорошие результаты. Авторы продемонстрировали, что имеется более высокая экспрессия тромбоксана А2 в ситуации, когда легкие лишены кровотока [10]. Другие авторы [11] показали, что проведение перфузии легких венозной кровью и вентиляции легких по методике Drew позволяет снизить накопление экстраваскулярной жидкости в легких. Тем не менее, на основании полученных нами данных мы не отметили достоверной разницы при проведении легочной перфузии оксигенированной (2-я группа) и неоксигенированной (3-я группа) кровью.

В настоящее время общепризнано, что центральным звеном патогенеза легочной гипертензии является эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся нарушениями регуляции тонуса сосудов (склонность к вазоспазму при недостаточности вазоконстрикции), активацией эндотелий-зависимого звена гемостаза, а также последующей индукцией пролиферации гладкомышечных клеток сосудов легких [12, 13]. В лечении легочной гипертензии используются препараты, корректирующие нарушения взаимодействий в системе «эндотелий–тромбоцит» путем поддержания способности к вазодилатации и угнетения синтеза факторов вазоконстрикции [14, 15]. Из них большую известность приобрел простагландин E_1 (алпростадил), клиническая эффективность длительного внутривенного введения которого подтверждена у больных с первичной легочной гипертензией [12, 16]. Простагландин E_1 продуцируется эндотелиальными клетками, является метаболитом арахидоновой кислоты и образуется с участием циклооксигеназ. Простагландин E_1 обеспечивает вазодилатацию и ингибирует агрегацию тромбоцитов, оказывает антипролиферативное действие при хронических воспалительных процессах [13]. Учитывая гемодинамические эффекты препарата [17], нами было принято решение об его интраоперационном применении со следующими целями: 1) до и после ИК – с целью снижения давления в легочной артерии и улучшения условий для работы сердца; 2) во время ИК – с целью более равномерного распределение потока перфузии в легочных сосудах.

Применение альпростадила (Вазапростана) в доперфузионном периоде приводило к снижению среднего давления в легочной артерии на 25–30% от исходного при отсутствии достоверных изменений среднего артериального давления. Кроме этого, сохранив все преимущества методик перфузии/вентиляции легких (пациенты 2-й и 3-й групп) в отношении морфофункциональных характеристик легких, применение альпростадила в комбинации с перфузией легочной артерии и ИВЛ во время ИК (4-я группа) достоверно снижало внутрилегочное шунтирование крови по сравнению с указанными методами. Необходимо отметить, что данная технология была впервые предложена нами.

Тем не менее, необходимо отметить, что лишь проведение расширенных рандомизированных многоцентровых исследований позволит дать окончательную оценку данным технологиям.

Выводы

1. Проведение перфузии легочной артерии в сочетании с ИВЛ редуцированными объемами во время ИК эффективно сохраняло оксигенирующую функцию легких, легочный комплаенс, снижало внутрилегочное шунтирование крови после ИК.

2. Не выявлено достоверной разницы в эффективности защиты легких в зависимости от перфузии легочной артерии оксигенированной или неоксигенированной кровью.

3. Применение альпростадила (вазопростана) в комбинации с перфузией легочной артерии и ИВЛ во время ИК снижало внутрилегочное шунтирование крови по сравнению с методикой только перфузии/вентиляции легких.

4. Применение методики перфузии/вентиляции легких во время ИК сохраняло их воздушность и кровенаполнение

микроциркуляторного русла. Через 30 минут после восстановления кровообращения воздушность легочной ткани не отличалась от таковой до начала ИК, а кровенаполнение микроциркуляторного русла даже увеличивалось по сравнению с исходным уровнем в серии с применением вазапростана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gabriel E.A., Salerno T.A. Principles of Pulmonary Protection in Heart Surgery. Springer-Verlag London Limited. 2010. 453p.

2. Magnusson L., Zemgulis V., Tehling A., Wernlund J., Tyden H., Thelin S., Hedenstierna G. Use of a vital capacity maneuver to prevent atelectasis after cardiopulmonary bypass. Anesthesiology. 1998. Vol. 88 (1). P. 134-142.

3. Carvalho E.M., Gabriel E.A., Salerno T.A. Pulmonary protection during cardiac surgery: systematic literature review. Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann. 2008. Vol. 16 (6). P. 503-507.

4. Ng C.S., Wan S., Yim A.P., Arifi A.A. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. Chest. 2002. Vol. 121. P. 1269-1277.

5. Asimakopoulos G., Smith P.L., Ratnatunga C.P. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. 1999. Vol. 68. P. 1107-1115.

6. Fowler A.A., Hamman R.F., Good J.T. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. Ann. Intern. Med. 1983. Vol. 98. P. 593-597.

7. Messent M., Sullivan K., Keogh B.F. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction. Anaesthesia. 1992. Vol. 47. P. 267-268.

8. Schlensak C., Doenst T., Preusser S., Wunderlich M., Kleinschmidt M., Beyersdorf F. Bronchial artery perfusion during cardiopulmonary bypass does not prevent ischemia of the lung in piglets: assessment of bronchial artery blood flow with fluorescent microspheres. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2001. Vol. 19 (3). P. 326-331; discussion 331-332.

9. Macedo F.I., Carvalho E.M., Gologorsky E., Salerno T. Gas Exchange during lung perfusion/ventilation during cardiopulmonary bypass: preliminary results of a pilot study. Open Journal of Cardiovascular Surgery. 2010. Vol. 3. P. 1-7.

10. Friedman M., Sellke F.W., Wang S.Y., Weintraub R.M., Johnson R.G. Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. Circulation. 1994. Vol. 90 (5 pt 2). P. 262-268.

11. Massoudy P., Piotrowski J.A., van de Wal H.C.J.M. Perfusing and ventilating the patient's lungs during bypass ameliorates the increase in extravascular thermal volume after coronary bypass grafting. Ann Thorac Surg. 2003. Vol. 76. P. 516-521.

12. Мартынюк Т. В., Масенко В. П., Чазова И. Е., Беленков Ю. Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией. Кардиология. 1997. № 10. С. 25-29.

Martynyuk T.V., Masenko V.P., Chazova I.E., Belenkov Yu. N. Endotelial'naya disfunkciya u bol'nykh s lyogochnoy gipertenziey. Kardiologiya. 1997. № 10. S. 25-29.

13. Higgenbotam T. Pathology of pulmonary hypertension. A role of endothelial dysfunction. Chest. 1994. Vol. 15 (suppl. 1). P. 7-12.

14. Klepetko W., Mayer E., Sandoval J. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 43 (suppl. S). P. 73-80.

15. Strange J. W., Wharton J., Phillips P. G. Recent insights into the pathogenesis and therapeutics of pulmonary hypertension. Clin Sci. 2002. Vol. 102. P. 253-268.

16. Kuhn K. P., Byrne D. W., Arbogast P. G. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Vol. 167. P. 580-586.

17. Болевич С., Мухин Н., Попова Е., Фомин В. Вазапростан (Алпростадил, Простагландин Е1) в лечении легочной гипертензии. Врач. 2007. № 1. С. 42-47.

Bolevich S., Mukhin N., Popova E., Fomin V. Vazaprostan (Alprostadil, Prostaglandin E1) v lechenii lyogochnoy gipertenzii. Vrach. 2007. № 1. S. 42-47.

18. Пичугин В.В., Мельников Н.Ю., Медведев А.П., Гамзаев А.Б., Чигинев В.А., Пичугина М.В., Сандалкин Е.В. Технология «бьющееся сердце и дышащие легкие» при хирургических вмешательствах на клапанах сердца. Медицинский альманах, 2013. № 4 (28). С. 21-26.

Pichugin V.V., Mel'nikov N.Yu., Medvedev A.P., Gamzaev A.B., Chiginev V.A., Pichugin M.V., Sandalkin E.V. Tekhnologiya «b'yuscheesya serdce i dyshaschie legkie» pri khirurgicheskikh vmeshatel'stvakh na klapanakh serdca. Medicinskiy al'manakh, 2013. № 4 (28). S. 21-26.

УДК: 618.2-089.5-085:616.12-022.6-007.2
Код специальности ВАК: 14.01.20; 14.01.01; 14.01.05

ТАКТИКА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА. АНАЛИЗ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

А.Е. Баутин, Н.В. Арам-Балык, В.А. Мазурок, А.В. Якубов, А.С. Бобкова, Н.В. Бадалян, Ю.А. Коконина, О.А. Ли, О.Б. Иртюга, И.Е. Зазерская, О.М. Моисеева,
ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург

Баутин Андрей Евгеньевич *– e-mail: abautin@mail.ru*

Дата поступления
19.06.2017

Цель исследования: провести анализ данных об анестезиологическом обеспечении и интенсивной терапии в перипартальном периоде у пациенток с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (ВПС). Проведен ретроспективный анализ 18 случаев родоразрешения у пациенток, находившихся на лечении в Специализированном перинатальном центре при СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова в 2010–2017 гг. Критериями включения в исследование считали наличие ВПС и систолическое давление в легочной артерии (ДЛАсис.) более 60 мм рт. ст. на любом из этапов перипартального периода. Среди пороков сердца отмечены: дефект межжелудочковой перегородки – у 11 пациенток; полный атрио-вентрикулярный канал – в двух случаях; открытый артериальный проток – в двух наблюдениях; дефект межпредсердной перегородки – у двух пациенток; один случай аорто-легочного соустья. В 12 из 18 случаев (66,7%) у пациенток сформировался синдром Эйзенменгера. В дородовом периоде 16 пациенток получали терапию силденафилом. Медиана срока гестации на момент родоразрешения составила 32 (28; 34) нед. В 17 случаях (94,4%) роды проводились посредством операции кесарева сечения, одна пациентка родила самостоятельно. Приоритетным методом анестезии была сочетанная анестезия на основе эпидуральной блокады (16 случаев). У всех пациенток в среднем через 29 (23; 40) ч после родоразрешения развилась декомпенсация состояния с нарастанием легочной гипертензии, прогрессированием правожелудочковой недостаточности, увеличением шунтирования справа налево. В четырех случаях потребовался перевод на ИВЛ, интенсивная терапия включала комбинированное применение вазодилататоров малого круга, использование инотропных препаратов, профилактику тромбоэмболических осложнений. Медиана срока лечения в ОРИТ составила 12,5 (9; 24) сут. Скончались три пациентки (16,7%), Летальность в подгруппе синдрома Эйзенменгера составила 25% (3/12). 15 (83,3%) детей были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, легочная артериальная гипертензия, беременность, синдром Эйзенменгера, кесарево сечение, анестезия, интенсивная терапия.

The aim of the study was to analyze data on anesthesia and intensive care in the peripartic period in patients with hemodynamically significant CHD. A retrospective analysis of 18 cases of delivery in patients undergoing treatment at the Specialized Perinatal Center at the SZFMITS named after V.A. Almazov in 2010–2017 years. The criteria for inclusion in the study were the presence of CHD and pulmonary artery systolic pressure more than 60 mm Hg. Among the heart defects are: the defect of the interventricular septum – in 11 patients; complete atrio-ventricular canal – in two cases; open arterial duct – in two cases; atrial septal defect - in two patients; one case of aorto-pulmonary anastomosis. In 12 of 18 cases (66,7%), patients developed Eisenmenger syndrome. In the antenatal period, 16 patients received sildenafil therapy. The median gestational age at the time of delivery was 32 (28; 34) weeks. In 17 cases (94,4%), the birth was performed through a cesarean section, one patient gave birth alone. The priority method of anesthesia was combined anesthesia based on epidural blockade (16 cases). In all patients after 29 (23, 40) h after delivery, decompensation of the state with the increase of pulmonary hypertension, progression of right ventricular failure, an increase in shunting from right to left developed. In 4 cases, a transfer to mechanical ventilation was required, intensive therapy included a combined use of vasodilators, the use of inotropes, the prevention of thromboembolic complications. The median duration of treatment in the ICU was 12,5 (9; 24) days. Three patients died (16,7%), Mortality in the subgroup of Eisenmenger syndrome was 25% (3/12). 15 (83,3%) children were discharged from the hospital in a satisfactory condition.

Key words: congenital heart diseases, pulmonary arterial hypertension, pregnancy, Eisenmenger syndrome, cesarean section, anesthesia, intensive care.

Введение

Врождённые пороки сердца (ВПС) являются наиболее распространенной формой пороков развития с частотой встречаемости, достигающей 8 случаев на 1000 новорожденных [1]. Последние десятилетия характеризуются устойчивой тенденцией к улучшению результатов хирургического лечения ВПС у детей, и сегодня около 85% пациентов, прооперированных по этому поводу, достигают взрослого возраста [2]. Во многом именно этими успехами объясняется неуклонный рост числа взрослых пациентов с ВПС. В первой декаде XXI века в развитых странах популяция взрослых с ВПС стала превышать таковую у детей, причем ежегодный прирост этого показателя составляет 5%. Так, в Канаде с 2000 по 2010 г. число взрослых пациентов с ВПС выросло на 54% [3]. Согласно опубликованным данным, сегодня распространенность ВПС во взрослой популяции оценивается от 3 до 6 случаев на 1000 жителей [4].

У большинства взрослых пациентов ВПС не имеют выраженных гемодинамических проявлений, поскольку выполнение радикальных вмешательств на ранних сроках жизни приводит к прерыванию формирования сердечной недостаточности и легочной гипертензии, что способствует фактическому выздоровлению ребенка [5]. Кроме того, у значительной части взрослых пациентов ВПС гемодинамически не значимы и длительное время не требуют хирургической коррекции.

Особую группу составляют взрослые, у которых ВПС влияют на системную и легочную гемодинамику вследствие отсутствия хирургической коррекции, ее паллиативного характера или наличия резидуальных нарушений. Фактором риска неблагоприятного клинического течения у этих больных становится развитие легочной гипертензии, относящейся по современной классификации к I типу (легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ассоциированная с ВПС) [6]. У пациентов с тяжелой ЛАГ давление и сопротивление малого круга могут превышать показатели большого круга, что приводит к формированию так называемого синдрома Эйзенменгера – изменению направления сброса крови по шунтам на право–левое с развитием выраженной гипоксемии.

Клиническое течение пациенток, имеющих ВПС с выраженными гемодинамическими проявлениями, значительно утяжеляется на фоне беременности. В первую очередь этому способствуют характерные для беременности физиологические сдвиги, а именно увеличение на сорок процентов объема циркулирующей крови (ОЦК) и минутного объема кровообращения (МОК). Повышение нагрузки объемом закономерно утяжеляет недостаточность левого желудочка (ЛЖ), однако основным механизмом декомпенсации в большинстве случаев становится рост давления в малом круге с прогрессированием недостаточности правого желудочка (ПЖ) и увеличением шунтирования крови справа налево [7]. Указанные тяжелые гемодинамические нарушения и выраженная гипоксемия обуславливают чрезвычайно высокую летальность среди беременных, страдающих ЛАГ на фоне ВПС, достигающую в современных условиях 28% [8], а в случаях сформировавшегося синдрома Эйзенменгера – 50% [9].

Сопровождение беременных с гемодинамически значимыми ВПС затруднено ввиду отсутствия международных руководств, посвященных этой проблеме. Разрозненные клинические рекомендации на эту тему можно найти в четырех международных документах: Рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению беременных с кардиальной патологией (2011) [10], Рекомендациях ESC по оценке и ведению пациентов с кардиальной патологией при некардиохирургических вмешательствах (2014) [11], Рекомендациях ESC по диагностике и лечению легочной гипертензии (2015) [6], а также в Предложениях международной группы экспертов по беременности у пациенток с легочной гипертензией [7]. Рекомендуется наблюдать беременных с ВПС в референтных центрах, под контролем мультидисциплинарной группы специалистов (класс IC [10]). Если женщина ранее получала специфическую терапию ЛАГ, прием препаратов должен быть продолжен во время беременности (класс IC [10]). Методом выбора при выполнении операции кесарева сечения у пациенток с ЛАГ, в том числе ассоциированной с ВПС, считается эпидуральная анестезия (класс IIaC [6, 7]). Обращает на себя внимание то, что обоснованность указанных выше рекомендаций не превышает уровень доказательности С (мнение экспертов), что не удивительно, учитывая крайне малое число наблюдений, представленных в современных источниках литературы. Так, наиболее известное международное исследование включило 26 случаев беременности у пациенток с ЛАГ, зарегистрированных в странах Европы, США и Австралии за четыре года, причем ВПС были отмечены лишь у четырех пациенток [12]. Отечественные сведения о случаях беременности у пациенток с гемодинамически значимыми ВПС крайне малочисленны [13, 14]. По нашему мнению, в подобных обстоятельствах описания серий клинических наблюдений течения беременности у пациенток с ВПС имеют особую ценность, поскольку анализ представленных сведений может быть учтен при формировании клинических рекомендаций.

Целью настоящей работы стал анализ данных об анестезиологическом обеспечении и интенсивной терапии в перипартальном периоде у пациенток с гемодинамически значимыми ВПС.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ одноцентровой серии клинических наблюдений 18 случаев родоразрешения у женщин с сопутствующими гемодинамически значимыми ВПС. Пациентки находились на лечении в Специализированном перинатальном центре на базе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова», куда были направлены из различных регионов России в период с ноября 2010 по май 2017 года. Были определены следующие критерии включения в исследование: беременность, наличие корригированного или некорригированного ВПС, расчетное систолическое давление в легочной артерии (ДЛАсис.), определенное при ЭхоКГ на любом из этапов лечения, – более 60 мм рт. ст.

Мониторинг витальных функций в периоперационном периоде осуществляли с помощью системы Solar 8000i (GEHealthcare, США). У пациенток с различными вариантами внутрисердечного шунтирования для расчета показателей центральной гемодинамики использовали метод Фика. Интраоперационная респираторная поддержка и

ингаляционная анестезия проводились с применением аппарата Aisys (GEHealthcare, США), в послеоперационном периоде респираторную поддержку осуществляли аппаратом Servo-i (Maquet, Швеция). Трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) и транспищеводную эхокардиографию (ЧПЭхоКГ) выполняли системой Vivid I (GEHealthcare, США). Для ингаляции оксида азота (NO) применяли установку NOxBOX (Bedfont, Великобритания). Ингаляционное введение илопроста, в том числе в контур аппарата ИВЛ, проводили с помощью небулайзеров Aerogen Solo и Aerogen Ultra (Aerogen, Ирландия).

Статистический анализ выполнен с помощью пакета Statistica 7.0 (StatsoftInc., США). Учитывая малый объем выборки и ненормальный характер распределения, данные представлены в виде медиана (25-й; 75-й процентиль). За критический уровень достоверности различий принят p=0,05.

Результаты исследования

В таблице 1 представлена общая характеристика ВПС у включенных в исследование беременных. Две женщины были прооперированы в детском возрасте, однако на момент беременности сохранялись резидуальные дефекты (в одном случае – частичная реканализация ДМЖП, в другом – реканализация артериального протока). У 16 беременных хирургических вмешательств по поводу ВПС ранее выполнено не было. Обращает на себя внимание то, что у 12 пациенток на момент поступления или в перипартальном периоде сформировался синдром Эйзенменгера.

Исходное состояние пациенток

Данные о состоянии пациенток на момент поступления в Специализированный перинатальный центр представлены в таблице 2. Значение ДЛАсист. при поступлении определяли расчетным способом при выполнении ЭхоКГ.

Дооперационный период

В дооперационном периоде мультидисциплинарная группа, в состав которой входили лечащий акушер-гинеколог, врач-кардиолог, кардиоанестезиолог, заведующие отделениями патологии беременности и АРИТ, определяла тактику ведения пациенток с гемодинамически значимыми ВПС. Еженедельно проводились врачебные консилиумы, на которых мультидисциплинарная группа принимала решение о возможности пролонгирования беременности или выполнении операции кесарева сечения. При этом принимались во внимание изменения клинического статуса пациенток, результаты еженедельной ЭхоКГ (ДЛАсис., состояние правого желудочка, направление шунтирования крови), активность N-концевого фрагмента предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP), данные ежедневной пульсоксиметрии. Пациенткам с синдромом Эйзенменгера для снижения сопротивления малого круга и уменьшения шунтирования крови справа налево в дооперационном периоде назначали силденафил в дозе 20 мг три раза в сут.

В 15 случаях (83,3%) было проведено плановое родоразрешение. В двух наблюдениях (11,2%) ввиду декомпенсации состояния матери (1) или ухудшения состояния плода (1) потребовалось проведение экстренного кесарева сечения. В одном случае (5,6%) роды были проведены через естественные родовые пути. Медиана срока родоразрешения составила 32 (28; 34) нед.

Интраоперационный период

Как было указано выше, методом выбора у пациенток с сопутствующей ЛАГ, в том числе ассоциированной с ВПС, является эпидуральная анестезия [6, 7]. Этот подход был использован при 16 операциях. В одном случае ввиду выраженной тромбоцитопении (16×10^3/мкл) была проведена общая комбинированная анестезия с использованием севофлурана в условиях искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Помимо стандартного анестезиологического мониторинга во время всех операций производили прямое измерение артериального давления (АД) и центрального венозного давления (ЦВД). В одном случае (5,6%) у пациентки с предполагаемой идиопатической ЛАГ была осуществлена катетеризация малого круга с постановкой катетера Swan-Ganz. С целью контроля ДЛА и уточнения диагноза в одном наблюдении интраоперационно выполняли ЧПЭхоКГ, в двух – трансторакальную ЭхоКГ.

У всех пациенток использовали периферический венозный доступ и устанавливали центральный венозный катетер во внутреннюю яремную вену справа. В случае применения катера Swan-Ganz в эту же вену дополнительно устанавливали интродьюсер 7F. Учитывая наличие септальных дефектов, для преду преждения воздушной эмболии большого круга, инфузионные линии центральных венозных катетеров комплектовали фильтрами-ловушками для воздуха.

Эпидуральную блокаду выполняли путем пункции и катетеризации эпидурального пространства на уровне L2–L3. Предварительно в катетер вводили тес-дозу (раствор лидокаина 20 мг/мл, 3 мл). В качестве основного анестетика использовали ропивакаин (7,5 мг/мл) в объеме 15–20 мл. Применяли методику «медленного титрования», предполагавшую введение основной дозы 3–4 болюсами по 5 мл на протяжении 30–40 мин. Этот

ТАБЛИЦА 1.

Общая характеристика врожденных пороков сердца, отмеченных у пациенток, включенных в исследование

Врожденный порок сердца	Число пациенток
ДМЖП	11
Полный АВ канал	2
ОАП	2
ДМПП	2
Аорто-легочное соустье	1
Всего	18
Из них с формированием сброса справа налево	12

***Примечания: АВ канал** – атриовентрикулярный канал; **ДМЖП** – дефект межжелудочковой перегородки; **ДМПП** – дефект межпредсердной перегородки; **ОАП** – открытый артериальный проток.*

ТАБЛИЦА 2.

Данные о состоянии беременных с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, отмеченные при поступлении в стационар, n=18

Показатель	Значение
Возраст, лет	25 (21; 28)
Срок гестации, нед.	31 (28; 34)
ДЛАсис. по данным ЭхоКГ, мм рт. ст.	85 (70; 93)
SpO2 при дыхании атм. воздухом, %	93 (85; 96)
SpO2 у пациенток с синдромом Эйзенменгера, %	87 (78; 93)

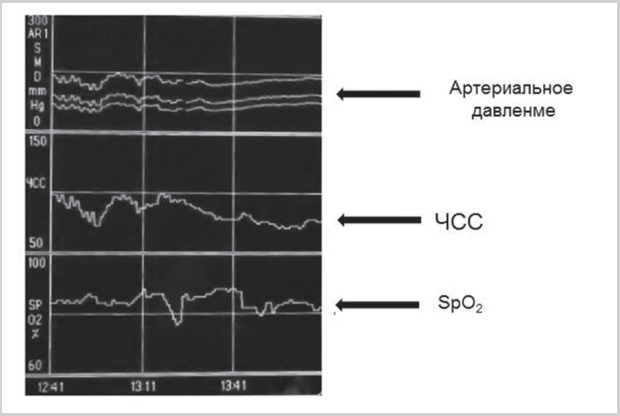


РИС. 1.
Запись показателей гемодинамики и оксигенации во время операции кесарева сечения, выполненной под эпидуральной анестезией у пациентки с ДМЖП и синдромом Эйзенменгера.

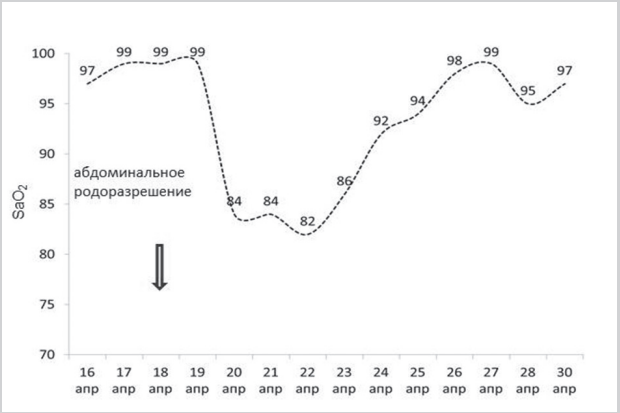


РИС. 2.
Клиническое наблюдение 1. Пациентка 24 лет, открытый артериальный проток. Ухудшение состояния через 36 ч после операции кесарева сечения. Шунтирование крови из легочной артерии в аорту вследствие роста сопротивления малого круга кровообращения и увеличения ДЛА, развитие тяжелой гипоксемии.

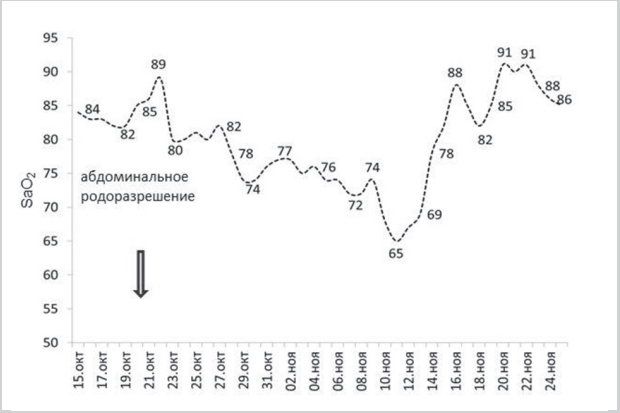


РИС. 3.
Клиническое наблюдение 2. Пациентка 17 лет, ДМЖП, синдром Эйзенменгера. Ухудшение состояния через 24 ч после операции кесарева сечения. Увеличение фракции шунтирования справа налево на фоне роста сопротивления малого круга кровообращения и увеличения ДЛА, усугубление гипоксемии.

подход позволял избежать развития выраженных гемодинамических сдвигов без использования предварительной инфузионной нагрузки (во всех наблюдениях объем кристаллоидного раствора, введенного до развития эпидурального блока, не превышал 300 мл).

Основу интраоперационной интенсивной терапии составляли вазодилататоры малого круга. Во всех случаях использовали ингаляцию NO в дозе 40–60 ppm. У трех пациенток (16,7%) дополнительно применяли ингаляцию илопроста в дозе 20 мкг. В 16 (89%) наблюдениях для поддержания достаточного уровня артериального давления требовалось назначение инфузии норэпинефрина в дозе 0,05–0,2 мкг/кг/мин. Инотропную терапию добутамином в дозе 5–12 мкг/кг/мин применяли при 16 (89%) операциях.

Через 3–5 минут с момента извлечения ребенка и удаления плаценты наблюдалась гиперволемия с увеличением венозного возврата к сердцу, связанная с прекращением аортокавальной компрессии и сокращением матки. Мы определяли это событие по росту ЦВД (обычно на 2–5 мм рт. ст.), а при установленном катетере Swan-Ganz – по увеличению ДЛА и давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА). Учитывая неблагоприятное влияние объемной нагрузки на функциональное состояние правого желудочка пациенток с ВПС, в этот период во время всех анестезий вводили 2–4 болюса по 250 мкг изосорбида динитрата под контролем АД, ЦВД или ДЛА.

Принимая во внимание вазодилатирующее действие окситоцина и связанную с этим артериальную гипотонию, препарат вводили медленно микроструйно со скоростью 2,5 МЕ в час.

Описанная выше интраоперационная тактика позволяла поддерживать стабильную гемодинамику во время всех операций (рис. 1). Не было случаев тяжелой интраоперационной артериальной гипотонии или неконтролируемой гипоксемии, а также нарушений ритма сердца, требующих электроимпульсной терапии или фармакологической коррекции. В единственном наблюдении использования общей комбинированной анестезии в условиях ИВЛ пациентка была экстубирована в операционной и переведена в ОРИТ с восстановленным сознанием и сохраненным спонтанным дыханием.

Послеоперационный период

Непосредственный послеоперационный период характеризовался относительно благополучным клиническим течением, однако через 16–48 ч после кесарева сечения или самостоятельных родов (медиана – 29 [23; 40]) ч) у всех пациенток отмечалось ухудшение состояния вследствие прогрессирования сердечной недостаточности и усугубления гипоксемии (рис. 2, рис. 3). В четырех наиболее тяжелых случаях (23,5%) глубокие нарушения гемодинамики и выраженная гипоксемия потребовали перевода пациенток на ИВЛ. Выполненные в этот период ЭхоКГ и прямая манометрия малого круга свидетельствовали о значительном росте легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и ДЛА, на фоне которых прогрессировала систолическая дисфункция ПЖ и нарастала фракция шунта справа налево.

Интенсивная терапия в послеоперационном периоде включала комбинированное применение вазодилататоров

малого круга из нескольких фармакологических групп. Всем пациенткам проводили ингаляцию NO в дозе 40–60 ppm с дополнительным пероральным назначением силденафила в дозе от 60 до 180 мг/сут. Семи женщинам (39%) потребовались ингаляции илопроста по 20 мкг до девяти раз в сутки, в шести наблюдениях (33%) дополнительно применяли антагонист рецепторов эндотелина I бозентан в стартовой дозе 125 мг/сут, с последующим титрованием до 250 мг/сут.

С целью коррекции дисфункции ПЖ и поддержания адекватной центральной гемодинамики во всех случаях была назначена инфузия добутамина в дозе 6–15 мкг/кг/мин, у двух пациенток для коррекции правожелудочковой дисфункции применяли левосимендан. Учитывая то, что артериальная гипотония крайне неблагоприятно влияет на течение правожелудочковой недостаточности (снижение коронарной перфузии ПЖ, смещение межжелудочковой перегородки влево с уменьшением ударного объема, увеличение фракции шунтирования справа налево), стремились поддерживать среднее АД выше 70 мм рт. ст. Для этой цели использовали инфузию норэпинефрина в дозе 0,05–0,2 мкг/кг/мин. Целесообразность применения вазоконстрикторов в подобных клинических ситуациях поддерживается мнением экспертов [15].

Развитие инфекционного процесса может быть фактором быстрой декомпенсации пациенток с ВПС ввиду прогрессирования системной воспалительной реакции (СВР) и связанной с ней вазоплегией с увеличением фракции шунта справа налево. Для профилактики, согласно внутреннему протоколу Специализированного перинатального центра, все пациентки получали сультамициллин. При появлении симптомов инфекции (лихорадка, изменение в лейкоцитарной формуле, повышение уровня С-реактивного белка, местные проявления) незамедлительно назначали карбапенемы. В дальнейшем антибактериальную терапию корректировали в соответствии с результатами микробиологического исследования. Учитывая возможность развития СВР и развернутого инфекционного процесса при лактостазе, во всех случаях медикаментозно подавляли лактацию (в первые сутки после родоразрешения однократно назначали две таблетки каберголина по 0,25 мг).

Мы обнаружили, что для пациенток исследуемой группы характерна тромбоцитопения. Так, медиана числа тромбоцитов при поступлении в стационар составила 105 (62; 164)×10^3/мкл, с минимальным содержанием 29×10^3/мкл и максимальным – 266×10^3/мкл. У 12 женщин (67%) число тромбоцитов было менее 150×10^3/мкл. Обращало на себя внимание то, что у пациенток с ВПС без шунта справа налево число тромбоцитов было достоверно выше, чем у женщин с синдромом Эйзенменгера: 162 (138; 166) против 99 (73; 105)×10^3/мкл, p=0,035. У 10 (83%) беременных с синдромом Эйзенменгера число тромбоцитов было менее 150×10^3/мкл. При анализе клинических ситуаций обращало на себя внимание совпадение снижения числа тромбоцитов с ухудшением состояния гемодинамики и усугублением гипоксемии, напротив, по мере улучшения клинического статуса женщин число тромбоцитов нарастало (рис. 4). Возможно, параллельное изменение числа тромбоцитов с показателями оксигенации отражало влияние степени шунтирования крови справа налево (в обход малого круга) на тромбоцитопоэз.

Снижение числа тромбоцитов влияло на клиническое течение периоперационного периода у беременных с ВПС. Как было указано выше, в одном случае тромбоцитопения заставила отказаться от использования эпидуральной блокады и провести общую анестезию в условиях ИВЛ. В четырех наблюдениях снижение числа тромбоцитов стало причиной отказа от использования ингаляций илопроста ввиду выраженного антиагрегантного эффекта, характерного для простациклина. Однако, по нашему мнению, наибольшее влияние на клиническое течение оказывал факт

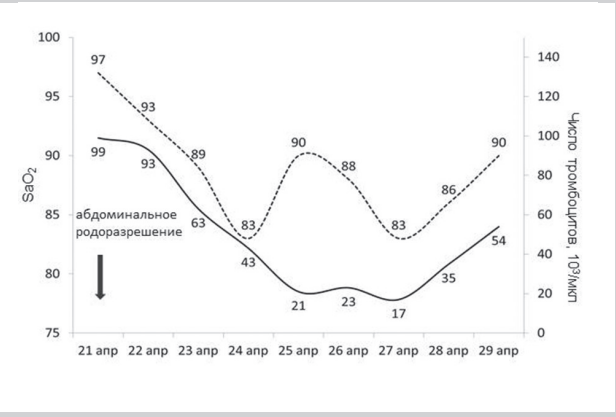


РИС. 4.
Клиническое наблюдение 3. Пациентка, 20 лет, ДМЖП, синдром Эйзенменгера. Через 24 ч после операции кесарева сечения развилось характерное ухудшение состояния, обусловленное увеличением шунтирования крови справа налево и усугублением гипоксемии (пунктирной линией изображена динамика SpO_2). Обращает на себя внимание параллельное снижение числа тромбоцитов (сплошная линия) с последующим повышением по мере улучшения клинического статуса.

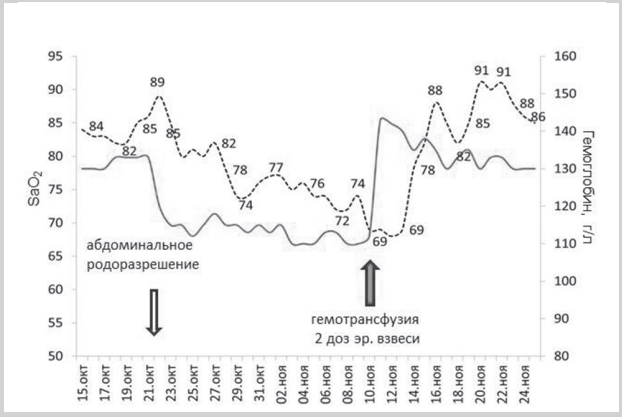


РИС. 5.
Клиническое наблюдение 2. Пациентка, 17 лет, ДМЖП, синдром Эйзенменгера. Решением врачебного консилиума на 10-е послеоперационные сутки проведена трансфузия двух доз эритроконцентрата для повышения уровня гемоглобина со 110 до 145 г/л (сплошной линией изображена динамика содержания гемоглобина). Это позволило обеспечить нормальную доставку кислорода в условиях тяжелой гипоксемии (пунктирной линией изображена динамика SpO_2) и сердечной недостаточности. Через семь суток пациентка была переведена в послеродовое отделение.

активации коагуляционного звена системы гемостаза на фоне тромбоцитопении, что отражалось в показателях коагуляционных тестов. Учитывая особенную опасность тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), для пациенток с ВПС (декомпенсация правожелудочковой недостаточности, усугубление шунта справа налево) профилактика тромбозов в подобных условиях имеет крайне важное значение. Для интегральной оценки состояния системы гемостаза мы использовали тромбоэластографию. У пациенток с тромбоцитопенией профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов назначали в случаях увеличения показателей, характеризующих плотность сгустка.

Характерная для пациенток с синдромом Эйзенменгера выраженная артериальная гипоксемия (медиана SpO_2 при поступлении в стационар – 87 (78; 93)%) способствовала компенсаторному увеличению содержания гемоглобина (медиана при поступлении – 156 (145; 161) г/л). Этот механизм позволял поддерживать близкий к достаточному уровень доставки кислорода к органам и тканям. В условиях характерного для послеоперационного периода увеличения фракции шунта справа налево и прогрессирования гипоксемии поддержание высокого содержания гемоглобина было значимым фактором обеспечения доставки кислорода. Решениями врачебных консилиумов мы изменяли для пациенток с синдромом Эйзенменгера показания для гемотрансфузии в послеоперационном периоде, определив целевое значение содержания гемоглобина на уровне 140 г/л. Гемотрансфузии потребовались четырем пациенткам (рис. 5).

Исходы

Медиана продолжительности пребывания в ОРИТ составила 12,5 (9; 24) сут. с максимальным сроком лечения 45 сут. Были отмечены три летальных исхода на 9-, 14- и 15-е сутки послеоперационного периода. У скончавшихся пациенток ВПС достигли стадии формирования синдрома Эйзенменгера. Таким образом, летальность составила 16,7%, а в подгруппе пациенток с синдромом Эйзенменгера – 25%. Смерть пациенток была связана с развитием критической гипоксемии при увеличении фракции шунта справа налево (2) и рефрактерной к терапии недостаточности правого желудочка (1).

Живыми родились 16 детей. Произошла одна антенатальная гибель плода, еще в одном случае беременность была прервана на сроке 18 недель. Из стационара в удовлетворительном состоянии были выписаны 15 детей (83,3%). Один ребенок, рожденный с массой 420 г на сроке гестации 28 недель путем операции кесарева сечения, умер через семь дней.

Обсуждение

Специализация перинатального центра при СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова на оказании помощи беременным с кардиальной патологией из различных регионов России позволила нам сформировать для анализа выборку пациенток с ВПС, превосходящую по объему группы, представленные в национальных исследованиях из стран Западной Европы и США. Это, с одной стороны, подтверждает наличие подобной проблемы в России и ее актуальность на ближайшие годы, с другой – позволяет нам сформулировать несколько положений, важных для клинического сопровождения беременных с гемодинамически значимыми ВПС.

По нашему мнению, специализированный центр, оказывающий помощь беременным с ВПС, должен функционировать на базе многопрофильного стационара, в составе которого имеется отделение кардиохирургии. Это обеспечивает не только возможность своевременной консультации кардиологами, кардиохирургами и кардиоанестезиологами проблемных пациенток, но и передачу методологии и необходимого фармакологического и технического обеспечения интенсивной терапии основной причины декомпенсации – острой правожелудочковой недостаточности.

Длительное время не существовало убедительных доводов в пользу применения того или иного метода анестезии у беременных с ЛАГ, в том числе, ассоциированной с ВПС. Наш выбор эпидуральной анестезии основывался на неблагоприятном влиянии ИВЛ на функцию ПЖ и легочный кровоток. Шестнадцать проведенных эпидуральных анестезий (в том числе 12 – у пациенток с синдромом Эйзенменгера) подтвердили безопасность данной методики при гемодинамически значимых ВПС. В 2015 г. приоритет этого подхода был закреплен в двух международных руководствах по лечению пациентов с ЛАГ [6, 7].

Во всех включенных в исследование случаях операции кесарева сечения протекали без выраженных гемодинамических сд вигов и нарушений газообмена, но через 29 (23; 40) ч развивалась декомпенсация состояния. Поскольку такой клинический сценарий был отмечен у всех пациенток, мы можем назвать его типичным для послеродового периода у женщин с гемодинамически значимыми ВПС. На эту закономерность указывают и некоторые зарубежные авторы. Так, в обзоре источников литературы, опубликованных за десять лет и включивших 29 случаев беременности у пациенток с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, отмечается отсутствие интраоперационной летальности и 8 смертельных исходов (28%) в послеоперационном периоде с медианой на шестые сутки [8]. Возможным объяснением такой типичной декомпенсации в послеродовом периоде может быть прекращение продукции плацентой вазодилататоров малого круга с быстрым нарастанием легочного сосудистого сопротивления и ДЛА, прогрессированием правожелудочковой недостаточности и увеличением фракции шунта справа налево [16]. Учитывая описанный механизм, основой патогенетической терапии декомпенсации в послеродовом периоде следует считать комбинированное применение вазодилататоров малого круга [6, 7]. Как было показано выше, у включенных в исследование пациенток мы использовали оксид азота, силденафил, ингаляционную форму илопроста и бозентан, причем во всех случаях одновременно применялось не менее двух препаратов. Однако нам не удалось включить в интенсивную терапию внутривенное назначение простаноидов, настоятельно рекомендованное международной группой экспертов [7]. Доступные в России простаноиды для внутривенного применения (алпростадил, иломедин) в качестве показания имеют окклюзионные и облитерирующие заболевания артерий и не зарегистрированы для терапии ЛАГ.

Обнаруженная у пациенток с гемодинамически значимыми ВПС тромбоцитопения достаточно характерна для взрослых с синдромом Эйзенменгера, точные причины

этого явления сегодня не известны [17]. Мы впервые описали динамику содержания тромбоцитов на протяжении послеоперационного периода, параллельную с изменениями фракции шунта справа налево.

Заключение

Анализ представленной серии клинических наблюдений указывает на то, что родоразрешение беременных с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца должно осуществляться в перинатальных центрах третьего уровня, функционирующих на базе многопрофильных стационаров, имеющих в своем составе отделения кардиохирургии.

Соблюдение положений, сформулированных в международных рекомендациях по сопровождению беременных с легочной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца, позволяет в условиях российского специализированного центра достигнуть результатов лечения, не уступающих показателям ведущих зарубежных клиник.

Для повышения эффективности интенсивной терапии декомпенсации пациенток с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца в перипартальном периоде необходимо разрешить в России применение внутривенных форм простаноидов для коррекции легочной артериальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allen H.D., Driscoll D.J., Shaddy R.E. et al. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents, Including the Fetus and Young Adult, 9th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2016. 1900 p.

2. Webb G., Williams R.G. 32nd Behesda Conference: Care of the adult with congenital heart disease. J.Am Coll. Cardiol. 2001. Vol. 37. P. 1162.

3. Cuypers J.A., Utens E.M., Roos-Hesselink J.W. et al. Health in adults with congenital heart disease. Maturitas. 2016. Vol. 91. P. 69-73.

4. Vander Bom T., Bouma B.J., Meijboom F.J. et al. The prevalence of adult congenital heart disease, results from a systematic review and evidence based calculation. Am Heart J. 2012. Vol.164. P. 568-575.

5. Webb G., Mulder B.J., Aboulhosn J. et al. The care of adults with congenital heart disease across the globe: Current assessment and future perspective: A position statement from the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). Int J Cardiol. 2015. Vol.195. P. 326-333.

6. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016. Vol. 37. P. 67-119.

7. Hemnes A.R., Kiely D.G., Cockrill B.A. et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. Pulm Circ. 2015. Vol. 5. P. 435-465.

8. Bedard E., Dimopoulos K., Gatzoulis M.A. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? Eur Heart J. 2009. Vol. 30. P. 256-265.

9. Ma L., Liu W., Huang Y. Perioperative management for parturients with pulmonary hypertension: experience with 30 consecutive cases. Front Med. 2012. Vol. 6. P. 307-310.

10. Regitz-Zagrosek V., BlomstromLundqvist C., Borghi C. et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011. Vol. 32. P. 314-397.

11. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J. 2014. Vol. 35. P. 2383-2431.

12. Jais X., Olsson K.M., Barbera J.A. et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Eur Respir J. 2012. Vol. 40. P. 881-885.

13. Кудлачев В. А., Побединцева Ю. А., Баутин А. Е. и др. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия в периоперационном периоде абдоминального родоразрешения у пациентки с тяжелой легочной гипертензией. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2014. № 11 (5). С. 62-66.

Kudlachev V.A., Pobedintseva Yu.A., Bautin A.E. et al. Anestesiologicheskoe obespechenie I intensivnaya terapiya v posleoperatsionnom periode abdominalnogo rodorazresheniya u patsientki s tyazheloi legochnoi gipertenziei. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2014. № 11 (5). S. 62-66.

14. Bautin A., Yakubov A., Aram-Balik N. et al. One-centre experience in the Intensive care and anaesthetic management in pregnancy of a patient with pulmonary arterial hypertension. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2017. Vol. 31. P. 19-20.

15. Voelkel N., Schranz D. The right ventricle in health and disease. New York: Springer Science Media. 2015.

16. Rosengarten D., Blieden L.C., Kramer M.R. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Eur Respir J. 2012. Vol. 40. P. 1304-1305.

17. Lill M.C., Perloff J.K., Child J.S. Pathogenesis of thrombocytopenia in cyanotic congenital heart disease. Am J Cardiol. 2006. Vol. 98. P. 254-258.

УДК: 616.127-08:616.131-008.331.1-08 Код специальности ВАК: 14.01.20

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ NO-ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ КОРРЕКЦИИ КЛАПАННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

В.В. Пичугин[1], С.Е. Домнин[2], М.Л. Калинина[1], А.В. Богуш[2], В.А. Чигинев[2], А.Б. Гамзаев[2], С.А. Журко[2],
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ГБУЗ НО «Специализированная клиническая кардиохирургическая больница», г. Н. Новгород

Пичугин Владимир Викторович *– e-mail: pichugin.vldmr@rambler.ru*

Дата поступления
19.05.2017

Целью исследования явилась оценка эффективности постоянной ингаляционной NO-терапии при выполнении операций на клапанах сердца с искусственным кровообращением (ИК) у пациентов с высокой легочной гипертензией. Материал и методы. В исследование включен 71 больной, средний возраст составил 58,9±1,9 года, пациентам были выполнены операции на клапанах сердца или сочетанные вмешательства. Среднее давление в легочной артерии составило 42,2±1,5 мм рт ст. Пациенты были разделены на три группы: первая (27 больных) – контрольная; вторая (24 больных) – во время ИК проводили перфузию легочной артерии оксигенированной кровью и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) редуцированными объемами; третья (20 пациентов) – больные получали ингаляцию NO с момента перевода на ИВЛ в течение всей операции, а во время ИК проводили перфузию легочной артерии и ИВЛ. Сравнительную оценку проводили на основании изменения функциональных показателей легких, исследования центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда. Результаты исследования. Проведение ингаляционной NO-терапии у пациентов с высокой легочной гипертензией сопровождалось достоверно более низким ростом альвеолярно-артериальной разницы по кислороду во время операции, достоверно более высоким индексом оксигенации с момента начала ингаляции NO и более высоким его уровнем в конце оперативного вмешательства, достоверно более низким уровнем внутрилегочного шунтирования после искусственного кровообращения и с сохранением исходных значений легочного комплаенса на всех этапах операции. Начало ингаляции NO приводило к достоверному снижению среднего давления в легочной артерии в среднем на 18,0% при сохранных показателях сократительной функции миокарда левого желудочка. Не было отмечено таких неблагоприятных эффектов ингаляционного применения NO, как образование токсичного метаболита NO_2 выше предельно допустимой концентрации (2–5 ppm), образование метгемоглобина более чем 1,5% и токсического действия высоких концентраций NO. Заключение. Применение комбинированной технологии с включением постоянной ингаляции NO и проведением перфузии/вентиляции легких обладало рядом неоспоримых преимуществ перед изолированной методикой перфузии/вентиляции легких во время ИК.

Ключевые слова: ингаляционная NO-терапия, высокая легочная гипертензия, операции на клапанах сердца.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of permanent inhaled NO therapy during heart valves surgery with CPB in patients with high pulmonary hypertension. Material and methods. The study included 71 patients of both sexes, mean age 58,9±1,9 who underwent heart valve surgery or combined interventions. The mean pulmonary artery pressure was 42,2±1,5 mm Hg. All patients were divided into three groups: the first (27 patients) – control; the second (24 patients) – pulmonary artery perfusion/lungs ventilation during the CPB were performed; the third (20 patients) – patients received inhalation of NO from transferring to ventilation during the entire operation in combination with pulmonary artery perfusion/lungs ventilation during CPB. A comparative evaluation included changes in the functional parameters of the lungs, the study of central hemodynamic, and myocardial contractility function. Results. Intraoperative inhaled NO therapy in patients with high pulmonary hypertension was accompanied by a significantly lower alveolar-arterial oxygen difference during operation, a significantly higher oxygenation index from the start of NO inhalation, and a higher level at the end of the operative intervention, significantly lower the level of F-shunt after CPB and the preservation of the initial values of lungs compliance at all stages of the operation. The onset of NO inhalation resulted in a significant decrease in mean pulmonary artery pressure, an average of 18,0%, with preserved rates of myocardial contractility of the left ventricle. No adverse effects of inhalation of NO were noted, such as the formation of a toxic metabolite of NO_2 above the maximum level (2–5 ppm), the formation of methaemoglobin greater than 1.5%, and the toxic effect of high concentrations of NO. Conclusion. The use of combined technology with constant NO inhalation and pulmonary perfusion/lungs ventilation during CPB has several undeniable advantages than the isolated perfusion/ventilation technique during CPB.

Key words: inhaled NO therapy, high pulmonary hypertension, cardiac valves operations.

Введение

Оксид азота (NO) – это растворимый в воде и жирах бесцветный газ с коротким периодом жизни (T1/2 – 2–30 с). За счет наличия непарного электрона эта молекула является реактивным радикалом, легко проникает через биологические мембраны, независимо от наличия рецепторов, и вступает в реакции с другими веществами, управляя функциями других клеток [1, 2]. Открытие роли дисфункции эндотелия лёгочных сосудов и нарушений синтеза NO в патогенезе острых и хронических расстройств лёгочного кровообращения способствовало внедрению ингаляционного NO как экзогенного аналога естественного регулятора сосудистого тонуса в практику анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии [3, 4, 5]. Однако область его применения ограничивалась в основном отделениями реанимации, где препарат использовался для лечения респираторных осложнений. Тем не менее, как следует из результатов экспериментальных исследований, применение NO может быть перспективным в сердечно-сосудистой хирургии для модулирования ишемических и реперфузионных повреждений, возникающих во время искусственного кровообращения. Одним из способов использования преимуществ возможного благоприятного воздействия NO является применение NO-ингаляции до и во время кардиохирургических вмешательств. Так, было показано, что ингаляционный NO сохраняет сердечную функцию после ишемической реперфузии у крыс. Geury at al. (1999) обнаружили, что вдыхание NO в течение 4 ч до окклюзии и реперфузии коронарных артерий приводило к улучшению систолической и диастолической функций сердца [6]. В соответствии с этими результатами Hataishi et al. (2006) смогли показать, что вдыхание NO уменьшает размер инфаркта миокарда у мышей, подвергнутых разным срокам сердечной ишемии, с последующей реперфузией. Было показано, что при клиническом применении ингаляционный NO уменьшает легочное сосудистое сопротивление, легочную гипертензию новорожденных и тяжелую легочную гипертензию у взрослых [7].

Эти же эффекты можно наблюдать у кардиохирургических пациентов, включая детей с врожденной кардиопатологией во время гемодинамических диагностических исследований, а также после хирургической коррекции у взрослых и детей [8]. Кроме того, ряд неконтролируемых клинических исследований продемонстрировал, что вдыхание NO (20-40 ppm) эффективно уменьшает давление в легочной артерии (PAP) при аорто-коронарном шунтировании или операциях на клапанах сердца, осложненных легочной гипертензией [9, 10]. Что касается профилактики и лечения ишемического и реперфузионного повреждения легких, были проведены небольшие неконтролируемые клинические испытания. Два исследования выявили защитный эффект ингаляции NO у пациентов при развитии ишемически-реперфузионного повреждения легких [11, 12]. Результаты же другого небольшого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования показали, что вдыхание NO (20 ppm), начинающееся через 20 минут после реперфузии, не влияет на клинические или физиологические показатели пациентов после трансплантации легкого [13]. В связи с этим, для определения терапевтической роли ингаляционного NO и его возможного влияния на предотвращение ишемически-реперфузионного повреждения легких в кардиоторакальной хирургии необходимо проведение дополнительных исследований.

Целью исследования явилась оценка эффективности постоянной ингаляционной NO-терапии при выполнении операций на клапанах сердца с искусственным кровообращением у пациентов с высокой легочной гипертензией.

Материал и методы

В исследование был включен 71 больной обоего пола, в возрасте от 25 до 76 лет (средний возраст составил 58,9±1,9 года). Пациентам были выполнены операции на клапанах сердца, коронарных артериях или сочетанные вмешательства. Среднее давление в легочной артерии составило 42,2±1,5 мм рт. ст. Перед проведением работы все больные дали информированное согласие, а само исследование было одобрено этическим комитетом учреждения.

Все пациенты были разделены на три группы: первая (27 больных) – контрольная, где не проводились специфические мероприятия по защите легких; вторая (24 больных) – для защиты легких во время ИК проводили перфузию легочной артерии оксигенированной (артериальной) кровью и проводили ИВЛ редуцированными объемами; третья (20 пациентов) – больные получали ингаляцию NO с момента перевода на ИВЛ в течение всей операции, а во время ИК проводили перфузию легочной артерии и ИВЛ. Клиническая характеристика больных всех групп представлена в таблице 1.

У больных 2-й группы во время основного этапа операции осуществляли перфузию легочной артерии и искусственную вентиляцию легких. При проведении перфузии легочной артерии кровь забирали из оксигенатора. Начинали перфузию легких после пережатия полых вен, когда сердце лишено притока крови и сокращается практически «пустым». Скорость потока составляла 250–300 мл/мин. В тот же момент изменяли показатели искусственной вентиляции легких, уменьшая дыхательный объем до 50% от исходного, но не более 5 мл/кг, и снижая частоту дыхания до 5–6 в минуту с PEEP +5 см вод. ст. У пациентов 3-й группы проводили постоянную ингаляцию NO (15–20 ppm), начиная с момента интубации трахеи и перевода на ИВЛ в течении всей операции, кроме этого во время основного этапа проводили перфузию легочной артерии и ИВЛ редуцированными объемами. Подачу ингаляционного NO (5–20 ppm) осуществляли в инспираторную часть дыхательного контура аппарата ИВЛ с величиной газотока 250–300 мл/мин. Проводили контроль подаваемой ингаляционной смеси с помощью электрохимического NO–NO2-анализатора, кроме этого исследовали содержание метгемоглобина в крови на этапах операции.

Характер выполненных операций у больных представлен в таблице 2. Основные показатели операционного периода представлены в таблице 3. Сравнительную оценку проводили на основании изменения функциональных показателей легких: измерения альвеолярно-артериальной разницы по кислороду ($AAPO_2$), индекса оксигенации ($ИО_2$), показателя F-shunt и статического легочного комплаенса (ЛК). У пациентов 3-й группы проводили интраоперационную транспищеводную эхокардиографию.

Интраоперационное чреспищеводное эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковой системе PHILIPS CX50 датчиком X7-2t и включало оценку систолической функции левого желудочка, определение конечного диастолического, конечного систолического объемов левого желудочка, расчет фракции выброса левого желудочка по модифицированному методу Симпсона, вычисление среднего давления в легочной артерии по времени ускорения потока (AT) в выводном отделе правого желудочка (P=90-0,62 x AT, формула Kitabatake, 1983). Измерения производились трижды, брался средний результат.

Статистическую обработку проводили с использованием программ Microsoft Excel 2003, Биостатистика (Vers. 4.03) и Statistica-6. Результаты исследования обрабатывались в соответствии с правилами вариационной статистики. Характер распределения данных оценивали с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для данных, соответствующих закону о нормальном распределении, вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку средней арифметической (m). Для непараметрических данных вычисляли медиану. Анализ дискретных данных выполняли путем оценки критерия χ^2 или точного критерия Фишера (при количестве наблюдений менее 5). Сравнения количественных данных между двумя подгруппами проводили с помощью критерия Стьюдента или U-теста Манна–Уитни. Для внутригрупповых сравнений с исходными показателями использовали тест Вилкоксона. Результаты всех тестов считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования

Ингаляцию NO в доперфузионном периоде проводили с концентрацией 10,9–21,0 (средняя 17,8±0,71) ppm, во время искусственного кровообращения – 9,9–28,0 (средняя 17,4±0,67) ppm, в постперфузионном периоде – 15,2–25,0 (средняя 18,5±0,60) ppm. При этом содержание NO_2 составляло: до ИК – 1,40±0,06 ppm, во время ИК – 1,40±0,06 ppm, после ИК – 1,60±0,12 ppm. Содержание метгемоглобина у всех больных на этапах операции не превышало 1,5%.

Оценка изменения показателей гемодинамики, сократительной функции миокарда и динамики среднего давления в легочной артерии на этапах операции у пациентов 3-й группы представлена в таблице 4. После начала ингаляционной NO терапии было отмечено достоверное снижение среднего АД на 10,0% и среднего давления в легочной артерии на 18,0%, при этом отмечалось снижение конечного диастолического объема на 7,2% и уменьшение фракции выброса на 6,8%. Не отмечено изменений уровня частоты сердечных сокращений и центрального венозного давления. Все вышеуказанные изменения сохранялись вплоть до окончания операции.

Сравнительная оценка функциональных показателей легких у пациентов трех исследуемых групп представлена в таблице 5.

Исходный показатель альвеолярно-артериальной разницы по кислороду в начале операции имел достоверно более высокий уровень у пациентов 3-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп. Данные его динамического исследования выявили отсутствие достоверных изменений данного показателя на этапе до искусственного кровообращения у пациентов всех исследуемых групп. После ИК $AAPO_2$ возрастал в 1-й группе пациентов и составил 20,5% от исходного. У больных 2-й и 3-й групп данный показатель снижался (на 3,7% и на 2,6% соответственно). К концу операции $AAPO_2$ возрастал во всех группах пациентов, причем его рост по сравнению с исходными данными составил: у пациентов 1-й группы – 31,5%, 2-й группы – 16,6%, 3-й группы – 9,8%.

Исходный показатель индекса оксигенации в начале операции имел достоверно более высокий уровень у пациентов 3-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп (на 9,3% и 14,3% соответственно). Не было отмечено достоверного изменения индекса оксигенации на доперфузионном этапе у пациентов всех исследуемых групп. После ИК индекс оксигенации достоверно снижался (на 16,8% от исходного) у больных 1-й группы, в то же время не было выявлено достоверных отличий данного показателя от исходного у пациентов 2-й и 3-й групп. Необходимо отметить и достоверную разницу (выше на 17,4% и 34,5% соответственно) на данном этапе у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с 1-й группой. К концу операции отмечено снижение индекса оксигенации во всех группах больных: в первой – на 24,3%, во второй – на 11,2%, в третьей – на 7,0% от исходных значений. Кроме этого, у пациентов 3-й группы данный показатель в конце операции достоверно выше по сравнению с 1-й и 2-й группами.

Исходные значения показателя внутрилегочного шунтирования (F-shunt) не имели достоверных отличий между группами, также не было отмечено его достоверного изменения у пациентов всех исследуемых групп на этапах, предшествующих искусственному кровообращению. После ИК F-shunt не изменялся по сравнению с исходным во 2-й и 3-й группах и возрастал на 21,9% в 1-й группе пациентов. На данном этапе исследования данный показатель был достоверно ниже во 2-й, 3-й группах по сравнению с 1-й группой больных. К концу операции отмечено возрастание данного показателя во всех группах пациентов: в 1-й – на 34,4% от исходного, во 2-й – на 17,6%, в 3-й – на 7,1% от исходного. На данном этапе F-shunt достоверно ниже у больных 3-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп.

Исходные значения комплаенса легких у пациентов 3-й группы достоверно ниже, чем у больных 1-й и 2-й групп. Не было выявлено достоверных изменений данного показателя на доперфузионном этапе операции у пациентов всех исследуемых групп. После ИК отмечено достоверное снижение по сравнению с исходными значениями (на 17,5%) у пациентов 1-й группы, при отсутствии достоверных изменений у больных 2-й и 3-й групп. В конце операции комплаенс легких достоверно снижался у пациентов 1-й группы (на 21,1% от исходного), при этом не было отмечено достоверных изменений у пациентов 2-й, 3-й групп больных. Легочный комплаенс на данном этапе был достоверно выше (у больных 2-й, 3-й групп), чем у пациентов 1-й группы.

Таким образом, проведение интраоперационной ингаляционной NO-терапии у пациентов с высокой легочной гипертензией сопровождалось достоверно более низким ростом альвеолярно-артериальной разницы по кислороду

во время операции, достоверно более высоким индексом оксигенации с момента начала ингаляции NO и более высоким его уровнем в конце оперативного вмешательства, достоверно более низким уровнем внутрилегочного шунтирования после искусственного кровообращения и сохранением исходных значений легочного комплаенса на всех этапах операции. Начало ингаляции NO приводило к достоверному снижению среднего давления в легочной артерии в среднем на 18,0% при сохранных показателях сократительной функции миокарда левого желудочка. Не было отмечено таких неблагоприятных эффектов ингаляционного применения NO, как образование токсичного метаболита NO_2 выше предельно допустимой концентрации (2–5 ppm), образование метгемоглобина более чем 1,5% и токсического действия высоких концентраций NO.

Обсуждение

Исследованиями, проведенными в последнее время, было показано, что применение искусственного кровообращения в 2 раза увеличивает частоту послеоперационной легочной дисфункции [14], а наличие легочной гипертензии значительно увеличивает ее частоту [15]. Длительное существование легочной гипертензии при клапанных пороках левых отделов сердца сопровождается развитием пролиферативных и склеротических процессов в стенке артериол малого круга кровообращения, которые постепенно облитерируются. Возникающая альвеолярная гипоксия вызывает легочную вазоконстрикцию путем прямого и непрямого механизма. Прямой эффект гипоксии связан с деполяризацией гладкомышечных клеток сосудов (опосредованной изменением функции калиевых каналов клеточных мембран) и их сокращением. Непрямой механизм состоит в воздействии на сосудистую стенку эндогенных медиаторов (таких как лейкотриены, гистамин, серотонин, ангиотензин II и катехоламины). Хроническая гипоксемия приводит к эндотелиальной дисфункции, что сопровождается снижением продукции эндогенных релаксирующих факторов, в том числе простациклина, простагландина Е2 и оксида азота [16]. Учитывая вышеизложенное, применение экзогенного оксида азота может иметь положительное значение у пациентов с вторичной легочной гипертензией на фоне клапанных пороков сердца. Целями применения ингаляционной NO-терапии в нашем исследовании явились: во-первых, повышение оксигенации артериальной крови у больных с хронической гипоксией; во-вторых, снижение давления в легочной артерии, снижение постнагрузки на правый желудочек и оптимизация условий работы сердца; в-третьих, во время ИК – профилактика и защита легочной ткани от ишемически-реперфузионного синдрома. В связи с этим нами было предложено проведение ингаляции NO на всех этапах операции – до, во время и после ИК, на этапе ИК – в комбинации с перфузией/вентиляцией легких. В отечественной и зарубежной литературе мы не встретили применения подобной технологии при операциях с ИК.

Проведенные нами исследования центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда выявили достоверное снижение среднего давления в легочной артерии на 18,0% при стабильных показателях сократительной функции миокарда левого желудочка после начала ингаляционной NO-терапии. Данные результаты аналогичны ранее полученным клиническим данным [17].

Начало ингаляционной терапии NO сопровождалось улучшением насыщения артериальной крови кислородом, о чем свидетельствует достоверно более высокий индекс оксигенации у пациентов 3-й группы (по сравнению с 1-й и 2-й группами пациентов), что согласуется с данными, полученными рядом авторов ранее [3, 18]. В то же время нами отмечен достоверно более низкий рост альвеолярно-артериальной разницы по кислороду во время операции, более высокий уровень индекса оксигенации в конце оперативного вмешательства, достоверно более низкий уровень внутрилегочного шунтирования после ИК и сохранение исходных значений легочного комплаенса на всех этапах операции. Полученные данные функционального исследования легких при ингаляционной интраоперационной NO-терапии докладываются впервые.

Представленные нами данные функционального состояния легких при операциях с ИК у больных с клапанными пороками сердца и высокой легочной гипертензией свидетельствуют об определенной степени повреждения легочной ткани во время ИК у пациентов 1-й (контрольной)

ТАБЛИЦА 1.
Клиническая характеристика больных

Показатель	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=20)
Пол: мужской женский	12 (44,4%) 15 (55,5%)	15 (62,5%) 9 (37,5%)	10 (50%) 10 (50%)
Возраст (лет)	56,0±1,4	58,9±1,9	60,0±1,3
Функциональный класс (NYHA): III IV	 21 (77,7%) 6 (22,3%)	 21 (87,5%) 3 (12,5%)	 17 (85%) 3 (15%)
Недостаточность кровообращения: II А II Б III	 21 (77,7%) 6 (22,3%) 0	 21 (87,5%) 3 (12,5%) 0	 16 (80,0%) 3 (15,0%) 1 (5,0%)
ФВ ЛЖ (%)	57,7±1,5	61,4±1,2	58,2±1,4
Давление в ЛА среднее (мм рт. ст.)	39,9±1,1	39,5±1,1	47,6±1,6

ТАБЛИЦА 2.
Характер выполненных операций

Характер операций	1-я группа (n=27)	2я- группа (n=24)	3-я группа (n=20)
Одноклапанная коррекция	11 (40,7%)	12 (50%)	3 (15%)
Двухклапанная коррекция	7 (25,9%)	7 (29,1%)	11 (55%)
Трёхклапанная коррекция	2 (7,4%)	1 (4,1%)	1 (5%)
Сочетанные операции	7 (25,9%)	2 (8,3%)	5 (25%)
Прочие операции	0	2 (8,3%)	0

ТАБЛИЦА 3.
Основные показатели операционного периода

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Время ИК (мин)	98,6±5,5	94,3±4,2	101,8±5,7
Время пережатия аорты (мин)	72,7±3,9	67,5±2,9	72,9±4,4
Время перфузии ЛА (мин)	-	77,2±3,1	85,5±4,7

группы. Это подтверждается достоверным возрастанием альвеолярно-артериальной разницы по кислороду, снижением индекса оксигенации, возрастанием внутрилегочного шунтирования крови и снижением легочного комплаенса после ИК у пациентов данной группы. Клиническим проявлением послеоперационной легочной дисфункции служило развитие артериальной гипоксемии у 13,6% больных 1-й группы, что, по-видимому, является следствием ишемически-реперфузионного повреждения легких.

Проведение легочной перфузии/вентиляции (пациенты 2-й группы) достаточно эффективно предупреждало снижение оксигенации и комплаенса легких, а также развитие артериальной гипоксемии после искусственного кровообращения, что свидетельствует о значимом защитном эффекте методики в отношении развития ишемически-реперфузионных повреждений легких. Эти данные приводились нами ранее [19, 20].

Применение комбинированной технологии с включением постоянной ингаляции NO и проведением перфузии/вентиляции легких (3-я группа) обладали рядом неоспоримых преимуществ перед изолированной методикой перфузии/вентиляции легких во время ИК. В частности, был отмечен достоверно более высокий уровень оксигенации до ИК, что эффективно предупреждало развитие гипоксии на доперфузионном этапе. Кроме этого, снижение уровня среднего давления в легочной артерии стабилизировало работу сердца до ИК, а эффективность защиты легочной ткани во время ИК была выше, о чем свидетельствует достоверно более низкий уровень внутрилегочного шунтирования крови (F-shunt) на всех этапах постперфузионного периода.

Тем не менее, необходимо отметить, что дальнейшее проведение углубленных исследований позволит дать оценку эффективности данной технологии.

ТАБЛИЦА 4.

Показатели гемодинамики и сократительной функции миокарда у пациентов при NO-терапии (3-я группа)

Показатель	Исходные данные	После начала ингаляции NO	Перед ИК	Конец операции
АД сист.(мм рт. ст.)	128,6±2,6	115,7±3,2*	100,7±3,7*	101,9±1,5*
АД среднее (мм рт. ст.)	94,3±2,5	85,4±2,0*	74,0±2,8*	72,9±1,5*
АД диаст. (мм рт. ст.)	76,3±2,9	69,0±2,0	62,5±2,4*	58,2±1,4*
ЧСС (в мин)	88,0±2,9	82,8±4,3	81,5±4,3	79,9±1,6
ЦВД (мм рт. ст.)	11,4±0,5	11,0±0,4	10,4±0,3	13,0±0,5
КДО (мл)	170,3±13,9	158,0±12,5	157,5±13,5	129,9±10,0*
КСО (мл)	81,4±6,9	81,1±6,4	79,8±6,4	65,1±5,8*
ФВ (%)	51,8±1,2	48,3±0,9*	47,8±1,2*	50,8±1,0
Давление в ЛА среднее (мм рт. ст.)	50,0±1,1	41,0±1,2*	38,4±0,8*	38,8±0,8*

***Примечания:** * – достоверность изменений (p≤0,05) по сравнению с исходным этапом.*

ТАБЛИЦА 5.

Функциональные показатели легких у пациентов трех групп

Альвеолярно-артериальная разница по кислороду				
Этапы исследования				
Группа	Начало операции	Перед ИК	После ИК	Конец операции
1-я группа	173,2±8,9	184,6±8,5	208,7±11,5**	227,7±9,6**
2-я группа	175,0±9,4	170,9±8,4	168,5±8,0**	204,0±8,6
3-я группа	213,5±10,9*	225,8±15,8*	208,4±10,1	234,5±11,6
Индекс оксигенации				
1-я группа	391,3±15,7	372,3±12,4	325,7±17,1**	296,1±14,0**
2-я группа	374,3±17,7	388,58±14,2	382,41±16,1*	332,27±14,5
3-я группа	427,7±14,1*	413,5±21,4	437,9±13,7*	397,5±15,5*
F-shunt				
1-я группа	3,2±0,1	3,3±0,1	3,9±0,2**	4,3±0,1**
2-я группа	3,4±0,2	3,3±0,2	3,3±0,2*	4,0±0,2**
3-я группа	2,8±0,1	2,9±0,2	2,7±0,1*	3,0±0,1*
Комплаенс				
1-я группа	62,2±2,1	54,6±2,0	51,3±1,7**	49,1±1,6**
2-я группа	59,9±2,1	57,2±1,9	58,8±2,6*	61,6±2,2*
3-я группа	52,5±3,2*	49,8±3,2*	53,4±2,9	55,7±3,5*

***Примечания:** * – достоверность различий (p≤0,05) по сравнению с 1-й группой на аналогичном этапе. ** – достоверность различий (p≤0,05) по сравнению с исходным этапом.*

Заключение

Проведение интраоперационной ингаляционной NO-терапии у пациентов с высокой легочной гипертензией сопровождалось достоверно более низким ростом альвеолярно-артериальной разницы по кислороду во время операции, достоверно более высоким индексом оксигенации с момента начала ингаляции NO и более высоким его уровнем в конце оперативного вмешательства, достоверно более низким уровнем внутрилегочного шунтирования после искусственного кровообращения и сохранением исходных значений легочного комплаенса на всех этапах операции. Начало ингаляции NO приводило к достоверному снижению среднего давления в легочной артерии в среднем на 18,0% при сохранных показателях сократительной функции миокарда левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции активности функциональных систем. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. № 4. С. 16-21.

Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Oksid azota v regulyacii aktivnosti funkcional'nyh sistem. Rossijskij zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii. 2000. № 4. S.16-21.

2. Eu J.P., Sun J., Xu L., Stamler J.S., Meissner G. The skeletal muscle calcium release channel: coupled 02 sensor and NO signaling functions. Cell. 2000. Vol. 102. P. 499-509.

3. Козлов И.А., Попцов В.Н. Сочетанная терапия оксидом азота и сурфактантом-BL при остром респираторном дистресс-синдроме после операций с искусственным кровообращением. Общая реаниматология. 2005. Т. 1. № 6. С. 15-19.

Kozlov I.A., Popcov V.N. Sochetannaya terapiya oksidom azota i surfaktantom-BL pri ostrom respiratornom distress-sindrome posle operacij s iskusstvennym krovoobrashcheniem. Obshchaya reanimatologiya. 2005. T. 1. № 6. S.15-19.

4. Rossaint R., Falke K.J., Lopez F. et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 328. P. 399-405.

5. Харькин А. В. Применение оксида азота (II) у детей после кардиохирургических вмешательств: Автореф. дисс. ... к. м. н. Москва, 2003. 25 с.

Har'kin A. V. Primenenie oksida azota (II) u detej posle kardiohirurgicheskih vmeshatel'stv: Avtoref. diss. ... k. m. n. Moskva, 2003. 25 s.

6. Guery B., Neviere R., Viget N. et al. Inhaled NO preadministration modulates local and remote ischemia-reperfusion organ injury in a rat model. J. Appl. Physiol. 1999. Vol. 87. P. 47-53.

7. Hataishi R., Rodrigues A.C., Neilan T.G. et al. Inhaled nitric oxide decreases infarction size and improves left ventricular function in a murine model of myocardial ischemia/reperfusion injury. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2006. Vol. 291. P. 379-384.

8. Della Rocca G., Coccia C. Nitric oxide in thoracic surgery. Minerva Anestesiol. 2005. Vol. 71. P. 313-318.

9. Fullerton D.A. Effective control of pulmonary vascular resistance with inhaled nitric oxide after cardiac operation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996. Vol. 111. P. 753-762; discussion 762–763.

10. Bloch K.D., Ichinose F., Roberts J.D. Jr, Zapol W.M. Inhaled NO as a therapeutic agent. Cardiovasc Res. 2007. Vol. 75. P. 339-348.

11. Date H. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction. J. Thorac. Cardiovas.c Surg. 1996. Vol. 111. P. 913-919.

12. Ardehali A. A prospective trial of inhaled nitric oxide in clinical lung transplantation. Transplantation. 2001. Vol. 72. P. 112-115.

13. Meade M.O. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Vol. 167. P. 1483-1489.

14. Nozawa E., Kobayashi E., Matsumoto M.E. et al. Assessment of factors that influence weaning from long-term mechanical ventilation after cardiac surgery. Arq. Bras. Cardiol. 2003. Vol. 80. P. 301-310.

15. Gabriel E.A., Salerno T.A. Principles of Pulmonary Protection in Heart Surgery. Springer-Verlag London Limited. 2010. 453 p.

16. Budhiraja R., Tuder R.M., Hassoun P.M. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. Circulation. 2004. Vol. 109. P. 159-165.

17. Павленко П.Н., Драпкина О.М., Сергеев И.Е., Ивашкин В.Т. Эффективность и безопасность применения ингаляционного оксида азота у пациентов с легочной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, перенесших инфаркт миокарда левого желудочка: результаты сравнительного нерандомизированного исследования. Клиницист. 2011. № 3. С. 36-42.

Pavlenko P.N., Drapkina O.M., Sergeev I.E., Ivashkin V.T. EHffektivnost' i bezopasnost' primeneniya ingalyacionnogo oksida azota u pacientov s legochnoj gipertenziej i hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'yu III–IV funkcional'nogo klassa, perenesshih infarkt miokarda levogo zheludochka: rezul'taty sravnitel'nogo nerandomizirovannogo issledovaniya. Klinicist. 2011. № 3. S. 36-42.

18. Штабницкий В.А., Чучалин А.Г. Причины отсутствия ответа на ингаляционный оксид азота у больных острым респираторным дистресс-синдромом. Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7. № 3. С. 39-44.

Shtabnickij V.A., Chuchalin A.G. Prichiny otsutstviya otveta na ingalyacionnyj oksid azota u bol'nyh ostrym respiratornym distress-sindromom. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. 2014. T. 7. № 3. S. 39-44.

19. Пичугин В.В., Мельников Н.Ю., Сандалкин Е.В., Медведев А.П., Гамзаев А.Б., Журко С.А., Чигинев В.А. Защита сердца и легких при анестезиолого-перфузионном обеспечении операций на клапанах сердца. Клиническая физиология кровообращения. 2014. № 4. С. 50-59.

Pichugin V.V., Mel'nikov N.YU., Sandalkin E.V., Medvedev A.P., Gamzaev A.B., ZHurko S.A., CHiginev V.A. Zashchita serdca i legkih pri anesteziologo-perfuzionnom obespechenii operacij na klapanah serdca. Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya». 2014. № 4. S. 50-59.

20. Pichugin V., Domnin S., Kurapeev I., Bober V. Comparative evaluation of lungs protection techniques in adults with pulmonary hypertension during open heart surgery. Anesthesia & Analgesia. 2016. Sept. Vol. 123. Issue 3S_Suppl. P. 62.

21. Пичугин В.В., Мельников Н.Ю., Медведев А.П., Гамзаев А.Б., Чигинев В.А., Пичугина М.В., Сандалкин Е.В. Технология «бьющееся сердце и дышащие легкие» при хирургических вмешательствах на клапанах сердца. Медицинский альманах, 2013. № 4 (28). С. 21-26.

Pichugin V.V., Mel'nikov N.Yu., Medvedev A.P., Gamzaev A.B., Chiginev V.A., Pichugin M.V., Sandalkin E.V. Tekhnologiya «b'yuscheesya serdce i dyshaschie legkie» pri khirurgicheskikh vmeshatel'stvakh na klapanakh serdca. Medicinskiy al'manakh, 2013. № 4 (28). S. 21-26.

УДК: 612.398.133:612.151.55:616.36-089.844 Код специальности ВАК: 14.01.20

ФЕНОТИП ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ПРОФИЛАКТИКА ГИПЕРФИБРИНОЛИЗА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Е.В. Крайсветная[1], В.В. Осовских[1], А.Е. Баутин[2], Д.А. Гранов[1],
[1]ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», г. Санкт-Петербург,
[2]ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург

Осовских Виктор Васильевич *– e-mail: osoff@mail.ru*

Дата поступления
25.05.2017

Гиперфибринолиз является распространенной причиной нехирургической кровопотери во время ортотопической трансплантации печени (ОТП). Частота распространения гипофибринолиза и связанные с ним риски для реципиентов ОТП неизвестны. Целью исследования были определение фенотипов фибринолитической активности (ФА) у пациентов до ОТП с помощью ротационной тромбоэластометрии (ТЕМ) и оценка прогностического значения выявленных фенотипов. Исследование проведено у 146 пациентов, перенесших ОТП. На определенных этапах операции (пять точек) исследовали ТЕМ, а также скрининговую коагулограмму. Использовали описанные в литературе критерии нормо-, гипер- и гипофибринолиза. Выявленные группы ФА сравнили по ряду лабораторных и клинических признаков. В начале операции нормальный фибринолиз был выявлен у 64,6%, гипофибринолиз – у 33,3%, а гиперфибринолиз – у 2,1% пациентов. Хотя пациенты с нормо- и гипофибринолизом различались по ряду лабораторных параметров, существенных отличий в объеме кровопотери, частоте тромботических осложнений и длительности пребывания в отделении реанимации не выявлено. Выявление фенотипа гипофибринолиза у реципиента перед ОТП не является значимым фактором риска.

Ключевые слова: трансплантация печени, гипофибринолиз, тромбоэластометрия.

Hyperfibrinolysis is a common cause of non-surgical blood loss during orthotopic liver transplantation (OLT). The incidence of hypofibrinolysis and its impact on outcomes for OLT recipients are not known. The aim of the study was to determine the distribution of the phenotypes of fibrinolytic activity (FA) in patients before OLT with the rotational thromboelastometry (TEM) and to assess the predictive value of the identified phenotypes. The study was conducted in 146 patients having undergone OLT. At certain time points of the operation (5 points) TEM was examined, as well as the screening coagulation profile. The current criteria of normo-, hyper- and hypophybrinolysis described in the literature were used. Patient's groups with identified FA phenotypes were compared for a number of laboratory and clinical variables. At the beginning of the operation the normal fibrinolysis was detected in 64,6%, hypofibrinolysis – in 33,3%, and hyperfibrinolysis in 2,1% of patients. Although patients with normo- and hypofibrinolysis significantly differed in a number of laboratory parameters, there were no significant differences in the volume of blood loss, the thrombotic complication rate and the duration of ICU-stay. The detection of the phenotype of hypophybrinolysis in the recipient before OLT is apparently not a significant risk factor.

Key words: liver transplantation, hypofibrinolysis, thromboelastometry.

Введение

Система фибринолиза представляет собой сложный комплекс протеинов и их регуляторов, ответственных за растворение фибриновых сгустков с целью восстановления нарушенного кровотока. Ключевым ферментом процесса фибринолиза является плазмин, образующийся из своего предшественника — плазминогена, под действием активаторов.

Практически все белки, вовлеченные в процесс фибринолиза, за исключением тканевого активатора плазминогена (tPA) и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), синтезируются в печени [1]. Коагулопатия при патологии печени носит комплексный характер и затрагивает все стороны процесса свертывания крови, включая фибринолиз.

За последние несколько лет представления о гипокоагуляционном состоянии системы гемостаза у пациентов с конечными стадиями заболеваний печени сменились в пользу концепции о «повторно сбалансированном гемостазе» (re-balanced) [2]. Для больных циррозом в стабильном состоянии характерно наличие относительного равновесия между про- и антикоагуляционными факторами, поддерживающего нормальный гомеостаз. Однако это равновесие легко нарушается под влиянием внешних факторов в сторону кровотечения или тромбоза.

Так, для конечной стадии хронического заболевания печени характерно усиление фибринолитической активности за счет накопления tPA вследствие снижения его клиренса. Кроме того, ускоренному фибринолизу способствует снижение синтеза естественных ингибиторов фибринолиза: α2-антиплазмина, α2-макроглобулина, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI), и фактора XIII. Наличие фибринолиза хорошо коррелирует со степенью тяжести цирроза по шкале Чайлд–Пью [3, 4].

При острой печеночной недостаточности возможно угнетение фибринолиза в результате избыточного

накопления PAI-1 как белка острой фазы [5]. Высокий уровень PAI-1 также характерен для больных с холестатическими заболеваниями печени [6]. Угнетение функции фибринолиза на фоне склонности таких больных к гиперкоагуляции может обусловливать высокий риск тромбоза.

Ортотопическая трансплантация печения (ОТП) является методом выбора для лечения пациентов с конечной стадией заболевания печени. Первая ОТП, выполненная в 1963 году Starzl, закончилась смертью пациента на операционном столе в результате неконтролируемого кровотечения, обусловленного лабораторно подтвержденным гиперфибринолизом и гипофибриногенемией [7]. В последующие несколько десятилетий усилия хирургов и анестезиологов были направлены на сокращение кровопотери при ОТП и коррекцию гипокоагуляционных нарушений. В настоящее время совершенствование хирургической техники и методов подготовки донорских органов привели к значительному сокращению кровопотери и объемов трансфузии препаратов донорской крови при ОТП [8].

Гиперфибринолиз при ОТП, впервые документально подтвержденный Starzl, и сегодня является важнейшей причиной нехирургической кровопотери при ОТП, однако, в настоящий момент актуальными являются и тромботические осложнения, зачастую ведущие к потере донорского органа и смерти пациента [9].

Сегодня нарушения гемостаза во время трансплантации печени все чаще сравнивают с травма-индуцированной коагулопатией [10]. Общими патогенетическими механизмами, запускающими нарушения свертывания при травме и во время ОТП, выступают ишемия и повреждение тканей. При этом ишемия вызывает гиперфибринолиз, а повреждение тканей – гипофибринолиз [11]

Выделяют несколько фенотипов фибринолитической активности: 1) нормальный (физиологический) фибринолиз, 2) гиперфибинолиз и 3) гипофибринолиз (fibrinolysis shutdown). Согласно недавним исследованиям E.E. Moore и соавт., гипофибринолиз является преобладающим фенотипом фибринолитической активности у больных с тяжелой травмой (64% из 180 обследованных больных с тяжелой травмой) и ассоциирован с высокой летальностью, обусловленной полиорганной недостаточностью [11, 12]. Ключевым механизмом посттравматического гипофибринолиза является избыток PAI-1, связывающий tPA. Источником PAI-1 является эндотелий, тромбоциты и паренхима внутренних органов.

Наилучшим способом диагностики нарушений системы фибринолиза в настоящее время является изучение вязкоэластических свойств сгустка цельной крови. Наиболее популярны методы тромбоэластографии (TEG) и ротационной тромбоэластометрии (ROTEM). Исследование фибринолитической активности именно цельной крови очень важно, так как при дегрануляции тромбоцитов высвобождаются эндогенные прокоагулянты и антифибринолитики [11]. Диагностика нарушений свертывающей системы с помощью TEG или ROTEM – неотъемлемая часть мониторинга жизненно важных функций во время ортотопической трансплантации печени. Алгоритмы управления системой гемостаза на основании данных тромбоэластографии с доказанной эффективностью

ТАБЛИЦА 1.
Характеристики реципиентов ОТП исследуемой группы (146 больных)

Показатель	Значение	Медиана	Q1	Q3
Возраст, лет		46	38	53
Пол (муж/жен), n	67/79			
Диагноз, n:				
Цирроз печени вирусной этиологии	97 (66,4%)			
Первичный билиарный цирроз	12 (8,2%)			
Гепатоцеллюлярный рак на фоне цирроза	8 (5,5%)			
Криптогенный цирроз	8 (5,5%)			
Аутоиммунный гепатит	7 (4,8%)			
Первичный склерозирующий холангит	5 (3,4%)			
Доброкачественные опухоли	3 (2,1%)			
Другие[1]	6 (4,1%)			
Ретрансплатация, n	9 (6,1%)			
Шкала MELD, баллы		14	9	18
Продолжительность операции, мин		480	420	558
Вено-венозный байпасс, n	16 (9,1%)			
Использование ТК[2] с целью профилактики гиперфибринолиза	40 (27,3%)			
Использование ТК[3] с целью лечения фибринолиза	13 (8,9%)			

Примечания: *[1]Врожденный фиброз печени, поликистоз, болезнь Вильсона–Коновалова, альвеококкоз печени. [2]Транексамовая кислота в виде инфузии в дозе 10 мг/кг/час до этапа портальной реперфузии. [3]Транексамовая кислота в виде болюсного введения в дозе 15 мг/кг.*

ТАБЛИЦА 2.
Параметры ротационной тромбоэластометрии у реципиентов ОТП на момент начала операции (n=144)

Параметр	Медиана	Q1	Q3	Диапазон нормальных значений
CTextem, сек	91	67	130	38-79
CFTextem, сек	175	102	270	34-159
Угол α, °	61	51	71	63-83
MCFextem, мм	465	39	58	50-72
ПТИ по Quick, %	57	48	70	70-100
АПТВ, сек	39	34	45	26-40
Фибриноген, г/л	2,1	1,5	3,3	2,0-4,0
Тромбоциты, $*10^9$/л	70	50	126	180-320

ТАБЛИЦА 3.
Сравнение некоторых клинических показателей пациентов с исходным нормо- и гипофибринолизом, получившим транексамовую кислоту с профилактической целью (n=40)

Параметр	Исходный нормальный фибринолиз (n=22)			Исходный гипофибринолиз (n=18)			
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	P
Донорские эритроциты, мл	0	0	621	0	0	914	0,706
Донорская плазма, мл	3060	1612	4915	3000	1795	4282	0,982
Интенсивная терапия, часы	169	98	207	167	145	182	0,706

снижают частоту использования препаратов донорской крови и позволяют избежать избыточной кровопотери вследствие своевременной дифференциальной диагностики нарушений свертывания [13, 14].

Согласно данным K. Gorlinger, примерно у 60% больных, подлежащих трансплантации печени, развивается гиперфибринолиз [14]. Данное состояние, развившееся во время беспеченочного периода, в большинстве случаев сопровождается кровотечением и требует введения антифибринолитиков. Большая часть случаев приходится на этап реперфузии донорского органа. Как правило, постперфузионный гиперфибринолиз не требует медикаментозной коррекции и самоликвидируется в течение нескольких минут. Патогенез ускоренного фибринолиза при ОТП связан с избытком tPA. Во время беспеченочной фазы это обусловлено снижением его клиренса и дефицитом естественных ингибиторов фибринолиза, на этапе реперфузии большие количества tPA выделяются из эндотелия сосудов донорской печени [15].

Высокий риск гиперфибринолиза при ОТП обусловливает потенциальную необходимость введения ингибиторов фибринолиза с профилактической целью. Однако, риск тромботических осложнений, сопутствующий использованию антифибринолитиков, не позволяет проводить профилактику гиперфибринолиза всем без исключения больным, подлежащим ОТП [16]. Оценка риска фибринолитического кровотечения на основании данных ТЕМ (алгоритм Essen) представляется вполне обоснованным, однако широкого распространения не получила [14].

Частота встречаемости гипофибринолиза при ОТП и его прогностическая значимость неизвестны. Определение исходного фенотипа фибринолитической активности у реципиентов ОТП может способствовать более дифференцированному подходу в назначении ингибиторов фибринолиза.

Цель исследования: определить распределение фенотипов фибринолитической активности у пациентов до ортотопической трансплантации печени с помощью ротационной тромбоэластометрии. Оценить прогностическое значение выявленных фенотипов, особенно риск, связанный с гипофибринолизом.

Материал и методы

Исследование фибринолитической активности проведено у 146 пациентов, перенесших трансплантацию печени в период с февраля 2008 по февраль 2017 года. Всем больным выполняли тесты ротационной тромбоэластографии на аппарате ROTEM Gamma (Pentapharm GmbH, Германия). Оценивали показатели индекса лизиса сгустка на 30-й (LI30), 45-й (LI45) и 60-й (LI60) минуте и максимальный лизис сгустка (ML) в тесте EXTEM. Одновременно оценивали показатели традиционной коагулограммы: протромбиновый индекс по Quick (ПТИ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), количество тромбоцитов и концентрация фибриногена по Clauss. Забор крови для исследования производили в начале оперативного вмешательства (точка 1), во время беспеченочного периода (точка 2), этапа реперфузии (точка 3), через 1 час после реперфузии (точка 4) и в конце операции (точка 5). Критериями диагностики гиперфибринолиза были значения лизиса сгустка на 60-й минуте (LI60) менее 85%. По степени выраженности фибринолиз подразделялся на фульминантный (LI30<50%), ранний лизис сгустка (LI45<85%) и поздний лизис сгустка (LI45>85%, но LI60<85%) [11]. Гипофибринолиз диагностировали при значениях максимального лизиса сгустка (ML) менее 4% и LI60>96%. Нормальный (физиологический) фибринолиз определяли как ML 4–15% и LI60<96%, но >85% [17].

Статистический анализ проведен с помощью программы MedCalc for Windows, version 12.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Учитывая отличный от нормального характер распределения, данные представлены как медиана [25-й процентиль – 75-й процентиль] (Me [Q1 – Q3]). Различия между группами оценивали с применением непараметрического метода Манна–Уитни. Для сравнения качественных характеристик использовали точный критерий Фишера. Критическим уровнем значимости считали p=0,05.

В таблице 1 представлены характеристики реципиентов, у которых изменения коагуляционного статуса прослежены на протяжении всей операции ОТП.

Из-за технических проблем до начала операции исходный фенотип фибринолитической активности и исходные параметры тромбоэластометрии (первая точка) были определены только у 144 реципиентов ОТП. Исходный фенотип нормального фибринолиза был выявлен у 93 из 144 (64,6%) реципиентов печени, гипофибринолиза – у 48 из 144 (33,3%), гиперфибринолиза – у 3 из 144 (2,1%).

У большинства больных в начале операции наблюдалась тромбоцитопения и умеренная гипокоагуляция по данным тромбоэластометрии и скрининговой коагулограммы (таблица 2).

ТАБЛИЦА 4.

Сравнение лабораторных показателей пациентов с исходным нормо- и гипофибринолизом (n=101)

	Исходный нормальный фибринолиз (n=71)			Исходный гипофибринолиз (n=30)			
Параметр	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	P
CTextem, сек	82	65	144	89	63	134	0,832
CFTextem, сек	138	82	198	197	114	320	0,044
Угол α, °	68	63	70	56	48	63	0,002
MCFextem, мм	51	43	60	45	38	60	0,187
ПТИ по Квику, %	50	50	72	66	48	74	0,588
АПТВ, сек	38	33	43	38	33	44	0,779
Фибриноген, г/л	2,7	1,8	3,7	2,1	1,6	4	0,396
Тромбоциты, $*10^9$/л	91	60	155	67	37	118	0,024

ТАБЛИЦА 5.

Сравнение некоторых клинических показателей пациентов с исходным нормо- и гипофибринолизом (n=101)

	Исходный нормальный фибринолиз (n=71)			Исходный гипофибринолиз (n=30)			
Параметр	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	P
Донорские эритроциты, мл	576	0	1320	646	0	1357	0,846
Донорская плазма, мл	2670	1435	5347	2700	565	3915	0,35
Интенсивная терапия, часы	170	141	274	172	139	227	0,72

РИС. 1.
Структура исследованной популяции пациентов.

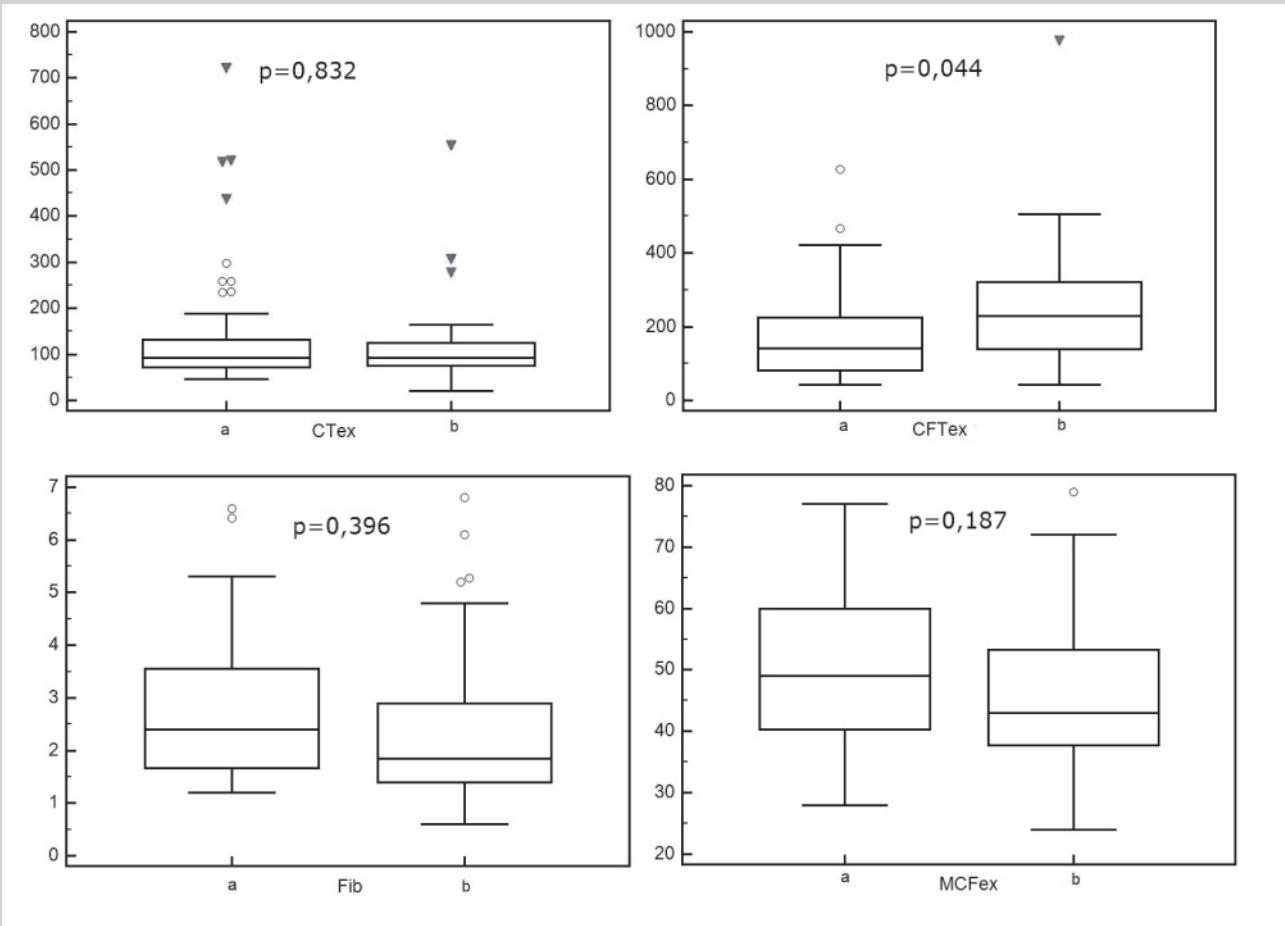


РИС. 2.
Сравнение некоторых лабораторных показателей пациентов с исходным нормо- и гипофибринолизом (n=101).
***a** – нормофибринолиз, **b** – гипофибринолиз.*

В соответствии с принятым нами алгоритмом университета Essen [14] 40 пациентам (27,7%) был профилактически введен антифибринолитический препарат (транексамовая кислота, 10 мг/кг•час, до момента реперфузии). В качестве тромбоэластометрических критериев риска последующего интраоперационного гиперфибринолиза были использованы CTex более 80 сек или MCFex менее 35 мм. Профилактику проводили только в отсутствие клинических противопоказаний (опухоль печени, тромбоз воротной или печеночных вен и т. п.). Поскольку гипофибринолиз в списке противопоказаний отсутствовал, в группу профилактики вошли пациенты как с гипо- (n=18), так и с нормофибринолизом (n=22). Сравнение отдельных клинических характеристик, приведенных выше подгрупп профилактического применения транексамовой кислоты, не выявило достоверных различий (таблица 3). На протяжении 28 суток после трансплантации с использованием профилактики фибринолиза зафиксировано два летальных исхода – только в подгруппе с исходным фенотипом гипофибринолиза (n=18), однако различия между подгруппами недостоверны (p=0,22).

Фибринолитический фенотип остальных 104 пациентов был распределен следующим образом. Только три пациента имели исходные признаки гиперфибринолиза, что потребовало в дальнейшем лечебного применения транексамовой кислоты. 71 пациент имел исходный фенотип физиологического (нормального) фибринолиза. На протяжении операции у 22 из них развился гиперфибринолиз различной степени выраженности. У 30 пациентов был исходно диагностирован гипофибринолитический фенотип. В отличие от предыдущей группы нормального фибринолиза, только 4 пациента данной группы имели признаки гиперфибринолиза на одном из этапов операции, однако различия не достигли достоверного уровня значимости (p=0,082). Структура популяции пациентов приведена на рисунке 1.

У большинства пациентов преобладал поздний лизис сгустка. Наибольшее количество случаев гиперфибринолиза зафиксировано после реперфузии донорского органа. Наличие кровотечения потребовало использования транексамовой кислоты для купирования гиперфибринолиза в 10 случаях из 26 (38,4%).

Результаты сравнения групп пациентов с исходным фенотипом гипо- и нормофибринолиза, не получавших профилактику транексамовой кислотой (104 пациента), приведены в таблицах 4 и 5, а также на рисунке 2. Как следует из представленных данных, пациенты указанных групп достоверно не отличались по объему кровопотери и длительности интенсивной терапии (для выживших). В сроки до 28 суток после трансплантации зафиксировано четыре летальных исхода в группе нормофибринолиза и два – в группе гипофибринолиза, различия недостоверны (p=1,0).

Заключение

У реципиентов до начала ортотопической трансплантации печени наблюдается как нормо-, так и гипофибринолитический фенотип фибринолитической активности на фоне исходной умеренной гипокоагуляции и тромбоцитопении. Явный гиперфибринолиз выявляется гораздо реже. Эти наблюдения соответствуют современным представлениям о «повторно сбалансированной» системе гемостаза у пациентов в конечной стадии хронических заболеваний печени. В отличие от опубликованных данных о связи гипофибринолитического фенотипа с повышенным риском неблагоприятного исхода при политравме в наших наблюдениях данный феномен не имел какого-либо влияния на дальнейшее течение операции и послеоперационного периода. Возможно, это связано со значительной кровопотерей в ходе ОТП и неизбежной заместительной терапией. Тезис о негативных последствиях антифибринолитической терапии или антифибринолитической профилактики в виде возможных тромботических осложнений у больных с исходным гипофибринолитическим фенотипом также не получил подтверждения. Считаем, что данный вопрос требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferro D., Celestini A. Hyperfibrinolysis in liver disease. Clinical Liver Disease. 2009. № 13. P. 21-22.

2. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. Blood. 2010. Vol. 116 (6). P. 878-880.

3. Hu K.Q., Yu A.S., Tyyagura L. et al. Hyperfibrinolysis activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. American Journal Gastroenterology. 2001. № 96. P. 1581.

4. Ferro D., Quintarelli C., Saliola M. et al. Prevalence of hyperfibrinolysis in patients with liver cirrhosis. Fibrinolysis. 1993. № 7. P. 59-62.

5. Munoz S.J., Stravitz R.T., Gabriel D.A. Coagulopathy of Acute Liver Failure. Clin Liver Dis. 2009. № 13. P. 95-107.

6. Segal H., Cottam S., Potter D. et al. Coagulation and fibrinolysis in primary biliary cirrhosis compared with other liver disease and during orthotopic liver transplantation. Hepatology. 1997. № 25. P. 683-688.

7. Starzl T.E., Marchioro T.L., Von Kaulla K.N. et al. Homotransplantation of he liver in humans. Surg Gynecol Obstet. 1963. № 117. P. 659-676.

8. De Boer M.T., Molenaar I.Q., Hendriks H.G. et al. Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques. Dig Surg. 2005. № 22. P. 265-275.

9. Krzanicki D., Sugavanam A., Mallett S. Intraoperative hypercoagulability during liver transplantation as demonstrated by thromboelastography. Liver transplantation. 2013. № 19. P. 852-861.

10. Hartmann M., Szalai C., Saner F.H. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. World Journal of Gastroenterology. 2016. Jan. 28. № 22 (4). P. 1544.

11. Moore E.E., Moore H.B., Gonzalez E. et al. Rationale for the selective administration of tranexamic acid to inhibit fibrinolysis in the severely injured patient. Transfusion. 2016. № 56. P. 110-111.

12. Moore H.B., Moore E.E., Gonzalez E. et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. J Trauma Acute Care Surg. 2014. № 77. P. 386-392.

13. Wang S.C., Shieh J.F., Chang K.Y. et al. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. Transplant Proc. 2010. № 42. P. 2590-2593.

14. Gorlinger K. Coagulation management during liver transplantation. Haemostaseology. 2006. № 26. Vol. 68. P. 64-76.

15. Porte R.J., Bontempo F.A., Knot E.A. et al. Systemic effects of tissue plasminogen activator-associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation. Transplantation. 1989. № 66. P. 978-984.

16. Warnaar N., Molenaar Q., Colquhoun S.D. et al. Intraoperative pulmonary embolism and intracardiac thrombosis complicating liver transplantation: a systematic review. Journal of thrombosis and Haemostasis. № 6. P. 297-302.

17. Adamzic M., Eggman M., Frey U.H., Gorlinger K. et al. Comparison of thromboelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults. Critical Care. 2010. № 14 (5). P. 178.

УДК: 616.131-089.168.1-074
Код специальности ВАК: 14.01.20

ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ПРОСТАГЛАНДИНОВ НА ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

А.В. Богуш[1], Ю.Д. Бричкин[2], А.Ю. Сморкалов[2], Е.В. Сандалкин[1],
[1]ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Н. Новгород,
[2]ФГКОУ ВО «Институт федеральной службы безопасности Российской Федерации г. Нижний Новгород»

Сандалкин Евгений Васильевич *– e-mail: sandaliki-1984@mail.ru*

Дата поступления
15.06.2017

В статье проводится сравнительный анализ влияния ингаляционных и внутривенных простагландинов на течение послеоперационного периода у больных, оперированных по поводу острой тромбоэмболии легочной артерии. Исследование выполнено у 49 больных, которые были разделены на три группы: первая группа – 15 больных, получавших ингаляции илопроста (Вентавис, Байер Фарма АГ, Германия); вторая – 16 пациентов, получавших внутривенно алпростадил (Вазапростан, UCB Pharma GmbH, Германия); третья – 18 больных, получавших стандартную послеоперационную интенсивную терапию. Применение простагландинов после операции легочной тромбэктомии обеспечивало более эффективный уровень коррекции резидуальной легочной гипертензии по сравнению со стандартным протоколом интенсивной терапии. Эффективность применения ингаляционной формы (Илопрост) выше по сравнению с внутривенной (Альпростадил) и сопровождается более быстрой нормализацией уровня давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления, более высоким индексом оксигенации после операции и более ранним прекращением ИВЛ.

Ключевые слова: острая тромбоэмболия легочной артерии, резидуальная легочная гипертензия, илопрост, альпростадил.

The article compares the effect of inhaled and intravenous prostaglandins on postoperative period in patients whose were operated for acute pulmonary embolism. 49 patients were included in the study and were divided into three groups: the first group – 15 patients who received inhalations of iloprost (Ventavis, Bayer Pharma AG, Germany); the second – 16 patients who received intravenously alprostadil (Vazaprostan, UCB Pharma GmbH, Germany); the third – 18 patients who received standard postoperative intensive care. The use of prostaglandins after pulmonary thrombectomy provided a more effective level of correction for residual pulmonary hypertension compared with the standard protocol of intensive care. The effectiveness of the inhalation form (Iloprost) is higher than that of the intravenous (Alprostadil), and is accompanied by faster normalization of the pulmonary artery pressure level, pulmonary vascular resistance, a higher oxygenation index after the operation, and an earlier cessation of mechanical ventilation.

Key words: acute pulmonary thromboembolism, residual pulmonary hypertension, iloprost, alprostadil.

Введение

Одним из основных осложнений ближайшего послеоперационного периода у пациентов, перенесших операции по поводу острой массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), является резидуальная легочная гипертензия [1, 2]. Она является результатом наличия остаточного тромботического материала, расположенного в дистальных отделах легочной артерии (ЛА), и обструктивного легочного синдрома, обусловленного попаданием воздуха в легочный кровоток при легочной эмболэктомии [3]. Большой экспериментальный и клинический материал показывает, что воздушная эмболия ЛА вызывает освобождение эндотелиальных цитокинов, повреждающих и окклюзирующих микрососуды с последующим развитием легочной гипертензии, отеком легких и повреждением легочной паренхимы [4]. Для профилактики и лечения данного осложнения был предложен ряд как перфузионных [5], так и медикаментозных [6, 7] методов. Известно, что при легочной гипертензии снижен уровень простациклинсинтазы, что приводит к неадекватной продукции вазодилататора простациклина I. Это является обоснованием для использования простагландинов в качестве патогенетической терапии больных легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Известно применение внутривенных и ингаляционных форм простагландинов, которые используют для контроля легочного артериального давления (ЛАД) в схемах длительной терапии хронических больных с идиопатической или вторичной формой легочной гипертензии [8]. Тем не менее, в настоящее время отсутствуют данные об эффективности применения ингаляционной формы препарата в комплексе интенсивной терапии после операций по поводу ТЭЛА.

Цель исследования: провести сравнительный анализ влияния ингаляционных и внутривенных простагландинов на течение послеоперационного периода у больных, оперированных по поводу тромбоэмболии легочной артерии.

ТАБЛИЦА 1.
Клиническая характеристика оперированных пациентов

Параметры	I группа	II группа	III группа	p
Возраст (M±m), лет	52,5±3,8	50,4±3,5	52,1±3,0	0,687
Пол (%): женский мужской	 40% 60%	 31,3% 68,7%	 38,9% 60,1%	 0,856 0,821
Сопутствующая патология (количество больных): ИБС Артериальная гипертензия ОНМК ХОБЛ Сахарный диабет II типа Ожирение Онкология	 3 4 0 2 2 6 0	 4 5 1 4 1 7 1	 7 8 0 3 3 9 1	 0,454 0,531 0,349 0,685 0,644 0,842 0,628

ТАБЛИЦА 2.
Тяжесть дооперационного состояния больных

Симптомы	I группа	II группа	III группа	p
ОДН, чел.	12	16	16	0,182
Инфаркт-пневмония, чел.	2	1	3	0,569
Респираторная поддержка (NIV), чел.	2	1	5	0,221
ОССН, чел.	9	10	15	0,269
Нарушения ритма, чел.	2	1	2	0,799
Инотропная поддержка, чел.	9	9	13	0,598
Шкала APACHE II, количество баллов	20,8±0,8	20,1±0,6	19,9±0,4	0,486
Шкала SAPS II, количество баллов	46,5±3,4	45,7±3,0	42,9±3,3	0,861

ТАБЛИЦА 3.
Динамика показателей ЭхоКГ у больных трех групп

Показатель	I группа	II группа	III группа
ФВ ЛЖ (%): до операции, 3-и сутки после операции	 52,9±1,5 54,6±1,8	 50,4±0,9 52,3±1,2	 51,2±2,1 51,9±1,7
ИКДО ЛЖ (мл/м^2): до операции, 3-и сутки после операции	 34,1±2,1 37,9±4,8*	 33,7±2,3 35,6±5,1	 34,3±2,6 36,1±6,4
Степень ТН до операции, 3-и сутки после операции	 3,0±0,2 1,3±0,5*	 3,0±0,1 1,8±0,6*	 3,0±0,1 1,8±0,6*
ДЛА (пиковое) до операции, 3-и сутки после операции	 68,9±6,1 36,9±4,3*	 69,6±3,7 40,4±4,9*	 68,1±4,8 46,7±5,3*

Примечание: **p<0,05 – достоверность различий по сравнению с предыдущим этапом.*

ТАБЛИЦА 4.
Данные о состоянии пациентов при выписке из стационара

Показатель	I группа	II группа	III группа	p
Одышка (баллы по шкале Борга)	1,3±0,4	2,4±0,3	2,8±1,2	0,035
Резидуальная ЛГ, чел	1	5	7	0,099
I ФК NYHA, чел.	6	4	3	0,314
II ФК NYHA, чел.	8	10	11	0,855
III ФК NYHA, чел.	1	2	4	0,432

Материал и методы

Исследование выполнено у 49 больных, оперированных по поводу острой массивной ТЭЛА в период с 2010 по 2015 год в ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница» г. Нижнего Новгорода. Все пациенты были разделены на три группы. В первую группу были включены 15 больных, получавших ингаляции илопроста (Вентавис, Байер Фарма АГ, Германия); во вторую – 16 пациентов, получавших внутривенно алпростадил (Вазапростан, UCB Pharma GmbH, Германия); в третью – 18 больных, получавших стандартную послеоперационную интенсивную терапию. Критериями включения в группы было наличие острой массивной ТЭЛА с исходным систолическим давлением в легочной артерии выше 50 мм рт. ст. Критериями исключения из группы послужили: наличие ишемической болезни сердца и кровотечение в послеоперационном периоде.

Илопрост вводился ингаляционно через небулайзер дыхательного контура аппарата искусственной вентиляции легких (Drager, Германия). После перевода пациента на спонтанное дыхание ингаляции проводились через компрессорный небулайзер (Omron) в дозе 5 мкг за один сеанс. Первая ингаляция – в течение первого часа после перевода из операционной, далее – каждые 3 часа. Продолжительность введения – 3,1±1,9 суток.

Алпростадил вводился в виде постоянной инфузии в легочную артерию, которую начинали в течение первого часа после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии в дозе 0,02 мкг/кг/мин. Продолжительность введения – 2,8±0,8 суток.

Клиническая характеристика оперированных пациентов представлена в таблице 1. Необходимо отметить, что 8,2% больных было старше 70 лет. В группах не было выявлено достоверных различий по полу, возрасту пациентов, а также по сопутствующей патологии. Известно, что 24,5% всех больных поступили в специализированный кардиохирургический стационар в 1-е сутки после эпизода ТЭЛА, 71,4% больных – в течение двое суток после начала заболевания, и лишь 28,6% пациентов поступили в клинику в течение 10 суток с момента тромбоэмболии ЛА. У 6,1% больных была диагностирована рецидивирующая ТЭЛА, а у 14,3% пациентов операции предшествовала тромболитическая терапия. Тяжесть дооперационного состояния больных, вошедших в исследование, представлена в таблице 2. Так, от 80% (1-я группа) до 100% (2-я группа) пациентов имели клинические признаки острой дыхательной недостаточности, 12,2% всех пациентов были оперированы на фоне инфаркт-пневмонии, 69,4% имели симптомы острой сердечной недостаточности, у 10,2% были отмечены различные нарушения ритма сердца. Расчетный риск летального исхода по используемым шкалам составлял от 32 до 48%.

Предоперационная интенсивная терапия не проводилась у 30,6% больных в связи с тем, что больные экстренно поступали в стационар и после обследования переводились непосредственно в операционную, минуя ОРИТ. Всем поступившим в ОРИТ пациентам проводился мониторинг ЭКГ, инвазивного АД, ЦВД, SpO_2, исследовались: кислотно-основное состояние и газы крови, уровень электролитов, гемоглобин, гематокрит, состояние свертывающей

системы крови. Всем пациентам проводилась оксигенотерапия увлажненным кислородом в объеме 6–10 литров/мин, у 16,3% возникла необходимость в проведении респираторной (неинвазивной) поддержки дыхания. Инотропная стимуляция миокарда в связи с ОССН проводилась 32,7% пациентов. 12,2% больных в качестве предоперационной подготовки для профилактики рецидива ТЭЛА проводилась имплантация кава-фильтра в связи с наличием флотирующего тромба в нижних конечностях. Средний срок ожидания операции составил 3,4±0,8 ч. 100% больных были оперированы в первые сутки поступления в стационар. Всем больным была выполнена легочная эмболэктомия в условиях искусственного кровообращения прямым методом из выбранных, в соответствии с топикой участков поражения легочной артерии с использованием окончатого зажима и корнцангов с различными углами изгиба рабочей части под контролем зрения, с помощью отсоса и катетерами Фогарти 2-5 Fr. По показаниям выполнялась ревизия правого предсердия и правого желудочка. Длительность искусственного кровообращения составила 36,3±3,2 мин. У 84,8% больных операция выполнялась без пережатия аорты.

После поступления из операционной на фоне стандартно проводимой схемы интенсивной терапии всем больным проводилась постановка катетера Swan–Ganz с позиционированием кончика катетера в легочной артерии. Проводилось стартовое измерение показателей центральной гемодинамики, затем – мониторирование ЛАД. В отсутствие признаков кровотечения начиналось введение простагландинов больным первой и второй групп по указанным методикам. Пациент находился на ИВЛ до момента адекватного пробуждения и восстановления спонтанного дыхания с возможно более ранней экстубацией. Всем пациентам проводилось адекватное обезболивание наркотическими и ненаркотическими анальгетиками, антибактериальная и антикоагулянтная терапии. Контроль состояния пациента обеспечивал инвазивный мониторинг давления в легочной артерии, кроме этого, рассчитывали легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) по формуле (ДЛА–ДЗЛА) х 80 / СВ, за нормальные цифры ЛСС принимали значения 50–150 дин х с х $см^{-5}$. Рассчитывали индекс оксигенации по формуле $pO_{2\ арт}/FiO_2$. За нормальные значения индекса оксигенации принимали данные не ниже 300. Эхокардиографическое исследование с вычислением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), индекса конечного диастолического объема левого желудочка (ИКДО ЛЖ), пикового давления в легочной артерии (ДЛА) и степени трехстворчатой недостаточности (ТН) проводили до операции и на 3-и сутки после оперативного вмешательства. Статистическую обработку проводили с использованием программ Microsoft Excel 2003, Биостатистика (Vers. 4.03) и Statistica-6. Результаты исследования обрабатывались в соответствии с правилами вариационной статистики.

Результаты исследования

Данные динамики систолического давления в легочной артерии после операции у больных трех групп представлены на рис. 1. Пациенты во всех трех группах исходно имели высокую легочную гипертензию с систолическим давлением в ЛА выше 50 мм рт. ст. В первой группе пациентов было отмечено достоверное снижение систолического давления в ЛА в среднем в 2 раза (по сравнению с исходным) через 72 часа после операции. При выписке из стационара у пациентов 1-й группы было выявлено, что давление в легочной артерии продолжало снижаться и находилось на верхней границе нормальных показателей (25 мм рт. ст.). Во второй группе больных было отмечено снижение систолического давления в ЛА на 50% от исходного уровня на 3-и сутки после оперативного вмешательства. Однако, при выписке из стационара оно сохранялось таким же, как и через 72 часа после оперативного вмешательства. В третьей группе было отмечено снижение систолического давления в ЛА на 30% от исходного через 72 часа после операции. На момент

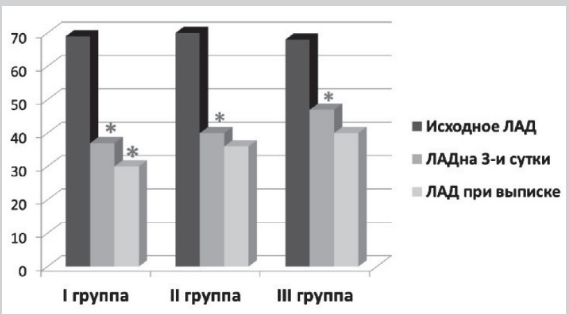


РИС. 1.
Динамика систолического давления в легочной артерии у больных трех групп после операции.

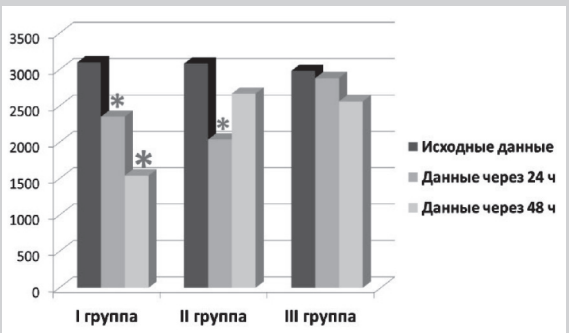


РИС. 2.
Изменения легочного сосудистого сопротивления у больных трех групп.

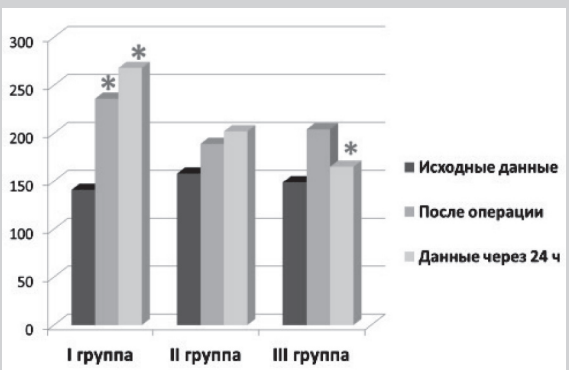


РИС. 3.
Динамика индекса оксигенации после операции у больных трех групп.

выписки оно сохранялось повышенным и составляло 35% от исходного уровня.

Изменения легочного сосудистого сопротивления представлены на рис. 2. Во всех трех группах исходное ЛСС составляло около 3000 дин х с х $см^{-5}$, что было в 20 раз выше нормальных значений. В первой группе было отмечено снижение ЛСС на 25% от исходных показателей в течение 24 часов после оперативного вмешательства. На вторые сутки снижение ЛСС сохранялось и составляло 50% от исходных значений. Во второй группе было отмечено снижение ЛСС на 35% от исходных значений в течение 24 часов после операции. К концу вторых суток снижение ЛСС составляло лишь 15% (от исходных показателей). В третьей группе к концу первых суток не отмечено достоверного изменения данного показателя и оно было близко к исходным значениям. К концу вторых суток отмечено снижение ЛСС на 10–15% от исходных значений.

Данные динамики индекса оксигенации после операции у больных трех групп представлены на рис. 3. Было выявлено, что во всех трех группах исходный индекс оксигенации был низким и составлял от 120 до 150, что было более чем на 50% ниже нормальных значений. В первой группе пациентов после оперативного вмешательства и ингаляции Илопроста отмечалось возрастание индекса оксигенации в среднем на 40%. К концу первых суток отмечен дальнейший рост индекса оксигенации до 260±21. Во второй группе после начала внутривенной инфузии Алпростадила было отмечено недостоверное возрастание показателя (на 14,5%) по сравнению с исходным уровнем. К концу первых 24 часов также отмечено увеличение показателя до 200±18. В третьей группе после оперативного вмешательства отмечено увеличение индекса оксигенации с 148±19 до 200±21, но к концу первых суток исследуемый показатель снизился до 160±11.

Данные изменения основных эхокардиографических показателей представлены в таблице 3. Не отмечено достоверной разницы в изменении ФВ ЛЖ как до-, так и в послеоперационном периоде у пациентов всех трех исследуемых групп. При исследовании ИКДО ЛЖ отмечено достоверное увеличение показателя на третьи сутки в первой группе, где проводилась терапия Илопростом, при отсутствии достоверных изменений ИКДО ЛЖ у пациентов 2-й и 3-й групп. Было выявлено достоверное снижение степени недостаточности на трехстворчатом клапане с 3-й степени до 1–2-й степени у пациентов всех исследуемых групп. У пациентов всех трех групп исходно отмечалась высокая легочная гипертензия с максимальным пиковым давлением ЛА выше 65 мм рт. ст. После тромбоэмболэктомии отмечено достоверное снижение данного показателя во всех группах пациентов, однако наиболее выраженное снижение отмечено в первой группе пациентов.

Средние сроки послеоперационной ИВЛ были достоверно ниже (p=0,021) и составили: в 1-й группе 3,5±1,8 ч, во 2-й группе – 5,6±3,4 ч и в третьей – 6,1±3,8 ч.

Госпитальная летальность составила в первой и второй группах 0% (летальных исходов не было), в третьей группе – 5,6% (погиб один пациент). Причиной смерти больного явились послеоперационный медиастинит, сепсис и полиорганная недостаточность.

Состояние пациентов на момент выписки из стационара оценивалось на основании наличия одышки (баллы по шкале Борга), по наличию резидуальной легочной гипертензии и оценке функционального состояния пациента по классификации NYHA. Данные приведены в таблице 4. Необходимо отметить, что у пациентов 1-й группы была отмечена наименьшая выраженность одышки (1,3±0,4 балла по шкале Борга). Резидуальная легочная гипертензия сохранилась у одного пациента (6,7%) в первой группе, у пяти больных (31,2%) во второй группе и у семи пациентов (38,9%) третьей группы. Большинство пациентов первой и второй групп (93,3% и 87,5% соответственно) были отнесены к I–II функциональному классу NYHA.

Обсуждение

Лечение острой массивной тромбэмболии легочной артерии представляет собой серьезную и актуальную проблему современной медицины. Применение консервативных методов зачастую неэффективно, т. к. поступление больных в соответствующие отделения стационаров в большинстве случаев отсроченное и сопряжено с развитием хронической легочной гипертензии, которая приводит к быстрой инвалидизации и летальному исходу от острой сердечной недостаточности. Развитие хирургических методов ограничивается высокой частотой интра- и послеоперационных осложнений, вызывает сомнения радикальность тромбэмболэктомии, т. к. доступными являются только крупные ветви легочной артерии. Многие клиники отказываются от использования хирургических методов, считая, что это «операция отчаяния» [9, 10, 11]. Тем не менее, легочная эмболэктомия в настоящее время широко используется как альтернативный метод лечения для острой массивной ТЭЛА [12, 13, 14]. Одним из основных осложнений ближайшего послеоперационного периода у пациентов, перенесших операции по поводу острой массивной ТЭЛА, является резидуальная легочная гипертензия [1, 2]. Она, как правило, обусловлена наличием остаточного тромботического материала, расположенного в дистальных отделах ЛА, и обструктивного легочного синдрома, обусловленного попаданием воздуха в легочный кровоток при легочной эмболэктомии [3]. Попадание воздуха в дистальные ветви легочной артерии вызывает увеличение диаметра сосудов, которые остаются открытыми за счет эластичной паренхимы легких. По окончании искусственного кровообращения и восстановления нормального кровотока попавший в кровоток воздух перемещается в дистальные ветви легочной артерии, где формируются микропузырьки, вызывающие обструкцию микроциркуляции. Обструкция микроциркуляции прогрессирует благодаря наличию периферических тромбов между воздушными пузырьками и альвеоло-капиллярным барьером. Эта тромботическая обструкция, в свою очередь, препятствует воздуху достичь альвеол, где он мог быть рассеян. Тяжесть обструктивного синдрома зависит от количества «завлекаемого» воздуха, который, в свою очередь, зависит от отношения между объемом воздуха, попавшего в артериальную легочную систему, и способностью легких рассеивать его через альвеолы. Это делает более уязвимыми пациентов с комбинацией ряда негативных факторов: массивная воздушная эмболия, периферическая миграция тромботического материала, правожелудочковая недостаточность, и критическое дооперационное состояние [15,

16]. Для профилактики развития обструктивного синдрома было предложено применение ретроградной перфузии легких [5, 17], которая позволяет не только удалить периферически расположенные тромбоэмболы, но и попавший в легочную артерию воздух. Послеоперационная интенсивная терапия, как правило, включает применение внутривенных простагландинов [6], применение ингаляционной формы – илопроста (Вентавис, Байер Фарма АГ, Германия) – в данной группе пациентов приводится нами впервые.

При указанном режиме ингаляций препарата было отмечено достоверное снижение систолического давления в ЛА в среднем в 2 раза (по сравнению с исходным) через 72 часа после операции. При выписке из стационара давление в легочной артерии находилось в пределах нормальных значений (25 мм рт. ст.). Эффективность была выше, чем при внутривенном введении простагландинов, которые обеспечивали снижение ЛАД лишь на 50% от исходного уровня на 3-и сутки после оперативного вмешательства, а при выписке из стационара оно сохранялось на этом же уровне. Аналогичные изменения отмечены и в изменениях ЛСС. Так, при ингаляционном пути введения простагландинов было отмечено снижение ЛСС: в течение 1-х суток – на 25% от исходных показателей; в течение 2-х суток – на 50% от исходных значений. При внутривенной терапии простагландинами было отмечено снижение ЛСС: в течение 1-х суток – на 35% от исходных значений; в течение 2-х суток – лишь на 15% от исходных показателей. Ингаляции Илопроста приводили к более выраженному возрастанию индекса оксигенации (в среднем на 40%) по сравнению с внутривенной инфузией Алпростадила (в среднем на 14,5%). Необходимо отметить и достоверное сокращение сроков послеоперационной ИВЛ, которые в первой группе составили 3,5±1,8 ч, во 2-й группе – 5,6±3,4 ч. При выписке из стационара у пациентов 1-й группы была отмечена наименьшая выраженность одышки (1,3±0,4 балла по шкале Борга). Резидуальная легочная гипертензия сохранилась у одного пациента (6,7%) в 1-й группе, у пяти больных (31,2%) во 2-й группе и у семи пациентов (38,9%) 3-й группы.

Таким образом, применение ингаляционной формы простагландинов после операций по поводу острой массивной ТЭЛА было более эффективным как по сравнению с внутривенной формой, так и по сравнению со стандартным протоколом интенсивной терапии. Эффективность проявилась в более быстрой нормализации уровня ЛАД, ЛСС, более высоком индексе оксигенации после операции и более раннем прекращении ИВЛ.

Заключение

Применение простагландинов после операции легочной тромбэктомии обеспечивает более эффективный уровень коррекции резидуальной легочной гипертензии по сравнению со стандартным протоколом интенсивной терапии. Эффективность применения ингаляционной формы (Илопрост) выше по сравнению с внутривенной (Альпростадил) и сопровождается более быстрой нормализацией уровня давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления, более высоким индексом оксигенации после операции и более ранним прекращением ИВЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведев А.П., Дерябин Р.А., Немирова С.В., Пичугин В.В., Бокарев И.Н. Сравнительная оценка эффективности лечения больных тромбоэмболиями легочных артерий у лиц пожилого и старческого возраста. Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 7. С. 544-548.

Medvedev A.P., Deryabin R.A., Nemirova S.V., Pichugin V.V., Bok arev I.N. Sravnitel'naya ocenka ehffektivnosti lecheniya bol'nyh tromboehmboliyami legochnyh arterij u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Klinicheskaya medicina. 2016. T. 94. № 7. S. 544-548.

2. Медведев А.П., Немирова С.В., Пичугин В.В., Иванов Л.Н., Калинина М.Л. Острая тромбоэмболия легочных артерий: клиника, диагностика, лечение: учебное пособие. Н. Новгород: изд-во НижГМА, 2013. 90 с.

Medvedev A.P., Nemirova S.V., Pichugin V.V., Ivanov L.N., Kalinina M.L. Ostraya tromboehmboliya legochnyh arterij: klinika, diagnostika, lechenie: uchebnoe posobie. N. Novgorod: Izd-vo NizGMA, 2013. 90 s.

3. Spagnolo S., Grasso M.A., Tesler U.F. Retrograde pulmonary perfusion improves results in pulmonary embolectomy for massive pulmonary embolism. Tex Heart Inst J. 2006. Vol. 33 (4). P. 473-476.

4. Пичугин В.В., Мельников Н.Ю., Бодашков М.В. Перфузионные технологии при хирургическом лечении острой тромбоэмболии легочной артерии. В книге: Неотложная кардиохирургия: актуальные и нерешенные вопросы. Коллективная монография. Н. Новгород. 2015. С. 95-109.

Pichugin V.V., Mel'nikov N.Yu., Bodashkov M.V. Perfuzionnye tekhnologii pri hirurgicheskom lechenii ostroj tromboehmbolii legochnoj arterii. V knige: Neotlozhnaya kardiohirurgiya: aktual'nye i nereshennye voprosy. Kollektivnaya monografiya. N. Novgorod. 2015. S. 95-109.

5. Пичугин В.В., Мельников Н.Ю., Медведев А.П., Пичугина М.В., Журко С.А. Новая перфузионная технология при хирургическом лечении острой тромбоэмболии легочной артерии. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2012. № 3. Т. 3. С. 59-63.

Pichugin V.V., Mel'nikov N.Yu., Medvedev A.P., Pichugina M.V., Zhurko S.A. Novaya perfuzionnaya tekhnologiya pri hirurgicheskom lechenii ostroj tromboehmbolii legochnoj arterii. Byulleten' NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. 2012. № 3. T. 3. S. 59-63.

6. Гончарова Н.С., Казымлы А.В., Наймушин А.В., Моисеева О.М. Анализ медикаментозной терапии у больных с легочной артериальной гипертензией по данным регистра ФЦСКЭ. Трансляционная медицина. 2013. № 4 (21). С. 77-85.

Goncharova N.S., Kazymly A.V., Najmushin A.V., Moiseeva O.M. Analiz medikamentoznoj terapii u bol'nyh s legochnoj arterial'noj gipertenziej po dannym registra FCSKEH. Translyacionnaya medicina. 2013. № 4 (21). S. 77-85.

7. Баутин А.Е., Яковлев А.С., Даценко С.В., Ташханов Д.М., Федотов П.А. и др. Выбор вазодилататора малого круга для выполнения теста на обратимость легочной гипертензии у кандидатов на трансплантацию сердца. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. № 3. С. 43-47.

Bautin A.E., Yakovlev A.S., Dacenko S.V., Tashkhanov D.M., Fedotov P.A. i dr. Vybor vazodilatatora malogo kruga dlya vypolneniya testa na obratimost' legochnoj gipertenzii u kandidatov na transplantaciyu serdca. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya. 2014. № 3. S. 43-47.

8. Яковлев А.С., Баутин А.Е., Даценко С.В., Ташханов Д.М., Федотов П.А. и др. Влияние ингаляционной формы илопроста на гемодинамику пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с систолической дисфункцией левого желудочка. Трансляционная медицина. 2014. № 2 (27). С. 67-71.

Yakovlev A.S., Bautin A.E., Dacenko S.V., Tashkhanov D.M., Fedotov P.A. i dr. Vliyanie ingalyacionnoj formy iloprosta na gemodinamiku pacientov s legochnoj gipertenziej, associirovannoj s sistolicheskoj disfunkciej levogo zheludochka. Translyacionnaya medicina. 2014. № 2 (27). S. 67-71.

9. Медведев А.П., Немирова С.В., Пичугин В.В., Широкова О.Р., Соболев Ю.А. и др. Открытая эмболэктомия в лечении массивной тромбоэмболии легочных артерий. Медицинский альманах. 2013. № 4 (28). С. 57-60.

Medvedev A.P., Nemirova S.V., Pichugin V.V., Shirokova O.R., Sobolev Yu.A. i dr. Otkrytaya ehmbolehktomiya v lechenii massivnoj tromboehmbolii legochnyh arterij. Medicinskij al'manah. 2013. № 4 (28). S. 57-60.

10. Medvedev A., Pichugin V., Nemirova S., Demarin O., Shumakov I. Surgical treatment of pulmonary thromboembolism: indications and results. Journal 'Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery'. Abstracts 27 Annual Meeting of the EACTS, Vienna, Austria, October 5-9. 2013. Vol. 17 (Suppl. 2). P. 120.

11. Загайнов В.Е., Медведев А.П., Айвазьян С.А., Серегин А.А., Пичугин В.В. и др. Хирургическое лечение тромбоэмболии легочной артерии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013. № 11. С. 63-66.

Zagajnov V.E., Medvedev A.P., Ajvaz'yan S.A., Seregin A.A., Pichugin V.V. i dr. Hirurgicheskoe lechenie tromboehmbolii legochnoj arterii. Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2013. № 11. S. 63-66.

12. De Gregorio M.A., Gimeno M.J., Mainar A., Herrera M., Tobio R. et al. Mechanical and enzymatic thrombolysis for massive pulmonary embolism. J Vasc Interv Radiol. 2002. Vol. 13 (2 Pt 1). P. 163-169.

13. Ohteki H., Norita H., Sakai M., Narita Y. Emergency pulmonary embolectomy with percutaneous cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 1997. Vol. 63. P. 1584-1586.

14. Thistlethwaite P.A., Madani M., Jamieson S.W. Pulmonary thromboendarterectomy surgery. Cardiol Clin. 2004. Vol. 22 (3). P. 467-478.

15. Wang D., Li M.H., Hsu K., Shen C.Y., Chen H.I., Lin Y.C. Air embolism-induced lung injury in isolated rat lungs. J Appl Physiol. 1992. Vol. 72. P. 1235-1242.

16. Huang K.L., Lin Y.C. Activation of complement and neutrophils increases vascular permeability during air embolism. Aviat Space Environ Med. 1997. Vol. 68. P. 300-305.

17. Zarrabi K., Mollazadeh R., Ostovan M.A., Ardekani A.R.A. Retrograde pulmonary embolectomy in 11 patients. Ann Thorac Surg. 2008. Vol. 85. P. 1471-1472.

РАЗДЕЛ III. ДИАГНОСТИКА И КАРДИОЛОГИЯ

УДК: 616.131-073.756.8-092:616.131-005.6
Код специальности ВАК: 14.03.03

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОКАЗАНИЙ К КОМПЛЕКСНОМУ МСКТ-ИССЛЕДОВАНИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ТРОМБЭМБОЛИЮ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

М.Б. Козина,
ГБУЗ НО «Специализированная клиническая кардиохирургическая больница», г. Н. Новгород

Козина Марина Борисовна *– e-mail: skkb@list.ru*

Дата поступления
29.05.2017

Изучались результаты и необходимость комплексной МСКТ-диагностики пациентов с ТЭЛА. МСКТ-исследования проводились по протоколу компьютерной томографической ангиографии (КТА) с болюсным контрастным усилением (267 пациентов, 71%) и по протоколу компьютерной томографической вентрикулографии (КТV) с болюсным контрастным усилением (107 случаев, 31%) неионными йодсодержащими препаратами. Проанализированы МСКТ данные 78 пациентов с верифицированной ТЭЛА. На фоне ТЭЛА гемодинамически значимые нарушения кровотока (стеноз по диаметру более 50%) выявлены у 7 пациентов (9% случаев); у 10 пациентов (13%) выявлялись дефекты камер сердца с превалированием тромбоза правого предсердия, из них у 4 пациентов (40%) данные изменения другими неинвазивными методами диагностики верифицированы не были.

Ключевые слова: тромбэмболия, ТЭЛА, МСКТ-ангиография, МСКТ-ангиопульмонография, МСКТ-коронарография, МСКТ-вентрикулография, компьютерная томография, сердечно-сосудистая патология.

Results of complex MSCT diagnostics of PE patients and its necessity are the basic topics of this research. MSCT researches were conducted according to the bolus contrast enhanced CT angiography protocol (267 patients, 71%) and the bolus contrast enhanced CT ventriculography protocol (107 cases, 31%) with the use of nonionic iodine compounds. The MSCT data of 78 patients with verified PE were analyzed. Hemodynamicallysignificant misperfusion (with the diameter of stenosis more than 50%) was identified in 7 PE patients (9% of cases); 10 PE patients (13%) had alterations of cardiac chambers with left atrial appendage thrombosis prevailing, out of these patients 4 patients (40%) didn't have such changes verified through other noninvasive diagnosis methods.

Key words: thrombembolia, PE, MSCT-angiography, MSCT-angiopneumography, MSCT-coronarography, MSCT-ventriculography, computed tomography, emergency cardiosurgery.

Введение

МСКТ-ангиопульмонография – один из самых крупных блоков диагностической активности компьютерной томографии [1, 2, 3, 4].

Эффективность МСКТ-ангиопульмонографии доказана, однако использование комплексного одномоментного томографического исследования в экстренной кардиохирургии для нижегородской медицины еще слишком ново и остается малоприменяемым на практике [1, 3, 4, 5, 6, 7].

Ежегодный рост, «омоложение», жизнеугрожаемость тромбэмболии легочной артерии (ТЭЛА), неспецифичность и полиморфность клинических проявлений диктуют необходимость поиска новых методов и методик экстренной неинвазивной диагностики [1, 2, 5, 7, 8, 9].

До недавнего времени при исследовании пациентов с подозрением на наличие ТЭЛА подтверждалось лишь наличие дефектов наполнения в стволе, главных и долевых ветвях легочной артерии [3, 5, 6].

На сегодняшний день важным становятся не только прямые признаки ТЭЛА, но и детальная оценка периферического сосудистого русла (оценка сегментарных и субсегментарных ветвей ЛА), одномоментная оценка камер сердца, коронарных артерий, магистральных сосудов, легочной ткани; подтверждение признаков легочной гипертензии; исключение сопутствующей патологии, как возможного источника ТЭЛА [2, 3, 4, 8, 9].

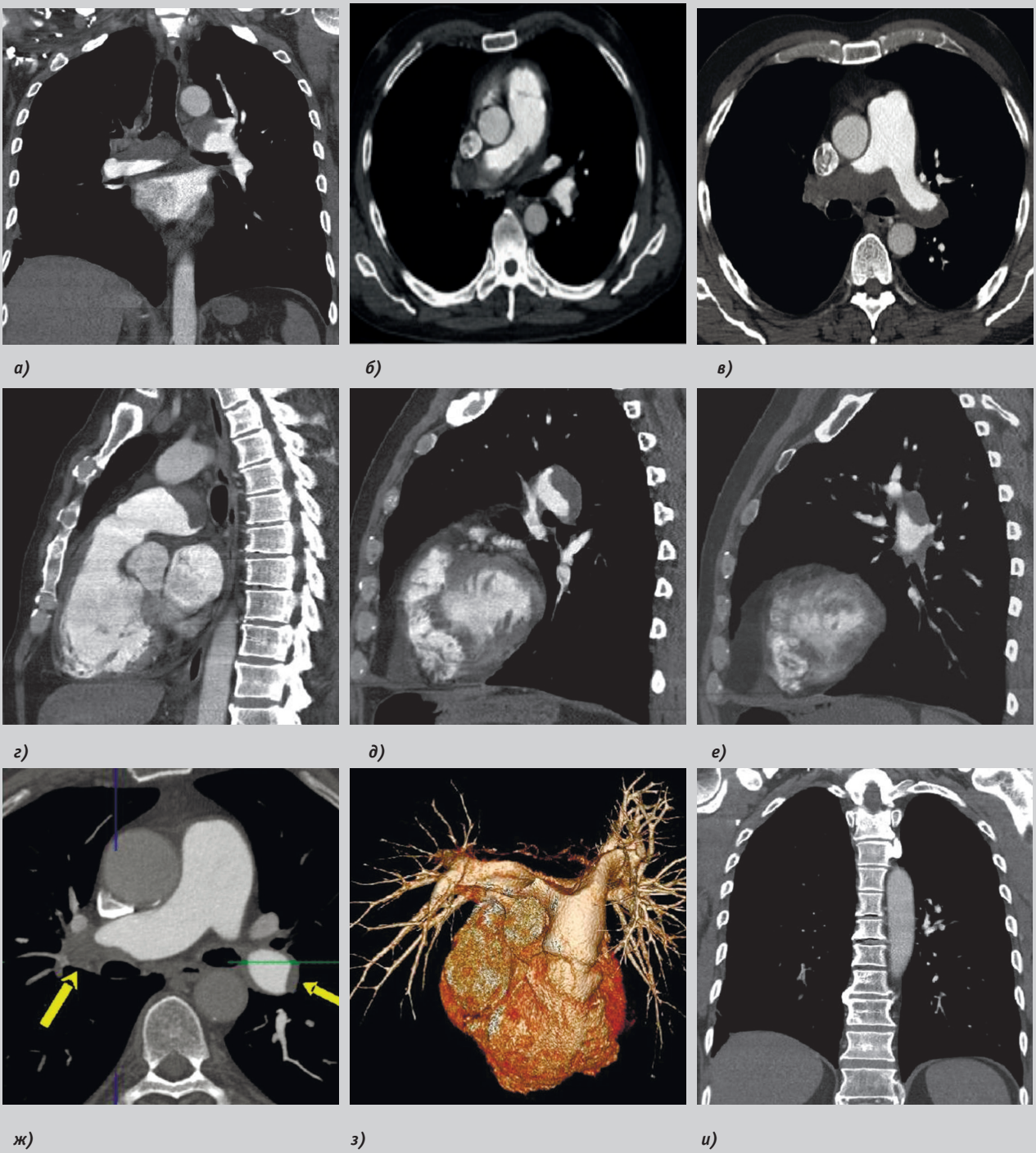
Расширенный протокол КТ-исследования пациентов при подозрении ТЭЛА активно используется, начиная с середины 2011 года, позволяя одномоментное исследование легочной артерии, камер сердца, коронарных артерий и легочной ткани.

Цель исследования: с позиций фундаментальной медицины оценить эффективность и дать этиопатогенетическое обоснование необходимости расширенного протокола МСКТ-обследования пациентов при подозрении на ТЭЛА.

Материал и методы

На базе специализированной клинической кардиохирургической больницы г. Нижнего Новгорода за период с марта 2012 по декабрь 2015 г. с подозрением на тромбоэмболию ветвей легочной артерии обследованы 374 пациента (210 женщин и 164 мужчин) в возрасте от 18 до 76 лет. Сопутствующие патологии: ишемическая болезнь сердца (178 пациентов), хроническая венозная недостаточность (171 пациент), гипертоническая болезнь (196 пациентов), сахарный диабет II типа (98 пациентов), состояние после оперативных вмешательств (68 пациентов). Диагноз подтвержден у 194 пациентов.

Пациенты обследованы на компьютерном томографе Aquilion CX (Япония). Исследование выполнялось по



Комплексное МСКТ-исследование. Пациент А., 46 лет.

РИС. 1.

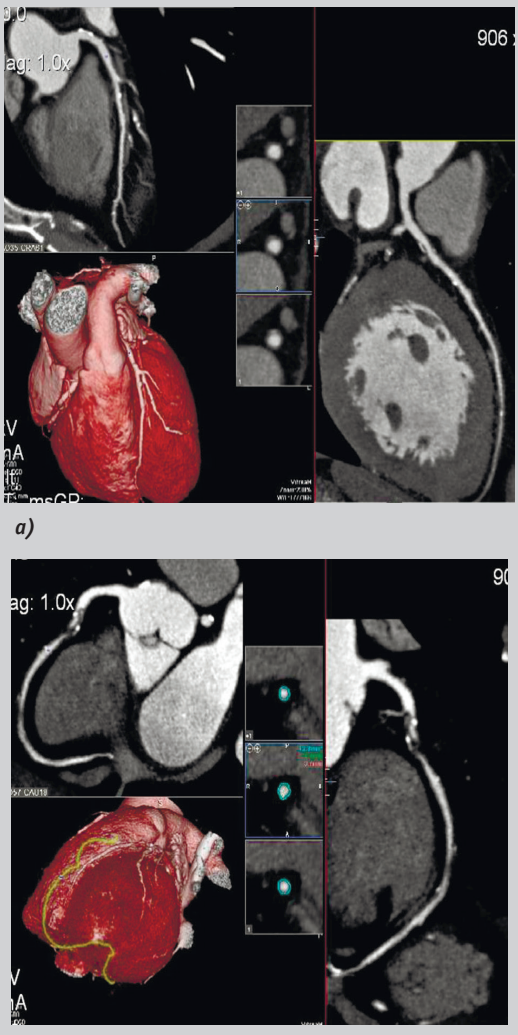
МСКТ-ангиопульмонография.

а, б, в, г, д, е, ж, и *– MPR, MIP реконструкции в корональной, аксиальной и сагиттальной плоскостях;* ***з*** *– 3D реконструкция. Окклюзирующий дефект наполнения по типу «коромысла» правой и левой главных ветвей легочной артерии с переходом на промежуточную и нижнедолевую ветви справа; нижнедолевую – слева.*

протоколу компьютерной томографической ангиографии (СТА) с ЭКГ-синхронизацией и болюсным контрастным усилением (267 пациентов, 71%) или по протоколу компьютерной томографической вентрикулографии (CTV) с ЭКГ-синхронизацией и болюсным контрастным усилением (107 случаев, 31%) неионными йодсодержащими препаратами. После проведенного исследования была выполнена реконструкция из необработанных данных с расширенным полем отображения и использования нескольких фильтров реконструкций.

Результаты и их обсуждение

Проанализировав полученные данные у 78 пациентов с верифицированной ТЭЛА, мы получили неожиданные результаты. На фоне ТЭЛА гемодинамически значимые нарушения кровотока (стеноз по диаметру более 50%) выявлены у 7 пациентов (9% случаев); у 10 пациентов (13%) выявлялись дефекты камер сердца с превалированием тромбоза правого предсердия, из них у 4 пациентов (40%) данные изменения методом УЗИ верифицированы не были.



а)

б)

РИС. 2.
МСКТ-коронарография.
***а** – ствол ЛКА (левой коронарной артерии), ПНА (передняя нисходящая артерия) – атероматоз с милиарным кальцинозом, гемодинамически значимых нарушений кровотока не получено;*
***б** – ПКА (правая коронарная артерия) – стеноз протяженностью до 14 мм, комбинированной, «подрытой» бляшкой проксимальной трети ПКА; стеноз по диаметру более 80%; стеноз по площади более 90% (субокклюзия).*

Факт наличия стенотических поражений коронарных артерий и наличия тромбов в камерах сердца существенно меняет тактику как оперативного, анестезиологического пособия, так и характер консервативного ведения пациентов.

Легочная картина также была вариабельна – чаще (50 пациентов, 64%) выявлялся симптом «мозаичной перфузии» с участками уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»; реже (26 пациентов, 33%) выявлены характерные субплеврально расположенные инфильтраты легочной ткани типично треугольной формы, фиброзные изменения паренхимы легкого (36 пациентов, 46%). Наличие жидкости в плевральных полостях выявлено у 28 пациентов (36%).

В качестве примера приводим следующий клинический случай.

Клинический случай.

Пациент А., 46 лет, переведен в клинику из центральной районной больницы Нижегородской области в связи с внезапно возникшей одышкой; в экстренном порядке пациенту выполнена МСКТ-коронаро/вентрикулография с расширенным полем отображения и использованием нескольких фильтров реконструкций.

В результате комплексного МСКТ-исследования пациента А., 46 лет, диагностированы центральная форма ТЭЛА с сохраненным периферическим кровотоком (отчетливое контрастирование ветвей легочной артерии до уровня субсегментарных), перегрузка правых отделов – диаметр ствола ЛА до 36 мм; отсутствие инфаркт-пневмонии; стеноз 3-й ст. проксимального сегмента правой коронарной артерии (ПКА); клинические проявления ТЭЛА определялись в течение первых суток – все это позволило принять решение о необходимости и возможности экстренного двухэтапного оперативного вмешательства. Первым этапом выполнено стентирование ПКА с хорошим ангиографическим результатом; вторым – хирургическая коррекция ТЭЛА (операция тромбэктомия из ветвей легочной артерии в условиях искусственного кровообращения). Интраоперационно данные МСКТ были полностью подтверждены.

В случае выявления сочетания ТЭЛА и гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий методом МСКТ – еще трем пациентам (суммарно – четырем пациентам (14%)) выполнена гибридная операция – первоначально выполнено стентирование коронарной артерии с последующей тромбэмболэктомией из ветвей легочной артерии.

Двум пациентам (7%) для детализации данных МСКТ выполнена инвазивная селективная коронарография и, по результатам обследований, сочетанная операция – одномоментное выполнение тромбэмболэктомии из ветвей легочной артерии и маммарокоронарного шунтирования.

Два пациента с установленными методом МСКТ стенотическими изменениями коронарных артерий оставлены на консервативной терапии.

Суммарно по результатам комплексного МСКТ-обследования на оперативное лечение ТЭЛА отобраны

17 пациентов. Все пациенты были успешно прооперированы в течение первых двух суток с момента постановки диагноза.

Заключение

Метод МСКТ позволяет точно установить прямые признаки ТЭЛА, детализируя уровень поражения, состояние дистального русла, изменение легочной ткани, сопутствующую коронарную патологию.

Наши данные подтверждают высокую специфичность и чувствительность метода МСКТ в диагностике ТЭЛА, достигающую, по данным различных авторов, 97% и 94% соответственно [6, 5, 7], а комплексность МСКТ-исследования позволяет четко определить тактику ведения в каждом конкретном случае и объем оперативного вмешательства при выборе хирургического метода лечения, спрогнозировав интра- и постоперационные риски [1, 2, 5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Козина М.Б., Медведев А.П. Клинический пример комплексной неинвазивной диагностики тромбэмболии легочной артерии // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Приложение. XVIII съезд сердечно-сосудистых хирургов. М. 2012. Т. 13. № 6. С. 101-103.

Kozina M.B., Medvedev A.P. Clinicheskii primer kompleksnoi neinvasivnoi diagnostiki tromboembolii legochnoi arterii // Bulleten NZCCKH im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistie zabolevania. Prilogenie. XVIII sezd serdechno-sosudistich chirurgov. M. 2012. T. 13. №6. S. 101-103.

2. Немирова С.В., Медведев А.П., Кринина И.В., Кацубо Л.Б., Козина М.Б. Компьютерная томография в диагностике тромбоэмболии легочных артерий // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Приложение. XVIII съезд сердечно-сосудистых хирургов. Москва 25-28 ноября 2012г., т.13, №6. С.15.

Nemirova S. V., Medvedev A. P., Krinina I.V., Katsubo L.B., Kozina, M. B. Computernay tomografia v diagnostike tromboembolii legochnich arterii // Bulleten NZCCKH im. A.N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudistie zabolevania. Prilogenie. XVIII sezd serdechno-sosudistich chirurgov. M. 2012. T.13. № 13. S. 15.

3. Loud P.A., Katz D.S., Klippenstein D.L. et al. Combined CT venography and pulmonary angiography in suspected tromboembolic diseases. AJR. 2000. Vol. 174. P. 61-65.

4. Sans S., Kesteloot D. On behalf of the Task Force. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Eur. Heart J. 2010. № 18. P. 1231-1241.

5. Козина М.Б., Медведев А.П., Максимов А.Л., Чеботарь Е.В., Пичугин В.В., Закревский А.В., Аболенская М.В. Комплексное МСКТ-исследование – предиктор успеха пациентов с ТЭЛА. Приложение. Ангиология и сосудистая хирургия // XXX междунар. конф. Росс. общ. ангиологов и сосудистых хирургов «Новые направления в лечении сосудистых больных». Сочи. 2015. Т. 21. № 2. С. 315.

Kozina, M. B., Medvedev A. P., Maksimov A. L., Chebotar E. V., Pichugin V. V., Zakrevskii A. V., Abolenskaya M. V. Compleksnoe MSKT issledovanie – predictor uspecha pazientov s TELA. Prilogenie. Angiologia i sosudistay shirurgia // XXX megdunar. konf. Poss. obch. angiologov I sosudistich chirurgov «Novie napravlenia v lechenii sosudistich bolnich». Sochi. 2015. T. 21. № 2. S. 315.

6. Шевченко Е.А., Потемина Т.Е., Успенская О.А., Курылев В.В., Рудая П.О. Алкоголизм как фактор развития и распространенности заболеваний (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 1. С. 31.

Shevchenko E. A., Potemina I.E., Uspenskaya O.A., Kurшlev, V.V., Rudaya P.O. Alkogolism kak factor rasvitia i rasprostranenia zabolevanii (obzor literaturi). Vestnik novich medizinskich texnologii. Elektronnoe izdanie. 2015. № 1. S. 31.

7. Медведев А.П., Немирова С.В. Пичугин В.В., Широкова О.Р., Соболев Ю.А., Пенкнович А.А., Козина М.Б., Демарин О.И. Открытая эмболэктомия в лечении массивной тромбоэмболии легочных артерий. Медицинский альманах. 2013. № 4. С. 57-60.

Medvedev A.P., Nemirova S.V., Pichugin V.V., Shirokova O.R., Sobolev Yu.A., Penknovich A.A., Kozina M.B., Demarin O.I. Otkritay embolektomia v lechenii massivnoi trombektomii legochnich arterii. Mediziskii almanac. 2013. № 4. S. 57-60.

8. Немирова С.В., Кацубо Л.Б., Кринина И.В., Козина М.Б., Медведев А.П., Рыбинский А.Д., Целоусова Л.М. Частота формирования легочно-плевральных осложнений острой тромбоэмболии легочных артерий по данным компьютерной томографии. Медицинский альманах. 2015. № 3 (38). С. 68-72.

Nemirova S.V., Katsubo L.B., Kruinina I.V., Kozina M.B., Medvedev A.P., Ribinsky A.D., Tselousova L.M. Chastota formirovania legochno-plevralnich oslognenii ostroi ttombembolii legochnich arterii po dannim komputernoi tomografii. Mediziskii almanac. 2015. № 3. S. 68-72.

9. Steinwender G., Szolar D., Preidler K. et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced 64-row MSCT coronary angiography in patients with severe coronary calcification in the clinical routine. Rofo. 2011. Vol. 183. № 12. P. 1145-1150.

УДК: 616.127-005.8-074:616.155.194-074
Код специальности ВАК: 14.01.04; 14.01.05

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ТРОПОНИН В ДИАГНОСТИКЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА: РЕАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ИЛИ ПЕРЕОЦЕНЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ?

Л.Ю. Королева, Н.А. Голицына, В.П. Носов, М.В. Злобин, Ю.Н. Соболь, Е.В. Гурвич,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Гурвич Елена Викторовна *– e-mail: e.gurvich.nn@yandex.ru*

Дата поступления
08.02.2017

Ранняя диагностика инфаркта миокарда (ИМ) представляет собой краеугольный камень профилактики ранних осложнений и связанной с ними летальности. При этом его диагностика в случае сочетания типичного ангинального синдрома при отсутствии элевации сегмента ST на ЭКГ представляла собой достаточно сложную задачу на догоспитальном и раннем госпитальном этапах ведения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Введение в практику высокочувствительных тропонинов сумело повысить частоту выявления ИМ у больных ОКС без подъема сегмента ST до 47%. Однако, несмотря на очевидное преимущество высокочувствительных тропонинов, позволяющее заметить некроз кардиомиоцитов в самом начале заболевания, платой за высокую чувствительность метода стало снижение его специфичности и связанная с этим трудность его интерпретации. В связи с этим целью работы является анализ доступной литературы, посвященной проблемам применения современных биомаркеров некроза кардиомиоцитов – высокочувствительных тропонинов.

Ключевые слова: высокочувствительные тропонины, тропонины, инфаркт миокарда, ОКС без подъема сегмента ST, обзор литературы.

Early diagnosis of myocardial infarction (MI) is the milestone of prevention of early complications and mortality. However, his diagnosis in the case of a combination of typical anginal syndrome without ST-segment elevation in the ECG is a difficult task in the prehospital and early hospital stages of the management of patients with acute coronary syndrome (ACS). The introduction of highly sensitive cardiac troponin (hs-cTn) was able to increase the frequency of detection of MI up to 47% in patients with ACS without ST-segment elevation. However, despite the obvious advantage of hs-Tn allowing cardiomyocyte necrosis noted in the beginning of the disease, the cost of the high sensitivity of the method was the decrease in its specificity, and the related difficulty of interpretation. The aim of this research is the analysis of the available literature on the use of hs-cTn– the modern biomarkers of necrosis of cardiomyocytes.

Key words: highly sensitive troponins, troponins, myocardial infarction, ACS without ST elevation, literature review.

Введение

Вторая половина XX века ознаменовалась выходом сердечно-сосудистых заболеваний на первое место в структуре смертности населения, и несмотря на очевидные успехи в области изучения их патогенеза, широкое распространение и совершенствование лечебно-диагностических технологий, смертность и инвалидизация от инфаркта миокарда (ИМ) продолжают оставаться высокими.

При этом стоит учитывать, что вне зависимости от клинических проявлений у пациентов с болями в области сердца ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде подъема сегмента ST связаны с развитием инфаркта миокарда [1].

Гораздо сложнее решается диагностическая задача у больных с ангинозным синдромом при отсутствии элевации сегмента ST на ЭКГ в динамике. В таком случае на первое место выходит лабораторная диагностика исследования биомаркеров некроза кардиомиоцитов, позволяющая принять окончательное решение лечащему врачу.

В связи с этим **целью настоящей работы** является анализ доступной литературы, посвященной проблемам исследования современных биомаркеров некроза кардиомиоцитов – высокочувствительных тропонинов (hs-cTn).

Высокочувствительные тропонины.

Появление третьего всеобщего определения ИМ в 2012 г. было обусловлено введением в практику высокочувствительного метода исследования концентрации тропонинов (hs-cTn). Данный тест стал возможен благодаря применению в диагностических целях моноклональных антител к различным эпитопам кардиоспецифичных тропонинов [2].

И если тесты на невысокочувствительные тропонины выявляли концентрации тропонинов менее чем у 50% лиц, то применение моноклональных тест-систем сделало возможным его выявление вначале у 50–75% (I поколение), затем у 75–95% (II поколение) и, наконец, у 95% населения (III поколение) [3].

Стоит отметить, что современные диагностические наборы разных производителей отличаются по своему составу и могут содержать более 10 моноклональных антител к различным эпитопам и их модификациям, поэтому отсутствует единый 99-й процентиль, что делает невозможным сравнение абсолютных уровней

тропонина, полученных с использованием разных тест-систем.

Несмотря на очевидное преимущество введения hs-cTn во врачебную практику, платой за высокую чувствительность метода стало снижение его специфичности, а следовательно, и трудности его интерпретации. В различных исследованиях было показано, что концентрация тропонинов в крови нарастала в зависимости от степени повреждения миокарда, начиная от различной неишемической патологии сердца, заканчивая прогрессирующей стенокардией и непосредственно ИМ [2, 4-8]. Другим важным наблюдением стало то, что 2% популяции имеет уровень hs-cTn, превышающий 99-й процентиль, и при более детальном рассмотрении этой группы населения были выявлены поражения коронарных артерий, гипертрофия левого желудочка, сердечная и/или почечная недостаточность, сахарный диабет, а также их комбинации [9–12]. Все это позволило сделать вывод о том, что независимо от причины повышение значения hs-cTn является фактором риска неблагоприятного прогноза [2, 4, 5].

Таким образом появление нового способа исследования концентрации тропонинов решило проблему 99-го процентиля – отсутствие тропонин-отрицательных пациентов не давало возможности говорить об ИМ-специфичном уровне тропонинов. Ключом к дифференциации ишемического от неишемического поражения миокарда стало определение динамики уровня hs-cTn, осуществляемое путем серийных измерений, что рекомендовалось и для определения обычного тропонина в 2007 г. [13].

Серийные измерения.

В связи с этим группой экспертов, имеющих непосредственное отношение к рекомендациям 2012 г., в отдельной статье была предложена тактика разделения пациентов на две группы, в зависимости от исходного уровня hs-cTn [14]:

• 1-я группа – при исходном уровне менее 99-го процентиля требуется повторное измерение через три часа, и если наблюдается увеличение значения hs-cTn более 50% от начального уровня, а также имеются изменения на ЭКГ, то диагностируется ИМ;

• 2-я группа – при исходном уровне более 99-го процентиля (но менее 2-кратного превышения) требуется повторное измерение через 3 часа, и если наблюдается увеличение значения hs-cTn более 20% от начального уровня, а также имеются изменения на ЭКГ, то диагностируется ИМ.

В случаях, когда повторное определение hs-cTn через три часа не давало необходимых результатов, то предполагалось очередное измерение через шесть часов после первого исследования –прирост более 50% от 99-го процентиля, сочетающийся с изменениями на ЭКГ, позволял установить диагноз ИМ.

Проведенный A.Al-Saleh и др. (2014 г.) мета-анализ девяти исследований, оценивающий эффективность применения hs-cTn в стандартном алгоритме, показал, что площади под кривыми концентраций высокочувствительных и обычных тропонинов становились равными спустя шесть часов после первого измерения. Учитывая более раннее выявление hs-cTn было сделано предположение о возможности их применения в период до трех часов от появления ангинозных болей [15].

«Короткие» алгоритмы обследования.

Все это определило появление нового направления в исследованиях – разработка коротких, в течение 1–2 часов, алгоритмов диагностики ИМ.

Впервые о возможности раннего подтверждения или опровержения ИМ было указано D.H. Schreiber и др. (2012 г.) в проспективном исследовании, включающем 465 пациентов [16]. Было показано, что изначальный уровень превышающий 99-й процентиль или прирост в течение 90 минут более чем на 30% позволяет выявлять ИМ в 3 раза чаще, чем при обратных условиях (6,9% и 2,2%, соответственно).

A.M. Kelli и соавт. (2014 г.) на примере 1076 пациентов, поступивших с подозрением на ИМ, пришли к заключению, что у больных с уровнем hs-cTnI ниже 0,5 нг/л (Siemens) и отсутствием ишемических изменений на ЭКГ в течение двух часов от начала ангинозных болей диагноз ИМ может быть отклонен. При этом специфичность исследования составила 100%, а отрицательная прогностическая ценность – 95% [17]. К аналогичным выводам пришли N. Bandstain (2014 г.) и E.W. Carlton (2015 г.) [18, 19].

В 2015 г. T. Reichlin и соавт. проспективно изучили возможность применения 2-часового алгоритма применения hs-cTnT для диагностики ИМ [20]. 1148 больных, включенных в исследование, были разделены на три группы, основываясь на исходном уровне hs-cTnT и анализе его прироста через два часа. В первую группу (составившую 60%) были включены пациенты с исключенным диагнозом ИМ; вторая группа (16%) – с подтвержденным диагнозом ИМ; третья группа (24%) – «серая» зона, где не было возможности подтвердить или опровергнуть ИМ спустя два часа наблюдения. При данном подходе чувствительность составила 99,5%, специфичность – 96%, отрицательная и прогностическая ценности – 99,9% и 78%, соответственно, что косвенно подтверждалось показателями выживаемости в течение 30 дней – 100%, 98,9% и 95,2% ($p<0,001$) для каждой из групп соответственно.

К таким же выводам пришла и группа ученых под руководством S. Druey (2015 г.), оценивающих возможности одночасового алгоритма действий – ИМ был подтвержден у 12%, в «серой» зоне оказалось 23%, при этом отрицательная прогностическая ценность исследования составила 98,6%, а положительная – 76,3% [21].

Проведенные исследования привели к разработке и публикации Европейским обществом кардиологов новых рекомендаций по диагностике ОКС без подъема сегмента ST, опубликованных в 2015 г. [22]. В них впервые указывается возможность сокращения времени между первым и вторым измерением hs-cTn до 1 часа. Учитывая высокие значения отрицательной и положительной прогностической ценности, составившие 98% и 75–80%, соответственно, определение hs-cTn при поступлении и через один час совместно с данными ЭКГ в большинстве случаев достоверно могут подтвердить или опровергнуть диагноз ИМ [13, 14, 28, 23-26]. Главным ограничением этого подхода является то, что на настоящий момент только три

тест-системы официально апробированы и разрешены для одночасового алгоритма: Elecsys (hs-cTnT, RocheDiagnostics), Architect (hs-cTnI, AbbottDiagnostic), DimensionVista (hs-cTnI, Siemens).

Возможности применения hs-cTn в одночасовом алгоритме диагностики ИМ были продемонстрированы в исследовании J.T. Neumann и др. (2016 г.) [27]. При сравнении результатов исследования крови через один и три часа было выявлено, что принятие решения о наличии ИМ спустя час и начало адекватного лечения сопоставимо с 3-часовым подходом: отрицательная прогностическая ценность составила 99,8%, а положительная прогностическая – 82,8%.

К настоящему времени также предпринимаются попытки применения более низких пороговых значений, чем указано в рекомендациях. E. Carlton и соавт. (2016 г.) провел обобщенный анализ 5 международных проспективных исследований (период наблюдения составил 30 дней), проходящих в период с 2007 по 2013 г. [28]. Суммарно было проанализировано 3155 пациентов с жалобами на ангинозные боли и без ишемических изменений на ЭКГ, при этом в качестве порогового значения hs-cTnI был выбран уровень 1,2 нг/л (Architect, AbbottDiagnostic). При данных условиях ИМ нашел подтверждение у 291 человека (9,2%), а низкое пороговое значение hs-cTn показало чувствительность в 99,0% и отрицательную прогностическую ценность – в 99,5%. Данные результаты позволяли 18,8% пациентам, имеющим значение hs-cTn ниже данного уровня, исключить диагноз ИМ. При более высоких пороговых значениях снижался уровень чувствительности. Эти же утверждения сохранялись даже тогда, когда пациенты были разделены по возрасту, полу, факторам риска, наличию в анамнезе заболевания коронарных артерий.

Согласно данным шведского регистра, среди пациентов с ОКС к 2015 г. наблюдалось увеличение числа оперативных вмешательств на коронарных сосудах, частоты применения дезагрегантов и антикоагулянтов, что объясняется введением в практику hs-cTn, сумевшим повысить частоту выявления ИМ без подъема сегмента ST на 47% [29, 30].

Заключение

Изучив зарубежные исследования, становится ясно, что применение hs-cTn позволяет в большинстве случаев уже в первые часы подтвердить или опровергнуть диагноз ИМ. Полученные данные внушают определенный оптимизм, показывая снижение смертности в раннем и отдаленном периодах ИМ. Однако, необходимо продолжать улучшать алгоритмы серийных измерений тропонинов, что позволит с большей надежностью предполагать исходы конкретного пациента, а также применять адекватные терапевтические и хирургические методы лечения, снижая экономическую нагрузку на систему здравоохранения в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эпидемиология неинфекционных заболеваний. Материалы научно-практической конференции / под ред. А.Д. Ботвинкина, Ф.И. Белялова, Л.Е. Мальцевой. Иркутск: Издательство ИГМУ, 2008. С. 15.

Epidemiologiya neinfekcionnih zabolevanii. Materiali nauchno-prakticheskoi konferencii / pod red. A.D. Botvinkina, F.I. Belyalova, L.E. Malcevoi. Irkutsk: Izdatel'stvo IGMU, 2008. S. 15.

2. Вельков В.В. Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасает жизни. Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2012. № 1 (41). С. 47-52.

Vel'kovV.V. Visokochuvstvitel'noe izmerenie kardial'nih troponinov: test, kotorii spasaet zhizni. Kliniko-laboratornii konsilium. Nauchno-prakticheskii zhurnal. 2012. № 1 (41). S. 47-52.

3. Apple F.S. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. Clin Chem. 2009. № 55. P. 1303-1306.

4. Jaffe A.S. Troponin - past, present and future. CurrProblCardiol. 2012. № 37 (6). P. 209-228.

5. Lippi G., Montagnana M., Aloe R., Cervellin G. High sensitive troponin immunoassays: navigating between the scylla and charybdis. AdvClinChem. 2012. № 58. P. 1-29.

6. Ndrepepa G., Braun S., Mehilli J., et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. Am Heart J. 2011. № 161. P. 68-75.

7. Lankeit M., Friesen D., Aschoff J., et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2010. № 31. P. 1836-1844.

8. Filusch A., Giannitsis E., Katus H.A., et al. High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. ClinSci (Lond). 2010. № 119. P. 207-213.

9. de Lemos J.A., Drazner M.H., Omland T., et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. JAMA. 2010. № 304. P. 2503-2512.

10. de Filippi C.R., de Lemos J.A., Christenson R.H., et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. JAMA. 2010. № 304. P. 2494-2502.

11. Saunders J.T., Mambi V., de Lemos J.A., et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary artery disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation 2011. № 123. P. 1367-1376.

12. White H.D. Pathobiology of troponin elevations. J AmCollCardiol. 2011. № 57. P. 2406-2408.

13. Keller T., Zeller T., Ojeda F., et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. JAMA. 2011. № 306. P. 2684-2693.

14. Thygesen K., Mair I., Giannitsis E. et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. EurHeart J. 2012. № 33 (18). P. 2252-2257.

15. Al-Saleh A., Al Saleh Al Shalash A.et al. Performance of the high-sensitivity troponin assay in diagnosing acute myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. CMAJ OPEN. № 2 (3). P. 199-207.

16. Schreiber D.H., Agbo C., Wu A.H.B. et al. Short-term (90 min) diagnostic performance for acute non-ST segment elevation myocardial infarction and 30-day prognostic evaluation of a novel third-generation high sensitivity troponin I assay. ClinBiochem. 2012. № 45. P. 295-301.

17. Kelly A.M., Klim Sh. Does undetectable troponin J at presentation using a contemporary sensitive assay rule out myocardial infarction? A cohortstudy. EmergMed J. 2014. № 32. P. 760-763.

18. Bandstein N., Ljung R., Johansson M., Holzmann M.J. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. J AmCollCardiol. 2014. № 63. P. 2569-2578.

19. Carlton E.W., Cullen L., Than M. et al. A novel diagnostic protocol to identify patients suitable for discharge after a single high-sensitivity troponin. Heart. 2015. № 101 (13). P. 1041-1046.

20. Reichlin T., Cullen L., Parsonage W.A. et al. Two-hour-algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin. N Am J Med. 2015. № 128 (4). P. 369-379.

21. Druey S., Wildi K., Twerenbold R. et al. Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac troponin I. Int J Cardiol. 2015. № 195. P. 163-170.

22. Marco R. et al. Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.

23. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. EurHeart J. 2014. № 35. P. 552-556.

24. RubiniGimenez M., Hoeller R., Reichlin T., et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. Int J Cardiol. 2013. № 168. P. 3896-3901.

25. Reichlin T., Twerenbold R., Wildi K., et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. CMAJ. 2015. № 187. P. 243-252.

26. RubiniGimenez M., Twerenbold R., Jaeger C., et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. Am J Med. 2015. № 128. P. 861-870.

27. Johannes T.N., et al. Diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity troponin I 1-hour algorithm. JAMA Cardiol. 2016. № 1 (4). P. 397-404.

28. Edward C. et al. Evaluation of high-sensitivity cardiac troponin I levels in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA Cardiology. Publishedonline. 2016. June 1.

29. Mills N.L., Lee K.K., McAllister D.A., et al. Implications of lowering threshold of plasma troponin concentration in diagnosis of myocardial infarction: cohort study. BMJ. 2012. № 344. P. 1533-1544.

30. Eggers K.M. Consequences of the implementation of a high-sensitivity cardiac troponin assay at Swedish coronary care units. Presented at: European Society of Cardiology Congress. London. 2015. September 1.

УДК: 616.131-005.6-073.48

Код специальности ВАК: 14.01.13; 14.01.26

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

М.Л. Калинина[1], Е.Н. Земскова[2], Е.В. Юрасова[2], Е.В. Сандалкин[1],
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», г. Н. Новгород

Калинина Мария Львовна *– e-mail: kalininaml@list.ru*

Дата поступления
25.05.2017

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) относится к частым сердечно – сосудистым осложнениям, при которых требуется неотложная помощь. С марта 2008 по май 2016 г. ультразвуковое трансторакальное исследование выполнено 100 пациентам, прооперированным в ГБУЗ НО «СККБ» по поводу ТЭЛА. Данные эхокардиографического обследования были сопоставлены с результатами пульмоноангиографии, КТ с контрастированием и интраоперационными данными. ЭхоКГ – доступный и безопасный метод исследования, являющийся наиболее информативным неинвазивным скрининговым методом диагностики легочной гипертензии, позволяющий осуществить дифференциально-диагностический поиск, оценить структурно-функциональное состояние сердца и прогностические параметры легочной гипертензии, оценить тип кровотока в легочной артерии, рассчитать давление в легочной артерии.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, легочная гипертензия, эхокардиография.

Pulmonary thromboembolism (PE) refers to the frequent cardiovascular complications that require emergency care. From March 2008 to May 2016, ultrasound transthoracic examination was performed in 100 patients operated in the Specialized Clinical Cardiac Surgical Hospital for PE. Echocardiography data were compared with pulmonary angiography, CT with contrast and intraoperative data. Echocardiography is an accessible and safe method of investigation, which is the most informative non-invasive screening method for diagnosing pulmonary hypertension, allowing differential diagnostic search, assessing the structural and functional state of the heart and prognostic parameters of pulmonary hypertension, assess the type of blood flow in the pulmonary artery, and calculate the pressure in the pulmonary artery.

Key words: pulmonary thromboembolism, pulmonary hypertension, echocardiography.

Тромбэмболия легочной артерии (ТЭЛА) относится к частым сердечно-сосудистым осложнениям, при которых требуется неотложная помощь. По данным Фрамингемского исследования ТЭЛА как непосредственная причина смерти составляет 15,6% от всей внутригоспитальной летальности, на хирургических больных приходится 18%, а 82% составляют больные с терапевтической патологией [1]. Трагедия проблемы состоит в том, что только небольшая часть пациентов, умерших от ТЭЛА (менее 10%), получали антитромботическую терапию, а более 90% смертельных исходов наблюдалось у пациентов, не получавших лечения из-за отсутствия точного диагноза или подозрения на ТЭЛА [2, 3]. У выживших пациентов чаще всего развивается хроническая легочная гипертензия, ведущая к снижению трудоспособности и качеству жизни. По данным клинико-морфологического анализа причин летальных исходов более 15% смертельных осложнений составляет именно ТЭЛА, являясь в то же время наиболее частой причиной расхождения диагноза (у каждого пятого пациента) [4]. Таким образом, от своевременной, быстрой диагностики и, следовательно, от адекватного лечения зависит судьба пациента.

Цель настоящего исследования: определение возможностей эхокардиографии (ЭхоКГ) в экстренной диагностике ТЭЛА. ЭхоКГ имеет ряд преимуществ: быстроту исследования и возможность выполнения у постели больного, кроме того, неинвазивный характер и простота выполнения позволяют многократно проводить исследования для динамического наблюдения.

Материал и методы

С марта 2008 по май 2016 г. ультразвуковое трансторакальное исследование выполнено 500 пациентам, поступивших в ГБУЗ НО «СККБ» с легочной гипертензией различной этиологии и подозрением на ТЭЛА. Данные

эхокардиографического обследования были сопоставлены с результатами пульмоноангиографии, КТ с контрастированием и/или интраоперационными данными. 100 пациентам с ТЭЛА выполнена эмболэктомия из ветвей легочной артерии, из них 53,3% составили рецидивирующие формы. У 12,2% пациентов первым этапом лечения был тромболизис в других лечебных учреждениях. Средний возраст оперированных составил 39,5±24,5 года (от 17 до 75 лет). Пациенты находились в III, IV функциональных классах по NYHA.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате VIVID-7 GE. Исследование состояло из сканирования сердца в двухмерном (2D) и одномерном (M) режимах, допплерографии в импульсном (PW) и постоянно-волновом (CW) режимах, цветовом картировании (CFM). Протокол исследования включал измерение правого желудочка (ПЖ) и правого предсердия, выявление признаков перегрузки ПЖ, оценку систолической функции ПЖ, трикуспидального клапана (ТК), легочной артерии (ЛА); определение характера кровотока в легочной артерии, расчёт среднего и максимального систолического давления в легочной артерии.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Результаты представлены в виде M±σ, где M – среднее, σ – стандартное отклонение.

Для анализа структур и функции правых отделов использовались следующие стандартные плоскости:

- парастернальная позиция – длинная ось левого желудочка (измерение ПЖ, толщины передней стенки ПЖ);
- парастернальная позиция – короткая ось на уровне створок аортального клапана (оценивается выводной отдел ПЖ, передняя стенка ПЖ, клапан легочной артерии, ствол, бифуркация ЛА);
- парастернальная позиция – короткая ось ЛЖ на уровне папиллярных мышц (визуализируется передняя, боковая, нижняя стенка ПЖ, характер движения межжелудочковой перегородки (МЖП));
- 4-камерная позиция (оценка размеров правого предсердия, ПЖ, состояние трикуспидального клапана, кровоток через ТК);
- субкостальная 4-камерная позиция (оценивается толщина стенки ПЖ, размеры ПЖ и ПП, целостность межпредсердной перегородки).
- субкостальная позиция – короткая ось (оценка выводного, приточного отделов ПЖ, клапана, ветвей ЛА).

Оценку легочной гипертензии проводили расчетными методами. Максимальное систолическое давление в легочной артерии рассчитывали по максимальному градиенту потока трикуспидальной регургитации с учетом давления в правом предсердии от 5 до 15 мм рт. ст., в зависимости от степени коллабирования нижней полой вены при дыхании [5, 6]. Нормальные расчетные показатели максимального давления в легочной артерии составляют 15–30 мм рт. ст. Среднее давление в легочной артерии рассчитывалось по времени ускорения потока (АТ) в выводном отделе правого желудочка (ВОПЖ): Р среднее = 90–0,62×АТ [7, 8]. При отсутствии легочной гипертензии время ускорения потока в выводном отделе правого желудочка составляет более 100 мсек, нормальные расчетные показатели среднего давления в легочной артерии 12–16 мм рт. ст. [9].

Результаты и их обсуждение

У всех пациентов с ТЭЛА высокого риска наблюдались увеличение полости правого желудочка и правого предсердия (35,0±4,3 мм и 46,3±4,3 мм соответственно), расширение ствола легочной артерии (30,0±2,1 мм), признаки перегрузки правого желудочка разной степени выраженности (систолическое уплощение МЖП, парадоксальное движение МЖП, регургитация на ТК 2–3-й степени, повышение давление в ЛА). Расчетное среднее давление в легочной артерии составило 56,8±5,6 мм рт. ст. У четырех пациентов выявлены тромбы в ПЖ, ПП; у четырех пациентов – тромбы в стволе, на бифуркации ЛА.

Главным патогенетическим фактором ТЭЛА является окклюзия ветвей легочной артерии, что приводит к нарушению кровотока, вазоконстрикции и повышению давления в малом круге кровообращения. Эти механизмы увеличивают постнагрузку на ПЖ, в результате полость правого желудочка расширяется, повышается конечно-систолическое и конечно-диастолическое давление. Увеличение давления обуславливает аномальную геометрию МЖП, она смещается влево, уменьшая объем левого желудочка. Дилатация ПЖ сопровождается трикуспидальной недостаточностью. Окклюзия в системе легочного артериального кровообращения может приводить к остро развивающейся и угрожающей жизни, но потенциально обратимой недостаточности ПЖ.

Скрининговое ультразвуковое исследование пациента с подозрением на ТЭЛА включало:

1. Выявление признаков перегрузки ПЖ.

2. Определение характера кровотока и расчет среднего давления в легочной артерии.

3. Поиск возможных причин легочной гипертензии.

4. По возможности установление источника тромбоэмболических масс.

Морфофункциональные особенности строения правого желудочка – треугольная форма, тонкие стенки толщиной 3–5 мм, множественные трабекулы, поперечный модераторный пучок, особенности сокращения поперечной волной от приносящего тракта к выносящему тракту, приводят к тому, что любая нагрузка давлением или объемом ведет к его увеличению [10].

Главными критериями перегрузки ПЖ является его дилатация: базальный поперечный диаметр становится более 30 мм, нарушается соотношение КДР ПЖ/КДР ЛЖ (конечно-диастолический размер ПЖ к конечно-диастолический размеру ЛЖ) более 0,9–1,0, происходит систолическое уплощение МЖП, парадоксальное движение МЖП.

Дополнительные признаки увеличения ПЖ выявляются при исследовании верхушки сердца, которая в норме в четырехкамерной проекции образована верхушкой левого желудочка. Нормальные размеры правого желудочка составляют 2/3 от величины ЛЖ. При увеличении ПЖ начинает участвует в формировании верхушки сердца. При легкой степени дилатации площадь ПЖ составляет от 60 до 100% площади ЛЖ, при умеренной степени площадь ПЖ может равняться площади ЛЖ, а при тяжелой степени дилатации площадь ПЖ часто превышает площадь ЛЖ (рис. 1) [11].

РИС. 1.
B-режим. Ремоделирование верхушки сердца. Дилатация правого желудочка. RV – правый желудочек; LV – левый желудочек.

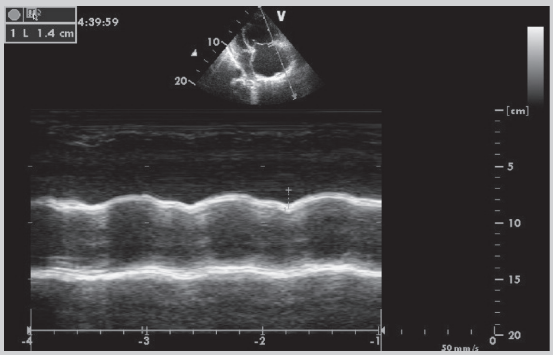


РИС. 2.
M-режим. Систолическая дисфункция ПЖ, TAPSE 14 мм.

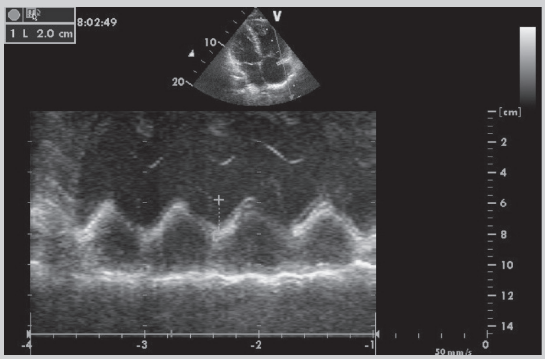


РИС. 3.
M-режим. Систолическая функция ПЖ не нарушена, TAPSE 20 мм.

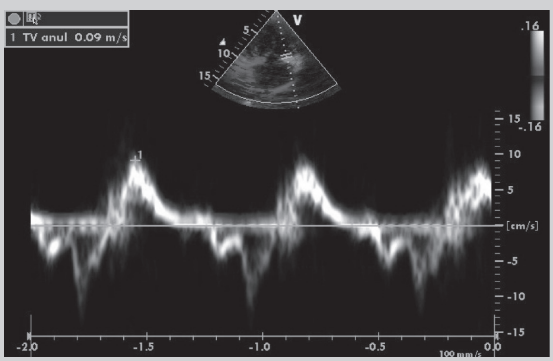


РИС. 4.
Систолическая скорость движения трикуспидального клапана, режим TVI, систолическая дисфункция ПЖ.

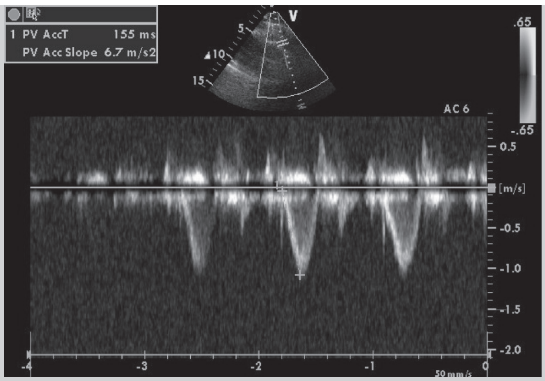


РИС. 5.
PW допплер. Нормальный кровоток в ЛА. AT=155 мс, среднее давление 11 мм рт. ст.

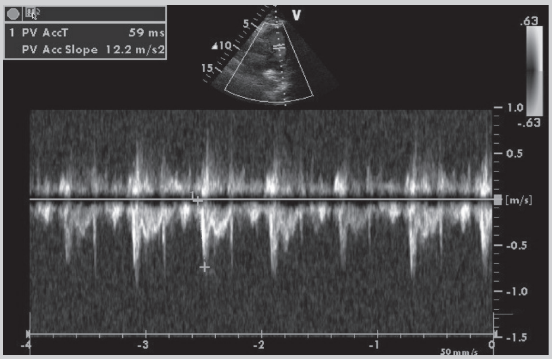


РИС. 6.
PW допплерограмма. Обструктивный тип кровотока при ТЭЛА. AT=55 мс, среднее давление 56 мм рт. ст.

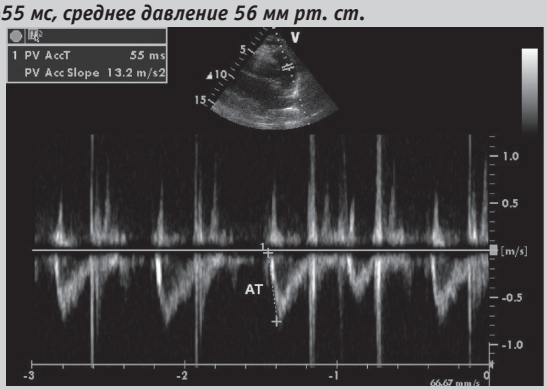


РИС. 7. ***PW допплерограмма при резком митральном стенозе. AT=55 мс, среднее давление 56 мм рт. ст.***

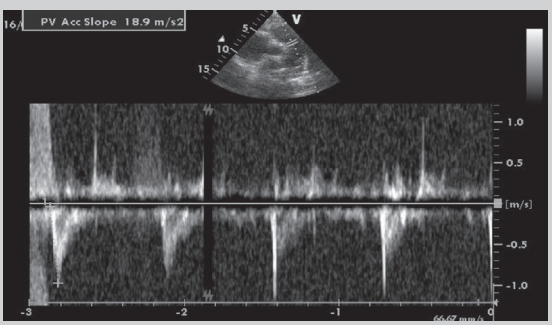


РИС. 8.
PW допплерограмма при легочной патологии (врожденная бронхоэктатическая болезнь, состояние после правосторонней лобэктомии). AT=44 мс, среднее давление 61 мм рт. ст.

Прогрессирующая систолическая дисфункция правого желудочка является фактором риска развития сердечной недостаточности, внезапной смерти у пациентов с рецидивирующем течением ТЭЛГ. Рецидивы наблюдаются у 9,4–34,6% больных с ТЭЛА [4]. Простыми и воспроизводимыми методами оценки систолической функции ПЖ являются показатели систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана в М-режиме (TAPSE) и пиковая систолическая скорость движения трикуспидального клапана, рассчитанная методом тканевой импульсной допплерографии (TVI). TAPSE более 18 мм говорит о более высоком сердечном индексе и лучшем прогнозе. TAPSE коррелирует с фракцией выброса ПЖ: при показателе равном 20 мм фракция выброса ПЖ составляет 50%, 15 мм – 40%, 10 мм – 30%. При индексе менее 18 мм выживаемость больных с легочной гипертензии в течении года составляет 60% [12].

Маркером систолической дисфункции правого желудочка является снижение пиковой систолической скорости движения ТК менее 11,5 см/с, чувствительность метода составляет 90%, специфичность – 85% [13].

В нашей группе пациентов с ТЭЛА систолическая дисфункция ПЖ имела место у 15 пациентов с рецидивирующими формами, показатель TAPSE составил менее 18 мм. У всех пациентов с острой ТЭЛА высокого риска систолическая функция ПЖ была сохранена (рис. 2, 3, 4).

Признаки перегрузки правого желудочка имеют место при легочной гипертензии различной этиологии: идиопатической, обусловленной врожденными пороками сердца, патологией левых камер сердца, заболеваниями легких, обструкцией ЛА.

Наши наблюдения показывают, что более специфичным для дифференциальной диагностики легочной гипертензии является вид допплерограммы, отражающий тип кровотока в ВОПЖ в период изгнания. Нормальный кровоток в легочной артерии имеет форму равнобедренного треугольника (рис. 5). У пациентов с ТЭЛА высокого риска в ВОПЖ регистрировался двухфазный кровоток с выраженной инцизурой, иногда только в виде пика в раннюю фазу изгнания с последующей низкоскоростной фазой и даже с реверсией в конце фазы изгнания. Такой измененный кровоток, имеющий место при острой массивной ТЭЛА, мы обозначаем как кровоток «обструктивного» типа (рис.6), отличающийся по своей конфигурации от допплерограммы кровотока в ВОПЖ при легочной гипертензии другой этиологии. Примеры представлены на рисунках (рис. 7, 8, 9).

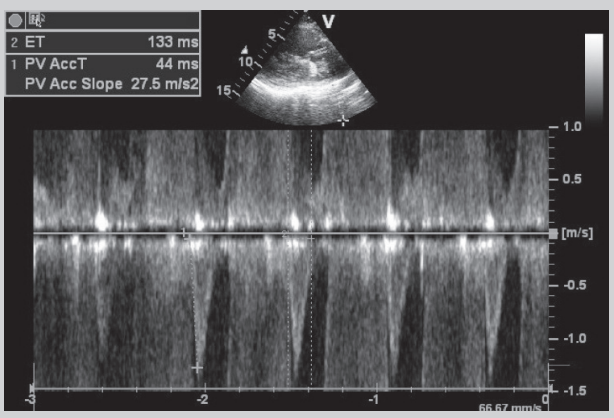


РИС. 9.
PW допплерограмма при первичной легочной гипертензии АТ=44 мс, среднее давление 61 мм рт. ст.

В диагностике ТЭЛА и определении тактики ведения больного, в частности, предотвращения рецидива, большое значение имеет выявление источника эмболии. Ультразвуковое исследование позволяет визуализировать тромбы и тромбоэмболы в полостях правого предсердия и правого желудочка, в стволе легочной артерии, что во многом определяет тактику ведения пациента и является показанием к экстренной операции. Источником тромбоэмбола в легочной артерии может быть венозный тромбоз любой локализации. Наиболее опасным является бассейн нижней полой вены [12]. При массивной ТЭЛА патология бассейна нижней полой вены обнаружена у 92% больных, в 8% это были признаки острого тромбоза с флотирующей головкой тромба, посттромбофлебитическая болезнь (ПТФБ) имела место в 84% случаев. Таким образом, в нашей группе пациентов наиболее частой вероятной причиной массивной ТЭЛА является ПТФБ, что определяет необходимость своевременного выявления и активной профилактики этого заболевания.

Заключение

Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии остаётся одной из самых актуальных проблем медицины. Точный и своевременный диагноз определяет адекватное лечение, от которого зависит судьба пациента. Диагностика ТЭЛА весьма сложна из-за недостаточной специфичности клинических проявлений. Принципиальным является раннее установление диагноза, поскольку незамедлительно начатое лечение может быть очень эффективным. Однако, инструментальные методы обследования, имеющие высокую диагностическую чувствительность и специфичность (КТ, сцинтиграфия легких, пульмонангиография, МРТ), могут быть отсрочены из-за тяжести состояния больного или недоступности в данном медицинском учреждении.

ЭхоКГ – доступный и безопасный метод исследования, являющийся наиболее информативным неинвазивным методом диагностики легочной гипертензии, позволяющий осуществить дифференциально-диагностический поиск. ЭхоКГ даёт возможность оценить структурно-функциональное состояние сердца и прогностические параметры легочной гипертензии, оценить тип кровотока в легочной артерии, рассчитать давление в легочной артерии.

У больных с шоком или артериальной гипотонией отсутствие ЭхоКГ-признаков перегрузки ПЖ практически полностью исключает ТЭЛА, как причину нарушения гемодинамики. Напротив, определение признаков перегрузки правого желудочка при нарушенной гемодинамике у больных с предполагаемой ТЭЛА дает основание для подтверждения диагноза и применения активной тактики лечения в тех случаях, когда в связи с критическим состоянием больного для диагностики приходится ограничиваться только методами, применимыми у постели больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Труфанов Г.Е., Хубулава Г.Г., Перец В.И., Рязанов В.В., Шайдаков Е.В. Лучевая диагностика и хирургическая профилактика тромбоэмболии легочной артерии. СПб. 2006. 170 с.

Trufanov G.E., Khubulava G.G., Perec V.I., Ryazanov V.V., Shaydakov E.V. Luchevaya diagnostika i khirurgicheskaya profilaktika tromboembolii legochnoy arterii. SPb. 2006. 170 s.

2. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В. Тромбоэмболия лёгочной артерии: эпидемия, о которой все молчат. Архивъ внутренней медицины. 2014. № 1. С. 33-39.

Vertkin A.L., Zayrat'yanc O.V. Tromboemboliya legochnoy arterii: epidemiya, o kotoroy vse molchat. Arkhiv' vnutrenney mediciny. 2014. № 1. S. 33-39.

3. McGoon M., Gutterman D., Steen V., Barst R., McCroryD.C., Fortin T.A. et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension:ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004. № 126. P. 14-34.

4. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии. Рекомендации по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии. Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. 2009. № 1-2.

Rabochaya gruppa Evropeyskogo obschestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu tromboembolii legochnoy arterii. Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tromboembolii legochnoy arterii. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2009. № 1-2.

5. Feigenbaum H. Echocardiography. Philadelphia. 2005. Pp. 296-305, 310-311, 323-346, 531-545.

6. Bouhemad B., Ferrari F., Leleu K., Arbelot C., Lu Q., Rouby J.J. Echocardiographic Doppler estimation of pulmonary artery pressure in critically ill patients with severe hypoxemia. Anesthesiology. 2008. № 108. P. 55-62.

7. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., Masuyama T., Tanouchi J., Morita T. et al.Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. Circulation. 1983. № 68. P. 302-309.

8. Quinones M.A., Otto C.M., Stoddard M. et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2002. № 15. P. 167-184.

9. Chemla D., Castelain V., Humbert M., Hebert J.L., Simonneau G., Lecarpentier Y. et al. New formula for predicting mean pulmonary arterypressure using systolic pulmonary artery pressure. Chest. 2004. № 126. P. 1313-1317.

10. Safford R., Clinic M., Rochester. Современная эхокардиографическая оценка правого желудочка в клинической практике. Новости медицины и фармации. Кардиология. 2011. № 359.

11. Otto C.M. Textbook of clinical echocardiographhhy.Philadelphia: WB Sauders. 2000. P. 120-122.

12. Фокин А.А., Приходько В.В., Медведев А.П., Владимирский В.В. Хирургическая профилактика и лечение тромбоэмболии легочных артерий. Монография. Челябинск. 2010. 297 с.

Fokin A.A., Prikhod'ko V.V., Medvedev A.P., Vladimirskiy V.V. Khirurgicheskaya profilaktika i lechenie tromboembolii legochnoy arterii. Monografiya. Chelyabinsk. 2010. 297 s.

УДК: 616.12-005.6:616.12-005.1:591.471.32

Код специальности ВАК: 14.01.21

СКЛОННОСТЬ К ТРОМБООБРАЗОВАНИЮ У БОЛЬНЫХ С МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ И СОСУДИСТЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ НА ФОНЕ ГОТОВНОСТИ К КРОВОТОЧИВОСТИ

В.А. Елыкомов[1,2], А.Н. Копылов[1,2], С.А. Федянин[1,2],
[1]КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая больница», г. Барнаул,
[2]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул

Копылов Андрей Николаевич *– e-mail: kopylovandrei2011@yandex.ru*

Дата поступления
07.11.2016

В данной статье описано исследование, обнаружившее скрытую склонность к тромбообразованию у больных с проявлениями сосудистого синдрома при мезенхимальной дисплазии. В ходе исследования было установлено, что у пациентов с дисплазией соединительной ткани наряду с тенденцией к кровоточивости обнаружена склонность к тромбообразованию за счет умеренной тромбинемии, активации VIII фактора свертывания крови. Показано, что в группе исследуемых больных обнаружена высокая частота мутаций и полиморфизмов в генах системы гемостаза, превышающая по нескольким типам полиморфизмов встречаемость в общей популяции, что свидетельствует о предрасположенности к тромбофилическим состояниям. Совокупность полученных данных позволяет говорить о наличии тромбогенного потенциала системы крови у пациентов с сосудистыми мальформациями при дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: тромбоз, мезенхимальная дисплазия, система гемостаза, генетический полиморфизм.

This article describes a study that found a hidden tendency to thrombosis in patients with manifestations of the vascular syndrome with mesenchymal dysplasia. The study found that in patients with connective tissue dysplasia, alongside a tendency to bleeding, found the tendency to thrombs formation due to the moderate thrombinemia, activation of coagulation factor VIII. It is shown that in the investigated patients revealed high frequency of mutations and polymorphisms in the genes of the hemostatic system, by a number of parameters exceeding the incidence in the General population, indicating a predisposition to thrombophia. The obtained data allows to speak about thrombogenic potential of blood in patients with vascular malformations in connective tissue dysplasia.

Key words: thrombosis, mesenchymal dysplasia, hemostatis system, genetic polymorphism.

Введение

Сосудистый синдром является частым проявлением дисплазии соединительной ткани. Он включает в себя аневризмы артерий, варикозное расширение вен, гемангиомы и телеангиоэктазии, дисфункцию эндотелия, а также патологическую извитость артерий, перегибы, нарушающие нормальный кровоток [1, 2]. В то же время, в литературе описана взаимосвязь возникновения тромботических состояний с диспластическими изменениями кровеносных сосудов [3, 4]. Это может быть связано с местным нарушением гемодинамики, снижением тромборезистентности сосудистой стенки, активацией тромбоцитов в кровеносных сосудах [3, 5]. Кроме того, аномалии соединительной ткани, сопровождающиеся гематогенными тромбофилиями, могут сопровождаться различными нарушениями гемостаза, такими как дефицит фактора Виллебранда, нарушениями конечного этапа свертывания крови, чаще всего обусловленного замедлением самосборки фибрин-мономеров, либо комбинированными видами этих патологических сдвигов в системе гемостаза [6]. Данные состояния могут привести к развитию опасных тромбоэмболических осложнений, которые могут привести к преждевременной смерти и инвалидизации [7].

Целью данного исследования является изучение нарушений гемостаза и факторов тромбогенного риска у пациентов с проявлениями сосудистого синдрома при мезенхимальной дисплазии.

Материал и методы

Методом случайной выборки в исследование были включены участие 43 пациента, жители Алтайского края, из них 17 мужчин, 26 женщин в возрасте от 35 до 80 лет (средний возраст больных составил 57,4±1,9 года; соотношение мужчины/женщины – 4/6, все исследуемые пациенты относят себя в европеоидной расе). Все больные находились на стационарном лечении в КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая больница». Критериями отбора было наличие КТ-подтвержденных признаков сосудистых мальформаций. У 21 больного (49%) выявлены аневризмы мозговых артерий на фоне патологической извитости, у 5 больных (9,4%) – аневризмы внутренней сонной артерии, у 6 больных (14%) – аневризмы инфраренального отдела аорты, у 11 больных (25,6%) – гемангиомы тел поясничных и грудных позвонков. Всем больным проведено развернутое исследование системы гемостаза на базе лаборатории гемостаза КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая больница». Исследования проводились на гематологическом анализаторе «МЕК 7222» (производитель Nihon Kohden, Япония), оптическом автоматическом коагулометре «СА-1500» (производитель «Sysmex Corporation», Япония), оптическом агрегометре «490-4D» (производитель «Chronolog Corporation», США). В группу контроля для анализа нарушений гемостаза вошли 39 здоровых людей, жителей Алтайского края, в возрасте от 30 до 70 лет, 15 мужчин и 24 женщины (средний возраст 54,3±3,7 года, соотношение мужчины/женщины – 4/6, все исследуемые пациенты относят себя в европеоидной расе), без признаков патологии гемостаза и проявлений мезенхимальной дисплазии, которым проведено аналогичное обследование. Критериями исключения из группы контроля были признаки дисплазии соединительной ткани, заболевания системы крови. Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, национальности.

Всем больным, принявшим участие исследовании, было проведено молекулярно-генетическое тестирование на выявление мутаций в генах системы гемостаза и системы фолатного цикла, которое выполнялось методом ПЦР. Исследование проводилось на базе лаборатории клинической иммунологии и ВИЧ КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая больница». Исследования проводились на детектирующем амплификаторе «ДТ-96» (ООО «НПО ДНК- Технология», Россия) методом «кривых плавления». Исследуемым больным проведены УЗИ почек, ЭхоКГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, осмотр травматолога для выявления признаков дисплазии соединительной ткани. В качестве контрольной выборки для анализа генетических мутаций и полиморфизмов нами использованы данные популяционного исследования жителей Алтайского края в подростковом возрасте (n=1306, мальчиков – 580, девочек – 726, средний возраст составил 15,4±1,4 года, соотношение мальчики/девочки – 4/5,5, все исследуемые пациенты относят себя в европеоидной расе), исследуемые группы пациентов были сопоставимы по полу и национальности. Как известно из литературных данных, нарушения в генах гемостаза являются врожденными дефектами и не могут появляться и исчезать в разном возрасте. В этой связи возрастные различия не могут быть критерием исключения из группы контроля [10].

Обработка данных. Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.1. Объективную проверку на нормальность распределения проводили с помощью статистического критерия (тест Колмогорова–Смирнова). При наличии нормального распределения статистическую значимость различий исследуемых выборочных данных определяли при помощи t-критерия Стьюдента с учетом разницы дисперсий. При обнаружении выборочных распределений, отличных от нормального, применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Определение достоверности различий при сравнении частот проводилось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность события была меньше 0,05. Полученные данные представлены в виде средних значений (M) и их среднеквадратичных отклонений (a).

Результаты и их обсуждение

Данные изучения гемостаза у пациентов с КТ-подтвержденнными признаками сосудистых проявлений мезенхимальной дисплазии представлены в таблице (таблица 1).

У исследуемых больных выявлен более высокий уровень концентрации фибриногена и D-димеров по сравнению с группой контроля, а также угнетение XIIa-зависимого фибринолиза у 82,5% больных (среднее значение 20,5 сек). У большинства больных (75%) отмечается повышение уровня VIII фактора свертывания крови, повышение фактора Виллебранда – у 37,5% обследованных пациентов. Изучение агрегации тромбоцитов

показало умеренное снижение агрегационной способности по адреналину при общем уровне тромбоцитов 257,3±10,5.

Поскольку соединительная ткань присутствует во всех органах и системах, нарушения в сосудистой стенке не могут быть изолированными. Нами был применен диагностический скрининг системных соединительнотканных нарушений. Изучение системных проявлений мезенхимальной дисплазии показало наличие митральной и трикуспидальной регургитации у 77,5% больных, поражение мозговых артерий в виде патологической извитости, вплоть до петлеобразования, – у 35% больных, нефроптоз – у 2,5% больных, астенический синдром – у 82% больных, синдром патологии стопы, проявляющийся продольным и поперечным плоскостопием, – у 35% больных, синдром гипермобильности суставов – у 15% больных, торакодиафрагмальный синдром с проявлениями сколиоза и кифосколиоза – у 40% больных. Таким образом, пациенты с сосудистыми мальформациями имеют системную дисплазию соединительной ткани, что необходимо учитывать при лечении и динамическом наблюдении данной категории больных.

ТАБЛИЦА 1.
Нарушения гемостаза у пациентов с сосудистыми мальформациями

Показатель гемостаза	Среднее значение у исследуемых больных	Контроль	P
Фибриноген	3,55±1,3	3,1±0,65	p<0,05
РФМК	7,04±1,05	5,8±0,6	p>0,05
D-димер	280±58,7	118,1±22,7	p<0,01
Антитромбин III	102,2±9,1	103,6±14,3	p>0,05
Протеин С	1,09±0,1	3,55±1,3	p>0,05
XIIa зависимый фибринолиз	20,5±12,9	9,2±3,25	p<0,01
Агрегация тромбоцитов по АДФ	74,2±15,1	72,3±9,1	p>0,05
Агрегация тромбоцитов по адреналину	59,9±25,3	69±7,8	p<0,05
Агрегация тромбоцитов по коллагену	68,8±15,6	72,2±4,6	p>0,05
Фактор Виллебранда	154,4±37,7	109±35,7	p<0,001
VIII фактор свертывания крови	170,64±26,7	96,7±15,6	p<0,001

Генетическая предрасположенность является одним из ведущих патогенетических механизмов тромбогенности. Диагностика данных генетических дефектов широко используется в современной клинической практике, в том числе в Алтайском крае [8, 9].

Данные изучения полиморфизмов генов системы гемостаза у больных с сосудистыми проявлениями дисплазии соединительной ткани приведены в таблице в сравнении с частотой их встречаемости в общей популяции в Алтайском крае [9] (таблица 2).

Мутация гена протромбина G20210A у исследуемых больных обнаружена не была. Гетерозиготный вариант мутации FV 1691G/A (мутация Лейдена) выявлен у 3% пациентов в изучаемой группе, гомозиготное носительство не обнаружено.

Распространенность тромбогенного полиморфизма PAI-1 в Алтайском крае составляет 79,4%, что сопоставимо с результатами в группе пациентов с мезенхимальной дисплазией (80,7%). В проведенном наблюдении статистически значима разница встречаемости полиморфизмов MTHFR C677/T и A1298/C в группе обследованных больных

ТАБЛИЦА 2.
Генетические полиморфизмы системы гемостаза у пациентов с сосудистыми мальформациями

Тип полиморфизма системы гемостаза	Частота встречаемости полиморфизма у исследуемых больных			Частота встречаемости полиморфизма в Алтайском крае (n=1306) [23]	p
	В гетерозиготном варианте	в гомозиготном варианте	Общая (n=43)		
Мутация FII гена протромбина G20210A	20210 G/A 0	20210 A/A 0	0	G/A+A/A2,68%	>0.05
Мутация FV Leiden G1691A	1691 G/A 3%	1691 A/A 0	3%	G/A+A/A 3,22%	>0.05
MTHFR C677T	677 C/T 50,7%	677 T/T 15,4%	66,1%	C/T + T/T 49,53%	<0.05
MTHFR A1298C	1298 A/C 49.9%	1298 C/C 14.9%	64.8%	A/C+ C/C 49.15%	<0.05
MTRR A66G	66 A/G 50,7%	66 G/G 28,9%	79,6%	A/G + G/G 71,15%	>0.05
PAI-I 5G-6754G	675 4G/5G 51,9%	675 4G/4G 28,8%	80,7%	4G/5G +4G/4G 79,4%	>0.05
ITGA 2-гликопротеин C807T	807 C/T 46,2%	807 T/T 11,5%	57,7%	C/T + T/T 30%	<0.01
ITGB 3 –гликопротеин T1565C	1565 T/C 25%	1565 C/C 5,8%	32,8%	T/C+ C/C 20,5%	>0.05
ген фибриногена FGB G455A	455 G/A 32,7%	455 A/A 7,7%	40,4%	G/A+A/A 37,75%	>0.05
фактора свертывания VII G10976A	10976 G/A 27%	10976 A/A 0	27%	G/A+A/A 17,77%	>0.05
ген F13 G226A	226 G/A 42,3%	226 A/A 3,8%	46,1%	G/A+A/A 40,66%	>0.05

в сравнении с общей популяцией (66,1% больных, гомозиготный вариант – в 15,4% случаев). Также у обследуемых больных мутантный G аллель в гене метионин синтазы редуктазы MTRR встретился в 79,6% случаев, что статистически не значимо в сравнении с общей популяцией (71,15%).

При сопоставлении частот отдельных генотипов установлено, что статистически не значима разница частоты встречаемости тромбогенного полиморфизма G455A в гене фибриногена в группе больных с проявлениями сосудистого синдрома мезенхимальной дисплазии (40,4%) по сравнению с общей популяцией (37,75%). Гомозиготный мутантный аллель A/A выявлен у 7,7% обследованных больных.

В Алтайском крае тромбогенный полиморфизм C807T в гене ITGA2 встречается в 30% случаев, в то время как в группе исследуемых больных T-аллель встретился в 57,7% случаев, что является статистически значимым различием ($p<0.01$), в т. ч. в гомозиготном варианте у 11,5% больных, в гетерозиготном варианте у 46,2% больных.

Гомозиготное носительство «мутантного» тромбогенного генотипа CC в гене ITGB3 отмечается у 5,8% пациентов с проявлениями сосудистого синдрома дисплазии соединительной ткани, в то же время «мутантный» гетерозиготный аллель C/T встречался у 25% пациентов, тогда как в общей популяции Алтайского края встречаемость аллеля C не превышает 20,5%.

Что касается полиморфизмов, снижающих риск тромбообразования, то частота встречаемости полиморфизма фактора XIII (G226A) в Алтайском крае составляет 40,66%, в то время как в группе исследуемых больных данный аллель встретился – в 46,1% случаев (статистически не значимо). Гетерозиготное носительство дефекта в гене VII фактора свертывания крови (G10976A) выявлено у 27% исследованных больных. Гомозиготный мутантный генотип A/A, ассоциированный со снижением риска тромбообразования, не встречался в группе исследованных больных.

Заключение

1. У пациентов с КТ-призаками сосудистых мальформаций до 82% случаев встречаются клинические проявления мезенхимальной дисплазии, что необходимо учитывать при лечении данной категории больных.

2. У пациентов с мезенхимальной дисплазией и мальформациями сосудов выявлены умеренная тромбинемия по D-димеру и нарушение внутреннего XIIa-зависимого фибринолиза на фоне повышенной активации VIII фактора свертывания крови. При этом агрегация тромбоцитов по адреналину у этой категории больных была снижена.

3. У пациентов с мезенхимальной дисплазией обнаружены скрытые генные маркеры тромбофилии, которые достоверно преобладают в исследуемой группе по сравнению с общей популяцией: полиморфизм гена MTHFR в вариантах C667/T и A1298/C ($p<0,05$), полиморфизм гена мембранного гликопротеина ITGA2 ($p<0,01$). При этом преобладание способствующих гипокоагуляции полиморфизмов VII и XIII факторов свертывания крови статистически не значимо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim S.H., Lee J.S., Kwon O.K. Prevalence study of proximal vertebral artery stenosis using high-resolution contrast-enhanced resonance angiography. Acta Radiol. 2005. № 46. P. 21-31.

2. Шмидт И.Р. Вертеброгенный синдром позвоночной артерии. Новосибирск: Наука, 2001. 171 с.

Shmidt I.R. Vertebrogeni syndrome pozvonochnoi arterii. Novosibirsk: Nauka Publ., 2001. S. 171.

3. Долгих Г.Б. Церебральные артериальные и венозные дистонии у детей (механизмы, клиничнские проявления и лечение): автореф. дисс. .... д. м.н. Казань, 2009. 182 с.

Dolgih G.B. Cerebralnye arterialnye i venoznye distonii u detei (mehanizmi, klinicheskie proyavlenia i lechenie): avtoref. diss. ... d. m. n. Kazan, 2009. 182 s.

4. Balotta E., Thiene G., Baracchini C., Ermani M, Militello C, Da Giau G, Barbon B, Angelini A. Surgical vs medical treatment for isolated internal carotid artery elongation with coiling or kinking in symptomatic patients: a prospected randomized clinical study. J. Vasc. Surg. 2005. Vol. 42. № 5. P. 838-846.

5. Суханова Г.А. Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальной дисплазии: автореф. дисс. ... д. м. н. Барнаул, 2004. 247 с.

Sukchanova G.A. Klinika, diagnostika i korrectia hemorragicheskich i tronboticheskich syndromov pri mezenchimalnoi dysplasii: avtoref. diss. ... d. m. n. Brnaul, 2004. S. 247.

6. Кудинова Е.Г. Генетические тромбофилии у девушек с мезенхимальной дисплазией. Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26. № 2-3. С. 97-99.

Kudinova E.G. Geneticheskie trombofilii u devuchek s mezebchimalnoi dysplasiei . Sibirskii medicinskii journal. 2011. Vol. 26. № 2-3. P. 97-99.

7. Назаров В.В. Инсульт у лиц молодого возраста. Особенности патогенеза и диагностики: автореф. дисс... д. м. н. Санкт-Петербург, 2009. 240 с.

Nazarov V.V. Unsult u lic molodogo vozrasta. Osobennosti patogenesa i diagnostiki: avtoref. diss. ... d. m. n. St.-Petersburg, 2009. 240 s.

8. Номоконова Е.А., Елыкомов В.А., Ефремушкина А.А. Первые результаты внедрения регистра ХИБС в Алтайском крае. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14. № 1. С. 63-69.

Nomokonova E.A., Elykomov V.A., Efremushkina A.A. Pervie resultati vnedrenia registra HIBS v Altayskom krae. Kardiovaskularnaya terapia i prophilactika. 2015. Vol. 14. № 1. P. 63-69.

9. Момот А.П., Строзенко Л.А., Цывкина Л.П., Ройтман Е.В., Клименко О.В. и др. Первичная тромбопрофилактика у детей Алтайского края на основе выявления и модификации постоянных и временных факторов тромбогенного риска. Барнаул: Изд-во АГМУ, 2013. 83 с.

Momot A.P., Strozenko L.A., Tsivkina L.P., Roitman E.V., Klimenko O.V. i dr. Pervichnaya tromboprofilactika u detei Altaiskogo kraya na osnove vyavlenia i modifikacii postoyannich i vremennich faktorov trombogennogo riska. Barnaul: ASMU Publ., 2013. 83 s.

УДК: 616.12-008.3-053.9:616.12-089.843 Код специальности ВАК: 14.01.04

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ АНГИОСТЕНТИРОВАНИЕ НА ФОНЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

О.П. Есина, С.Г. Есин, В.П. Носов, Л.Ю. Королева, Г.В. Ковалева,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Есин Сергей Геннадьевич *– e-mail: sergen.doc@mail.ru*

Дата поступления
06.06.2017

Проведена оценка вариабельности сердечного ритма у пожилых пациентов, перенесших коронарное стентирование при различных вариантах ОКС. На фоне использования антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов больные получали стандартную комбинированную медикаментозную антиишемическую и антигипертензивную терапию, которая включала в себя селективный бета-адреноблокатор и/или блокатор медленных кальциевых каналов, и/или ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, и/или блокатор рецепторов ангиотензина, и/или тиазидный диуретик, а также статин. Всем пациентам на госпитальном этапе после коронарного ангиостентирования выполнялось суточное ЭКГ-мониторирование с оценкой ВСР. У пациентов пожилого возраста, перенесших коронарное ангиостентирование на фоне ОКС, отмечено преобладание низкой ВРС в ранние сроки госпитального периода, даже при проведении адекватной консервативной терапии. У возрастных пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, так же, как и у больных моложе 60 лет, при ОКС с элевацией сегмента ST отмечено достоверное преобладание гуморально-метаболических влияний на ВРС, что дает основания к интенсификации терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента / блокаторами рецепторов ангиотензина у данной категории больных с учетом показателей артериального давления.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, стентирование коронарных артерий, возрастные пациенты.

To evaluate heart rate variability (HRV) in elderly patients after acute coronary syndrome (ACS), having undergone coronary angioplasty and stenting. All patients taking anticoagulants and antiplatelet drugs received standard combined medical anti-ischemic and antihypertensive therapy, which included selective beta-blockers and / or slow calcium channel blockers and / or angiotensin converting enzyme inhibitors and /or angiotensin receptor blockers, and / or thiazide diuretics, as well as statins. 24-hour ECG monitoring with evaluation of HRV was performed in all hospitalized patients on day +2 +3 after coronary stenting. In elderly patients, who underwent coronary stenting in ACS, low HRV prevalence was noted in early hospital period, even with adequate conservative therapy. The significant predominance of humoral and metabolic influences on HRV may be a reason to intensification of therapy by angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in elderly hypertensive patients with ACS without ST-segment elevation taking into account the values of blood pressure.

Key words: heart rate variability, coronary artery stenting, elderly.

Актуальность

Сердечно-сосудистые заболевания являются доминирующей причиной смертности и инвалидизации во всём мире, при этом ишемическая болезнь сердца (ИБС), имеющая максимальную распространенность у пациентов старшей возрастной группы, определяется как важная социально-экономическую проблема XXI века [1–4]. По мнению экспертов ВОЗ (2011), к 2020 г. ИБС станет ежегодной причиной смерти более 11 миллионов человек. Это определяет активный поиск оптимальных медикаментозных и хирургических методов лечения, одним из которых является стентирование коронарных артерий, широко применяемое у пациентов пожилого возраста [5–8].

Ранее проведенные исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР) позволили накопить большой материал по взаимосвязи вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистой смертности в условиях инфаркта миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардии. Так, снижение парасимпатических влияний на сердце с развитием гиперсимпатикотонии при одновременном повышении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является одним из основополагающих патогенетических механизмов развития фатальных желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти при инфаркте миокарда [9–11], а снижение ВСР является независимым предиктором смерти у пациентов при данной патологии [12–15]. В то же время, в литературе практически нет сведений о влиянии стентирования коронарных артерий на основные параметры ВСР у больных ОКС как в целом, так и в зависимости от динамики сегмента ST по ЭКГ.

Цель исследования: оценить вариабельность сердечного ритма (ВСР) у пациентов пожилого возраста, перенесших коронарное ангиостентирование на фоне острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы

В исследование включены 65 пожилых пациентов (средний возраст составил 68,9±6,3 года, 38 мужчин (58,5%)) с развившимся ОКС, потребовавшим проведения коронарного стентирования в первые шесть часов от появления болевого синдрома. ОКС с подъемом сегмента ST наблюдался у 35 (53,8%) больных, ОКС без подъема сегмента ST – у 30 (46,2%). Контрольную группу сформировали пациенты с ОКС моложе 60 лет, подвергнувшиеся коронарному ангиостентированию (средний возраст – 49,3±7,6 года). У всех пациентов имела место систолодиастолическая АГ 1–3-й степени, без достоверных различий в сравниваемых группах.

У пациентов пожилого возраста в сравнении с лицами младше 60 лет достоверно чаще диагностировалась прогрессирующая стенокардия (25 человек (38,5%) vs 9 (17,6%), p=0,026), что проявляется статистически значимым преобладанием в основной группе ОКС без подъема сегмента ST (30 пациентов (46,2%) vs 13 (25,5%), p=0,037). В контрольной группе наблюдалось достоверное преобладание ОКС с подъемом сегмента ST (38 больных (74,5%) vs 35 (53,8%), p=0,037), преимущественно за счет пациентов с Q ИМ (27 (53,0%)).

Достоверных различий в локализации симптом-зависимых стенозов в зависимости от возраста, а также от положения сегмента ST на ЭКГ не выявлено (рис.).

Для коронарного стентирования, в основном, использовались голометаллические стенты (ГМС) (PRO-Kinetic (Biotronik, ФРГ), некоторым пациентам имплантированы стенты с лекарственным покрытием (СЛП): сиролимус- (Orsiro (Biotronik, ФРГ)) и зотаролимус-покрытые (Resolute Integrity (Medtronic, США)) (таблица 1).

Ангиографические результаты стентирования коронарных артерий были расценены как оптимальные у 96,9% больных основной группы vs 94,1% пациентов группы сравнения, без достоверной разницы между группами (χ^2=0,0777, p=0,7815). В ходе анализа показателей стентирования коронарных артерий выявлено несколько большее давление, необходимое для установки стентов у пациентов моложе 60 лет (15,5±3,36 атмосфер vs 13,9±3,67 атмосфер p=0,0048) в сравнении с больными пожилого и старческого возраста, у которых имела место необходимость установки стентов большей длины (18,3±3,91мм vs 17,1±3,58 мм, p=0,02743), что, в сочетании с более высоким показателем SYNTAX Score (p=0,038) свидетельствует о более распространенном атеросклеротическом поражении коронарных артерий.

Больные на фоне использования антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов получали стандартную комбинированную медикаментозную антиишемическую и антигипертензивную терапию, которая включала в себя селективный бета-адреноблокатор и/или блокатор медленных кальциевых каналов, и/или ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, и/или блокатор рецепторов ангиотензина, и/или тиазидный диуретик, а также статин. Всем пациентам на госпитальном этапе, на 2–3-и сутки после коронарного стентирования, выполнялось суточное ЭКГ-мониторирование с оценкой ВСР на аппарате «Астрокард HS-200018» («Медитек», РФ).

ТАБЛИЦА 1.

Имплантированные стенты, параметры коронарного стентирования (M±σ), Me [25%; 75%]

Группы пациентов / показатели		Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=51)
Название (фирма, страна производитель)			
Pro-Kinetic (Biotronik, ФРГ)		50 (76,9%)	46 (90,2%)
Resolute Integrity (Medtronic, США)		11 (16,9%)	5 (9,8%)
Orsiro (Biotronik, ФРГ)		4 (6,2%)	-
Основные показатели			
Количество установленных стентов, стенты		1,35±0,65	1,2±0,45
Длина стента, мм		18,3±3,91	17,1±3,58
Диаметр стента, мм		2,87±0,44	2,94±0,47
Давление при установке стента, атмосферы		13,9±3,67	15,5±3,36
TIMI после стентирования	2	2 (3,1%)	3 (5,9%)
	3	63 (96,9%)	48 (94,1%)

ТАБЛИЦА 2.

Показатели спектрального анализа ВСР у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и без него, подвергнувшихся коронарному стентированию (M±σ)

Группы пациентов / показатели ВСР	Основная группа (n=65)		p	Контрольная группа (n=51)		p
	ОКС с подъемом сегмента ST (n=35)	ОКС без подъема сегмента ST (n=30)		ОКС с подъемом сегмента ST (n=38)	ОКС без подъема сегмента ST (n=13)	
HF, %	40,3±14,0	34,0±15,4	0,0113	36,9±9,5	41,4±11,2	0,0439
LF, %	33,4±7,9	33,0±4,5	0,0918	33,0±5,7	32,3±3,4	0,6407
VLF, %	26,3±13,1	33,0±16,2	0,0274	30,1±10,9	26,4±10,7	0,0203
LF/HF, усл. ед.	1,1±1,0	1,4±1,2	0,3015	0,9±0,2	0,8±0,2	0,3446
Lfnu, усл. ед.	0,46±0,14	0,54±0,13	0,0470	0,48±0,07	0,45±0,07	0,4364
Hfnu, усл. ед.	0,54±0,14	0,46±0,13	0,0232	0,52±0,07	0,55±0,08	0,3936
IC, усл. ед.	2,03±2,1	3,36±3,89	0,3372	1,86±0,63	1,57±0,63	0,4760

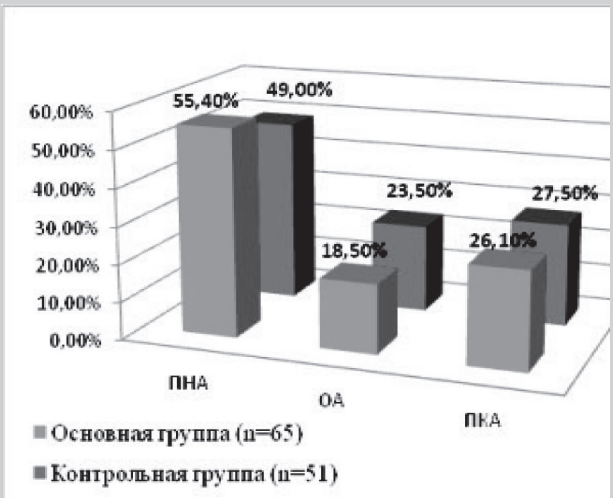


РИС.

Симптом-зависимые коронарные артерии.

ТАБЛИЦА 3.
Параметры ВСР у пожилых пациентов с ОКС, подвергнувшихся коронарному стентированию (M±σ)

Группа пациентов / показатели ВСР	Прогрес-сирующая стенокардия (n=25)	Не Q ИМ (n=18)	Q ИМ (n=22)
Нормальная	3 (12,0%)	5 (27,8%)	4 (18,2%)
Умеренно снижена	6 (24,0%)	3 (16,7%)	2 (9,1%)
Резко снижена	16 (64,0%)	10 (55,5%)	16 (72,7%)
Временной анализ ВСР			
Mean, мс	972,7±134,4	955,0±134,5	866,0±207,3
SDNN, мс	116,8±40,8	117,7±34,6	100,0±31,3
SDNNi, мс	53,7±32,8	53,1±20,3	42,4±14,6
SDANNi, мс	98,0±30,0	100,7±32,6	87,2±28,6
rMSSD, мс	77,7±100,1	46,7±40,5	53,3±37,7
pNN50, %	12,5±22,5	10,9±14,2	8,1±8,3
Циркадный индекс, усл. ед.	1,12±0,08	1,1±0,1	1,12±0,07
NDD, усл. ед.	1,12±0,11	1,1±0,05	1,1±0,05
Спектральный анализ ВСР			
HF, %	36,0±14,5	35,8±13,6	40,5±16,3
LF, %	32,2±4,3	34,0±6,3	33,6±8,7
VLF, %	31,8±16,3	30,1±14,0	25,9±14,0
LF/HF, усл. ед.	1,2±0,9	1,3±1,1	1,2±1,1
LFnu, усл. ед.	0,51±0,12	0,52±0,13	0,45±0,16
HFnu, усл. ед.	0,49±0,08	0,48±0,13	0,55±0,16
IC , усл. ед.	2,99±4,0	2,8±2,4	2,1±2,6

ТАБЛИЦА 4.
Параметры ВСР у пациентов средней возрастной группы с ОКС, подвергнувшихся коронарному стентированию (M±σ)

Группа пациентов / Показатели ВСР	Прогрес-сирующая стенокардия (n=9)	Не Q ИМ (n=15)	Q ИМ (n=27)
Нормальная	2 (22,2%)	6 (40,0%)	10 (37,0%)
Умеренно снижена	2 (22,2%)	3 (20,0%)	5 (18,5%)
Резко снижена	5 (55,6%)	6 (40,0%)	12 (44,5%)
Временной анализ ВСР			
Mean, мс	921,9±135,7	938,7±165,6	867,8±121,5
SDNN, мс	114,6±38,6	108,5±31,2	116,7±37,6
SDNNi, мс	52,1±17,8	52,5±19,8	50,8±18,3
SDANNi, мс	97,3±39,6	91,3±24,9	103,9±36,8
rMSSD, мс	42,1±42,6	40,1±48,9	34,7±37,1
pNN50, %	13,4±28,3	8,3±9,9	5,5±8,4
Циркадный индекс, усл. ед.	1,12±0,06	1,1±0,08	1,16±0,08
NDD, усл. ед.	1,1±0,02	1,1±0,05	1,14±0,09
Спектральный анализ ВСР			
HF, %	37,8±8,5	39,5±10,2	37,2±10,6
LF, %	31,8±4,4	34,4±4,8	32,2±5,6
LVF, %	30,5±7,8	26,2±10,9	30,6±11,6
LF/HF, усл. ед.	0,9±0,2	0,9±0,2	0,9±0,3
LFnu, усл. ед.	0,46±0,08	0,47±0,07	0,47±0,07
HFnu, усл. ед.	0,54±0,08	0,53±0,07	0,53±0,07
IC, усл. ед.	1,75±0,58	1,68±0,63	1,86±0,68

Оценивались следующие параметры временного анализа: Mean (среднее значение всех R-R интервалов в выборке), SDNN (среднее квадратичное отклонение всех R-R интервалов), SDNNi (среднее значение стандартных отклонений R-R интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи), SDANNi (стандартное отклонение средних значений R-R интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи), rMSSD (квадратный корень суммы разностей последовательных R-R интервалов), pNN50 (процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более чем на 50 мс), NDD (night-day difference), ЦИ (циркадные индекс). При спектральном анализе ВСР оценивались показатели: HF (относительное значение мощности волн высокой частоты), LF (относительное значение мощности волн низкой частоты), VLF (относительное значение мощности волн очень низкой частоты), LF/HF (коэффициент вагосимпатического баланса), LFnu (относительное значение мощности волн низкой частоты, выраженное в нормализованных единицах), HFnu (относительное значение мощности волн высокой частоты, выраженное в нормализованных единицах), IC (индекс централизации).

Статистический анализ данных производился с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2011, Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). В описании результатов применялись среднее значение (M) и среднеквадратическое отклонение (σ) в формате M±σ. При нормальном распределении переменных использовали парный и непарный t-критерии Стьюдента. При отсутствии нормального распределения применяли непараметрические критерии Вилкоксона и U-критерий Манна–Уитни. С помощью критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу в таблицах сопряженности 2×2 оценивали различия между долями.

Результаты исследования

У всех больных отмечена положительная динамика в виде исчезновения болевого синдрома, достижения целевых значений артериального давления. Временной анализ ВСР не выявил достоверных различий между пациентами с ОКС с подъемом сегмента ST и без него, показав снижение ВСР как в основной группе (74,3% vs 90%), так и в контрольной (65,8% vs 61,5%). При спектральном анализе ВРС у больных пожилого возраста с подъемом сегмента ST выявлено статистически значимое преобладание влияния парасимпатического звена вегетативной нервной системы (HF = 40,3±14,0% vs 34,0±14,0%, p=0,0113; Hfnu= 0,54±0,14 усл. ед. vs 0,46±0,13 усл. ед., p=0,0232). У возрастных пациентов с ОКС без подъема сегмента ST отмечено достоверное преобладание мощности волн очень низкой частоты (VLF = 33,0±16,2% vs 26,3±13,1%, p=0,0274), что свидетельствует о преобладающей роли гуморально-метаболических механизмов в регуляции сердечного ритма (таблица 2).

При спектральном анализе ВСР у пациентов моложе 60 лет наблюдается обратная картина. В случаях ОКС с подъемом сегмента ST отмечено достоверное преобладание мощности волн очень низкой частоты (VLF = 30,1±10,9% vs 26,4±10,7%, p=0,0203), а при ОКС без подъема сегмента ST – преобладание мощности волн

высокой частоты (HF = 41,4±11,2% vs 36,9±9,5%, p=0,0439) (таблица 2). При проведении анализа показателей ВСР у пациентов основной группы выявлено достоверное преобладание резко сниженной вариабельности ритма (42 (64,6%) vs 11 (19,0%) пациентов с умеренным снижением ВСР и 12 (20,7%) с нормальной ВСР), не различаясь по подгруппам в зависимости от клинического диагноза: 16 (64,0%) vs 10 (55,6%) vs 16 (72,7%) больных с прогрессирующей стенокардией, не Q ИМ и Q ИМ соответственно. Показано статистически значимое преобладание доли больных с резко сниженной ВСР (42 (64,6%) vs 23 (45,1%), p=0,0499) в сравнении с контрольной группой (таблицы 3 и 4).

При проведении временного анализа ВСР у пожилых пациентов с Q ИМ отмечено достоверно большее снижение значений Mean (p=0,0139), SDNN (p=0,027) и SDANNi (p=0,0352) в сравнении с данными больных, поступивших в клинику с прогрессирующей стенокардией и не Q ИМ, что совпадает с данными лиц средней возрастной группы. При сравнении параметров ВСР у пациентов с Q ИМ (основная и контрольная группs) выявлены более низкие показатели временного анализа у возрастных пациентов (SDNN – 100,0±31,3 vs 116,7±37,6 мс, p=0,0447; SDNNi – 42,4±14,6 мс vs 50,8±18,3 мс, p=0,0322) в сравнении с лицами моложе 60 лет (таблицы 3 и 4). При спектральном анализе ВСР у пожилых больных с развившимся Q ИМ отмечено достоверное увеличение показателей HF (p=0,0183), Hfnu (p=0,0291) в сравнении с пациентами, госпитализированными с нестабильной стенокардией и с не Q ИМ (таблица 3). Напротив, у лиц средних возрастных групп с развившимся Q ИМ наблюдались более высокие статистически значимые значения VLF (30,6±11,6% vs 25,9±14,0%, p=0,0207). Полученные данные свидетельствуют о преобладании парасимпатического компонента регуляции ВСР на фоне резкого ее снижения после перенесенного Q ИМ в группе пациентов пожилого возраста, перенесших стентирование коронарных артерий и получавших адекватную консервативную терапию.

Достоверных различий показателей временного и спектрального анализа ВСР между пациентами с прогрессирующей стенокардией напряжения и не Q ИМ в основной и контрольной группах не выявлено.

Кроме того, отмечено значимое преобладание гуморально-метаболических механизмов регуляции ВСР у больных с нестабильной стенокардией и не Q ИМ после стентирования коронарных артерий на фоне резкого снижения ВСР (VLF (p=0,0418) и IC (p=0,0422)) (таблица 3).

Выводы

У пациентов пожилого возраста, перенесших коронарное ангиостентирование на фоне ОКС, отмечено преобладание низкой ВРС в ранние сроки госпитального периода, даже при проведении адекватной консервативной терапии. У возрастных пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, так же, как у больных моложе 60 лет, при ОКС с элевацией сегмента ST отмечено достоверное преобладание гуморально-метаболических влияний на ВРС, что дает основания к интенсификации терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента / блокаторами рецепторов ангиотензина у данной категории больных с учетом показателей артериального давления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. Анналы аритмологии. 2009. № 4. С. 21-35.

Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Volkovskaya I.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma: metody izmereniya, interpretaciya, klinicheskoe ispol'zovanie. Annaly aritmologii. 2009. № 4. C. 21-35.

2. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рекомендации Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.). Российский кардиологический журнал. 2012. Т. 4. № 96. Приложение 2. 84 с.

Profilaktika serdechno-sosudistyh zabolevanij v klinicheskoj praktike. Rekomendacii Evropejskogo obshchestva kardiologov (peresmotr 2012 g.). Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2012. T. 4. № 96. Prilozhenie 2. 84 s.

3. Cannon C.P., Brindis R.G., Chaitman B.R. et al. ACCF/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes and coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation /American Heart Association Task Force on clinical data standards (writing committee to develop acute coronary syndromes and coronary artery disease clinical data standards). J. Am. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 61. № 9. P. 992-1025.

4. ESC/EACTS 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). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2014. Vol. 46. № 4. P. 517-592.

5. Weiss E.S., Chang D.D., Joyce D.L. et al. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008. Vol. 135 (3) P. 503-511.

6. Sabate M., Cequier A., Iniguez A., et al. Everolimus-eluting stent vs. bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. Lancet. 2012. Vol. 380 (9852). P. 1482-1490.

7. Sabate M., Raber L., Heg D. et al. Comparison of Newer-Generation Drug-Eluting With Bare-Metal Stents in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Pooled Analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INfArc-TION) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) Trials. JACC Cardiovasc. Interv. 2014. Vol. 7 (1). P. 55-63.

8. Kristensen S.D., Laut K.G., Fajadet J., et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. P. 1957-1970.

9. Cavender M.A., Milford-Beland S., Roe M.T. et al. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). Am. J. Cardiol. 2009. Vol. 104 (4). P. 507-513.

10. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., et al. Guidelines ESCCfP. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart. J. 2011. Vol. 32 (23). P. 2999-3054.

11. Buccelletti E., Gilardi E., Scaini E., et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2009. Vol. 13 (4). P. 299-307.

12. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. М.: Оверлей, 2000. 200 с.

Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Variabel'nost' ritma serdca. M.: Overlej, 2000. 200 s.

13. Carpeggiani C., L'Abbate A., Landi P., et al. Early assessment of heart rate variability is predictive of in-hospital death and major complications after acute myocardial infarction. Int. J. Cardiol. 2004. Vol. 96 (3). P. 361-368.

14. Kotecha D., New G., Flather M.D., Eccleston D., Pepper J., Krum H. Five-minute heart rate variability can predict obstructive angiographic coronary disease. Heart. 2012. Vol. 98 (5). P. 395-401.

15. Stein P.K., Barzilay J.I., Chaves P.H., et al. Novel measures of heart rate variability predict cardiovascular mortality in older adults independent of traditional cardiovascular risk factors: the Cardiovascular Health Study (CHS). J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2008. Vol. 19 (11). P. 1169-1174.

УДК: 616.125.2-009.3-005.6-07

Код специальности ВАК: 14.01.05

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТРОМБОЗОМ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А.О. Рубаненко, Ю.В. Щукин,
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Рубаненко Анатолий Олегович *– e-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com*

Дата поступления
03.04.2017

Целью исследования было выявление гемодинамических показателей, ассоциированных с тромбозом ушка левого предсердия у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий. В исследование был включен 91 пациент с ишемической болезнью сердца и постоянной формой фибрилляции предсердий, с разделением на две группы: 1-я группа (n=63) – пациенты с отсутствием, 2-я группа (n=28) – пациенты с наличием тромба в ушке левого предсердия по данным проведенной чреспищеводной эхокардиографии. При анализе полученных данных было выявлено, что у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий показателями, ассоциированными с наличием тромбоза ушка левого предсердия, являются уровень максимальной скорости изгнания крови из ушка левого предсердия менее 34 см/с и наличие феномена спонтанного эхоконтрастирования III–IV степени.

Ключевые слова: тромбоз, ушко левого предсердия, фибрилляция предсердий.

The aim of the study was to investigate hemodynamic indicators associated with left atrial appendage (LAA) thrombosis in patients with atrial fibrillation (AF). Studied were 91 patients with permanent atrial fibrillation. All the patients were divided into two groups: 1 group comprised 63 patients without LAA thrombosis, 2 group – 28 patients with LAA thrombosis according to transesophageal echocardiography. We found that in patients with permanent AF factors, associated with LAA thrombosis were LAA flow velosity less than 34 sm/s and severe SEC.

Key words: thrombosis, left atrial appendage, atrial fibrillation.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к числу наиболее распространенных аритмий в клинической практике, встречаясь у 3% взрослого населения в общей популяции [1]. Данное нарушение ритма ассоциируется со значительным повышением риска развития ишемического инсульта, имеющего преимущественно кардиоэмболическое происхождение, связанное с образованием тромба в ушке левого предсердия (УЛП) и его дальнейшей тромбоэмболией в церебральные артерии. «Золотым стандартом» в выявлении внутрисердечного тромбоза является чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ), обладающая 92–100% чувствительностью и 98–100% специфичностью [2, 3]. Проведение ЧПЭхоКГ позволяет оценить размеры и локализацию тромба, выявить флотирующие фрагменты, анатомические особенности УЛП, а также различные гемодинамические показатели, такие как максимальная скорость изгнания крови из УЛП (ПСК), фракция выброса УЛП, степень выраженности феномена спонтанного эхоконтрастирования (СЭК), кровоток в легочных венах. В то же время, несмотря на большое количество исследований, демонстрирующих значимую роль вышеуказанных показателей гемодинамики УЛП в развитии тромбозов и тромбоэмболий у больных с ФП [4, 5, 6], в настоящее время они не включены в современные шкалы оценки риска инсульта у этих пациентов, что обуславливает необходимость их дальнейшего изучения.

Цель исследования: выявить гемодинамические показатели, ассоциированные с тромбозом ушка левого предсердия у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий.

Материал и методы

В исследование был включен 91 пациент с ишемической болезнью сердца и постоянной формой фибрилляции предсердий, подписавший протокол информированного согласия на участие в исследовании. Всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография по стандартной методике на аппарате Logiq 7 (США) в M-, B- и D-режимах и чреспищеводная эхокардиография на аппарате SIEMENS Acuson Cypress (Германия). Тромбом считали наличие дополнительного эхосигнала в полости предсердия или ушка, который обладал некоторой подвижностью и сохранялся при изменении угла сканирования. Максимальную скорость изгнания крови из УЛП измеряли импульсно-волновым допплером с размещением контрольного объёма в его устье. Для оценки степени выраженности СЭК использовали критерии, предложенные D. Fatkin с соавт. (1994).

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: 1-ю группу составили 63 пациента (69%) с отсутствием тромба в УЛП, 2-ю группу – 28 пациентов (31%) с наличием тромбоза УЛП.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft inc). Качественные показатели

представлялись в виде абсолютного числа больных (%), количественные – в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (δ). Для оценки достоверности различий между количественными показателями использовался критерий U Манна–Уитни, между качественными – критерий χ^2 (таблица 2). При выполнении корреляционного анализа применяли корреляцию Спирмена. При расчете отношения шансов для показателей, включенных в исследование, использовали бинарный логистический регрессионный анализ. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия тромбоза УЛП по данным ЧПЭхоКГ представлена в таблице 1. У пациентов с тромбозом УЛП на 13% чаще выявлялся ишемический инсульт в анамнезе (p=0,04), они имели более высокий риск его развития по шкале CHA_2DS_2VASC (p=0,03). По другим клинико-анамнестическим данным достоверных различий между группами выявлено не было.

При анализе данных трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ было выявлено, что у больных с наличием тромба в УЛП ПСК была на 25% ниже по сравнению с пациентами, не имеющими тромба в УЛП (p=0,002). Больные с тромбозом УЛП в среднем имели достоверно более высокую степень СЭК, чем больные 2-й группы (p=0,01) (таблица 2). По другим гемодинамическим показателям достоверных различий между группами выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа показателями, достоверно ассоциированными с наличием тромбоза УЛП у пациентов с ФП, были ПСК (r=-0,32; p=0,002) и СЭК (r=0,4; p=0,0007).

По результатам однофакторного регрессионного анализа отношение шансов в прогнозировании риска развития тромбоза УЛП для СЭК III–IV степени составило 5,8 (95% ДИ 1,9–17,1; p=0,0005), для ПСК <34 см/с – 4,2 (95% ДИ 1,6–10,9; p=0,002).

Обсуждение

Образование тромба в УЛП при ФП, в соответствии с теорией Рудольфа Вирхова, связано с тремя механизмами: стазом крови, дисфункцией эндотелия и гиперкоагуляцией. Как известно, развитие стаза крови в ЛП у больных с ФП сопровождается нарушением ряда гемодинамических показателей.

В нашем исследовании у больных с ФП было выявлено значительное снижение величины ПСК, отражающей развитие стаза крови в УЛП, по сравнению с нормой и ее средний уровень составил 36,4±12,6 см/с, что, в целом, соответствует результатам других авторов [7]. Нами было выявлено снижение ПСК на 25% у больных с тромбозом УЛП, по сравнению с больными без тромбоза УЛП (p=0,002). При проведении однофакторного анализа, отношение шансов развития тромбоза УЛП для уровня ПСК менее 34 см/с было 4,2 (p=0,02). Таким образом, нами показано, что уровень ПСК менее 34 см/с является независимым предиктором развития тромбоза УЛП, что подтверждает данные, полученные другими авторами [8, 9].

Замедление потока крови в левом предсердии и его ушке и повышение вязкости крови при ФП сопровождается появлением феномена СЭК, также играющего важную роль в развитии тромбоза УЛП. По нашим данным, этот феномен регистрировался у 97,8% пациентов. В то же время, по данным литературы, частота встречаемости этого феномена значительно варьирует от 25,3% до 87,5%, что может быть связано с длительностью ФП, возрастом пациентов, различными сопутствующими факторами риска, а также приемом антикоагулянтов.

По нашим данным, феномен СЭК у пациентов с тромбозом УЛП был в среднем на 21% более выраженным по сравнению с пациентами без тромбоза УЛП (p=0,0002). Отношение шансов для III–IV степени СЭК составило 5,8 при однофакторном анализе, что подтверждает мнение других исследователей о значимой роли СЭК в развитии тромбоза УЛП [10, 11].

В нашем исследовании не было показано достоверного влияния снижения ФВ ЛЖ на риск развития тромбоза УЛП, продемонстрированного в некоторых других работах [12,13]. Возможно, это связано с тем, что нами не было выявлено достоверных различий по частоте встречаемости ХСН, ИМ и уровню ФВ ЛЖ среди всех пациентов, при этом средняя величина ФВ ЛЖ у пациентов обеих групп находилась в пределах нормальных значений.

Заключение

У больных с постоянной формой фибрилляции предсердий показателями, ассоциированными с наличием тромбоза ушка левого предсердия являются уровень ПСК менее 34 см/с и наличие феномена СЭК III–IV степени.

ТАБЛИЦА 1.
Клиническая характеристика больных с постоянной формой фибрилляции предсердий

Показатель		1-я группа (n=63)	2-я группа (n=28)	p
Средний возраст, лет		62,9±6,2	60,8±9,4	>0,05
Пол мужской/женский		32(51%)/ 31(49%)	18(64%)/ 10(36%)	>0,05
Длительность ФП, лет		1,6±0,6	1,7±0,7	>0,05
Ишемический инсульт в анамнезе		5 (8%)	6 (21%)	0,04
Инфаркт миокарда в анамнезе		12 (19%)	5 (18%)	>0,05
ХСН	I стадия	12 (19%)	5 (18%)	>0,05
	II А стадия	51 (81%)	23 (82%)	>0,05
Сахарный диабет 2 типа		10 (16%)	3 (11%)	>0,05

ТАБЛИЦА 2.
Гемодинамические показатели у больных с фибрилляцией предсердий

Группа / Показатель	1-я группа (n=63)	2-я группа (n=28)	p
ЛП, мм.	46,2±5,5	49,6±7,8	0,1
ПП, мм.	45,4±5,1	48,6±5,3	0,09
УЛП, мм.	24,0±7,4	23,0±6,3	0,73
УПП, мм.	20,9±5,0	21,3±5,2	0,8
КСР, мм.	36,0±9,8	38,7±10,2	0,53
КДР, мм.	52,0±9,6	53,1±9,4	0,9
КСО, мл.	65,2±33,4	77,3±50,3	0,6
КДО, мл.	138,2±58,8	142,3±59	0,96
ФВ ЛЖ,%	60,3±7,8	55,1±6,3	0,07
ЗСЛЖ С/Д, мм	16,0±3/12,2±2	16,5±3/11,9±2,5	0,8/0,9
МЖП С/Д, мм	16,8±3,2/13,1±2,4	15,4±3,8/11,7±2,5	0,9/0,5
СЭК, средняя степень	2,7±0,7	3,4±0,9	0,0002
ПСК, см/с.	39,5±11,3	29,5±12,9	0,002

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016. № 37 (38). P. 2893-2962 (https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210).

2. Hur J., Young J.K., Nam J.E. et al. Thrombus in the Left Atrial Appendage in Stroke Patients: Detection with Cardiac CT Angiography—A Preliminary Report. Radiology. 2008. Vol. 249. P. 81-87.

3. Abu-Mahfouz M., Cavalcante J.L., Arida M. et al. Significance of high sensitivity C-reactive protein and D-dimer in evaluating intracardiac thrombus and spontaneous echo contrast in patients referred for transesophageal echocardiography: a prospective study. Cardiology journal. 2012. Vol. 19 (3). P. 267-273.

4. Mascioli G., Lucca E., Michelotti E. et al. Severe Spontaneous Echo Contrast/Auricolar Thrombosis in «Nonvalvular» AF: Value of Thromboembolic Risk Scores. Pacing Clin Electrophysiol. 2017. Jan. № 40 (1). P. 57-62.

5. Zhao Y., Ji L., Liu J. et al. Intensity of Left Atrial Spontaneous Echo Contrast as a Correlate for Stroke Risk Stratification in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. Sci Rep. 2016. Jun. № 9 (6). 27650 p.

6. Zuo K., Sun L., Yang X. et al. Correlation between cardiac rhythm, left atrial appendage flow velocity, and CHA2 DS2 -VASc score: Study based on transesophageal echocardiography and 2-dimensional speckle tracking. Clin Cardiol. 2017. Feb. № 40 (2). P. 120-125.

7. Akdeniz B., Badak O., Baris N. et al. Left atrial appendage-flow velocity predicts cardioversion success in atrial fibrillation. Tohoku J Exp Med. 2006. Vol. 208 (3). P. 243-250.

8. Matsumoto Y., Morino Y., Kumagai A. et al. Characteristics of Anatomy and Function of the Left Atrial Appendage and Their Relationships in Patients with Cardioembolic Stroke: A 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017. Mar. № 26 (3). P. 470-479.

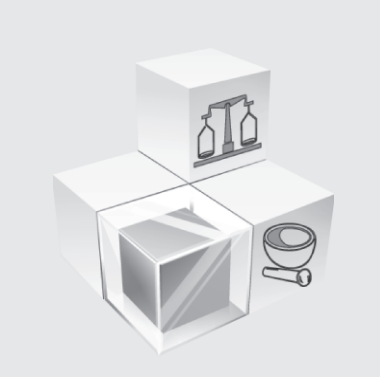
9. Yu H.T., Lee J.S., Kim T.H. et al. Advanced Left Atrial Remodeling and Appendage Contractile Dysfunction in Women Than in Men Among the Patients With Atrial Fibrillation: Potential Mechanism for Stroke. J Am Heart Assoc. 2016.

10. Sriram K.S., Banchs J.E., Moukabary T. et al. Detection of left atrial thrombus by intracardiac echocardiography in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2015. Sep. № 43 (3). P. 227-236.

11. Kumagai T., Matsuura Y., Yanamoto T. et al. Risk factors for left atrial thrombus from transesophageal echocardiography findings in ischemic stroke patients. Fukushima J Med Sci. 2014. № 60 (2). P. 154-158.

12. Rader V.J., Khumri T.M., Idupulapati M. et al. Clinical predictors of left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in patients with atrial fibrillation. J Am Soc Echocardiogr. 2007. Vol. 20 (10). P. 1181-1185.

13. Boyd A.C., McKay T., Nasibi S. et al. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013. Mar. № 14 (3). P. 269-275.



ФАРМАЦИЯ

УДК: 615.218.3:614.27(470.41)

Код специальности ВАК: 14.04.03

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГИОНАЛЬНОГО РЫНКА ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ БЕЗРЕЦЕПТУРНОГО ОТПУСКА В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

В.А. Израфилова[1], Г.Х. Гарифуллина[2], С.Н. Егорова[2],
[1]ООО «Полимед», г. Казань,
[2]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Израфилова Венера Анваровна *– e-mail: venera0907@mail.ru*

Дата поступления
12.04.2017

На основе изучения Государственного реестра лекарственных средств и прайс-листов организаций оптовой торговли лекарственных препаратов в Республике Татарстан сформирован информационный массив противоаллергических лекарственных препаратов (ЛП) безрецептурного отпуска (БРО). Проведен структурный анализ ассортимента и ценовая сегментация противоаллергических ЛП БРО на региональном уровне. Сформирован мезоконтур регионального рынка изучаемой группы ЛП и макроконтур российского рынка. Для исследования использовали Государственный реестр лекарственных средств, прайс-листы организаций оптовой торговли лекарственных препаратов в Республике Татарстан, а также законодательные акты. На сегодняшний день на территории Республики Татарстан осуществляет поставку лекарственных средств большое количество организаций оптовой торговли.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, аллергические заболевания, антигистаминные лекарственные препараты, безрецептурный отпуск.

Based on study of the State Register of Medicines and medicine wholesale trade organizations' price-lists in the Republic of Tatarstan, the information array was formed with regard to antiallergic medicines (M) for over-the-counter sale (OTC). Structural analysis of range and price segmentation of antiallergic M for OTC was carried out at the regional level. A mesocontour of the regional market of the studied M and a macrocontour of Russian market was formed. For the purpose of the study the State Register of Medicines was used, as well as the price lists of medicine wholesale trade organizations in the Republic of Tatarstan and legal acts. At present a large number of wholesale trade organizations carry out delivery of medicines in the territory of the Republic of Tatarstan.

Key words: pharmaceutical market, allergic diseases, antihistamine medicines, over-the-counter medicine sale.

Актуальность

В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости аллергическими формами. В настоящее время распространенность аллергических заболеваний составляет 10–30% среди взрослого и 20–50% среди детского населения. Распространенность аллергических заболеваний в различных регионах нашей страны составляет от 15 до 35% [1, 2, 3, 4]. По данным Госкомстата заболеваемость аллергией в 2015 году в Республике Татарстан составила 34% [5, 6]. В результате анализа Государственного реестра лекарственных средств было установлено, что отечественный рынок противоаллергических лекарственных препаратов (ЛП) безрецептурного отпуска (БРО) характеризуется обширной торговой номенклатурой, большим удельным весом препаратов зарубежного производства, сочетанием возможности широкого выбора препаратов с ограниченными возможностями у большинства населения при их приобретению [7]. Однако изучению регионального рынка ЛП БРО, применяемых при аллергических заболеваниях, не уделено должного внимания.

Целью исследования явилось проведение структурного анализа ассортимента противоаллергических ЛП БРО на региональном уровне.

Материал и методы

В качестве материалов исследования использовали Государственный реестр лекарственных средств, прайс-листы организаций оптовой торговли лекарственных препаратов в Республике Татарстан, а также законодательные акты. В ходе исследования использовались методы структурного анализа, документального исследования, группировки и графический метод.

Результаты и их обсуждение

На сегодняшний день на территории Республики Татарстан осуществляют поставку лекарственных средств 45 организаций оптовой торговли [8]. Структурный анализ, как один из видов маркетингового, был проведен путем изучения прайс-листов организаций оптовой торговли Республики Татарстан. В ходе анализа прайс-листов организаций оптовой торговли были выявлены пять фирм, в ассортименте которых представлено максимальное количество МНН противоаллергических ЛП БРО: ЗАО НПК «Катрен», ЗАО «ЦВ Протек», ГУП «Таттехмедфарм», ООО «Пульс», ООО «Татхимфармпрепараты».

Доля ТОП-5 организаций оптовой торговли в общем объеме рынка дистрибьюции Республики Татарстан составляет 67,9% [8]. В ассортименте данных дистрибьюторов встречается 16 МНН противоаллергических препаратов из 17 МНН зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств (отсутствует Флуметазон), что составляет 94%, и 43 торговых наименований из 78 зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств, что составляет 62,3%.

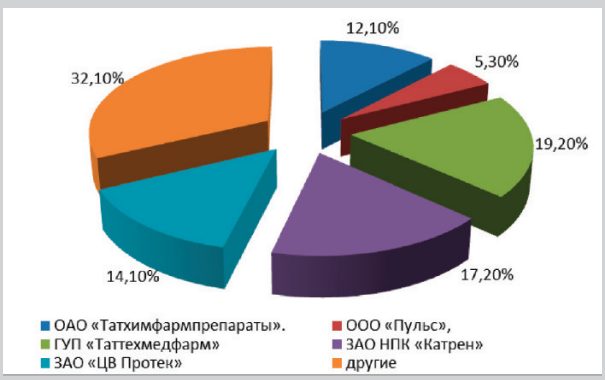


РИС. 1.
Доля организаций оптовой торговли на региональном фармацевтическом рынке.

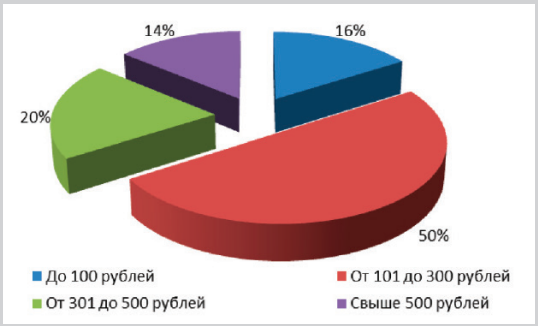


РИС. 2.
Ценовая сегментация противоаллергических ЛП БРО, представленных на фармацевтическом рынке Республики Татарстан.

Такие препараты, как Лоратадин, Цетиризин, Хлоропирамин, Дифенгидрамин входят в список ЖНВЛП на 2017 г. [9].

Беклометазон в виде аэрозоля для ингаляций, Гидрокортизон в форме крема и мази для наружного применения, Лоратадин в форме сиропа для приема внутрь и таблеток, Хлоропирамин в таблетках присутствуют в обязательном перечне лекарственных препаратов для медицинского применения, необходимых для оказания медицинской помощи в аптеке и аптечных пунктах (только Гидрокортизон, Лоратадин) [9].

В ходе исследования была проведена ценовая сегментация противоаллергических ЛП БРО, представленных на фармацевтическом рынке Республики Татарстан, исходя из величины оптовых цен. Половина ЛП изучаемой группы находится в ценовой категории от 101 до 300 рублей. 20% ЛП изучаемой группы находятся в ценовой категории от 301 до 500 рублей, а 16% – до 100 рублей. Наименьшую группу (14%) составляют препараты стоимостью свыше 501 рубля (рис. 2). Данный факт свидетельствует о ценовой доступности противоаллергических ЛП БРО.

Далее были рассчитаны показатели ассортимента противоаллергических ЛП БРО, присутствующих на региональном рынке РТ. Расчет коэффициента широты ассортимента определялся как соотношение числа ассортиментных групп противоаллергических ЛП БРО, присутствующих на фармацевтическом рынке РТ, к числу ассортиментных групп противоаллергических ЛП согласно Государственному реестру ЛС России. Коэффициент широты противоаллергических ЛП БРО, представленных на региональном рынке, составил 0,9, что свидетельствует о насыщенности рынка данной группой ЛП.

Полнота ассортимента характеризуется числом подвидов одного наименования (в нашем случае МНН). Показателем полноты ассортимента является коэффициент, который рассчитывался как отношение количества торговых наименований одного МНН противоаллергического ЛП БРО, имеющихся на фармацевтическом рынке РТ, к количеству торговых наименований данного МНН противоаллергического ЛП БРО, зарегистрированных в России.

Как видно из рисунка 3, большинство противоаллергических ЛП БРО обладает абсолютной полнотой. Чем больше полнота ассортимента, тем выше вероятность того, что потребительский спрос на противоаллергические ЛП БРО будет удовлетворен.

Глубина характеризуется разновидностью лекарственных форм (включая дозировку, концентрацию, фасовку) одного МНН противоаллергического ЛП БРО. Коэффициент глубины рассчитывался как отношение количества лекарственных форм одного МНН противоаллергического ЛП БРО, имеющихся на фармацевтическом рынке РТ, к количеству лекарственных форм одного МНН противоаллергического ЛП БРО, зарегистрированных в России [10].

Из рисунка 4 видно, что Диметинден, Эбастин, Хифенадин, Дифенгидрамин представлены на региональном

фармацевтическом рынке максимальным количеством разновидности лекарственных форм (включая дозировку, концентрацию, фасовку). Наименьшее значение коэффициента глубины имеют Дезлоратадин, Фексофендаин и Хлоропирамин.

Полнота и глубина ассортимента противоаллергических ЛП БРО, предлагаемых организациями оптовой торговли, во многом зависят от спроса аптечных организаций, т. е. от квалификации фармацевтических работников, которые должны располагать обширной информацией о спросе покупателей, о разновидностях торговых наименований, лекарственных форм (включая дозировку, концентрацию, фасовку), представленных в Государственном реестре ЛС, и владеть навыками фармацевтического консультирования при выборе безрецептурных препаратов.

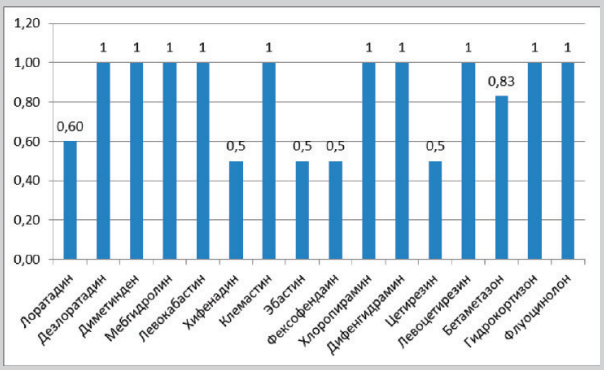


РИС. 3.
Коэффициенты полноты ассортимента противоаллергических ЛП БРО, представленных на региональном рынке.

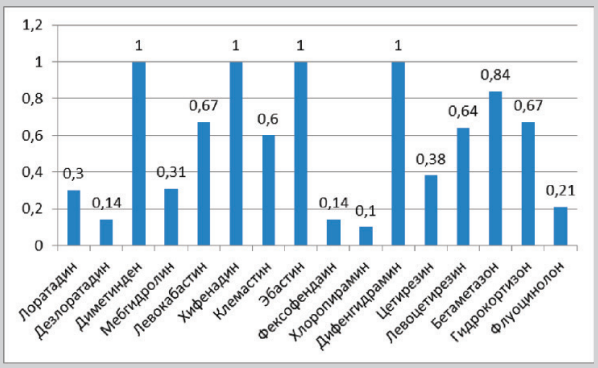


РИС. 4.
Коэффициенты глубины ассортимента противоаллергических ЛП БРО, представленных на региональном фармацевтическом рынке.

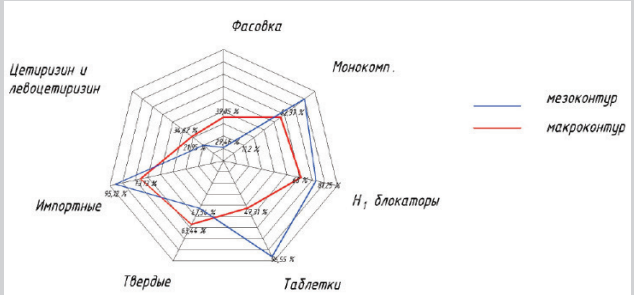


РИС. 5.
Макроконтур российского и мезоконтур регионального рынков противоаллергических ЛП БРО.

Далее нами был проведен сравнительный анализ структуры ассортимента противоаллергических ЛП БРО, представленных на фармацевтических рынках Республики Татарстан и России. Для этого был сформирован мезоконтур регионального рынка изучаемой группы ЛП и макроконтур российского рынка.

Выявлено, что и на российском и на региональном рынках противоаллергических ЛП БРО преобладают блокаторы Н1-рецепторов гистамина, лидирующими среди которых являются Цетиризин и Левоцетиризин (на российском рынке – 21,95%), Бетаметазон (на региональном рынке – 29,46%). Установлено преобладание доли лекарств зарубежного производства (на региональном рынке – 95,12%, на российском рынке – 73,13%). В общей структуре доминирующая часть принадлежит монокомпонентным ЛП [11]. Среди лекарственных форм преобладают твердые. Среди торговых наименований лекарственных форм для внутреннего применения доминируют таблетки, причем на региональном рынке до 96,55%.

Выводы

1. В результате проведенных исследований регионального рынка противоаллергических ЛП БРО выявлены организации оптовой торговли, имеющие максимальный ассортимент изучаемой группы ЛП.

2. Определены показатели ассортимента противоаллергических ЛП БРО, представленных на региональном фармацевтическом рынке, которые свидетельствую о насыщенности рынка.

3. Наибольшую долю на региональном фармацевтическом рынке составляют противоаллергические ЛП БРО с диапазоном цены от 101 до 300 рублей (50%), что свидетельствует о ценовой доступности данной группы ЛП.

4. Сформирован макроконтур российского и мезоконтур регионального рынков противоаллергических ЛП БРО. В ассортименте противоаллергических ЛП БРО преобладают блокаторы Н1-рецепторов гистамина, лидирующими среди которых являются Цетиризин и Левоцетиризин (на российском рынке – 21,95%), Бетаметазон (на региональном рынке – 29,46%). Среди лекарственных форм препаратов как на федеральном, так и региональном рынке лидируют пероральные формы – таблетки. Доля импортных лекарственных препаратов преобладает над отечественными. В общей структуре доминирующая часть принадлежит монокомпонентным ЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунопатология. Национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. 649 с.

Allergologiya i immunopatologiya. Natsionalnoye rukovodstvo / pod red. R.M. Khaitova. M.: GEOTAR-MED. 2009. 649 s.

2. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. Российский аллергологический журнал. 2008. № 6. С. 3-14.

Bogova. A.V., Ilina N.I., Luss L.V. Tendentsii v izuchenii epidemiologii allergicheskikh zabolevaniy v Roscii za posledniye 10 let. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. 2008. № 6. S. 3-14.

3. Буске Дж., Бурней П.Дж., Зубербир Т. и др. Европейская сеть по глобальной аллергии и астме (GA2LEN) изучает «эпидемию» аллергии и астмы. Пульмонология. 2009. № 4. С. 199-226.

Buske Dzh., Burney P.Dzh., Zuberbir T. i dr. Evropeyskaya set po globalnoy allergii i astme (GA2LEN) izuchayet «epidemiyu» allergii i astmy. Pulmonologiya. 2009. № 4. S. 199-226.

4. Корвяков С.А. Аллергия: заболеваемость удваивается каждые 10 лет. Новая аптека. 2006. № 5. С. 17-19.

Korvyakov S.A. Allergiya: zabolevayemost udvaivayetsya kazhdyye 10 let. Novaya apteka. 2006. № 5. S. 17-19.

5. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/# [1 апреля 2017 года] [1 april 2017].

6. http://minzdrav.tatarstan.ru/informatsiya-i-statistika.htm [13 марта 2017 года] [13 march 2017].

7. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 15 сентября 2010 года № 805н «Об утверждении минимального ассортимента лекарственных препаратов для медицинского применения необходимых для оказания медицинской помощи».

Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF ot 15 sentyabrya 2010 goda № 805n «Ob utverzhdenii minimalnogo assortimenta lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya neobkhodimykh dlya okazaniya meditsinskoy pomoshchi».

8. Израфилова В.А., Гарифуллина Г.Х., Егорова С.Н. Противоаллерги-ческие лекарственные препараты безрецептурного отпуска на российском фармацевтическом рынке. Успехи современной науки. 2016. Т. 11. № 12. С. 66-74.

Izrafilova V.A., Garifullina G.Kh., Egorova S.N. Protivoallergicheskiye lekarstvennyye preparaty bezretsepturnogo otpuska na rossiyskom farmatsevticheskom rynke. Uspekhi sovremennoy nauki. 2016. T. 11. № 12. S. 66-74.

9. Распоряжение Правительства от 28 декабря 2016 года № 2885-р «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год».

Rasporyazheniye Pravitelstva ot 28 dekabrya 2016 goda №?2885-r «Perechen zhiznenno neobkhodimykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya na 2017 god».

10. Дрёмова Н.Б., Совершенный И.Н. Стратегические направления развития ассортиментной политики аптечной организации – методические подходы: учебно-методическое пособие. Курск: КГМУ, 2011. 198 с.

Dremova N.B., Sovershennyy I.N. Strategicheskiye napravleniya razvitiya assortimentnoy politiki aptechnoy organizatsii – metodicheskiye podkhody: uchebno-metodicheskoye posobiye. Kursk: KGMU, 2011. 198 s.

11. http://minzdrav.tatarstan.ru/ Итоги деятельности фармацевтической службы Республики Татарстан за 2016 год и задачи на 2017 год.

http://minzdrav.tatarstan.ru/ Itogi deyatelnosti farmatsevticheskoy sluzhby Respubliki Tatarstan za 2016 god i zadachi na 2017.

УДК: 615.065:615.2

Код специальности ВАК: 14.04.03

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК КРИТЕРИЙ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ

Н.А. Гудилина, Н.Б. Ростова,
ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Ростова Наталья Борисовна *– e-mail: N-Rostova@mail.ru*

Дата поступления
24.04.2017

В статье представлены результаты систематизации информации о нежелательных побочных реакциях отдельных антиретровирусных препаратов и схемах антиретровирусной терапии, представленных в рекомендациях ВОЗ и документах РФ, позволяющие сделать вывод о возможности использования данной информации в качестве критерия оценки безопасности лекарственной терапии. Полученная информация может быть использована при разработке рекомендаций по рациональному выбору, назначению и использованию антиретровирусных лекарственных препаратов для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, безопасность лекарственных препаратов, рациональное использование лекарств, нежелательные побочные реакция.

The results of the systematization of information on the adverse drug events of both individual antiretroviral drugs and antiretroviral therapy regimens presented in the WHO recommendations and in the documents of the Russian Federation, which make it possible to conclude that this information can be used as a criterion for evaluating the safety of drug therapy, are presented in the article. The resulting information can be used to develop recommendations for the rational selection, prescription and use of antiretroviral medicines for treatment of HIV-infected patients.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, safety of medicines, rational use of medicines, adverse drug event.

Проблема безопасности лекарственных средств (ЛС) в последние годы становится одной из основных проблем здравоохранения. По данным ВОЗ, более половины всех лекарственных препаратов (ЛП) назначается нерационально, что подразумевает использование лекарств, не отвечающих ряду критериев, в том числе критерию «эффективность/безопасность», который является наиболее значимым в части получения максимально желаемого клинического эффекта [1]. С позиций рационального использования лекарств многообразие ЛП, представленное на современном фармацевтическом рынке, предопределяет проблему оптимального выбора ЛП для конкретного заболевания и пациента. С точки зрения безопасности медицинского применения ЛП

одновременно с ожидаемым терапевтическим эффектом существует риск возникновения и развития нежелательных побочных реакций (НПР) [2].

При назначении терапии пациенту врач должен быть осведомлен об известных потенциальных НПР, описанных в официальных источниках информации, а также должен быть информирован о вновь выявленных НПР, порой еще не внесенных в официальную инструкцию для медицинского применения, но сообщения о которых уже появились на официальных сайтах регуляторных органов, фармацевтических компаний и в специализированных медицинских изданиях [3]. Данная информация может повлиять на результаты оценки соотношения «польза/риска» при применении ЛП в медицинских целях и, таким образом, является необходимой при назначении ЛП с учетом возможных рисков.

Разработка подходов по оптимизации выбора, назначения и использования ЛП на основе обоснованных критериев выбора, включая оценку безопасности, является своевременным и значимым вопросом, особенно для лечения заболеваний, являющихся бременем как для общества, так и для системы здравоохранения. ВИЧ-инфекция является одним из таких заболеваний, глобальность которой подтверждается данными ВОЗ (к концу 2016 года в мире около 36,7 млн человек страдали ВИЧ-инфекцией, из них 2,1 млн человек приобрели инфекцию в 2015 году). Общее число ВИЧ-инфицированных, зарегистрированных в РФ на 31.12.2015 г., достигло 1,0 млн человек, из них умерло по разным причинам 212,5 тыс., в т. ч. 27,5 тыс. в 2015 году (на 12,9% больше, чем за аналогичный период 2014 г.), что подтверждает высокую социальную опасность этого заболевания [4, 5, 6].

В данный момент системы здравоохранения, как во всем мире, так и в России, не располагают ЛП, которые позволяют полностью вылечить больных ВИЧ-инфекцией, но существует группа антиретровирусных препаратов (АРВП), которые могут контролировать течение заболевания, увеличивать продолжительность и улучшать качество жизни больных, снижать вероятность передачи инфекции.

Подходы к выбору препаратов для проведения антиретровирусной терапии (АРТ) отличаются комплексностью назначения ЛП (комбинации из 2–5 АРВП), обладающих

ТАБЛИЦА 1.

Результаты анализа официальных источников информации о потенциальных НПР монокомпонентных АРВП

№ п/п	АРВП	Группы НПР															
		1. Пищеварительная система и ЖКТ		2. Нервная система		3. Кожные покровы и мягкие ткани		4. Показатели КЛД		5. Прочие (общие)		6. Сердечно-сосудистая система		7. Опорно-двигательная система		8. Дыхательная система	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. ННИОТ																	
1.1.	ETR	17	15,7	21	21,9	10	14,3	11	18,0	4	6,8	6	14,6	-	-	2	6,1
1.2.	EFV	7	6,5	37	38,5	5	7,1	9	14,8	1	1,7	2	4,9	4	10,5	1	3,0
1.3.	NVP	12	11,1	5	5,2	6	8,6	12	19,7	3	5,1	1	2,4	4	10,5	-	-
1.4.	RPV	6	5,6	11	11,5	2	2,9	10	16,4	1	1,7	-	-	-	-	-	-
2. НИОТ																	
2.1.	AZT	19	17,6	16	16,7	7	10,0	11	18,0	15	25,4	3	7,3	6	15,8	4	12,1
2.2.	d4T	19	17,6	23	24,0	5	7,1	7	11,5	8	13,6	-	-	5	13,2	1	3,0
2.3.	ddI	17	15,7	7	7,3	5	7,1	11	18,0	4	6,8	-	-	5	13,2	-	-
2.4.	TDF	11	10,2	6	6,3	3	4,3	18	29,5	1	1,7	-	-	5	13,2	1	3,0
2.5.	3TC	11	10,2	6	6,3	4	5,7	9	14,8	7	11,9	-	-	9	23,7	4	12,1
2.6.	ABC	12	11,1	4	4,2	5	7,1	8	13,1	6	10,2	1	2,4	4	10,5	5	15,2
2.7.	FTC	5	4,6	5	5,2	6	8,6	8	13,1	1	1,7	-	-	1	2,6	-	-
2.8.	fAZT	4	3,7	1	1,0	2	2,9	-	-	1	1,7	-	-	-	-	-	-
3. ИП																	
3.1.	RTV	45	41,7	49	51,0	27	38,6	41	67,2	21	35,6	15	36,6	18	47,4	15	45,5
3.2.	DRV	29	26,9	29	30,2	32	45,7	21	34,4	18	30,5	9	22,0	14	36,8	5	15,2
3.3.	SQV	22	20,4	20	20,8	13	18,6	14	23,0	9	15,3	4	9,8	10	26,3	2	6,1
3.4.	IDV	17	15,7	13	13,5	13	18,6	15	24,6	7	11,9	3	7,3	7	18,4	6	18,2
3.5.	ATV	17	15,7	15	15,6	10	14,3	12	19,7	11	18,6	9	22,0	5	13,2	1	3,0
3.6.	TPV	14	13,0	7	7,3	6	8,6	11	18,0	9	15,3	-	-	2	5,3	1	3,0
3.7.	FPV	4	3,7	3	3,1	5	7,1	8	13,1	2	3,4	2	4,9	3	7,9	-	-
3.8.	APV	8	7,4	7	7,3	2	2,9	7	11,5	2	3,4	1	2,4	3	7,9	-	-
3.9.	NFV	7	6,5	1	1,0	1	1,4	7	11,5	4	6,8	3	7,3	1	2,6	1	3,0
4. ИС																	
4.1.	ENF	9	8,3	14	14,6	11	15,7	6	9,8	19	32,2	1	2,4	5	13,2	8	24,2
5. ИИ																	
5.1.	RAL	33	30,6	39	40,6	27	38,6	23	37,7	20	33,9	4	9,8	14	36,8	6	18,2
5.2.	DTG	8	7,4	8	8,3	2	2,9	5	8,2	-	-	-	-	-	--	-	-
6. ИР																	
6.1.	MVC	14	13,0	11	11,5	4	5,7	7	11,5	7	11,9	1	2,4	6	15,8	3	9,1
Всего		**108**	**100,0**	**96**	**100,0**	**70**	**100,0**	**61**	**100,0**	**59**	**100,0**	**41**	**100,0**	**38**	**100,0**	**33**	**100,0**

токсичностью и высоким риском возникновения НПР. Поэтому крайне важным является проведение оценки назначаемых комбинаций АРВП как по критериям эффективности, так и по критериям безопасности.

В целях разработки подходов к рациональному выбору АРВП была проанализирована информация, содержащая сведения о влиянии ЛП на функционирование различных систем и органов, которое выражается в проявлении НПР со стороны организма пациента на проводимую АРТ согласно официальным документам: клинико-фармакологическим статьям государственного реестра и инструкциям по медицинскому применению ЛП.

Изучение раздела «Побочные эффекты» данных документов проведено в отношении всех 33 АРВП из шести классов, зарегистрированных в Государственном реестре ЛС по состоянию на 08.01.2017 г.: из них 25 монокомпонентных ЛП и 8 комплексных ЛП (двух- и трехкомпонентных), входящих в фармакотерапевтическую группу J05A «Противовирусные препараты прямого действия» в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией [7]. При изучении официальных источников информации по данным АРВП было выделено и систематизировано 617 различных НПР, сформированных в 15 групп систем органов и тканей, со стороны которых возникают НПР (группы НПР) (таблицы 1 и 2).

Как видно из таблиц 1 и 2, наибольшее количество потенциальных НПР возникает со стороны пищеварительной системы (ЖКТ) и нервной системы – 108 (17,5%) и 96 (15,6%) из 617 НПР соответственно, а наименьшее – со стороны органов слуха и репродуктивной системы – 8 (1,3%) и 7 (1,1%) соответственно.

Среди монокомпонентных АРВП наибольшим количеством возможных проявлений НПР характеризуются: RTV – 286 НПР (46,4%), RAL – 193 НПР (31,3%), DRV – 186 (30,1%). А наименьшим количеством потенциальных проявлений НПР характеризуется fAZT – 10 НПР (1,6%).

В части комбинированных АРВП наибольшее число – 173 (28,0%) – потенциальных НПР характерно для

ТАБЛИЦА 1.

Результаты анализа официальных источников информации о потенциальных НПР монокомпонентных АРВП (продолжение)

№ п/п	АРВП	Группы НПР														Всего НПР	
		9. Мочевыделительная система		10. Органы кроветворения		11. Органы зрения		12. Эндокринная система и обмен веществ		13. Иммунная и лимфатическая системы		14. Органы слуха		15. Репродуктивная система			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. ННИОТ																	
1.1.	ETR	1	3,8	4	16,7	1	5,0	1	7,7	3	23,1	-	-	1	14,3	82	13,3
1.2.	EFV	-	-	-	-	1	5,0	-	-	1	7,7	1	12,5	1	14,3	70	11,3
1.3.	NVP	2	7,7	5	20,8	1	5,0	1	7,7	6	46,2	-	-	1	14,3	59	9,6
1.4.	RPV	-	-	2	8,3	-	-	-	-	1	7,7	-	-	-	-	33	5,3
2. НИОТ																	
2.1.	AZT	2	7,7	11	45,8	3	15,0	1	7,7	6	46,2	1	12,5	1	14,3	106	17,2
2.2.	d4T	-	-	5	20,8	-	-	3	23,1	3	23,1	-	-	1	14,3	80	13,0
2.3.	ddI	1	3,8	4	16,7	3	15,0	2	15,4	3	23,1	-	-	-	-	62	10,0
2.4.	TDF	8	30,8	2	8,3	-	-	2	15,4	3	23,1	-	-	-	-	60	9,7
2.5.	3TC	-	-	5	20,8	-	-	2	15,4	1	7,7	-	-	-	-	58	9,4
2.6.	ABC	2	7,7	1	4,2	1	5,0	2	15,4	4	30,8	-	-	-	-	55	8,9
2.7.	FTC	-	-	2	8,3	-	-	-	-	4	30,8	-	-	-	-	32	5,2
2.8.	fAZT	-	-	2	8,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	1,6
3. ИП																	
3.1.	RTV	15	57,7	13	54,2	13	65,0	3	23,1	5	38,5	4	50,0	2	28,6	286	46,4
3.2.	DRV	8	30,8	6	25,0	3	15,0	5	38,5	5	38,5	-	-	2	28,6	186	30,1
3.3.	SQV	2	7,7	7	29,2	1	5,0	2	15,4	1	7,7	-	-	-	-	107	17,3
3.4.	IDV	7	26,9	4	16,7	1	5,0	4	30,8	3	23,1	-	-	-	-	100	16,2
3.5.	ATV	4	15,4	2	8,3	1	5,0	3	23,1	4	30,8	-	-	1	14,3	95	15,4
3.6.	TPV	1	3,8	4	16,7	-	-	1	7,7	1	7,7	-	-	-	-	57	9,2
3.7.	FPV	1	3,8	1	4,2	-	-	3	23,1	1	7,7	-	-	-	-	33	5,3
3.8.	APV	-	-	-	-	-	-	-	-	1	7,7	-	-	-	-	31	5,0
3.9.	NFV	-	-	2	8,3	-	-	1	7,7	1	7,7	-	-	-	-	29	4,7
4. ИС																	
4.1.	ENF	2	7,7	1	4,2	1	5,0	1	7,7	3	23,1	2	25,0	-	-	83	13,5
5. ИИ																	
5.1.	RAL	7	26,9	5	20,8	1	5,0	2	15,4	7	53,9	2	25,0	3	42,9	193	31,3
5.2.	DTG	-	-	-	-	-	-	-	-	2	15,4	-	-	-	-	25	4,1
6. ИР																	
6.1.	MVC	1	3,8	3	12,5	-	-	-	-	2	15,4	-	-	-	-	59	9,6
Всего		**26**	**100,0**	**24**	**100,0**	**20**	**100,0**	**13**	**100,0**	**13**	**100,0**	**8**	**100,0**	**7**	**100,0**	**617**	**100,0**

двухкомпонентного ЛП LPV/RTV, а наименьшее – 50 (8,1%) – для двухкомпонентной комбинации FTC/TDF.

В целях изучения влияния одномоментного использования (назначения) АРВП и их комбинаций ВИЧ-инфицированным пациентам проведено изучение потенциальных НПР, возникающих при терапии схемами лечения, рекомендованными как документами ВОЗ, так и документами РФ [8, 9]. Результаты систематизации информации из официальных источников по потенциальным проявлениям НПР комбинаций АРВП по вышеуказанным схемам АРТ представлены в таблицах 3 и 4.

Как видно из таблиц 3 и 4, в отдельных схемах лекарственной терапии ВИЧ-инфекции от 2 до 4 АРВП, входящих в представленные комбинации, потенциально могут вызывать одинаковые НПР одновременно.

Схемы лекарственной терапии, рекомендованные документами ВОЗ

Согласно таблице 3 среди комбинаций АРВП, входящих в АРТ первого ряда, комбинация-лидер по общему количеству потенциальных НПР – 3TC+AZT+EFV (157 (25,4%) от всех отмеченных 617 НПР). А три схемы: 3TC+AZT+NVP, 3TC+TDF+NVP и 3TC+ABC+NVP, характеризуются 23 потенциальными НПР, являющимися одинаковыми для всех 3 АРВП, входящих в комбинацию.

Среди комбинаций АРВП, входящих в АРТ второго ряда, комбинация ddI+AZT+ATV/RTV является лидером по общему количеству потенциальных НПР (367 (59,5%) из 617 НПР). А комбинация ddI+AZT+SQV/RTV характеризуется 27 НПР, являющимися одинаковыми для всех 4 АРВП, входящих в комбинацию.

Систематизация информации позволила также выделить отдельные комбинации АРВП, которые потенциально способны вызывать наименьшее количество НПР. Так, среди комбинаций АРВП, входящих в АРТ первого ряда, можно выделить комбинацию: FTC+TDF+NVP, которая характеризуется наименьшим количеством потенциальных НПР в целом (94 (15,2%) из 617 НПР), а также 3TC+ABC+EFV, обладающую 11 НПР, которые являются одинаковыми для всех 3 АРВП, входящих в комбинацию.

Среди комбинаций АРВП, входящих в АРТ второго ряда, можно выделить комбинацию TDF+ABC+LPV/RTV с наименьшим количеством потенциальных НПР в целом (206 (33,3%) из 617 НПР), а также ddI+ABC+FPV/RTV и

ТАБЛИЦА 2.

Результаты анализа официальных источников информации о потенциальных НПР комбинированных АРВП

№ п/п	АРВП	Группы НПР															
		1. Пищеварительная система и ЖКТ		2. Нервная система		3. Кожные покровы и мягкие ткани		4. Показатели КЛД		5. Прочие (общие)		6. Сердечно-сосудистая система		7. Опорно-двигательная система		8. Дыхательная система	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. 2 ИП																	
1.1.	LPV/RTV	37	34,3	27	28,1	21	30,0	17	27,9	15	25,4	12	29,3	9	23,7	6	18,2
2. 2 НИОТ																	
2.1.	AZT/3TC	15	13,9	13	13,5	5	7,1	12	19,7	11	18,6	1	2,4	6	15,8	6	18,2
2.2.	ABC/3TC	9	8,3	5	5,2	7	10,0	11	18,0	6	10,2	1	2,4	6	15,8	5	15,2
2.3.	FTC/TDF	9	8,3	5	5,2	6	8,6	13	21,3	1	1,7	-	-	4	10,5	-	-
3. 2 НИОТ + ННИОТ																	
3.1.	RPV/TDF/FTC	11	10,2	9	9,4	6	8,6	15	24,6	2	3,4	-	-	4	10,5	-	-
3.2.	AZT/3TC/NVP	14	13,0	11	11,5	7	10,0	7	11,5	9	15,3	2	4,9	5	13,2	3	9,1
3.3.	EFV/FTC/TDF	10	9,3	32	33,3	9	12,9	15	24,6	2	3,4	-	-	4	10,5	-	-
4. 3 НИОТ																	
4.1.	ABC/AZT/3TC	15	13,9	13	13,5	9	12,9	7	11,5	11	18,6	2	4,9	5	13,2	6	18,2
Всего		**108**	**100,0**	**96**	**100,0**	**70**	**100,0**	**61**	**100,0**	**59**	**100,0**	**41**	**100,0**	**38**	**100,0**	**33**	**100,0**

№ п/п	АРВП	Группы НПР														Всего НПР	
		9. Мочевыделительная система		10. Органы кроветворения		11. Органы зрения		12. Эндокринная система и обмен веществ		13. Иммунная и лимфатическая системы		14. Органы слуха		15. Репродуктивная сис-тема			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. 2 ИП																	
1.1.	LPV/RTV	5	19,2	4	16,7	1	5,0	6	46,2	5	38,5	2	25,0	6	85,7	173	28,0
2. 2 НИОТ																	
2.1.	AZT/3TC	1	3,8	9	37,5	3	15,0	2	15,4	3	23,1	1	12,5	1	14,3	89	14,4
2.2.	ABC/3TC	1	3,8	5	20,8	1	5,0	2	15,4	4	30,8	-	-	-	-	63	10,2
2.3.	FTC/TDF	6	23,1	2	8,3	-	-	1	7,7	3	23,1	-	-	-	-	50	8,1
3. 2 НИОТ + ННИОТ																	
3.1.	RPV/TDF/FTC	6	23,1	4	16,7	-	-	1	7,7	4	30,8	-	-	-	-	62	10,0
3.2.	AZT/3TC/NVP	1	3,8	7	29,2	-	-	1	7,7	6	46,2	-	-	1	14,3	74	12,0
3.3.	EFV/FTC/TDF	6	23,1	2	8,3	1	5,0	1	7,7	3	23,1	1	12,5	1	14,3	87	14,1
4. 3 НИОТ																	
4.1.	ABC/AZT/3TC	1	3,8	9	37,5	1	5,0	1	7,7	4	30,8	-	-	1	14,3	85	13,8
Всего		**26**	**100,0**	**24**	**100,0**	**20**	**100,0**	**13**	**100,0**	**13**	**100,0**	**8**	**100,0**	**7**	**100,0**	**617**	**100,0**

TDF+ABC+FPV/RTV, обладающие 11 НПР, которые являются одинаковыми для всех 4 АРВП, входящих в комбинацию.

Схемы лекарственной терапии, рекомендованные документами РФ

Анализ предпочтительных схем для проведения АРТ согласно данным таблицы 4 позволил выделить комбинации, включающие в себя 2 представителя класса НИОТ и 2 представителя класса ИП (TDF+3TC+DRV/RTV и ABC+3TC+DRV/RTV), которые являются лидерами по общему количеству потенциальных НПР. Данные комбинации потенциально способны вызывать 387 НПР, что составляет 62,7% от всех отмеченных 617 НПР, при этом комбинация ABC+3TC+DRV/RTV характеризуется 22 потенциальными НПР, являющимися одинаковыми для всех 4 АРВП, входящих в комбинацию.

Среди альтернативных схем для проведения АРТ, можно выделить лидера по общему количеству потенциальных НПР (362 (58,7%) из 617 НПР) – комбинацию AZT+3TC+SQV/RTV, также характеризующуюся 34 потенциальными НПР, которые являются одинаковыми для всех 4 АРВП, входящих в комбинацию.

ТАБЛИЦА 3.

Результаты анализа влияния АРВП, потенциально проявляющихся на одних и тех же побочных эффектах и на одних и тех же системах органов и тканей в комбинированной АРТ, рекомендованной ВОЗ

№ п/п	Схемы назначений согласно рекомендациям ВОЗ		Количество НПР вызываемых одним АРВП		Количество одинаковых НПР вызываемых одновременно						Всего НПР в схеме	
					двумя АРВП		тремя АРВП		четырьмя АРВП			
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
АРТ первого ряда												
	2НИОТ	ННИОТ										
1.	3TC+AZT	EFV	95	60,5	47	29,9	15	9,6	-	-	157	100,0
2.	3TC+AZT	NVP	75	54,7	39	28,5	23	16,8	-	-	137	100,0
3.	3TC+TDF	EFV	94	70,7	22	16,5	17	12,8	-	-	133	100,0
4.	3TC+ABC	EFV	87	68,0	27	21,1	14	10,9	-	-	128	100,0
5.	FTC+TDF	EFV	78	69,0	20	17,7	15	13,3	-	-	113	100,0
6.	3TC+TDF	NVP	63	57,8	23	21,1	23	21,1	-	-	109	100,0
7.	3TC+ABC	NVP	51	51,0	26	26,0	23	23,0	-	-	100	100,0
8.	FTC+TDF	NVP	53	56,4	25	26,6	16	17,0	-	-	94	100,0
АРТ второго ряда												
	2НИОТ	2ИП										
9.	ddI+AZT	ATV/RTV	255	69,5	62	16,9	30	8,2	20	5,4	367	100,0
10.	ddI+AZT	SQV/RTV	253	69,1	60	16,4	26	7,1	27	7,4	366	100,0
11.	ddI+AZT	IDV/RTV	254	69,4	61	16,7	26	7,1	25	6,8	366	100,0
12.	AZT+TDF	SQV/RTV	251	68,8	59	16,2	33	9,0	22	6,0	365	100,0
13.	AZT+3TC	ATV/RTV	257	70,6	53	14,6	34	9,3	20	5,5	364	100,0
14.	AZT+TDF	IDV/RTV	249	68,6	62	17,1	30	8,3	22	6,1	363	100,0
15.	3TC+AZT	SQV/RTV	255	70,4	47	13,0	34	9,4	26	7,2	362	100,0
16.	AZT+TDF	ATV/RTV	245	67,7	70	19,3	27	7,5	20	5,5	362	100,0
17.	AZT+3TC	IDV/RTV	254	70,6	49	13,6	31	8,6	26	7,2	360	100,0
18.	ddI+ABC	IDV/RTV	255	73,1	52	14,9	23	6,6	19	5,4	349	100,0
19.	TDF+ABC	SQV/RTV	248	71,3	56	16,1	28	8,0	16	4,6	348	100,0
20.	ddI+ABC	ATV/RTV	250	72,0	56	16,1	27	7,8	14	4,0	347	100,0
21.	ddI+ABC	SQV/RTV	242	69,7	62	17,9	27	7,8	16	4,6	347	100,0
22.	TDF+ABC	ATV/RTV	250	72,3	56	16,2	27	7,8	13	3,8	346	100,0
23.	TDF+ABC	IDV/RTV	247	72,0	50	14,6	31	9,0	15	4,4	343	100,0
24.	ddI+AZT	FPV/RTV	249	72,6	57	16,6	25	7,3	12	3,5	343	100,0
25.	3TC+AZT	FPV/RTV	253	74,4	45	13,2	25	7,4	16	4,7	340	100,0
26.	AZT+TDF	FPV/RTV	243	71,5	62	18,2	23	6,8	12	3,5	340	100,0
27.	ddI+ABC	FPV/RTV	253	77,6	46	14,1	16	4,9	11	3,4	326	100,0
28.	TDF+ABC	FPV/RTV	249	77,3	45	14,0	17	5,3	11	3,4	322	100,0
29.	ddI+AZT	LPV/RTV*	163	69,1	43	18,2	30	12,7	-	-	236	100,0
30.	AZT+TDF	LPV/RTV*	154	66,7	48	20,8	29	12,6	-	-	231	100,0
31.	3TC+AZT	LPV/RTV*	147	65,6	43	19,2	34	15,2	-	-	224	100,0
32.	ddI+ABC	LPV/RTV*	151	71,6	41	19,4	19	9,0	-	-	211	100,0
33.	TDF+ABC	LPV/RTV*	145	70,4	41	19,9	20	9,7	-	-	206	100,0

***Примечание:** * – на рынке РФ LPV/RTV представлена только комбинированным ЛП, LPV как индивидуальный ЛП на территории РФ не зарегистрирован.*

ТАБЛИЦА 4.

Результаты анализа влияния АРВП, потенциально проявляющихся на одних и тех же побочных эффектах и на одних и тех же системах органов и тканей в комбинированной АРТ, рекомендованной документами РФ

№ п/п	Схема назначений согласно рекомендациям РФ		Количество НПР, вызываемых одним АРВП		Количество одинаковых НПР, вызываемых одновременно						Всего НПР в схеме	
					двумя АРВП		тремя АРВП		четырьмя АРВП			
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Предпочтительная схема												
	2НИОТ	ННИОТ										
1.	TDF+3TC	EFV	94	70,7	22	16,5	17	12,8	-	-	133	100,0
2.	ABC+3TC	EFV	87	68,0	27	21,1	14	10,9	-	-	128	100,0
3.	ABC+FTC	EFV	87	73,7	22	18,6	9	7,6	-	-	118	100,0
4.	TDF+FTC	EFV	78	69,0	20	17,7	15	13,3	-	-	113	100,0
5.	TDF+3TC	RPV	66	64,7	23	22,5	13	12,7	-	-	102	100,0
6.	ABC+3TC	RPV	61	61,6	29	29,3	9	9,1		-	99	100,0
7.	ABC+FTC	RPV	66	73,3	18	20,0	6	6,7	-	-	90	100,0
8.	TDF+FTC	RPV	55	66,3	14	16,9	14	16,9	-	-	83	100,0
	2НИОТ	2ИП										
9.	TDF+3TC	DRV/RTV	261	67,4	71	18,3	34	8,8	21	5,4	387	100,0
10.	ABC+3TC	DRV/RTV	262	67,7	75	19,4	28	7,2	22	5,7	387	100,0
11.	TDF+FTC	DRV/RTV	257	68,0	77	20,4	24	6,3	20	5,3	378	100,0
12.	ABC+FTC	DRV/RTV	255	67,5	78	20,6	33	8,7	12	3,2	378	100,0
13.	ABC+3TC	ATV/RTV	253	73,5	48	14,0	27	7,8	16	4,7	344	100,0
14.	TDF+3TC	ATV/RTV	243	70,8	62	18,1	20	5,8	18	5,2	343	100,0
15.	ABC+FTC	ATV/RTV	252	74,8	51	15,1	22	6,5	12	3,6	337	100,0
16.	TDF+FTC	ATV/RTV	247	73,7	56	16,7	14	4,2	18	5,4	335	100,0
17.	ABC+3TC	LPV/RTV*	149	73,0	29	14,2	26	12,7	-	-	204	100,0
18.	TDF+3TC	LPV/RTV*	141	69,5	37	18,2	25	12,3	-	-	203	100,0
19.	ABC+FTC	LPV/RTV*	146	74,5	37	18,9	13	6,6	-	-	196	100,0
20.	TDF+FTC	LPV/RTV*	150	76,9	21	10,8	24	12,3	-	-	195	100,0
	2НИОТ	ИП										
21.	TDF+3TC	RAL	174	74,7	40	17,2	19	8,2	-	-	233	100,0
22.	ABC+3TC	RAL	174	75,3	39	16,9	18	7,8	-	-	231	100,0
23.	ABC+FTC	RAL	178	79,8	33	14,8	12	5,4	-	-	223	100,0
24.	TDF+FTC	RAL	180	81,1	21	9,5	21	9,5	-	-	222	100,0
25.	TDF+3TC	DTG	57	60,6	25	26,6	12	12,8	-	-	94	100,0
26.	ABC+3TC	DTG	55	59,8	28	30,4	9	9,8	-	-	92	100,0
27.	ABC+FTC	DTG	58	71,6	15	18,5	8	9,9	-	-	81	100,0
28.	TDF+FTC	DTG	42	57,5	18	24,7	13	17,8	-	-	73	100,0
Альтернативная схема												
	2НИОТ	ИП										
29.	AZT+3TC	SQV/RTV	255	70,4	47	13,0	34	9,4	26	7,2	362	100,0
30.	AZT+FTC	SQV/RTV	252	70,6	55	15,4	32	9,0	18	5,0	357	100,0
31.	fAZT+3TC	SQV/RTV	256	75,5	51	15,0	26	7,7	6	1,8	339	100,0
32.	AZT+3TC	FPV/RTV	253	74,6	45	13,3	25	7,4	16	4,7	339	100,0
33.	AZT+FTC	FPV/RTV	250	75,3	52	15,7	18	5,4	12	3,6	332	100,0
34.	fAZT+FTC	SQV/RTV	255	77,0	54	16,3	16	4,8	6	1,8	331	100,0
35.	fAZT+3TC	FPV/RTV	264	84,6	27	8,7	16	5,1	5	1,6	312	100,0
36.	fAZT+FTC	FPV/RTV	260	86,7	24	8,0	10	3,3	6	2,0	300	100,0
37.	AZT+3TC	ATV	98	58,7	46	27,5	23	13,8	-	-	167	100,0
38.	AZT+FTC	ATV	110	67,9	34	21,0	18	11,1	-	-	162	100,0
39.	AZT+3TC	FPV	80	62,0	31	24,0	18	14,0	-	-	129	100,0
40.	fAZT+3TC	ATV	91	73,4	27	21,8	6	4,8	-	-	124	100,0
41.	AZT+FTC	FPV	88	71,5	23	18,7	12	9,8	-	-	123	100,0
42.	fAZT+FTC	ATV	80	75,5	21	19,8	5	4,7	-	-	106	100,0
43.	fAZT+3TC	FPV	48	67,6	17	23,9	6	8,5	-	-	71	100,0
44.	fAZT+FTC	FPV	34	65,4	12	23,1	6	11,5	-	-	52	100,0
Приемлемая схема												
	2НИОТ	ИП										
45.	d4T+3TC	IDV/RTV	250	71,2	53	15,1	24	6,8	24	6,8	351	100,0
46.	ddI+3TC	IDV/RTV	256	73,1	50	14,3	22	6,3	21	6,0	350	100,0
47.	d4T+FTC	IDV/RTV	245	71,4	58	16,9	23	6,7	17	5,0	343	100,0
48.	ddI+FTC	IDV/RTV	255	74,6	50	14,6	23	6,7	14	4,1	342	100,0
49.	d4T+3TC	IDV	97	63,4	27	17,6	29	19,0	-	-	153	100,0
50.	d4T+FTC	IDV	96	66,2	31	21,4	18	12,4	-	-	145	100,0
51.	ddI+3TC	IDV	89	62,2	31	21,7	23	16,1	-	-	143	100,0
52.	ddI+FTC	IDV	94	68,6	29	21,2	14	10,2	-	-	137	100,0

Примечание: ** – на рынке РФ LPV/RTV представлена только комбинированным ЛП, LPV как индивидуальный ЛП на территории РФ не зарегистрирован.*

Среди комбинаций АРВП, являющихся приемлемыми схемами для проведения АРТ, комбинация d4T+3TC+IDV/RTV является лидером по общему количеству потенциальных НПР (351 (56,9%) из 617 НПР) и характеризуется 24 потенциальными НПР, являющимися одинаковыми для всех 4 АРВП, входящих в комбинацию.

Наименьшее количество НПР потенциально способны вызывать следующие комбинации АРВП: среди предпочтительных схем для проведения АРТ комбинация, включающая в себя два АРВП из класса НИОТ и один АРВП из класса ИП – TDF+FTC+DTG (73 (11,8%) из 617 НПР), а комбинация ABC+FTC+DTG потенциально вызывает лишь восемь НПР, которые являются одинаковыми для всех 3 АРВП. Среди комбинаций АРВП, являющихся альтернативными схемами для проведения АРТ, можно выделить fAZT+FTC+FPV (52 (8,4%) из 617 НПР) и комбинации fAZT+FTC+ATV и fAZT+3TC+FPV/RTV, обладающие пятью НПР, которые являются одинаковыми для всех АРВП, входящих в комбинацию. Среди приемлемых схем АРТ комбинация ddI+FTC+IDV характеризуется наименьшим количеством потенциальных НПР в целом (137 (22,2%) из 617 НПР) и две комбинации: ddI+FTC+IDV и ddI+FTC+IDV/RTV, обладающие 14 НПР, которые являются одинаковыми для всех АРВП, входящих в комбинации.

Проведенный анализ показывает, что информацию о потенциальном влиянии вызывать НПР можно использовать в качестве критерия «безопасность использования ЛП», а оценка рекомендованных схем АРТ по способности АРВП, входящих в комбинации, потенциально проявлять НПР дает возможность оценки безопасности ЛП в реальной клинической практике и предопределяет необходимость учета данной информации при разработке рекомендаций по рациональному выбору, назначению и использованию ЛП.

Следует отметить, что критерий отнесения комбинаций АРВП к наиболее или наименее безопасным является условным и использование его в практике возможно при некоторых ограничениях, поскольку анализ проводился по частоте упоминания НПР в официальных источниках информации об АРВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рациональное использование лекарственных средств [Электронный ресурс]. ВОЗ – Режим доступа: http://www.who.int/medicines/areas/ rational _use/ru.

Ratsional'noe ispol'zovanie lekarstvennykh sredstv [Elektronnyy resurs]. VOZ – Rezhim dostupa: http://www.who.int/medicines/areas/ rational _use/ru.

2. Кантемирова Б.И., Тимофеева Н.В., Григанов В.И., Шилова А.А. Проблема нежелательных побочных реакций лекарственных средств. Астраханский медицинский журнал. 2011. № 4. С. 8-12.

Kantemirova B.I., Timofeeva N.V., Griganov V.I., Shilova A.A. Problema nezhelatel'nykh pobochnykh reaktsiy lekarstvennykh sredstv. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. 2011. № 4. S. 8-12.

3. Ростова Н.Б., Кудряшова А.И. Информация о лекарственных средствах. Национальное регулирование и международные подходы. Российский медицинский журнал. 2015. № 5. С.47-52.

Rostova N.B., Kudryashova A.I. Informatsiya o lekarstvennykh sredstvakh. Natsional'noe regulirovanie i mezhdunarodnye podkhody. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2015. № 5. S.47-52.

4. ВИЧ/СПИД. Информационный бюллетень. Ноябрь 2016 [Электронный ресурс]. ВОЗ – Режим доступа: http://www.who.int/mediacentre /factsheets/fs360/ru.

VICh/SPID. Informatsionnyy byulleten'. Noyabr' 2016g. [Elektronnyy resurs]. VOZ – Rezhim dostupa: http://www.who.int/mediacentre /factsheets/fs360/ru.

5. Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2015 г. Федеральной научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Spravka VICh-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii na 31 dekabrya 2015 g. Federal'noy nauchno-metodicheskiy tsentr po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN Tsentral'nogo NII epidemiologii Rospotrebnadzora.

6. Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2020 года и дальнейшую перспективу [Электронный ресурс]. Распоряжение Правительства РФ от 20.10.2016 №2203-р. Консультант плюс: Законодательство. 2016.

Ob utverzhdenii Gosudarstvennoy strategii protivodeystviya rasprostraneniyu VICh-infektsii v RF na period do 2020 goda i dal'neyshuyu perspektivu [Elektronnyy resurs]. Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 20.10.2016 №2203-r. Konsul'tant plyus: Zakonodatel'stvo. 2016.

7. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx

Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv. Rezhim dostupa: http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx

8. Всемирная организация здравоохранения. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Краткий обзор основных особенностей и рекомендаций. Женева. 2013. 16 с.

Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Svodnoe rukovodstvo po ispol'zovaniyu antiretrovirusnykh preparatov dlya lecheniya i profilaktiki VICh-infektsii. Kratkiy obzor osnovnykh osobennostey i rekomendatsiy. Zheneva. 2013. 16 s.

9. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (клинический протокол). Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015. № 6. 120 с.

Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V. i dr. Natsional'nye rekomendatsii po dispansernomu nablyudeniyu i lecheniyu bol'nykh VICh-infektsiey (klinicheskiy protokol). Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2015. № 6. 120 s.

УДК: 615:633.88:581.821

Код специальности ВАК: 14.04.02; 03.02.01

ГИСТОХИМИЯ ТРИХОМ ОФИЦИАЛЬНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ СЕМЕЙСТВА LAMIACEAE

К.Н. Разаренова[1], Е.В. Бабушкина[1], П.Д. Смирнов[2], О.В. Костина[3], Л.Е. Муравник[3],

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия»,
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
[3]ФГБУН «Ботанический институт им. В.Л. Комарова РАН», г. Санкт-Петербург

Разаренова Ксения Николаевна *– e-mail: ksenia.rasarenova@pharminnotech.com*

Дата поступления
04.04.2017

В настоящей работе методами световой микроскопии и гистохимии исследованы железистые трихомы, локализованные на поверхности листьев некоторых официальных представителей семейства Lamiaceae. Получены данные по морфологии и размерам железистых трихом изученных видов. Обнаружено, что секреторные структуры всех исследуемых видов продуцируют терпеноиды и полифенолы. Сесквитерпеновые лактоны не обнаружены в железистых трихомах изученных видов Lamiaceae. Показана возможность использования нефармакопейных гистохимических реакций для анализа секреторных структур эфиромасличных лекарственных растений.

Ключевые слова: Lamiaceae, железистые трихомы, головчатые волоски, гистохимия.

Glandular trichomes localized on the leaves of some medicinal species of Lamiaceae have been studied by light microscopy and histochemistry. The trichome morphology and dimensions are presented in the text. The phenolic substances and terpenoids are found in the glandular trichomes. The secretory structures have been shown to contain no sesquiterpene lactones. Histochemistry is a perspective method to analyze glandular trichomes of medicinal plants containing essential oil.

Key words: Lamiaceae, glandular trichomes, capitate hairs, histochemistry.

Введение

Эфиромасличные лекарственные растения широко применяются в пищевой и парфюмерной промышленности, а также в фармацевтической практике для получения медицинских препаратов [1, 2]. Для определения подлинности лекарственного растительного сырья большое значение имеет микроскопический анализ. До настоящего времени в микроскопических исследованиях лекарственного сырья практически не применяли гистохимические тесты, с помощью которых можно установить состав содержащихся в нем классов химических соединений. Согласно Государственной фармакопее, при анализе лекарственного растительного сырья в микрохимических реакциях применяются такие реактивы, как судана III раствор для обнаружения жирных и эфирных масел, железа (III) аммония сульфата раствор для обнаружения дубильных веществ [3, 4]. В данной работе предлагается использование широко применяемых в биологической микротехнике нефармакопейных гистохимических реагентов, выявляющих вторичные метаболиты терпеноидной и фенольной природы [5, 6, 7, 8, 9].

Цель работы: изучить возможности использования нефармакопейных гистохимических реакций для анализа секреторных структур эфиромасличных лекарственных растений, относящихся к семейству Lamiaceae.

Материал и методы

Растительный материал. В качестве объектов исследования использовали пять представителей семейства Lamiaceae: Mentha piperita L., Salvia officinalis L., Melissa officinalis L., Origanum vulgare L., Thymus serpyllum L. Растения были собраны на территории питомника лекарственных растений ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России (Ленинградская область, Всеволожский район) летом 2015 года. Для исследования использовали листья, срезанные с живых растений.

Световая микроскопия. Поперечные срезы листьев толщиной 30–60 мкм были получены с помощью замораживающего микротома МРТУ 64-1-1629-64 (Россия). Наблюдения осуществляли на микроскопе AxioScope.A1 (Carl Zeiss, Germany) с видеокамерой AxioCam RMc5 (Carl Zeiss, Germany).

Гистохимические тесты. Терпены определяли при взаимодействии с реактивом НАДИ по фиолетовому окрашиванию [7]. Сесквитерпеновые лактоны под воздействием концентрированной хлористоводородной кислоты должны приобретать оранжевую окраску [8]. Полифенолы обнаруживали в реакции с толуидиновым синим по зеленому окрашиванию [9].

Методики приготовления реактивов. Реактив НАДИ получали, смешивая 0,5 мл 10% α-нафтола в 40% спирте, 0,5 мл 1% хлористого диметилпарафенилендиамина и 49 мл 0,05 М фосфатного буфера pH 7.2 [7]. В качестве реактива на полифенолы использовали 0,05% водный раствор толуидинового синего.

Образцы выдерживали в соответствующем реактиве в течение 5 минут, избыток реактива удаляли фильтровальной бумагой, а затем помещали на предметное стекло в каплю воды.

Морфометрия и статистическая обработка результатов. Измерение трихом производили в программе ZEN 2.3. (Carl Zeiss). Измеряли диаметр головки (в самой широкой части) и высоту трихомы. При измерении высоты трихомы учитывали высоту головки (с субкутикулярным пространством) и высоту ножки. Выборка включала 10 измерений,

статистическую обработку проводили в программе Microsoft Excel (Microfoft, USA).

Результаты и их обсуждение

Строение железистых трихом представителей семейства Lamiaceae. Известно, что у растений, относящихся к семейству Lamiaceae, обнаруживается два типа железистых трихом. Трихомы 1-го типа, или пельтатные железки, у всех представителей семейства имеют принципиально одинаковое строение: они состоят из многоклеточной головки и 2–3-клеточной ножки. Трихомы 2-го типа, головчатые волоски, состоят из 1–2-клеточной головки и 1–3-клеточной ножки [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Полученные в настоящей работе данные по морфологии и размерам железистых трихом представлены в тексте и в таблице 1.

У Mentha piperita сферическая головка пельтатной железки состоит из восьми радиально расположенных клеток, ножка включает две клетки, одна из которых базальная (рис. 1А). У Melissa officinalis 8–12-клеточная шаровидная головка опирается на короткую одноклеточную ножку (рис. 2А). У Salvia officinalis пельтатная железка состоит из широкой щитовидной секреторной головки, короткой одноклеточной ножки и базальной клетки. Головка обычно включает 12 (реже 16) клеток, при этом четыре центральных клетки окружены восемью периферическими клетками (рис. 3А). У Origanum vulgare пельтатная железка находится в углублении, образованном эпидермальными клетками. Она включает одну базальную клетку, одну клетку ножки и щитовидную секреторную головку, содержащую четыре центральных и 8–10 периферических клеток (рис. 4А). У Thymus serpyllum пельтатная железка тоже является погруженной; она состоит из базальной клетки, клетки ножки и многоклеточной щитовидной головки. Головка включает 12 секреторных клеток, формирующих два круга (четыре центральных и восемь периферических клеток) (рис. 5А).

Для M. piperita, M. officinalis и S. officinalis отмечены головчатые волоски. У M. piperita они состоят из одноклеточной головки и двухклеточной ножки, нижняя из которых является базальной (рис. 1Д).

Головчатые волоски M. officinalis имеют короткую одноклеточную ножку и двухклеточную головку (рис. 2Д). Следует отметить, что, согласно данным разных исследователей, для M. officinalis характерны также головчатые трихомы, состоящие из одноклеточной головки и 2–3-клеточной ножки [10, 11, 16].

Головчатые волоски S. officinalis включают 1–3-клеточную ножку, и одноклеточную секреторную головку (рис. 3Д).

Среди изучаемых видов Lamiaceae самые крупные пельтатные трихомы отмечены у S. officinalis, наименьшие железки – у M. officinalis. Головчатые трихомы принципиально отличаются от пельтатных как по составу клеток, так и по абсолютным размерам.

У видов семейства Lamiaceae на поверхности головки пельтатных трихом формируется субкутикулярная полость, образуемая в результате отделения кутикулы от стенок клеток головки. В ней накапливается секрет, который выводится наружу в случае ее разрыва [12, 17]. Из литературы известно, что субкутикулярная полость трихом растений Lamiaceae содержит эфирное масло [13–16, 18, 19]. В нашем исследовании субкутикулярная полость отличается по окраске от окружающих тканей. У всех видов, кроме S. officinalis, ее содержимое имеет желтоватый оттенок (рис. 1–5, А). В трихомах второго типа субкутикулярная полость либо небольшого размера, либо отсутствует (рис. 1–3, Д).

Гистохимия железистых трихом. Наши исследования показали характерное окрашивание клеток разных типов, которое является результатом взаимодействия реактивов с детектируемыми компонентами и приводит к их специфическому связыванию [16].

Результаты проведения гистохимических тестов для выявления вторичных метаболитов в трихомах видов Lamiaceae представлены в таблице 2 и на рисунках 1–5.

Фиолетовое окрашивание секрета под действием реактива НАДИ показало присутствие терпеноидов в железистых трихомах всех исследованных видов семейства (рис. 1–5, Б, Е). Наличие полифенолов в железистых трихомах изучаемых Lamiaceae было подтверждено их зеленой окраской под действием толуидинового синего (рис. 1–5, Г, З). Обнаружено, что фенольные соединения локализованы в клетках головки, в меньшей степени они присутствуют в клетках ножки. Отрицательная реакция с концентрированной хлористоводородной кислотой (отсутствие оранжевого окрашивания) свидетельствует об отсутствии сесквитерпеновых лактонов в железистых трихомах (рис. 1–5, В, Ж).

Таким образом, гистохимические тесты продемонстрировали присутствие терпеноидов и полифенолов в секреторных структурах у видов Lamiaceae. Полученные результаты согласуются с литературными данными по вторичным метаболитам. Так, фенольные соединения

ТАБЛИЦА 1.

Размеры железистых трихом изучаемых видов Lamiaceae

Вид	Пельтатные железки		Головчатые волоски	
	d	h	d	h
Mentha piperita	64,1±9,6	47,3±10,4	19,4±3,8	38,2±7,5
Melissa officinalis	53,0±10,1	38,7±6,3	20,4±2,5	30,1±3,9
Salvia officinalis	74,0±4,5	64,9±5,1	13,7±2,2	36,3±4,5
Origanum vulgare	70,5±7,6	51,0±9,0	–	–
Thymus serpyllum	68,8±4,3	56,6±3,4	–	–

***Примечание: d** – диаметр головки, мкм; **h** – высота железки (с учетом головки, субкутикулярного пространства и ножки), мкм; **«–»** – головчатые волоски отсутствуют.*

ТАБЛИЦА 2.

Выявление вторичных метаболитов гистохимическими методами в трихомах представителей семейства Lamiaceae

Выявленные вещества / вид, тип трихом	Mentha piperita		Melissa officinalis		Salvia officinalis		Origanum vulgare	Thymus serpyllum
	п	г	п	г	п	г	п	п
Терпеноиды	+	-	+	+	-	+	+	++
Сесквитерпеновые лактоны	-	-	-	-	-	-	-	-
Полифенолы	+	+	+	+	+	+	+	+

***Примечание: «п»** – пельтатные трихомы; **«г»** – головчатые волоски; **«–»** – реакция отрицательная; **«+»** – реакция положительная, эффект слабо выражен; **«++»** – реакция положительная, эффект сильно выражен.*

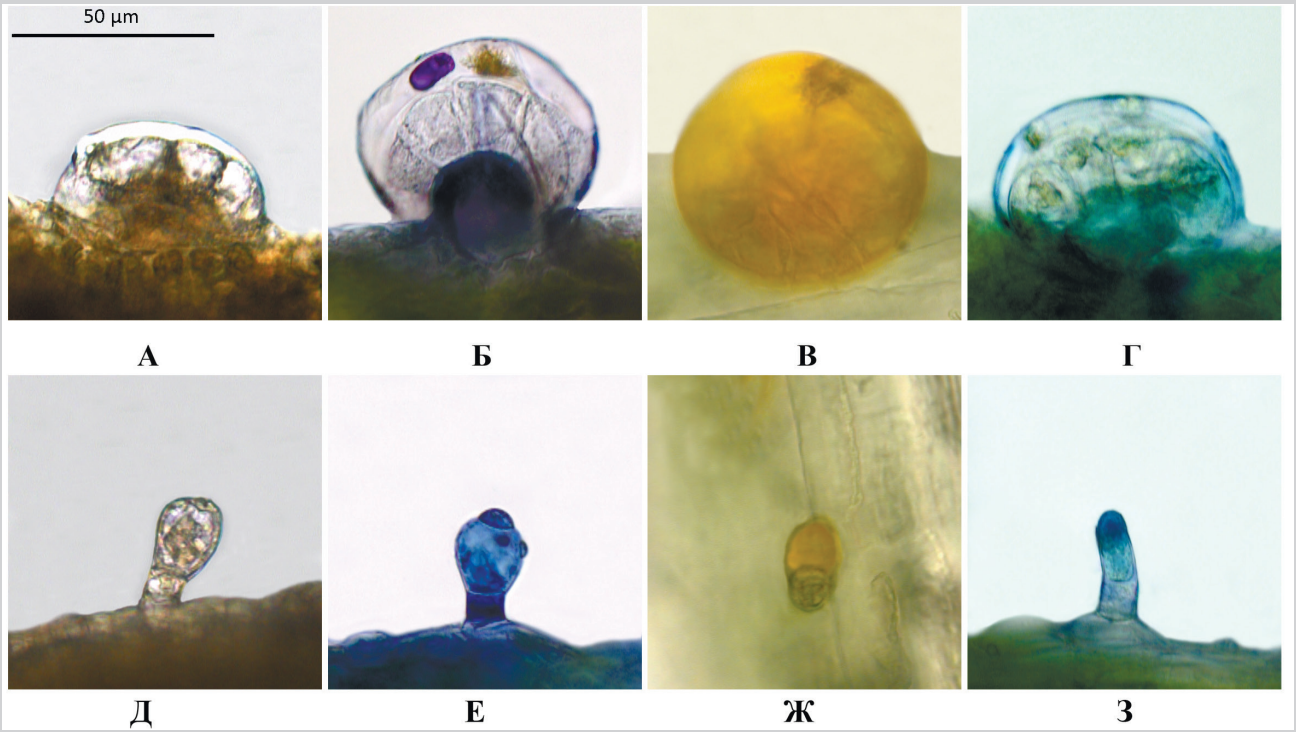


РИС. 1.
Общий вид пельтатных трихом и головчатых волосков Mentha piperita без окраски и после действия гистохимических красителей.
А, Д *– неокрашенная трихома;* ***Б, Е*** *– с реактивом НАДИ;*
В, Ж *– с концентрированной HCl;* ***Г, З*** *– с толуидиновым синим.*

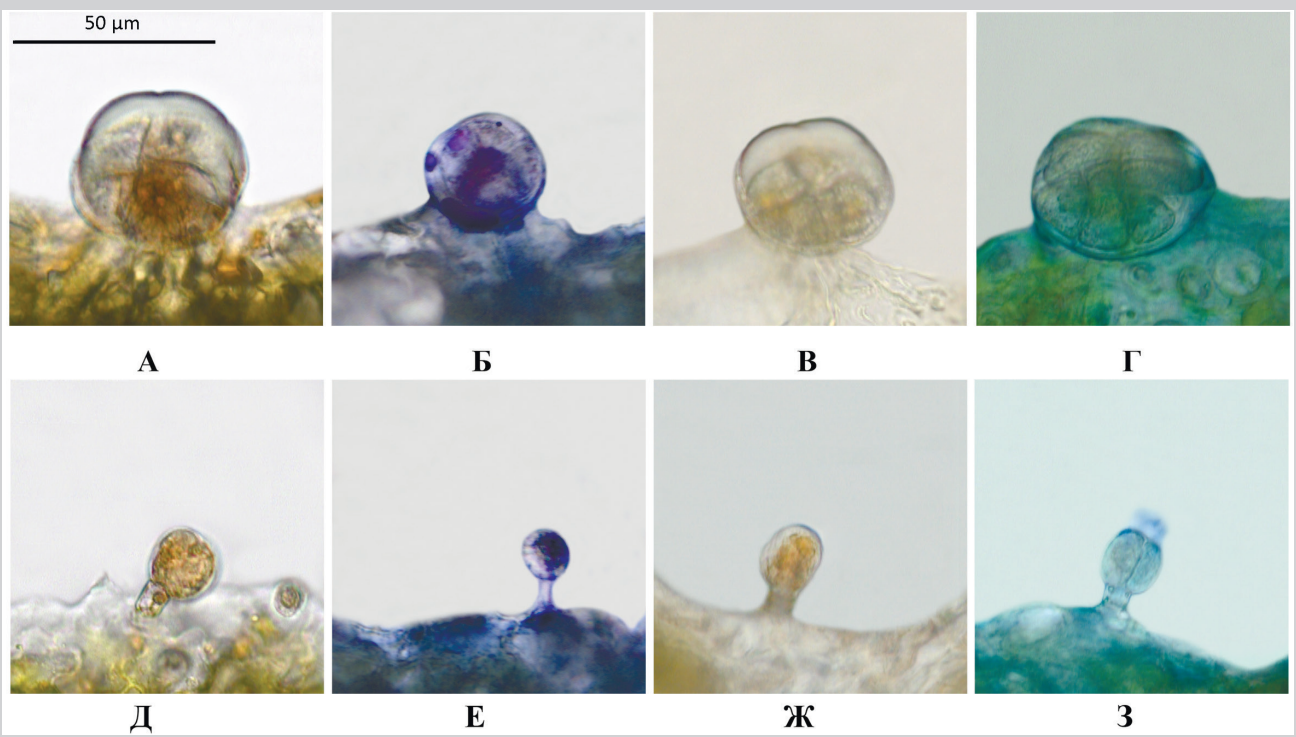


РИС. 2.
Общий вид пельтатных трихом и головчатых волосков Melissa officinalis без окраски и после действия гистохимических красителей.
А, Д *– неокрашенная трихома;* ***Б, Е*** *– с реактивом НАДИ;*
В, Ж *– с концентрированной HCl;* ***Г, З*** *– с толуидиновым синим.*

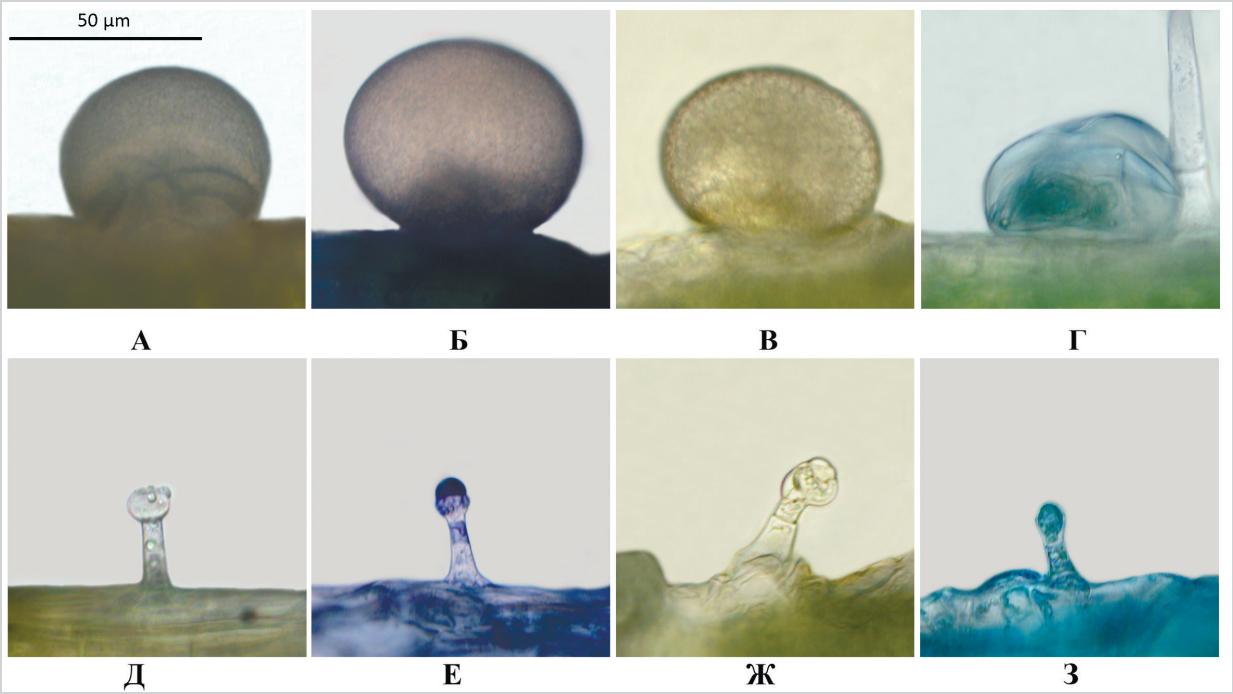


РИС. 3.
Общий вид пельтатных трихом и головчатых волосков Salvia officinalis без окраски и после действия гистохимических красителей.
А, Д *– неокрашенная трихома;* ***Б, Е*** *– с реактивом НАДИ;* ***В, Ж*** *– с концентрированной HCl;* ***Г, З*** *– с толуидиновым синим.*

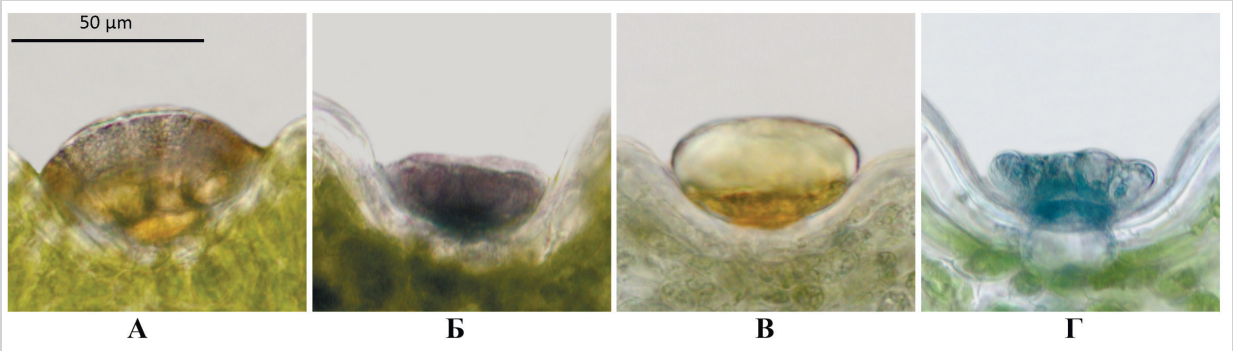


РИС. 4.
Общий вид пельтатных трихом Origanum vulgare без окраски и после действия гистохимических красителей.
А *– неокрашенная трихома;* ***Б*** *– с реактивом НАДИ;* ***В*** *– с концентрированной HCl;* ***Г*** *– с толуидиновым синим.*

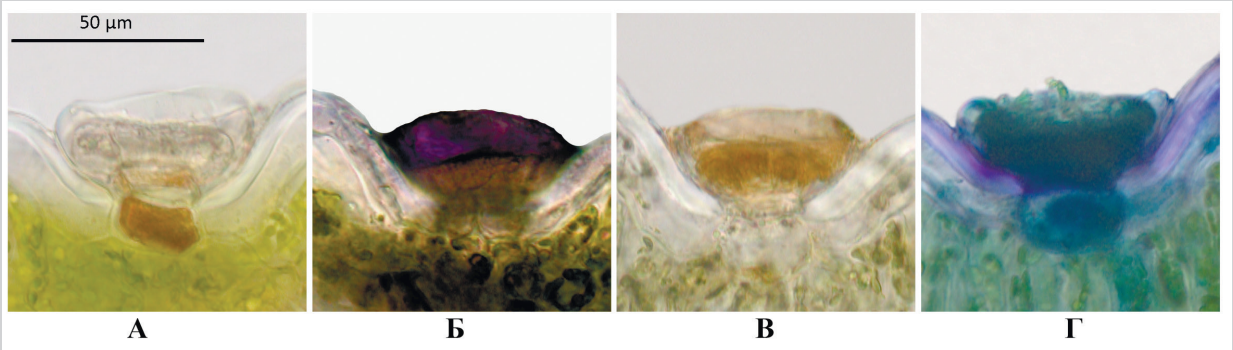


РИС.5.
Общий вид пельтатных трихом Thymus serpyllum без окраски и после действия гистохимических красителей.
А *– неокрашенная трихома;* ***Б*** *– с реактивом НАДИ;* ***В*** *– с концентрированной HCl;* ***Г*** *– с толуидиновым синим.*

(флавоноиды и фенолкарбоновые кислоты) были обнаружены в листьях M. piperita [20, 21], S. officinalis [22, 23], в надземной части M. officinalis [24, 25, 26], O. vulgare [27], T. serpyllum [28]. В составе эфирного масла O. vulgare и T. serpyllum доминируют фенольные соединения [29, 30, 31]. Эфирное масло всех изучаемых Lamiaceae включает терпеноидные соединения, среди которых в незначительных количествах отмечены сесквитерпеноиды [13, 32, 33, 34]. При этом у M. piperita, M. officinalis, S. officinalis преобладают монотерпеноиды [13, 30, 31, 32, 33, 34]. Кроме того, M. Chwil et al. [16] обнаружили терпеновые соединения и полифенолы в обоих типах железистых трихом у M. officinalis гистохимическими методами. По данным G. Corsi [14], в пельтатных железках S. officinalis с помощью гистохимических реакций обнаружены терпеноиды, танины, флавоноиды, сесквитерпеновые лактоны, а в головчатых волосках этого вида – терпеноиды, танины и флавоноиды.

Заключение

В работе проведено сравнительное изучение секреторных структур некоторых официнальных представителей семейства Lamiaceae методами световой микроскопии в сочетании с гистохимическими тестами. На поверхности вегетативных и репродуктивных органов у всех изученных видов обнаружены морфологически различные железистые трихомы. Каждый вид растений имеет специфический набор железок. Проведенные гистохимические тесты продемонстрировали, что секреторные структуры всех исследуемых видов Lamiaceae продуцируют терпеноиды и полифенолы. Сесквитерпеновые лактоны не обнаружены в железистых трихомах изученных видов Lamiaceae. Таким образом, показана возможность использования нефармакопейных гистохимических реакций для анализа секреторных структур эфиромасличных лекарственных растений.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке компании «ОПТЭК» (Грант поддержки молодых ученых ведущих высших учебных заведений и научных исследовательских центров 2014 года).

ЛИТЕРАТУРА

1. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Сем. Asteraceae (Compositae). СПб. 1993. 352 с.

Rastitel'nye resursy SSSR: Cvetkovye rasteniya, ikh khimicheskiy sostav, ispol'zovanie. Sem. Asteraceae (Compositae). SPb. 1993. 352 s.

2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Сем. Hippuridaceae - Lobeliaceae. СПб. 1991. 200 с.

Rastitel'nye resursy SSSR: Cvetkovye rasteniya, ikh khimicheskiy sostav, ispol'zovanie. Sem. Hippuridaceae – Lobeliaceae. SPb. 1991. 200 s.

3. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1. М. 2015. 400 с. – Режим доступа: http://193.232.7.107/feml

Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federacii. XIII izd. T. 1. M. 2015. 400 s. – Rezhim dostupa: URL: http://193.232.7.107/feml

4. Государственная Фармакопея СССР. XI изд. Вып. 2. М. 1989. 400 с.

Gosudarstvennaya Farmakopeya SSSR. XI izd. Vyp. 2. M. 1989. 400 s.

5. Роскин Г.И., Левинсон Л.Б. Микроскопическая техника. 3-е изд. М. 1957. 469 с.

Roskin G.I., Levinson L.B. Mikroskopicheskaya tekhnika. 3-e izd. M. 1957. 469 s.

6. Селиванов Е.В. Красители в биологии и медицине: Справочник. Барнаул. 2003. 40 с.

Selivanov E.V. Krasiteli v biologii i medicine: Spravochnik. Barnaul. 2003. 40 s.

7. David R., Carde J-P. Coloration differentiele des inclusions lipidique et terpeniques des pseudophilles du pin maritime au moyen du reactif nadi. Comptes rendus de l'Academie des Sciences. 1964. Vol. 258. Issue 12. P. 1338-1340.

8. Geissmann T.A., Griffin T.S. Sesquiterpene lactones: acid-catalysed color reactions as an aid in structure determination. Phytochemistry. 1971. Vol. 10. Issue 10. P. 2475-2485.

9. Gutmann M. Improved staining procedures for photographic documentation of phenolic deposits in semi-thinsections of plant tissue. Journal of Microscopy. 1995. Vol. 179. Issue 3. P. 277-281.

10. Морохина С.Л., Бобкова Н.В., Сорокина А.А., Ермакова В.А. Морфолого-анатомическое изучение нового успокоительного сбора. Фармация. 2012. № 3. С. 21-24.

Morokhina S.L., Bobkova N.V., Sorokina A.A., Ermakova V.A. Morfologo-anatomicheskoe izuchenie novogo uspokoitel'nogo sbora. Farmaciya. 2012. № 3. S. 21-24.

11. Сорокина А.А., Агаджанян А.С. Морфолого-анатомическое изучение седативного сбора с гибискусом. Фармация. 2013. № 5. С. 17-19.

Sorokina A.A., Agadzhanyan A.S. Morfologo-anatomicheskoe izuchenie sedativnogo sbora s gibiskusom. Farmaciya. 2013. № 5. S. 17-19.

12. Werker E. Trichome diversity and development. Advances in Botanical Research. 2000. Vol. 31. P. 1-35.

13. Maffei M., Chialva E., Sacco T. Glandular trichomes and essential oils in developing peppermint leaves. I. Variation of peltate number and terpene distribution within leaves. New Phytologist. 1989. Vol. 111. Iss. 4. P. 707-716.

14. Corsi G., Bottega S. Glandular hairs of Salvia officinalis: new data on morphology, localization and histochemistry in relation to function. Annals of Botany. 1999.Vol. 84. Issue 5. P. 657-664.

15. Shafiee-Hajiabad M., Novak J., Honermeier B. Characterization of glandular trichomes in four Origanum vulgare L. accessions influenced by light reduction. Journal of Applied Botany and Food Quality. 2015. Vol. 88. P. 300-307.

16. Chwil M., Nurzynska-Wierdak R., Chwil S., Matraszek R., Neugebauerova J. Histochemistry and micromorphological diversity of glandular trichomes in Melissa officinalis L. leaf epidermis. Acta Scientiarum Polonorum Hortorum Cultus. 2016. Issue 15(3). P. 153-172.

17. Tissier A. Glandular trichomes: what comes after expressed sequence tags? The Plant Journal. 2012. Vol. 70. Issue 1. P. 51-68.

18. Kamasina V., Loziene K. The evaluation of phenotypic diversity of Thymus × oblongifolius according to some anatomical characters and comparsion with parent species. Acta Botanica Hungarica. 2009. Volume 51. Issue 1-2. P. 85-97.

19. Jia P., Liu H., Gao T., Xin H. Glandular trichomes and essential oil of Thymus quinquecostatus. The Scientific World Journal. Vol. 2013. 8 p. (http://dx.doi.org/10.1155/2013/387952).

20. Voirin B., Bayet C., Colson M. Demonstration that flavones aglycones accumulate in the peltate glands of Mentha × piperita leaves. Phytochemistry. 1993. Vol. 34. № 1. P. 85-87.

21. Hossain M.A., Al-Hdhrami S.S., Weli A.M., Al-Riyami Q., Al-Sabahi J.N. Isolation, fractionation and identification of chemical constituents from the leaves crude extracts of Mentha piperita L grown in Sultanate of Oman. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2014. Vol. 4. Suppl. 1. P. 368-372.

22. Masterova I., Uhrin D., Kettmann V., Suchy V. Phytochemical study of Salvia officinalis L. Chemical Papers. 1989. Vol. 43. № 6. P. 797-803.

23. Lu Y., Foo L. Y. Flavonoid and phenolics glycosides from Salvia officinalis L. Phytochemistry. 2000. Vol. 55. № 3. P. 263-267.

24. Куркин В.А., Авдеева Е.В. Проблемы стандартизации растительного сырья и препаратов, содержащих фенилпропаноиды. Фармация. 2009. № 1. С. 51-54.

Kurkin V.A., Avdeeva E.V. Problemy standartizacii rastitel'nogo syr'ya i preparatov, soderzhaschikh fenilpropanoidy. Farmaciya. 2009. № 1. S. 51-54.

25. Куркин В.А., Куркина Т.В., Запесочная Г.Г. Химическое исследование травы Melissa officinalis. Химия природных соединений. 1995. № 2. С. 318-320.

Kurkin V.A., Kurkina T.V., Zapesochnaya G.G. Himicheskoe issledovanie travy Melissa officinalis. Himija prirodnyh soedinenij. 1995. № 2. S. 318-320.

26. Shakeri A., Sahebkar A., Javadi B. Melissa officinalis L.– a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. Journal of Ethnopharmacology. 2016. Vol. 188. P. 1-87.

27. Fortunato I.M., Avato P., Ruta C. Glandular hairs and essential oils in micropropagated plants of Origanum vulgare L. Acta horticulturae 723. 2006. P. 295-298.

28. Jovanovic A.A., Dordevic V.B., Zdunic G.M., Pljevljakusic D.S., Savikin K.P., Godevac D.M., Bugarski B.M. Optimization of the extraction process of polyphenols from Thymus serpyllum L. herb using maceration, heat- and ultrasound-assisted techniques. Separation and Purification Technology. 2017. 51 p. (doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.seppur.2017.01.055).

29. Han F., Ma G.-Q., Yang M., Yan L., Xiong W., Shu J.-C., Zhao Z.-D., Xu H.-L. Chemical composition and antioxidant activities of essential oils from different parts of the oregano. Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology). 2017. Vol. 18. № 1. P. 79-84.

30. Nikoli'c M., Glamo'clija J., Ferreira I.C.F., Calhelha R.C., Fernandes A. et al. Chemical composition, antimicrobial, antioxidant and antitumoractivity of Thymus serpyllum L., Thymus algeriensis Boiss. and Reut and Thymus vulgaris L. essential oils. Industrial Crops and Products. 2014. Vol. 52. P. 183-190.

31. Tohidi B., Rahimmalek M., Arzani A. Essential oil composition, total phenolic, flavonoid contents, and antioxidant activity of Thymus species collected from different regions of Iran. Food Chemistry. 2017. Vol. 220. P. 153-161.

32. Hallahan D.L. Monoterpenoid biosynthesis in glandular trichomes of Labiatae plants. Advances in Botanical Research. 2000. Vol. 31. P. 77-120.

33. Saeb K., Gholamrezaee S. Variation of essential oil composition of Melissa officinalis L. leaves during different stages of plant growth. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2012. Vol. 2. Iss. 2. P. 54 7-549.

34. Farhat M.B., Jordan M.J., Chaouch-Hamada R., Landoulsi A., Sotomayor J. A. Phenophase effects on sage (Salvia officinalis L.) yield and composition of essential oil. Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants. 2016. Vol. 3. Iss. 3. P. 87-93.

УДК: 615.24:615.453.6

Код специальности ВАК: 14.04.01, 14.04.02

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТАБЛЕТОК 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА

А.Г. Ялкаев, Ф.Х. Кильдияров, В.А. Катаев, Р.А. Халиков, А.А. Федотова,
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Ялкаев Александр Георгиевич *– e-mail: alexander-platz@mail.ru*

Дата поступления
104.03.2017

11-дезоксимизопростол — это новое оригинальное производное простагландина E_1, созданное для прерывания беременности медикаментозным способом. Для таблеток 11-дезоксимизопростола разработана методика количественного определения методом ВЭЖХ с УФ-детекцией. Анализ выполнялся на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence с матричным фотодиодным детектором SPD-M20A. Разделение осуществлялось на колонке Discovery C_{18} (5 мкм; 150 х 4,6 мм). В качестве подвижной фазы была подобрана смесь ацетонитрил-вода (50:50). Методика валидирована в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XIII издания.

Ключевые слова: таблетки, 11-дезоксимизопростол, количественное определение, валидация, ВЭЖХ.

11-desoxymizoprostol is a new original derivative of prostaglandin E_1 what was designed for medical abortion. It was developed a quantitative chromatographic analysis by UV detection for 11-desoxymizoprostol tablets. The analysis was performed on the liquid chromatograph «Shimadzu LC-20 Prominence» with photodiode array detector. Separation was carried out on a column of Discovery C_{18} (5 μm; 150 x 4,6 mm). The mixture of acetonitrile/water (50:50, v/v) was selected as the mobile phase. The test method was validated in accordance with the requirements of the 13th edition of State Pharmacopeia of Russia.

Key words: tablets, 11-desoxymisoprostol, quantitative assay, validation, HPLC.

Введение

Создание лекарственных средств нового поколения актуально для обеспечения потребности отечественного здравоохранения в стратегически важных лекарственных препаратах с целью не только импортозамещения, но и обеспечения национальной безопасности в сфере лекарственной политики.

Внедрение перспективных научных разработок позволит обеспечить устойчивое производство эффективных лекарственных препаратов и инициировать создание инновационной фармацевтической продукции мирового уровня, способной конкурировать с иностранными производителями как на отечественном, так и на зарубежных рынках.

Одной из острых медико-социальных проблем во всем мире является проблема репродуктивного здоровья женщин. Так, существенно уменьшить отдаленные отрицательные последствия, материнскую смертность при абортах, акушерских кровотечениях позволяет применение мизопростола. Мизопростол используется для индукции родов, предотвращения гипотонического маточного кровотечения в послеродовом периоде, медикаментозного прерывания беременности по медицинским показаниям. Комбинация мифепристона и мизопростола рекомендована ВОЗ для прерывания беременности [1], включена в клинический протокол прерывания беременности в РФ [2, 3].

В РФ активно ведутся исследования по разработке перспективного аналога мизопростола. Так, в Уфе, в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского института химии РАН (УфИХ РАН), под руководством д. х. н. М.С. Мифтахова осуществлен синтез

нового аналога простагландина E_1 — 11-дезоксимизопростола [4] – в контексте Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (Госконтракт 14.N08.12.0013), а в Башкирском государственном медицинском университете (БГМУ) получена таблетированная лекарственная форма на основе экспериментальной субстанции и ведутся доклинические исследования [5, 6]. 11-дезоксимизопростол (ДМП) индуцирует сокращение гладких мышечных волокон миометрия и расширение шейки матки, что обеспечивает удаление плодного яйца. ДМП по сравнению с мизопростолом имеет более высокие утеротонические свойства [7], широта его терапевтического действия больше в 2 раза [8], токсичность в 2 раза меньше, при этом он стабильнее и имеет более доступный путь химического синтеза [9, 10].

Работа соответствует задачам программы «Фарма 2020» в части формирования инновационного потенциала фармацевтической и медицинской промышленности, развития производства инновационных лекарственных средств и медицинских изделий.

Цель исследования: разработка методики количественного определения таблеток 11-дезоксимизопростола и валидация разработанной методики.

Материал и методы

В качестве объектов исследования использовали: стандарт ДМП, синтезированный в УфИХ РАН, таблетки ДМП по 0,2 г. Для приготовления подвижной фазы использовали ацетонитрил марки supergradient производства Panreac, для подготовки воды аналитического качества для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) свежую очищенную воду фильтровали через нейлоновый фильтр Supelco с порами 0,45 мкм под вакуумом.

Количественное определение ДМП осуществляли на хроматографе фирмы Shimadzu марки Prominence LC-20, снабженном матричным фотодиодным детектором SPD-M20A. Результаты исследований обработаны статистически в программе Microsoft Excel с использованием t-критерия Стьюдента в соответствии с требованиями ГФ XIII, ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента». Валидацию разработанной методики проводили по требованиям Государственной фармакопеи (ГФ) XIII издания, ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» [11].

Результаты и их обсуждение

Объектом настоящего исследования является таблетированная лекарственная форма ДМП. ДМП представляет собой бесцветную прозрачную маслянистую жидкость без запаха, практически нерастворимую в воде, хорошо растворимую в 95% спирте этиловом, хлороформе. Субстанция синтезирована в УфИХ РАН, лекарственная форма разработана в БГМУ (Уфа). По химической структуре является синтетическим производным простагландина E_1. Для приготовления таблеток ДМП был использован метод влажного гранулирования с последующим прессованием [12]. Исследуемые таблетки имеют среднюю массу 0,2 г и содержат 200 мкг ДМП. Вспомогательные вещества: гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, натрия гликолят, аэросил, магния стеарат.

Методика количественного определения ДМП в растворе — ВЭЖХ с УФ-детекцией. Выбран обращенно-фазный вариант хроматографии в изократическом режиме. В качестве элюентов для ВЭЖХ-анализа простагландинов по литературным данным часто используют смесь ацетонитрил–вода в соотношениях 80:20, 75:25, 55:45, смесь пропанол-2-гексан в соотношениях 0,8:99,2, 5:95, 7:93 и др. [13]. Максимум поглощения ДМП равен 192–193 нм, ацетонитрил в этой области не мешает определению. После ряда экспериментов по подбору элюента (варьировали системы растворителей, температуру, скорость потока) была выбрана смесь ацетонитрил–вода (50:50), длина волны измерения — 195 нм.

Разработана и предложена следующая методика количественного определения. Около 1000 мг (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу объемом 25 мл, добавляют 20 мл 75% раствора ацетонитрила, интенсивно встряхивают на протяжении 30 мин, объём смеси доводят до метки этим же растворителем, перемешивают и фильтруют, используя шприцевую насадку из политетрафторэтилена (ПТФЭ) с диаметром пор 0,45 мкм, первую порцию фильтрата в 10 мл отбрасывают (испытуемый раствор).

По 20 мкл исследуемого раствора и раствора Б рабочего стандартного образца (РСО) ДМП последовательно хроматографируют на приборе для ВЭЖХ с УФ-детектором.

Содержание ДМП в одной таблетке в миллиграммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 * a_0 * 25 * b * P}{S_0 * a_1 * 25 * 25 * 100} = \frac{S_1 * a_0 * b * P}{S_0 * a_1 * 25 * 100}$$, где

S_1 – площадь пика ДМП на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика ДМП на хроматограмме раствора Б РСО;

a_1 – навеска порошка растертых таблеток в мг;

a_0 – навеска РСО ДМП в мг;

P – содержание ДМП в РСО в процентах;

b – средняя масса таблетки в мг.

Содержание ДМП ($C_{22}H_{37}O_4$) должно находиться в пределах от 0,17 до 0,23 мг в пересчете на среднюю массу одной таблетки.

Условия хроматографирования:

- колонка из нержавеющей стали, заполненная с обращенно-фазовым сорбентом с октадецилсилильными группами Discovery C_{18} (5 мкм; 150 х 4,6 мм) и предколонкой, заполненной обращенно-фазовым сорбентом с октадецилсилильными группами (5мкм, 20мм х 4 мм). Время удерживания ДМП – 15 мин. Время проведения анализа – 20 мин;
- подвижная фаза: смесь вода-ацетонитрил (50:50);
- скорость потока подвижной фазы – 1,5 мл/мин;
- детекция при длине волны 195 нм;
- температура колонки – 35±0,1°С.

Приготовление рабочего стандартного образца (РСО) ДМП. Около 25 мг (точная навеска) ДМП помещают в мерную колбу объёмом 25 мл, добавляют 20 мл ацетонитрила,

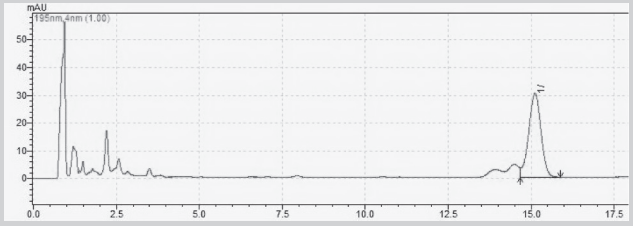


РИС. 1.
Хроматограмма раствора таблеток ДМП.

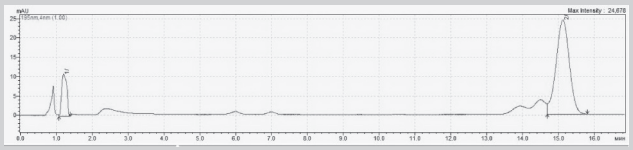


РИС. 2.
Хроматограмма раствора РСО ДМП.

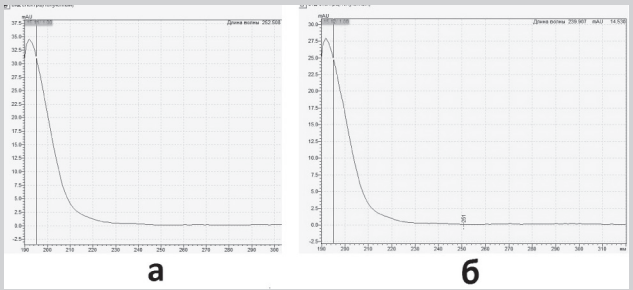


РИС. 3.
УФ-спектры действующего вещества в испытуемом растворе (а) и РСО ДМП (б).

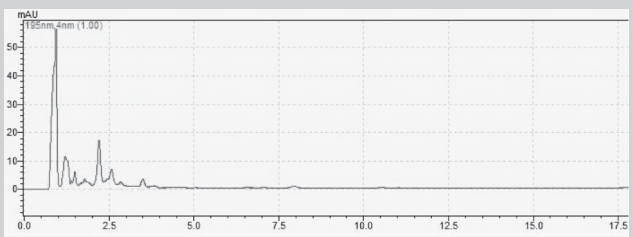


РИС. 4.
Хроматограмма раствора таблеток без действующего вещества.

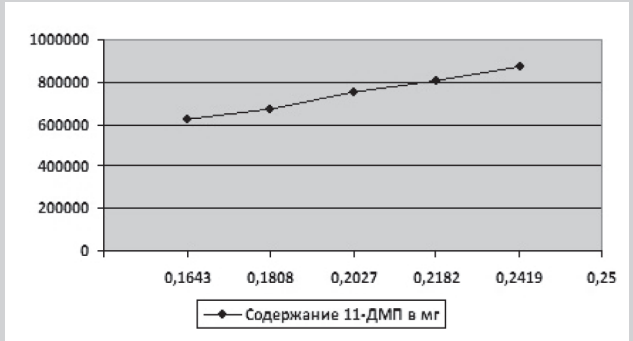


РИС. 5.
Линейная зависимость площади пика от концентрации 11-дезоксимизопростола.

растворяют перемешиванием, объём раствора доводят до метки ацетонитрилом и перемешивают (раствор А). 1 мл раствора А переносят в мерную колбу объёмом 25 мл, доводят объём 75% раствором ацетонитрила до метки (раствор Б). Концентрация раствора Б РСО ДМП равна 40,0 мкг/мл. Срок годности раствора А при температуре не выше 5°С составляет двое суток.

Результаты анализа принимаются за достоверные при соблюдении требований теста «Проверка пригодности хроматографической системы»:

1) количество теоретических тарелок N для пика ДМП, рассчитанное по пяти хроматограммам раствора Б РСО ДМП, должно быть больше 8000;

2) относительное стандартное отклонение площади пика ДМП, рассчитанное по пяти последовательным хроматограммам раствора Б РСО ДМП, не должно превышать 2,0%;

3) разрешение основного пика ДМП для раствора не менее 1,5.

В молекуле ДМП есть 3 ассиметрических атома углерода, поэтому вещество представляет собой смесь изомеров и дает при данных условиях хроматографирования три пика (времена удерживания 14, 14,5 и 15 мин соответственно), из которых больший пик является преобладающим в смеси и именно по нему ведется расчет количественного определения (рис. 2). Если повысить концентрацию элюента до 80%, то на хроматограмме будет только один пик, представляющий собой смесь изомеров, но точность расчетов снизится, т. к. из-за уменьшения времени удерживания на исследуемый пик могут накладываться пики вспомогательных веществ, входящих в состав таблетки.

Для доказательства отсутствия влияния вспомогательных веществ были приготовлены таблетки без действующего вещества («пустышки») и было проведено испытание в тех же условиях, что и для таблеток ДМП. На полученной хроматограмме нет пика действующего вещества с временем удерживания 15 мин (рис. 4).

Согласно ГФ XIII издания для дозированных лекарственных форм, количественное определение можно не проводить, если выдерживается испытание на однородность дозирования. Для таблеток, не покрытых оболочкой, испытание проводится по способу 1. Для 1-го этапа отбираются 10 таблеток, в каждой из которых устанавливается содержание активного вещества по методике, приведенной в разделе «Количественное содержание». Если на 1-м этапе таблетки не проходят тест, то проводят 2-й этап. Как мы видим из таблицы 1, таблетки 11-дезоксимизопростола соответствуют критерию теста «Однородность дозирования» уже на 1-м этапе, поэтому проведение 2-го этапа испытания не требуется.

Применимость созданной методики для аналитических целей оценивали с помощью валидации по таким критериям, как специфичность, линейность, аналитическая область методики, правильность, повторяемость (сходимость), межлабораторная прецизионность.

Специфичность – свойство методики однозначно устанавливать содержание действующего вещества при наличии сопутствующих компонентов. Для этого анализировали воздействие вспомогательных веществ на итоги

эксперимента: сравнили таблетки ДМП и «пустышки». Полученные результаты подтверждают, что вспомогательные вещества не влияют на обнаружение ДМП в лекарственной форме (таблица 2).

Линейность – это существование линейной зависимости аналитического сигнала от концентрации анализируемого вещества в пробе в интервале аналитической области методики. Линейность методики изучали в области концентраций ДМП от 80 до 120% от номинального значения с шагом в 10% концентрации (таблица 3, рис. 5).

ТАБЛИЦА 1.
Результаты определения теста «Однородность дозирования» по 1-му этапу

Результаты определения теста «Однородность дозирования»	Критерий
AV = 4,866	AV ⩽ 15

ТАБЛИЦА 2.
Результаты количественного определения 11-дезоксимизопростола в лекарственной форме и в модельной смеси вспомогательных веществ

Содержание 11-дезоксимизопростола в одной таблетке, мг	
Таблетки 11-дезоксимизопростола 0,2 мг	Модельная смесь вспомогательных веществ («пустышка»)
0,192±0,015	0 (отсутствие пика 11-дезоксимизопростола на хроматограмме испытуемого раствора)

ТАБЛИЦА 3.
Определение линейности валидируемой методики

Площадь пика S_1	Содержание 11-дезоксимизопростола в одной таблетке	Коэффициент корреляции	y = bx + a	
			b	a
622678	0,1643	0,99843	3287209,565	82993,696
672147	0,1808			
754300	0,2027			
806674	0,2182			
872348	0,2419			

ТАБЛИЦА 4.
Результаты исследований модельных смесей с содержанием 11-дезоксимизопростола от 75 до 125%

№	Истинное значение определяемой величины, мг	Экспериментально полученное значение	
		Абсолютная величина, мг	Процент восстановления, %
1.1	0,15	0,148	98,67
1.2	0,15	0,153	102,0
1.3	0,15	0,145	96,67
2.1	0,2	0,198	99,0
2.2	0,2	0,196	98,0
2.3	0,2	0,207	103,5
3.1	0,25	0,252	100,8
3.2	0,25	0,246	98,4
3.3	0,25	0,243	97,2
Средний процент восстановления			99,36±1,752

Из таблицы 3 видно, что методика линейна: коэффициент корреляции больше 0,99 (r=0,99843, p=0,05).

Требования к аналитической области методики означают, что методика количественного определения должна быть применима в интервале от 80 до 120% от определяемой концентрации вещества. Эти требования были выполнены при определении линейности методики.

Критерий правильности означает, что доверительный интервал среднего результата должен включать истинное значение (100%). Правильность методики проверяли на

ТАБЛИЦА 5.
Результаты количественного определения 11-дезоксимизопростола в таблетках в разные дни

День испытания	Таблетки с содержанием 11-дезоксимизопростола 0,2 мг					
	Образец №	Результаты	Стандартное отклонение S	Относительное стандартное отклонение RSD %	t-критерий Стьюдента	
1-й день	1	0,197			экспер.	табл.
	2	0,197				
	3	0,203				
	4	0,199				
	5	0,196				
	6	0,204				
	среднее	0,1993	0,003728	1,7%	0,5065	2,57
2-й день	1	0,201				
	2	0,203				
	3	0,196				
	4	0,198				
	5	0,204				
	6	0,195				
	среднее	0,1995	0,0033864	1,869%	0,3286	2,57

ТАБЛИЦА 6.
Результаты количественного определения 11-дезоксимизопростола в таблетках на двух хроматографах разными аналитиками

Хроматограф/ аналитик	Истинное значение содержания в таблетке μ = 0,2 мг					
	Образец №	Результаты	Стандартное отклонение S	Относительное стандартное отклонение RSD %	t-критерий Стьюдента	
1-й хроматограф / 1-й аналитик	1	0,195			экспер.	табл.
	2	0,197				
	3	0,201				
	4	0,198				
	5	0,203				
	6	0,204				
	среднее	0,1997	0,003559	1,782%	0,2065	2,57
2-й хроматограф / 2-й аналитик	1	0,203				
	2	0,202				
	3	0,198				
	4	0,199				
	5	0,205				
	6	0,197				
	среднее	0,2007	0,003141	1,565%	0,546	2,57

модельных смесях, которые готовили в трех концентрациях с содержанием ДМП 75%, 100%, 125% от исходного содержания. Для каждой концентрации проводили по три определения (таблица 4).

Вычисленный средний процент восстановления составил 99,36±1,752%. Так как значение 100% лежит внутри этого интервала, то методика является правильной.

Прецизионность характеризуется рассеянием полученных результатов относительно среднего результата. Для оценки повторяемости (сходимости) испытания проводились в разные дни одним и тем же специалистом в шести повторностях (таблица 5).

Относительное стандартное отклонение RSD ниже 2%, что соответствует требованиям ГФ-13. Критерий Стьюдента экспериментальный меньше табличного, т. е. результаты не оттягощены систематической ошибкой. Критерий Фишера (при $s_1^2 > s_2^2$) следующий: $F = s_1^2 / s_2^2 =$ 0,0000139 / 0,000011468 ≈ 1,212, критерий Фишера табличный $F_{табл} = 10{,}967$. $F_{эксп} < F_{табл}$, значит, различие дисперсий статистически не значимо, т. е. воспроизводимость результатов количественного определения в разные дни не отличается.

Межлабораторная прецизионность. Исследования проводились в лаборатории БГМУ на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 PROMINENCE и в лаборатории синтеза низкомолекулярных регуляторов УфИХ РАН на приборе Shimadzu LC-20 PROMINENCE в шести повторностях двумя аналитиками (таблица 6).

$F_{эксп} = s_1^2 / s_2^2 =$ 0,000012668 / 0,000009868 ≈1,284, $F_{табл} = 10{,}967$. $F_{эксп} < F_{табл}$, следовательно, различие дисперсий статистически не значимо, т. е. воспроизводимость двух методов не отличается.

Согласно выполненной валидационной оценке, методика количественного определения ДМП является специфичной, линейной, воспроизводимой, правильной.

Выводы

Таким образом, разработаны условия количественного определения для таблеток 11-дезоксимизопростола по 0,2 мг. Разработанная методика валидирована и соответствует требованиям ГФ-13.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики [Электронный ресурс]. Второе издание, Женева: издательство ВОЗ, 2012. 132 с. — Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70914/19/9789244548431_rus.pdf (дата обращения:13.02.2017).

Bezopasnyi abort: rekomendacii dlya system zdravookhraneniya po voprosam politiki i praktiki [E`lektronnyi resurs]. Vtoroe izdanie, Zheneva: izdatelstvo VOZ, 2012. 132 s. — Rezim dostupa: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70914/1/9789241548434_eng.pdf?ua=1 (data obrashcheniya: 13.02.2017).

2. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 октября 2015 г. № 15-4/10/2-6120 «О направлении клинических рекомендаций (протокол лечения) «Медикаментозное прерывание беременности».

Pis`mo Ministerstva zdravoochraneniya Rossiyskoy Federacii ot 15 oktyabrya 2015 g. № 15-4/10/2-6120 «O napravlenii klinicheskikh rekomendaciy (protocol lecheniya) «Medikamentoznoe preryvanie beremennosti».

3. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Прилепская В.Н. и др. Медикаментозное прерывание беременности в I триместре. Ж. акуш. и жен. болезн. 2014. № 6. С. 66-86.

Sukhikh G.T., Serov V.N., Prilepskaya V.N. i dr. Medikamentoznoe preryvanie beremennosti v I trimestre. Zh. akush. i zen. bolezn. 2014. № 6. S. 66-86.

4. Иванова Н.А. и др. Средство, представляющее собой этиловый эфир (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E1, проявляющее утеротоническую активность // Патент № RU 2394814 от 22.05.2009.

Ivanova N.A. i dr. Sredstvo, predstavlyayushchee soboy e`tilovyi e`fir (±)-11,15-didesoksi-16-metil-16-gidroksiprostaglandina E1, proyavlyayushchee uterotonicheskuyu aktivnost` // Patent № RU 2394814 ot 22.05.2009.

5. Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Катаев В.А. и др. Изучение иммунотоксичности и аллергенных свойств 11-дезоксимизопростола. Фундаментальные исследования. 2014. № 10. С. 1938-1941.

Kataeva R.M., Agletdinov E.F., Kataev V.A. i dr. Izuchenie immunotoksichnosti i allergennykh svoystv 11-desoksimisoprostola. Fundamental`nye issledovaniya. 2014. № 10. S. 1938-1941.

6. Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Иванова Н.А. и др. Изучение репродуктивной токсичности перспективного нового лекарственного средства «11-дезоксимизопростол». Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1. С. 1284-1291.

Kataeva R.M., Agletdinov E.F., Ivanova N.A. i dr. Izuchenie reproduktivnoy toksichnosti perspektivnogo novogo lekarstvennogo sredstva «11-desoksimisoprostol». Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015. № 1. S. 1284-1291.

7. Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А., Басченко Н.Ж. и др. Влияние аналога мизопростола – 11-дезоксимизопростола на сократительную активность матки крыс и его абортивные свойства. Экспер. и клин. фармакология. 2010. Т. 73. № 3. С. 18-20.

Gabdrakhmanova S.F., Sapozhnikova T.A., Baschenko N.Zh. i dr. Vliyanie analoga misoprostola – 11-desoksimisoprostola na sokratitel`nuyu aktivnost` matki krys i ego abortivnye svoystva. E`ksper. i klin. farmakologiya. 2010. T. 73. № 3. S. 18-20.

8. Сапожникова Т.А. Некоторые биохимические механизмы фармакологической активности 2-дезметоксикарбонил-2-этоксикарбонил-11-дезоксимизопростола: автореф. дисс. ... к. б. н. / Т.А. Сапожникова. Уфа, 2004. 145 с.

Sapozhnikova T.A. Nekotorye biokhimicheskie mekhanizmy farmakologicheskoy aktivnosti 2-dezmetoksikarbonil-2-e`toksikarbonil-11-desoksimisoprostola: avtoref. diss. … k. b. n. / T.A. Sapozhnikova. Ufa, 2004. 145 s.

9. Иванова Н.А., Кузнецов О.М., Шайнурова А.М. и др. Простаноиды LXXIV. Противоязвенная активность мизопростола и его 11-дезоксианалога. Синтез мизопростола. Хим.-фарм. журн.1998. № 11. С. 12-14.

Ivanova N.A., Kuznecov O.M., Shaynurova A.M. i dr. Prostanoidy LXXIV. Protivoyazvennaya aktivnost` misoprostola i ego 11-desoksianaloga. Sintez misoprostola. Khim.-farm. zhurn. 1998. № 11. S. 12-14.

10. Сапожникова Т. А., Зарудий Ф. С., Карачурина Л. Т. и др. Фармакологические свойства 11-дезоксимизопростола. Экспер. и клин. фармакология. 2003. Т. 66. № 1. С. 34-36.

Sapozhnikova T.A., Zarudiy F.S., Karachurina L.T. i dr. Farmakologicheskie svoystva 11-desoksimisoprostola. E`ksper. i klin. farmakologiya. 2003. T. 66. № 1. S. 34-36.

11. Государственная Фармакопея Российской Федерации. Т. I. МЗСР РФ. 13-е изд. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2015. С. 1470.

Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federacii. T. I. MZSR RF. 13-e izd. M.: Nauchnyi centr e`kspertizy sredstv medicinskogo primeneniya, 2015. S. 1470.

12. Ялкаев А.Г., Кильдияров Ф.Х., Катаев В.А. и др. Экспериментальное исследование комбинаций вспомогательных веществ в технологии твердой дозированной лекарственной формы 11-дезоксимизопростола. Медицинский вестник Башкортостана. 2016. Т. 11. № 5 (65). С. 102-105.

Yalkaev A.G., Kildiyarov F.Kh., Kataev V.A. i dr. E`ksperimental`noe issledovanie kombinaciy vspomogatel`nykh veshchestv v tekhnologii tverdoy dosirovannoy lekarstvennoy formy 11-desoksimisoprostola. Medicinskiy vestnik Bashkortostana. 2016. T. 11. № 5 (65). S. 102-105.

13. Шатц В.Д., Сахартова О.В. Высокоэффективная жидкостная хроматография: Основы теории. Методология. Применение в лекарственной химии. Рига: Зинатне, 1988. 390 с.

Shatc V.D., Sakhartova O.V. Vysokoe`ffektivnaya zhidkostnaya khromatografiya: Osnovy teorii. Metodologiya. Primenenie v lekarstvennoy khimii. Riga: Zinnatne, 1988. 390 s.

УДК: 615.074:615.322:582.893.4
Код специальности ВАК: 14.04.02

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ ВОЛОДУШКИ КОЗЕЛЕЦЕЛИСТНОЙ

С.А. Петухова, В.М. Мирович,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»

Петухова Светлана Андреевна *– e-mail: lanapetukhova@gmail.com*

Дата поступления
13.03.2017

Разработана методика спектрофотометрического количественного определения суммы флавоноидов в траве володушки козелецелистной. Максимум поглощения спиртового извлечения из травы володушки козелецелистной при добавлении 3% раствора алюминия хлорида находится при 412 нм и совпадает со стандартным образцом рутина. Расчет процентного содержания суммы флавоноидов проводили в пересчете на рутин. При 9 независимых определениях ошибка методики не превышала ±2,70%. Опыты с добавками СО рутина показали правильность методики и отсутствие систематической ошибки. Содержание суммы флавоноидов в образцах сырья составляет от 3,88 до 5,52%.

Ключевые слова: володушка козелецелистная, флавоноиды, спектрофотометрия, количественное определение.

The technique of spectrophotometric quantitative determination of the sum of flavonoids in the grass of the Bupleurum scorzonerifolium is developed. The maximum absorption of alcohol extract from the grass of the Bupleurum scorzonerifolium with the addition of a 3% solution of aluminum chloride is at 412 nm and coincides with the standard routine sample. Calculation of the percentage content of flavonoids was carried out in terms of routine. With 9 independent determinations, the method error did not exceed ±2,70%. Experiments with additives of the standard routine showed the correctness of the technique and the absence of a systematic error. The content of the amount of flavonoids in the samples of raw materials is from 3,88 to 5,52%.

Key words: Bupleurum scorzonerifolium, flavonoids, spectrophotometry, quantification.

В медицинской практике используется трава володушки многожильчатой – Herba Bupleuri multinervis. Качество сырья определяется нормативным документом ВФС 42-580-76. Настой травы усиливает желчеотделение, очищенная сумма флавоноидов обладает Р-витаминной активностью (препарат «Буплерин»). Для стандартизации сырья предложена методика количественного определения суммы флавоноидов хроматоспектрофотометрическим методом. Содержание флавонолов в элюате вычисляют по калибровочному графику, построенному по рутину. Методика длительна в исполнении. Хроматографическое разделение флавоноидов проводится в течение 24 часов.

На территории Прибайкалья, в Бурятии, по каменистым склонам речных долин, на остепненных участках встречается володушка козелецелистная. Установлено, что водные извлечения из травы володушки козелецелистной повышают секрецию желудочного сока и секрецию поджелудочной железы, улучшают состав желчи [1].

Трава володушки козелецелистной содержит флавоноиды, полисахариды, сапонины, эфирное масло, фенолкарбоновые кислоты [2, 3, 4]. В составе суммы флавоноидов преобладают гиперозид, рутин, кверцетин, кемпферол [5].

Исходя из данных по химическому составу травы володушки козелецелистной, а также сведениям о фармакологической активности, предлагается проводить стандартизацию сырья володушки козелецелистной по содержанию суммы флавоноидов.

Цель работы: разработать методику количественного определения суммы флавоноидов в траве володушки козелецелистной.

Материал и методы

Объектом исследования служили образцы сырья, собранные в период цветения в южных районах Иркутской области в 2014–2016 гг.

Спектры записывали на регистрирующем спектрофотометре «СФ-2000» (Россия), измерение оптической плотности исследуемых растворов проводили на спектрофотометре «LEKI SS 1207» (Финляндия) и «СФ-46» в кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см. В качестве стандарта использовали СО рутина (ФС 42-2508-87).

Статистическую обработку экспериментальных данных (P=95%) проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» (ОФС. 1.1.0013.15) [6].

При изучении спектра спиртового извлечения (40% спирт этиловый) травы володушки козелецелистной установлено наличие двух максимумов при 266 и 360 нм. При добавлении 3% спиртового раствора алюминия хлорида наблюдается появление батохромного сдвига в длинноволновой области до 412 нм. Исследование дифференциальных спектров спиртового извлечения из травы володушки козелецелистной и СО рутина при добавлении 3% спиртового раствора алюминия хлорида показало их совпадение при 412 нм, что послужило основанием использовать в качестве стандартного образца рутин.

На выход флавоноидов из сырья оказывают влияние природа экстрагента, размер частиц сырья, соотношение сырья и экстрагента, время и кратность экстракции.

Для экстракции флавоноидов чаще всего используется спирт этиловый. Изучение влияния концентрации спирта этилового на выход флавоноидов из травы володушки козелецелистной проводили на образце сырья размером частиц 1 мм, с соотношением сырье–экстрагент 1:100, при нагревании на водяной бане в течение 60 минут. Наибольшее количество флавоноидов извлекается 40–70% спиртом этиловым (таблица 1). При увеличении концентрации спирта этилового более 70% выход флавоноидов снижается, т. к. большая часть суммы флавоноидов володушки козелецелистной представлена гликозидами, растворимость которых понижается в этиловом спирте высокой концетрациии, предлагается для экстракции флавоноидов использовать 40% этиловый спирт.

Размер частиц сырья 1 мм обеспечивает максимальный выход флавоноидов из травы володушки козелецелистной. Увеличение размера частиц от 2 до 5 мм значительно снижает выход флавоноидов (таблица 2).

На выход флавоноидов оказывает влияние время экстракции. Максимальное количество флавоноидов извлекается при экстракции продолжительностью 60 мин, дальнейшее увеличение времени до 120 мин не приводит к увеличению выхода флавоноидов (таблица 3).

Соотношение сырья и экстрагента изучали на образцах сырья с размером частиц в 1 мм, экстрагент 40% спирт этиловый. Максимальный выход флавоноидов наблюдается при соотношении сырье–экстрагент 1:100 (таблица 4). Было установлено, что использование данного соотношения является оптимальным и соответствует исчерпывающей экстракции. Исчерпывающую экстракцию проводили трехкратно (при соотношении сырье-экстрагент 1:30). Продолжительность первой экстракции была 60 мин, последующих – по 30 мин. Шрот после исчерпывающей экстракции не давал положительные реакции на флавоноиды (проба Синода, реакция с 3% спиртовым раствором алюминия хлорида).

Также определено необходимое количество комплексообразователя 3% спиртового раствора алюминия

ТАБЛИЦА 1.
Влияние концентрации спирта этилового на выход флавоноидов из травы володушки козелецелистной

Концентрация спирта этилового, %	Содержание суммы флавоноидов, %
30	4,32±0,12
40	4,42±0,11
50	4,41±0,13
60	4,41±0,10
70	4,42±0,09
80	4,31±0,11
90	3,88±0,09
96	2,56±0,06

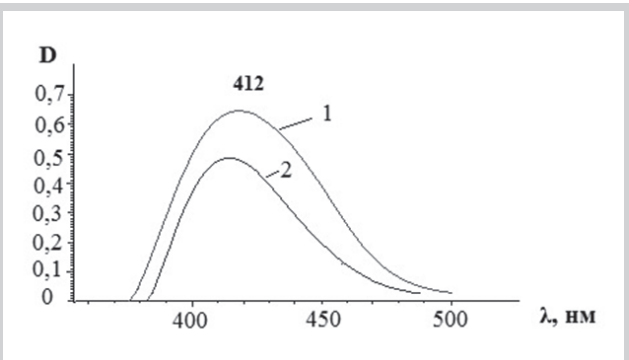


РИС.
Дифференциальные спектры в присутствии 3% спиртового раствора алюминия хлорида: 1 – спиртовое извлечение из травы володушки козелецелистной, 2 – спиртовой раствор СО рутина.

ТАБЛИЦА 2.
Влияние размера частиц сырья на выход флавоноидов из травы володушки козелецелистной

Размер частиц сырья, мм	Содержание суммы флавоноидов, %
0,5	4,10±0,11
1,0	4,42±0,12
2,0	4,14±0,10
3,0	3,50±0,08
5,0	2,86±0,06

ТАБЛИЦА 3.
Влияние времени экстракции на выход флавоноидов из травы володушки козелецелистной

Время экстракции, мин (соотношение сырья и экстрагента 1:100)	Содержание суммы флавоноидов, %
30	3,89±0,11
60	4,42±0,12
90	4,41±0,13
120	4,41±0,10

ТАБЛИЦА 4.
Влияние соотношения сырья и экстрагента на выход флавоноидов из травы володушки козелецелистной

Соотношение сырья и экстрагента, время экстракции 60 мин	Содержание суммы флавоноидов, %
1:25	3,56±0,10
1:30	4,10±0,12
1:50	4,35±0,11
1:100	4,42±0,12
Исчерпывающая экстракция 1:30 (трехкратно) 60 мин, 30 мин, 30 мин	4,40±0,10

ТАБЛИЦА 5.
Метрологическая характеристика методики количественного определения суммы флавоноидов в траве володушки козелецелистной

f	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	P,%	t(P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{E}$
8	4,41	0,16979	0,05660	95	2,31	0,13	±2,96

ТАБЛИЦА 6.
Количественное содержание суммы флавоноидов в траве володушки козелецелистной

Показатель	Номер серии				
	1	2	3	4	5
Суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %	4,41±0,13	5,30±0,14	5,42±0,19	3,54±0,12	2,89±0,10

хлорида – 1 мл, комплекс становится стабильным через 40 минут и сохраняется в течение 1,5 часов.

На основании полученных данных адаптирована методика количественного определения суммы флавоноидов для анализа травы володушки козелецелистной.

Методика количественного определения. Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Затем 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл 40% спирта этилового. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 60 мин с момента закипания содержимого колбы. После охлаждения содержимое колбы фильтруют через бумажный фильтр (раствор А), отбрасывая первые 15 мл фильтрата.

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1 мл раствора А, добавляют 1 мл 3% спиртового раствора алюминия хлорида и доводят раствор до метки 96% спиртом. Измерение оптической плотности проводят через 40 мин на спектрофотометре при длине волны 412 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют раствор, состоящий из 1 мл раствора А, 1 капли 10% раствора уксусной кислоты и доведенный до 25 мл 96% спиртом этиловым.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора СО рутина, приготовленного аналогично испытуемому раствору.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot 1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot (100 - W)} = \frac{D \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot (100 - W)},$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 – оптическая плотность раствора СО рутина; m – масса сырья, г; m_0 – масса СО рутина, г; W – потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

Примечание. Приготовление раствора стандартного образца (СО) рутина: 0,05 г (точная навеска) СО рутина, высушенного до постоянной массы при температуре 130...135°С, растворяют в 85 мл 95% спирта этилового в мерной колбе вместимостью 100 мл при нагревании на водяной бане, охлаждают и доводят объем раствора тем же спиртом до метки.

Приготовление 3% спиртового раствора алюминия хлорида: 3 г алюминия хлорида (ГОСТ 3759-75) растворяют в 50 мл 96% этилового спирта в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

На основании проведённых девяти независимых определений установлено, что ошибка методики составляет ±2,70% (таблица 2).

Разработанной методикой проведено количественное определение суммы флавоноидов в пяти сериях полупромышленных партий сырья володушки козелецелистной. Рекомендуемая норма содержания суммы флавоноидов в траве володушки козелецелистной не менее 2,5%.

В опытах с добавками СО рутина относительная ошибка находилась в пределах ошибки среднего результата, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки и правильности методики.

Таким образом, разработана методика спектрофотометрического количественного определения суммы флавоноидов в траве володушки козелецелистной и установлена норма содержания суммы флавоноидов не менее 2,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вогралик В.Е., Кристер Э.Э., Виленчик С.В. Володушка как новое желчегонное растение. Новые лекарственные растения Сибири, их лечебные препараты и применение. 1946. Вып.2. С.102-104.

Vogralik V.E., Krister Je.Je., Vilenchik S.V. Volodushka kak novoe zhelchegonnoe rastenie. Novye lekarstvennye rastenija Sibiri, ih lechebnye preparaty i primenenie. 1946. Vyp.2. S.102-104.

2. Бирюкова Н.М., Островская А.М., Соколов В.Г., Кухарева Л.В., Игнатенко В.А., Гиль Т.В. Исследование содержания и состава флавоноидов и фенолкарбоновых кислот растений рода Bupleurum L., культивированных в Беларуси. Вестник фармации. 2011. № 4 (54). С. 23-30.

Birjukova N.M., Ostrovskaja A.M., Sokolov V.G., Kuhareva L.V., Ignatenko V.A., Gil' T.V Issledovanie soderzhanija i sostava flavonoidov i fenolkarbonovyh kislot rastenij roda Bupleurum L., kul'tivirovannyh v Belarusi. Vestnik farmacii. 2011 № 4 (54). P. 23-30.

3. Ashour M.L., Wink M. Genus Bupleurum: a review of its phytochemistry, pharmacology and modes of action. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2010. № 63 (3). P. 305-321.

4. Altantsetseg Sh., Shatar S., Javzmaa N.. Comparative study of essential oil constituents of Bupleurum species from Mongolia. Mongolian Journal of Chemistry. 2012. № 13 (39). P 28-30.

5. Петухова С.А., Мирович В.М. Состав биологически активных веществ володушки козелецелистной (Bupleurum scorzonerifolium Willd.) травы, произрастающей в Восточной Сибири. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. 2016. Вып. 71. С. 57-59.

Petuhova S.A., Mirovich V.M. Sostav biologicheski aktivnyh veshhestv volodushki kozelecelistnoj (Bupleurum scorzonerifolium Willd.) travy, proizrastajushhej v Vostochnoj Sibiri. Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoj produkcii: sbornik nauchnyh trudov. 2016. Vyp. 71. S. 57-59.

6. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 3 тт. / под ред. Г.В. Авраменко, О.Г. Потанина, Е.В. Буданова. XIII изд. М. 2015. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://femb.ru/feml (дата обращения: 16.01.2017).

Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii: v 3 tt. / pod red. G.V. Avramenko, O.G. Potanina, E.V. Budanova. XIII izd. M. 2015. – [Jelektronnyj resurs] – Rezhim dostupa: http://femb.ru/feml.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННЫМ ТЕМАМ

УДК: 616.24-002-005+616.12-008.46:616-008.9

Код специальности ВАК: 14.01.04

ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

А.И. Халецкая, А.Н. Кузнецов, Е.В. Щербинина, И.В. Фомин,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Халецкая Анастасия Игоревна *– e-mail: a.khaletskaya@mail.ru*

Дата поступления
15.06.2017

Цель исследования: изучить особенности коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) с целью улучшения качества жизни пациентов. Материалы и методы. В исследование включен 101 человек в возрасте от 43 до 86 лет, рандомизированные в три группы сравнения: 1-я – больные с ХОБЛ ABCD класса (GOLD 2017) – 42 человека; 2-я – больные с ХСН I–IV функционального класса (ФК) – 36 человек; 3-я – больные с ХОБЛ ABCD класса и ХСН I–IV ФК – 23 человека. Пациентам проводилось стандартное обследование, а также оценка качества жизни с использованием опросников CAT и CCQ. Результаты. В группе больных с ХОБЛ и ХСН фактор риска «курение» регистрировался достоверно чаще (p=0,0014; F=7,07) по сравнению с другими группами сравнения. У больных с ХСН способность к выполнению физических нагрузок была снижена, а у больных с ХОБЛ и ХСН – значительное ограничение в физических нагрузках (p=0,0064; F=5,31). ФЖЕЛ преимущественно снижена в группе ХСН (p=0,0173, F=4,23), ОФВ1 и индекс Тиффно снижены у пациентов с ХОБЛ и пациентов с ХОБЛ и ХСН (p=0,0006; F=7,95). У всех трех групп пациентов отмечалось сильное влияние заболевания на жизнь пациентов, с достоверным снижением качества жизни в группе больных с коморбидной патологией (p=0,0082; F=5,04). Заключение. Коморбидное течение ХОЛБ и ХСН отличается тяжестью поражения как легочной, так и сердечно-сосудистой системы, по сравнению с пациентами с изолированным течением ХОБЛ или ХСН, что отражается на показателях качества жизни.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, коморбидное течение, качество жизни.

Objective. To study the features of the comorbid course of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF), with the subsequent goal of improving the quality of life of patients. Materials and methods. Included 101 people aged 43 to 86 years, randomized into 3 comparison groups: 1 – patients with COPD class ABCD (GOLD 2017) – 42 people; 2 – patients with CHF I–IV functional class (FC) – 36 people; 3 – patients with COPD class ABCD and CHF I–IV FC – 23 people. Patients underwent standard examination, as well as the quality of life assessment using CAT and CCQ questionnaires. Results. In the group of patients with COPD and CHF, the risk of smoking was registered significantly more often (p=0,0014, F=7,07). In patients with CHF, the ability to perform physical exertion was reduced, and in patients with COPD and CHF – a significant limitation in physical activity (p=0,0064; F=5,31). FVC was predominantly reduced in the CHF group (p=0,0173, F=4,23), FEV1 and index Tiffno were reduced in patients with COPD and in patients with COPD and CHF (p=0,0006; F=7,95). All three groups of patients had a strong effect of the disease on the daily life with a significant decrease in the quality of life in the group of patients with comorbid pathology (p=0,0082; F=5,04). Conclusion. The comorbid course of COPD and CHF is characterized by the severity of damage to both pulmonary and cardiovascular systems, compared to patients with an isolated course of COPD or CHF, which affects the quality of life indicators.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic heart failure (CHF), comorbid course, quality of life.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов [1]. Заболеваемость и распространённость ХОБЛ различна во всем мире. Согласно данным ВОЗ, в 2015 году ХОБЛ во всем мире унес жизни около 3,2 миллионов человек, в то время как на долю рака легких пришлось всего 1,7 миллионов жизней. По современным прогнозам распространенность ХОБЛ и экономический ущерб от данного заболевания в ближайшее время будет только увеличиваться, это обусловливается более длительным воздействие факторов риска ХОБЛ на человеческий организм (табакокурение, загрязнение окружающей среды, дым от сжигания биотоплива и различных видов деревесины) и увеличением продолжительности жизни населения [2]. К сожалению, несмотря на развитие медицины, только 6% населения ставится диагноз ХОБЛ [3], что чаще всего обусловлено недооценкой состояния больного и его жалоб.

Для хронической сердечной недостаточности (ХСН) характерны комплексы симптомов, такие как одышка, утомляемость, отеки и признаки (повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких, периферические отеки), вызванные нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки [4]. Около 1–2% взрослого населения в разных странах страдает ХСН, с наибольшим риском развития у пациентов в возрасте старше 70 лет [5–8]. У людей старше 65 лет с симптом одышки при физической нагрузке один из шести будет иметь ранее незарегистрированную ХСН [9–10]. Риск развитие данного заболевания с 55 лет составляет примерно 33% для мужчин и 28% для женщин [7].

У современного пациента наблюдается коморбидность различных заболеваний, которые ухудшают качество и прогноз жизни пациента, а также затрудняют диагностику и лечение, так как имеют схожий патогенез. Сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ обнаруживается не менее чем у 50% пациентов [11–13]. Сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ обнаруживается не менее чем у 50% пациентов [14–17]. Основными симптомами ХОБЛ являются хронические и прогрессирующие одышка, кашель, выраженность которых постоянно изменяется, но подобные симптомы характерны и для прогрессирования болезней сердца, что приводит к сложности постановки диагноза.

Высокая коморбидность ХОБЛ и заболеваний сердца затрудняет подбор адекватной терапии больных и становится актуальной проблемой, требующей глубокого изучения.

Цель исследования: изучить особенности коморбидного течения ХОБЛ и хронической сердечной недостаточности с целью улучшения качества жизни пациентов.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5» и ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38».

Исследование было одобрено этическим комитетом Нижегородской государственной медицинской академии. Информированное согласие получено от всех пациентов согласно Федеральному закону «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» от 22 июля 1993 г. № 5487-1.

В исследование был включен 101 человек в возрасте от 43 до 86 лет, которые были разделены на три группы сравнения: 1-я группа – больные с ХОБЛ ABCD класса (GOLD 2017); 2-я группа – больные с ХСН I–IV функционального класса; 3-я группа – больные с сочетанной патологией ХОБЛ ABCD класса и ХСН I–IV функционального класса. В 1-ю группу вошли 42 человека (27 женщин и 15 мужчин), средний возраст составил 70,6 [68,6; 72,6] года. Вторую группу составили 36 человек (19 женщин и 17 мужчин), средний возраст составил 75,1 [72,9; 77,3] года. В 3-ю группу были отнесены больные с сочетанной патологией – 23 человека (12 женщин и 11 мужчин), средний возраст составил 68,5 [65,7; 71,2] года.

Длительность заболевания ХОБЛ у пациентов 1-й и 3-й групп составила от 1 до 20 лет, в среднем – 7,5 года. Продолжительность сердечно-сосудистого заболевания у больных 2-й и 3-й групп составила от 1 года до 20 лет и в среднем заболевание продолжалось 8,0 лет.

Характеристика пациентов с ХОБЛ по классу представлена в табл. 1. Характеристика больных ХСН по Нью-Йоркской классификации функционального класса (NYHA, 1994) [18] представлена в таблице 2. По степени тяжести ХСН группы пациентов не различались между собой.

Из исследования были исключены пациенты с приобретенными или врожденными пороками сердца, сосудов и иммунодефицитом.

У всех больных проводился тщательный сбор анамнеза заболевания, стандартное физикальное обследование, оценка антропометрических показательней (рост, вес), расчёт индекса массы тела, индекса курящего человека, а также проводился тест 6-минутной ходьбы для определения функционального класса ХСН. Все респонденты опрашивались с использованием опросников CAT (The COPD Assessment Test) и CCQ (Clinical COPD Questionnaire) с целью оценки качества жизни пациентов. Из инструментальных методов обследования больным проводилось эхокардиография (ЭхоКГ) и функция внешнего дыхания (ФВД), по показаниям – рентгенография органов грудной клетки.

Обработку данных осуществляли с использованием статистической программы Statgraphics Centurion XVI v 16.1.17 (32 bt). Достоверным считались результаты с $p \leqslant 0,05$.

Результаты и их обсуждения

Среди факторов риска формирования как сердечно-сосудистых, так и бронхолегочных заболеваний имеют значение такие высоко значимые факторы, как ожирение и курение. Нами был проведен анализ влияния данных факторов риска на формирование заболеваний у пациентов сравниваемых групп.

Анализ антропометрических показателей сравниваемых групп выявил тенденцию к увеличению роста в 3-й группе сравнения: в 1-й группе средний рост пациента

составил 164,4 [162,3; 166,5] см, во 2-й группе – 166,25 [164,01; 168,5] см, в 3-й группе – 171,4 [168,7; 174,2] см (p=0,0206; F=4,04). По массе тела – индексу массы тела статически значимых различий между сравниваемыми группами не наблюдалось: в 1-й группе средняя масса тела составила 75,07 [70,08; 80,07] кг, во 2-й группе – 84,94 [79,62; 90,27] кг, в 3-й группе – 79,35 [72,60; 86,10] кг (p=0,1700; F=1,80); ИМТ в 1-й группе составил 28,14 [26,43; 29,84], ИМТ во 2-й группе – 30,81 [28,29; 32,65], в 3-й группе, соответственно, 27,19 [24,88; 29,49] (p=0,1708; F=1,80). Таким образом, пациенты сравниваемых групп оказались в категории лиц с повышенным индексом массы тела, на границе с ожирением 1-й степени, без статистически значимых различий, что косвенно отражает одинаковые условия их жизни, питания и гиподинамии.

Известно, что фактором риска, высоко ассоциированным с развитием как ХОБЛ, так и ХСН, является курение. В связи с этим всем пациентам, включенным в исследование, проводился расчет Индекса курящего человека (ИКЧ, пачка/лет):

ИКЧ=(число выкуриваемых сигарет в сутки х стаж курения (года))/20.

ИКЧ более 10 пачка/лет расценивается как фактор высокого риска развития ХОБЛ. В 1-й группе ИКЧ составил 2,7 [1,7; 3,7] пачка/лет, во 2-й группе – 0,6 [0,4; 1,7] пачка/лет, в 3-й группе – 5,2 [3,8; 6,5] пачка/лет (p=0,0014; F=7,07). В 1-й группе ХОБЛ на момент исследования курящие составили 0,42% (1 пациент), 21,42% обследованных являлись бывшими курильщиками со стажем курения более 10 лет, остальные 78,16% пациентов никогда не курили. В группе ХСН (2-я группа сравнения) курящие составили 2,77% (1 человек), бросили курить 2 человека (5,56%) и никогда не курили 91,67%. В 3-й группе курят в настоящее время 10 человек (43,48%), бросили курить 4,35% (1 человек), некурящие составили 52,17%. Таким образом, в 3-й группе больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН фактор риска курение как по частоте встречаемости, так и по силе воздействия регистрировался достоверно чаще, чем в других группах сравнения.

Показатели артериального давления, ЧСС не имели достоверных различий между группами. При оценке ЧД между группами статистически значимых различий также выявлено не было, однако в группе ХСН при анализе ЧД между больными ХСН с разными функциональными классами отмечались следующие различия: ЧД при ХСН I ФК составила 16,00 [14,50; 17,50], для ХСН II ФК – 17,42 [17,00; 17,90], для ХСН III ФК – 17,87 [17,30; 18,30], ХСН IV ФК – 18,85 [18,20; 19,20] (p=0,0142; F=3,85), т. е. с возрастанием тяжести ХСН увеличивается ЧД в связи с нарастанием симптомов легочной гипертензии и формированием обструктивно-рестриктивных нарушений в легких. Однако показатель ЧД не позволяет в полной мере определить степень дыхательных расстройств, в связи с этим необходимо проведение тестов, позволяющих оценить функциональное состояние легких.

Для оценки толерантности к физической нагрузке и определения ФК ХСН проводился тест 6-минутной ходьбы. В 1-й группе пациентов средняя дистанция, которую проходили пациенты, составила 328,05 м [298,6; 357,4], во 2-й группе дистанция составляла 249,05 м [216,9; 281,2], в 3-й группе – 225,6 м [185,4; 265,9]. Таким образом, у больных с ХСН по сравнению с пациентами с ХОБЛ способность к выполнению физических нагрузок снижена, а у больных с сочетанной патологией ХОБЛ и ХСН отмечается значительное ограничение в физических нагрузках по сравнению с группами сравнения (p=0,0064; F=5,31).

Больным проводилась оценка фракции выброса (ФВ) по данным ЭхоКГ сердца. У больных ХОБЛ 1-й группы ФВ в среднем составляла 61,2 [58,9; 63,5], у больных 2-й группы ФВ в среднем была 49,0 [46,58; 51,3], в 3-й группе ФВ составила 49,5 [46,5; 52,3] (p=0,000; F=16,30). Согласно полученным данным, у больных с ХСН и сочетанной патологией показатели ФВ достоверно ниже.

Оценка состояния легочной системы проводилась при помощи ФВД. При оценке жизненной емкости легких (ЖЕЛ, %) статистически значимых различий между группами выявлено не было. При оценке показателя форсированной жизненной ёмкости легких (ФЖЕЛ, %) обращало на себя внимание статистистически значимое снижение

ТАБЛИЦА 1.
Характеристика пациентов с ХОБЛ по GOLD (2017)

	1-я группа, n=43		3-я группа, n=23	
ХОБЛ	**абс.**	**%**	**абс.**	**%**
A	7	16,28	1	4,34
B	16	37,21	11	47,83
C	11	25,58	6	26,09
D	9	20,93	5	21,74
Всего	**43**	**100**	**23**	**100**

ТАБЛИЦА 2.
Характеристика больных ХСН по функциональному классу

	2-я группа, n=36		3-я группа, n=23	
Функциональный класс ХСН (NYHA)	**абс.**	**%**	**абс.**	**%**
I	1	16,28	1	4,34
II	16	37,21	7	30,44
III	10	25,58	7	30,44
IV	9	20,93	8	34,78
Всего	**36**	**100**	**23**	**100**

ТАБЛИЦА 3.
Оценка показателей ФВД у больных ХСН в зависимости от функционального класса

ХСН, ФК	ЖЕЛ (%) Me [25; 75]	ФЖЕЛ (%) Me [25; 75]	ОФВ1 (%) Me [25; 75]	ИТ (%) Me [25; 75]
I	73,9 [65,4; 82,5]	70,0 [60,6; 79,3]	68,1 [57,6; 78,6]	71,17 [64,3; 77,9]
II	78,24 [73,5; 80,9]	19,36 [75,2; 83,3]	71,48 [66,9; 75,9]	71,73 [68,7; 74,6]
III	71,62 [66,7; 76,6]	66,52 [61,1; 71,9]	57,40 [51,3; 63,5]	63,17 [59,2; 67,0]
IV	74,84 [68,7; 80,9]	70,55 [63,9; 77,1]	63,91 [56,5; 71,3]	67,22 [62,4; 72,0]
P	0,5	0,0519	0,0797	0,1026
F	0,69	2,67	2,32	2,12

***Примечание:** *p<0,05.*

данного показателя в 3-й группе сравнения: в 1-й группе ФЖЕЛ составила 71,9 [67,7; 76,2], во 2-й группе ФЖЕЛ – 80,89 [76,1; 85,6], в 3-й группе – 65,82 [59,9; 71,6] (p=0,0173, F=4,23). При оценке показателя объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1, %) выявлено, что в 1-й группе ОФВ1 составил 59,53 [54,8; 64,1], во 2-й группе – 77,82 [72,7; 82,9], в 3-й группе – 60,59 [54,2; 66,8] (p=0,0006; F=7,95). Согласно полученным данным, статистически достоверное снижение ОФВ1 наблюдается в группе ХОБЛ, а также в группе сочетанной патологии. При оценке индекса Тиффно (ИТ) были получены следующие результаты: в 1-й группе ИТ составил 63,98 [60,9; 66,9], во 2-й группе – 74,68 [71,2; 77,9], в 3-й группе – 69,03 [67,29; 71,3] (p=0,0048; F=5,65). Таким образом, ФЖЕЛ преимущественно снижена в группе ХСН, ОФВ1 и индекс Тиффно снижены у пациентов с ХОБЛ и пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ и ХСН, что отражает наличие обструктивных нарушений у данных групп пациентов.

Согласно полученным данным, наличие коморбидности ХОБЛ и ХСН приводит к значительным нарушениям в функционировании как легочной, так и сердечно-сосудистой системы, что ухудшает качество жизни пациентов. При оценке ФВД в группе ХСН выявлены тенденции к снижению функциональных показателей легких в зависимости от функционального класса ХСН (таблица 3).

Учитывая полученные данные, целесообразно больным с ХСН включать в стандарты обследования оценку ФВД с целью выявления симптомов бронхолегочных нарушений для их своевременной диагностики и адекватной коррекции, так как такой симптом, как одышка, у таких больных может быть не только сердечного, но и легочного генеза.

Всем больным вне зависимости от наличия или отсутствия ХОБЛ проводилась оценка качества жизни с использованием опросников CAT и CCQ.

Согласно данным теста CAT, в 1-й группе пациентов средний балл составил 23,40 [22,10; 24,70], во 2-й группе – 26,60 [25,10; 28,02], в 3-й группе – 28,10 [26,30; 30,00] (p=0,0082; F=5,04). У всех трех сравниваемых групп пациентов отмечалось сильное влияние заболевания на жизнь пациента с достоверным снижением качества жизни в группе больных с коморбидной патологией – сочетания ХОБЛ и ХСН. Таким образом, тест CAT показал свою чувствительность для определения влияния заболевания на повседневную жизнь и общее самочувствие не только для пациентов с ХОБЛ, но и для больных с ХСН, что позволяет более точно оценить эффективность терапии у пациентов с сочетанной патологией.

При использовании теста CCQ в 1-й группе сравнения средний балл составил 3,40 [3,20; 3,60], во 2-й группе – 3,20 [2,90; 3,40], в 3-й группе – 3,80 [3,5; 4,1] без статистически достоверных различий между группами (p=0,0753; F=2,65). Таким образом, тест CCQ оказался менее чувствительным в оценке качества жизни пациентов по сравнению с тестом CAT. Вероятно, данный тест не позволяет со всей точностью мониторировать самочувствие больного, что особенно важно при наличии коморбидности заболеваний.

Однако следует отметить, что при анализе результатов данных тестов в группе больных с ХСН выявлена их высокая чувствительность в оценке влияния заболевания на жизнь пациента. Так, тест CAT показал, что у больных с ХСН I ФК средний балл составил 13,50 [9,70; 17,20], для пациентов ХСН II ФК – 22,70 [21,60; 23,80], ХСН III ФК – 28,90 [27,60; 30,10], ХСН IV ФК – 32,90 [31,60; 34,10] (p=0,000; F=34,37). Тест CCQ, в свою очередь, показал следующее: ХСН I ФК средний балл составил 1,80 [1,20; 2,40], ХСН II ФК – 2,40 [2,20; 2,60], ХСН III ФК – 3,60 [3,40; 3,80], ХСН IV ФК – 4,82 [4,60; 5,00] (p=0,000; F=57,30).

Выводы

1. У больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН фактор риска курение как по частоте встречаемости, так и по силе воздействия регистрировался достоверно чаще, чем в других группах сравнения.

2. Коморбидное течение ХОЛБ и ХСН отличается тяжестью поражения как легочной, так и сердечно-сосудистой системы, по сравнению с пациентами с изолированным течением ХОБЛ или ХСН, что отражается на показателях качества жизни. У всех трех сравниваемых групп пациентов отмечалось сильное влияние заболевания на жизнь пациента с достоверным снижением качества жизни в группе больных с коморбидной патологией – сочетание ХОБЛ и ХСН.

3. Тест CAT показал свою чувствительность для определения влияния заболевания на повседневную жизнь и общее самочувствия больного не только для больных с ХОБЛ, но и для больных с ХСН, что позволяет использовать этот тест в оценке эффективности терапии у больного с коморбидными заболеваниями – ХОБЛ и ХСН.

4. Целесообразно больным с ХСН включать в стандарты обследования оценку ФВД с целью выявления симптомов бронхолегочных нарушений и их адекватной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. / Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2017).

2. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J. 2006. № 27. P. 397-412.

3. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A., Badamgarav E., Buist A.S., Mannino D.M. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2006. № 28. P. 523-532.

4. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, 2016.

5. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007. № 93. P. 1137-1146.

6. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C., Mahoney D.W., Bailey K.R., Rodeheffer R.J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA. 2003. № 289. P. 194-202.

7. Bleumink G.S., Knetsch A.M., Sturkenboom M.C.J.M., Straus S.M.J.M., Hofman A. et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J England. 2004. № 25. P. 1614-1619.

8. Ceia F., Fonseca C., Mota T., Morais H., Matias F., De Sousa A., Oliveira A.G. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail. 2002. № 4. P. 531-539.

9. van Riet E.E.S., Hoes A.W., Limburg A., Landman M.A.J., van der Hoeven H., Rutten F.H. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. Eur J Heart Fail. 2014. № 16. P. 772-777.

10. Filippatos G., Parissis J.T. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. Eur J Heart Fail. 2011. № 13. P. 467-471.

11. Фролова Э.Б., Янушев М.Ф. Изучение качества жизни больных ХОБЛ в сочетании с ХСН на основании использования опросника sf-36. Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 3. № 4. С. 21-25.

Frolova E.B., Yanushev M.F. Izuchenie kachestva zhizni bol'nyh HOBL v sochetanii s HSN na osnovanii ispol'zovaniya oprosnika sf-36. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2013. T. 3. № 4. S. 21-25.

12. Стаценко М.Е., Иванова Д.А., Спорова О.Е., Фабрицкая С.В. Особенности клиники, качества жизни и кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2012. № 4 (36). С. 22-27.

Stacenko M.E., Ivanova D.A., Sporova O.E., Fabrickaya S.V. Osobennosti kliniki, kachestva zhizni i kardiorenal'nyh vzaimootnoshenij u patsientov s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'yu i hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'yu legkih. Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2012. № 4 (36). S. 22-27.

13. Сосновских И.В., Синицын С.П. Сравнительный анализ качества жизни больных старше 75 лет с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. № 43. С. 66-69.

Sosnovskih I.V., Sinitcyn S.P. Sravnitel'nyj analiz kachestva zhizni bol'nyh starshe 75 let s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'yu ishemicheskogo geneza v sochetanii s hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'yu legkih. Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya. 2012. № 43. S. 66-69.

14. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. Thorax. 2004. № 59. P. 574-580.

15. Gan W.Q., Man S.F., Sin D.D. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. Chest. 2005. № 127. P. 558-564.

16. Rubinsztajn R., Chazan R. Mortality and comorbidity in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients. Pneumonol Alergol Pol. 2011. № 79 (5). P. 343-346.

17. Huiart L., Ernst P., Ranouil X. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. Eur Respir J. 2005. № 25. P. 634-639.

18. Adapted from Dolgin M., Association N.Y.H., Fox A.C., Gorlin R., Levin R.I., New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins. 1994. March 1.

УДК: [616-056.3+615.2]-092

Код специальности ВАК: 14.03.09

ВЗГЛЯД НА ЛЕКАРСТВЕННУЮ АЛЛЕРГИЮ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ПАТОГЕНЕЗА РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ (ОБЗОР)

И.Р. Мавлянов, А.Х. Аширметов, З.И. Мавлянов
Ташкентский институт усовершенствования врачей, Республика Узбекистан, г. Ташкент

Мавлянов Искандар Рахимович *– e-mail: gavhar72@inbox.ru*

Дата поступления
01.02.2017

В современной медицине огромный интерес вызывает анализ природы аллергических заболеваний с позиций целостного организма. Сформировалось выражение «болезни цивилизации», которое обозначает количественный рост таких заболеваний, как сердечно-сосудистые патологии, рак, различные аллергии и т. д. Все эти факты свидетельствуют о том, что системы защиты человеческого организма от патогенов развиваются, отвечая на изменения условий существования формированием новых элементов компенсаторной защиты. Эти факты подтверждаются широким развитием аллергических реакций, которые приняли массовые масштабы. Например, в возникновении лекарственной аллергии большое значение имеют необоснованное применение одновременно нескольких препаратов (полипрагмазия) в лечении нетяжелых заболеваний и бесконтрольный прием лекарств (самолечение). Значительный рост аллергических заболеваний во всех странах мира, тяжелые их последствия определяют необходимость знания врачом любой специальности основных теоретических и практических аспектов аллергии, умения оказать неотложную помощь при аллергических состояниях. В настоящей статье приводится суммарный подход к оценке патогенеза аллергического заболевания, который дает возможность понять ряд ситуаций, которые можно наблюдать в области практической аллергологии. Любое аллергическое состояние нужно рассматривать через призму реакции всего организма, уровень которой является отражением его реактивности.

Ключевые слова: лекарственная аллергия, иммунная система, генетический полиморфизм.

In modern medicine huge interest causes the analysis of the nature of allergic diseases from positions of a complete organism. Expression of «a civilization illness» which designates proliferation of such diseases as cardiovascular pathologies, a cancer, various allergies, etc. was created. All these facts testify that systems of protection of a human body against pathogens develop, answering change of living conditions with formation of new elements of compensatory protection. These facts are confirmed by broad development of allergic reactions which increased in mass scales. For example, in developing of a medicinal allergy unreasonable application at the same time of several preparations (polipragmaziya) in treatment of not serious illness and uncontrolled drug intake (self-treatment) is of great importance. Significant growth in allergic diseases worldwide, their serious consequences determine need of knowledge by the doctor of any specialty of the main theoretical and practical aspects of an allergy, ability to give emergency aid at allergic states. Are given total approach to an assessment of pathogenesis of an allergic disease which gives the chance to understand a number of situations which can be observed in the field of practical allergology in the present article. Any allergic state needs to be considered through a prism of reaction of all organism which level is reflection of its reactivity.

Key words: medicinal allergy, immune system, genetic polymorphism.

Некоторые болезни связаны с высоким риском лекарственной аллергии, и этот риск может сильно варьировать в зависимости от вида заболевания. Например, у каждого третьего больного с клинической картиной кистозного фиброза наблюдаются неблагоприятные реакции на антибиотики [1], а риск побочных реакции на сульфометоксазол в 10 раз выше у пациентов с ВИЧ, чем в общей популяции, причем он более вероятно проявляется в стадии неконтролируемой репликации вируса ВИЧ [2]. Риск развития тяжелых кожных синдромов Стивенса–Джонса (SJS) и токсического эпидермального некролиза (TEN) как вариант побочных реакции на лекарственные вещества оказался более высоким у лиц с ВИЧ, раком, посттрансплантационной болезнью или системной красной волчанкой, по сравнению с общей популяцией [3]. Интересно отметить, что все эти заболевания в той или иной степени сопровождаются изменениями в иммунной системе. Но в то же время, пока еще остается неясным, в какой степени этот увеличенный риск зависит от факторов, связанных с заболеваниями, или от более высокой экспозиции лекарств. Как известно, в основе развития аллергии, в том числе на лекарственные средства (ЛС), лежат иммунологические механизмы [4]. Поэтому от исходного состояния иммунной системы организма во многом зависит вероятность возникновения и развития аллергии. Если в основе аллергических реакций лежат иммунологические механизмы, то в условиях иммунодефицита будет ли развиваться иммуновоспалительный ответ и в какой степени? Известно, что по мере прогрессирования болезни у ВИЧ-инфицированных больных увеличивается иммуноглобулин Е и снижается число CD4+ Т-клеток. При этом нарушается соотношение интерферон-гамма-продуцирующих (Th1 type) клонов CD4+ Т-клеток и IL-4- продуцирующих (Th2 type) клонов CD4+ Т-клеток. Действительно, иммунохимические и иммунофлюоресцентные исследования образцов биопсии кожи ВИЧ-инфицированных больных с кожными реакциями показали инфильтрацию активированными CD8 лимфоцитами и эпидермальной продукцией цитокинов [5]. Число кожных аллергических реакций при ВИЧ увеличивается по сравнению с остальной популяцией до резкого ухудшения состояния иммунной системы и снижения числа CD4+ Т-клеток. Так, у ВИЧ-инфицированных больных наблюдается риск развития аллергии как в виде кожной сыпи и температуры, так и тяжелых кожных синдромов Стивенса–Джонса (SJS) и токсического эпидермального некролиза (TEN) в 6–10% случаев [6]. При этом риск развития значительно выше у тех больных, у кого количество CD4+ клеток выше уровня 400 кл/мм^3 и 250 кл/мм^3 соответственно для мужчин и женщин. Например, количество CD4+ Т-клеток оказалось рисковым фактором для гиперчувствительности на невирапин, поскольку у таких больных средняя величина этого показателя была выше (294 против 174 кл/мм^3). Такая цикличность и различия в гиперчувствительности на лекарства иммунологической природы могут быть по различным причинам. Согласно существующей гипотезе, в механизмах развития аллергии на лекарственные препараты имеют место гаптен-зависимые и независимые пути презентации лекарств in vivo [7]. Согласно первому пути, лекарства становятся иммуногенными через метаболизм до реактивных метаболитов, которые могут связываться ковалентно или гаптенно с белками. Затем они представляются через молекулы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) к Т-клеткам. Другим гаптен-независимым путем считается, когда лекарство может себя прямо активировать к Т-клеткам через взаимодействие с MHC-пептидом или Т-клеточным рецептором. Затем стимулированные Т-клетки инфильтрируют в кожу. CD4 Т-клетки секретируют цитокины такие, как интерлейкин (IL-5), гранзим и эотаксин, которые вовлекают эозинофилы в рост и дифференциацию. Стимулированные Т-клетки могут также убивать аутологичные клетки-мишени через перфориновый путь, при этом CD8+ Т-клетки также могут быть вовлечены в аллергический процесс.

Исследования по антигенности антибиотиков продемонстрировали потенциальную релевантность обеих категорий по аллергии на лекарства: гаптен и p-i модели. Например, у пациентов с аллергической реакцией на пиперациллин это лекарство действует как гаптен, с формированием иммуногенного конъюгата пиперациллин – альбумин, который стимулирует реагирующие на лекарство Т-клетки [8]. При сульфометоксазоловой аллергии, как гаптен, так и p-i гипотезы потенциально важны. У пациентов с такой аллергией пролиферация лимфоцитов может быть индуцирована метаболитами нитрозосульфометоксазола, который ковалентно связывается с не-HLA белками (гаптен) и/или первичным лекарством либо метаболитами, связанными непосредственно и обратимо с HLA [9].

Выявлено также, что сульфометоксазол может взаимодействовать непосредственно со вторым дополнительно определенным регионом Vb20-1 TCR, посредством которого изменяется связывающая способность TCR к пептид-MHC комплексу [10]. При исследовании флуклоксациллин индуцированного повреждения печени одни выявили презентацию этого препарата через гаптеновый механизм с многочисленными HLA типами, другие – с наличием презентации через непротеосома-зависимый и лабильный способ, ограниченный HLA-B*57:01, результирующийся непосредственной активизацией CD81 Т-клеток и предполагающий включение p-i механизма, заканчивающийся повреждением печени [11]. Вместе с тем, другие обнаружили, что активизация CD81 Т-клеток была ограничена HLA-B*57:01 и тесно связана с HLA-B*58:01, и что активизация была зависима и коррелировала со связью флюклоксациллина с альбумином [12].

Иммуногенетические факторы были идентифицированы как показатели риска для развития реакций гиперчувствительности на представителей многих классов лекарств, например таких, как абакавир и невирапин [14], карбамазепин [15] и аллопуринол [16] и др. Так, в последнее время становится хорошо известным факт о гиперчувствительности к абакавиру, тесно связанный с аллелью HLA-B*5701 первого класса большого комплекса гистосовместимости [17] с вовлечением Т-клеток. В связи с тем, что абакавир без генотипирования (как препарат первой линии антиретровирусной терапии) считается в

настоящее время самым дешевым и наиболее экономически выгодным вариантом лечения ВИЧ, тестирование HLA-B*5701 становится известным и экономически выгодным фармакогенетическим маркером для выявления абакавир-вызванной гиперчувствительности. Проспективное HLA-B*5701 скринирование устранило иммунологически подтвержденную гиперчувствительность с отрицательной прогностической величиной 100% и значительно уменьшила показатель клинически подозрительной гиперчувствительности от 7,8 до 3,4% [18]. Позднее некоторые авторы демонстрировали сильную ассоциацию между абакавиром и гаплотипом, включающим HLA B*5701, HLA-DR7 и HLA-DQ3 генотипы [14].

Карбамазепин – индуцированный SJS/TEN – показал сильную ассоциацию с HLA-B*15:02 в некоторых азиатских странах: Китай, Таиланд, Малайзия и Индия [24,25], но не у европейцев [26] и японцев [27]. Для других видов серьезных кожных ADR, вызванных карбамазепином у китайцев [28] и для реакции на лекарство с эозинофилией и системным синдромом SJS/TEN у европейцев [29] и японцев [30], предрасполагающим фактором был HLA-A*31:01. Показано также, что у карбамазепин-гиперчувствительных пациентов выявляется активизация как HLA-A*31:01 рестриктированных, карбамазепин-специфических CD81 Т-клеток, так и HLA-DRB1*04:04 рестриктированных, карбамазепин-специфических CD41 Т-клеток, указывая, что кооперация между различными подмножествами Т-клеток в пределах расширенного генетического гаплотипа может играть существенную роль в клинических проявлениях [31]. Некоторые работы показали, что полиморфизм генов, регулирующих цитокинную продукцию, может влиять на иммунный ответ. Интерлейкин-10-противовоспалительный цитокин, секретируемый различными клетками иммунной системы, включая Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и моноциты. Необходимо отметить, что основной проблемой исследований ассоциации SNP фенотипов считается недостаток репродуцибельности [37].

Для проведения дальнейших исследований в области раскрытия механизмов возникновения и развития лекарственной аллергии, а также ее предотвращения, может быть крайне важным ряд следующих выявленных обстоятельств:

1) Различные органные системы затронуты ADR, причем наиболее значительными из них считаются кожа и печень, а также мышцы (статин-индуцированная аутоиммунная миопатия и HLA-DRB1*11:01)[39] и нейтрофилы (клозапин-индуцированный агранулоцитоз и HLA-DQB1) [40]. Определяется ли видом HLA аллели, какая именно органная система должна быть затронута, остается еще неясным, но, вероятно, она может играть роль совместно с другими факторами, как, например, с разнообразными генетическими вариантами, экспрессией органных рецепторов и клонотипов Т-клеток.

2) Ассоциации иногда проявляют значительные этнические вариации, отражающие основу распространения вовлеченных аллелей HLA. Наиболее впечатляющим примером этому можно считать ассоциацию HLA-B*15:02 с карбамазепин-индуцированным синдромом Stevens–Johnson (SJS) и токсическим эпидермальным некролизом (TEN) среди китайских, тайских и малайских больных [41], но не у европейцев [42].

3) Одинаковые аллели HLA могут быть связаны с неблагоприятными реакциями к терапевтически и структурно не относящимся компонентам, но эффектами в различных органах. Наилучший пример этому – ассоциация HLA-B*57:01 как с гиперчувствительностью на абакавир [43], так и с флюклоксациллин-индуцированной гепатотоксичностью [44].

4) Одинаковый тип повреждения органа может встречаться с той же аллелью HLA, даже с терапевтически и структурно не имеющими отношения компонентами. Например, HLA-DRB1*15:01 связан с повреждением печени как при назначении люмиракоксиба [45], так и коамоксиклава [46].

5) Хотя большинство ассоциаций соответствуют интервалу времени, необходимому для индуцирования иммунного ответа (и находят клиническое и гистологическое подтверждение), для некоторых форм поражения органов HLA-ассоциация оказалась удивительной и выяснилось, что общие правила иммуно-опосредованного повреждения, происходящего вскоре после начала приема лекарства, не обязательно являются корректными во всех случаях. Например, люмиракоксиб-индуцированное поражение печени обычно происходит после более чем 100 дней приема препарата, что не является обычным интервалом времени, связанным с печеночным повреждением, вызванным другими лекарствами (например, с коамоксиклавом).

6) Наконец, лекарства, наиболее близко связанные с кожными ADR (например, пенициллины и сульфонамиды), вряд ли имеют ассоциацию с аллелями HLA. Возможно, они формируют множественные эпитопы и, следовательно, взаимодействуют с многочисленными HLA аллелями, но это не может быть достаточным объяснением образованию самой сильной ассоциации между флюклоксациллин-индуцированной гепатотоксичностью и HLA-B*57:01.

Таким образом, принимая во внимание огромный генетический полиморфизм как в системах метаболизма лекарственных средств в организме, так и в системах, обусловливающих иммунную реакцию на образующиеся продукты конъюгации гаптен-белок, очевидным становится необходимость более подробного изучения роли этих систем в возникновении нежелательных реакций на лекарственную терапию, в частности, в развитии аллергических осложнений. Выяснение этих вопросов имеет не только теоретическое значение в плане понимания механизмов возникновения и развития лекарственной аллергии, как особой формы аллергии, но приобретает особый интерес и в практическом плане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pleasants R.A., Walker T.R., Samuelson W.M. Allergic reactions to parenteral betalactam antibiotics in patients with cystic fibrosis. Chest. 1994. № 106. P. 1124-1128.

2. Pavlos R., Phillips E.J. Individualization of antiretroviral therapy. Pharmgenomics Pers Med. 2012. № 5. P. 1-17.

3. Pichler W.J. Drug Hypersensitivity. Karger, Basel. 2007.

4. Adam J., Pichler W.J., Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation. Br J ClinPharmacol. 2010. № 71 (5). P. 701-707.

5.Asensi V., CollazosJ., Valle-Garay E. Can antiretroviral therapy be tailored to each human immunodeficiency virus-infected individual? Role of pharmacogenomics. World J Virol. 2015. № 12. № 4 (3). P. 169-177.

6.Wah Fung Tse, Weimin Yang, Wenlong HuangA narrative review of cost-effectiveness analysis of people living with HIV treated with HAART: from interventions to outcomes. Clinicoecon Outcomes Res. 2015. № 7. P. 431-439.

7. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Лекарственная аллергия. М. 2001. 312 с.

8. El-Ghaiesh S., Monshi M.M., Whitaker P. et al. Characterization of the antigen specificity of T-cell clones from piperacillin-hypersensitive patients with cystic fibrosis. J Pharmacol ExpTher. 2012. № 341. P. 597-610.

9.Castrejon J.L., Berry N., El-Ghaiesh S. et al. Stimulation of human T cells with sulfonamides and sulfonamide metabolites. J Allergy ClinImmunol. 2010. № 125. P. 411-418.

10. Watkins S., Pichler W.J. Sulfamethoxazole induces a switch mechanism in T cell receptors containing TCRVbeta20-1, altering pHLA recognition. PLoS One. 2013. № 8. 76211 p.

11. Wuillemin N., Adam J., Fontana S. et al. HLA haplotype determines hapten or p-i T cell reactivity to flucloxacillin. J Immunol. 2013. № 190. P. 4956-4964.

12. Monshi M.M., Faulkner L., Gibson A. et al. Human leukocyte antigen (HLA)-B*57:01-restricted activation of drug-specific T cells provides the immunological basis for flucloxacillin-induced liver injury. Hepatology. 2013. № 57. P. 727-739.

13. Picard D., Janela B., Descamps V. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. SciTransl Med. 2010. № 2. P. 46-62.

14. Mallal S., Nolan D., Witt C. et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet. 2002. № 359. P. 727-732.

15. McCormack M., Alfirevic A., Bourgeois S. et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. N Engl J Med. 2011. № 364. P. 1134-1143.

16. Hung S.I., Chung W.H., Liou L.B. et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. ProcNatlAcadSci U S A. 2005. № 102. P. 4134-4139.

17. Cargnin S., Jommi C., Canonico P.L. et al. Diagnostic accuracy of HLA-B*57: 01 screening for the prediction of abacavir hypersensitivity and clinical utility of the test: a meta-analytic review. Pharmacogenomics. 2014. № 15. P. 963-976.

18. Pirmohamed M., Back D.J. The pharmacogenomics of HIV therapy. Pharmacogenomics J. 2001. № 1. P. 243-253.

19. Vitezica Z.G., Milpied B., Lonjou C. et al. HLA-DRB1*01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz. AIDS. 2008. № 22. P. 540-541.

20. Yuan J., Guo S., Hall D. et al. Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African,Asian, and European descent. AIDS. 2011. № 25. P. 1271-1280.

21. Chantarangsu S., Mushiroda T., Mahasirimongkol S. et al. HLA-B*3505 alleleis a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions inHIV-infected Thai patients. Pharmacogenet Genomics. 2009. № 19. P. 139-146.

22. Haas D.W., Bartlett J.A., Andersen J.W. et al. Pharmacogenetics of nevirapine-associated hepatotoxicity: an Adult AIDS Clinical Trials Group collaboration. Clin Infect Dis. 2006. № 43. P. 783-786.

23. Martin A.M., Nolan D., James I. et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. AIDS. 2005. № 19. P. 97-99.

24. Tassaneeyakul W., Tiamkao S., Jantararoungtong T. et al. Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. Epilepsia. 2010. № 51. P. 926-930.

25. Ding W.Y., Lee C.K., Choon S.E. Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. Int J Dermatol. 2010. № 49. P. 834-841.

26. Lonjou C., Borot N., Sekula P. et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet Genomics. 2008. № 18. P. 99-107.

27. Ikeda H., Takahashi Y., Yamazaki E. et al. HLA class I markers in Japanese patients with carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions. Epilepsia. 2010. № 51. P. 297-300.

28. Genin E., Chen D.P., Hung S.I., Sekula P., Schumacher M., Chang P.Y. etal. HLAA* 31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. Pharmacogenomics J. 2014. № 14. P. 281-288.

29. McCormack M., Alfirevic A., Bourgeois S. et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactionsin Europeans. N Engl J Med. 2011. № 364. P. 1134-1143.

30. Ozeki T., Mushiroda T., Yowang A. et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. Hum Mol Genet. 2011. № 20. P. 1034-1041.

31. Lichtenfels M., Farrell J., Ogese M.O. et al. HLA restriction of carbamazepine-specific T-Cell clones from an HLA-A*31:01-positive hypersensitive patient. Chem Res Toxicol. 2014. № 27. P. 175-177.

32. Rodriguesa R. de Oliveira, Germano P. de Carvalhoa, Gomes E.A. de Arrudacet al. Interleukin-10 gene polymorphism (1082G/A) and allergy to efavirenz in patients infected with human immunodeficiency virus. Braz J infect dis. 2014. № 1 8(4). P. 445-448.

33. Jinno H., Tanaka-Kagawa T., Ohno A. et al. Functional characterization of cytochrome P450 2B6 allelic variants. Drug MetabDispos. 2003. № 31. P. 398-403.

34. Yuan J., Guo S., Hall D. et al. Toxicogenomics of nevirapine-associatedcutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. AIDS. 2011. № 25. P. 1271-1280.

35. Sinxadi P.Z., Leger P.D., McIlleron H.M. et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure in HIV-infected adults and children in South Africa. Br J ClinPharmacol. 2015. № 80. P. 146-156.

36. Chung W.H., Chang W.C., Lee Y.S. et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. JAMA. 2014. № 312. P. 525-534.

37. Thornhill J., Fidler S., Frater J. Advancing the HIV cure agenda: the next 5 years. Current Opinion in Infectious Diseases. 2015. № 28 (1). P. 1-9.

38. Di Santo R. Inhibiting the HIV integration process: past, present, and the future. J Med Chem. 2014. № 57. P. 539-566.

39. Mammen A.L., Gaudet D., Brisson D. et al. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012. № 64. P. 1233-1237.

40. Goldstein J.I., Jarskog L.F., Hilliard C. et al. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles. Nat Commun. 2014. № 5. 4757 p.

41. Yip V.L., Marson A.G., Jorgensen A.L., Pirmohamed M., Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. ClinPharmacolTher. 2012. № 92. P. 565-757.

42. Lonjou C., Thomas L., Borot N. et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome.: ethnicity matters. Pharmacogenomics J. 2006. № 6. P. 265-268.

43. Mallal S., Phillips E., Carosi G. et al. HLAB*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med. 2008. № 358. P. 568-579.

44. Daly A.K., Donaldson P.T., Bhatnagar P. et al. HLAB*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. Nat Genet. 2009. № 41. P. 816-819.

45. Singer J.B., Lewitzky S., Leroy E. et al. A genome wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. Nat Genet. 2010. № 42. P. 711-714.

46. Lucena M.I., Molokhia M., Shen Y. et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. Gastroenterology. 2011. № 141. P. 338-347.

УДК: (613.495-06:616.5-053)-035-032:611.77

Код специальности ВАК: 14.02.03

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ УРОВНЯ, СТРУКТУРЫ, ДИНАМИКИ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СТРУКТУРЫ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЯМИ И ВОЗРАСТНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ КОЖИ

О.Н. Красильникова,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Красильникова Ольга Николаевна *– e-mail: olya88@inbox.ru*

Дата поступления
09.06.2017

Работа косметологических салонов и клиник – это не только пациенты и процедуры, но и статистическая отчетность. От ее качества и достоверности зависят глобальные решения руководства по развитию того или иного направления деятельности. В настоящее время имеет место стихийный рост индустрии красоты, развитие эстетической и антивозрастной медицины. Наряду с этим сохраняется распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки. Это является серьезным основанием для изучения особенностей функционирования косметологических учреждений и качества оказанной ими медицинской помощи. В статье рассмотрены статистические подходы к оценке уровня, структуры, динамики косметологической заболеваемости и структуры косметологических процедур у пациентов с болезнями и возрастными изменениями кожи.

Ключевые слова: косметология, поликлиника, медицинская статистика, возрастные изменения.

The work of cosmetological cabinets and clinics includes not only patients and procedures, but also statistical reports. Global management solutions depend on the quality and reliability of it with regard to the development of this or that activity trend. At present spontaneous growth of beauty industry occurs, as well as the development of aesthetics and anti-age medicine. At the same time, wide spread of the diseases of skin and subcutaneous tissue still occurs. This is a serious ground for the functioning of cosmetological institutions and the quality of their medical services. The article touches upon statistical approach to evaluation of the level, structure, dynamics of cosmetological diseases and the structure of cosmetological procedures in the case of patients having diseases and age-related skin changes.

Key words: cosmetology, polyclinic, medical statistics, age-related changes.

В Российской Федерации насчитывается около 8,5 млн больных дерматологическими заболеваниями. Общая заболеваемость кожи и подкожной клетчатки с 2000 по 2010 год увеличилась с 5513,2 до 6152,3 на 100 тыс. населения, или на 11,6%. Ежегодно от заболеваний кожи и подкожной клетчатки умирает около 1,8 тыс. человек, смертность составляет 1,3 на 100 тысяч населения. Ежегодно регистрируется около 6,5 млн новых случаев заболеваний кожи и подкожной клетчатки, уровень первичной заболеваемости с 2000 по 2010 год увеличился с 4402,3 до 4817,1, или на 9,4% [1].

В РФ распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки в 2012 г. была на уровне 6221,3, а заболеваемость – 4813,1 на 100 тыс. населения [2]. Обращаемость к врачу с болезнями кожи занимает четвертое место в структуре первичной заболеваемости взрослого населения [3]. Обеспеченность населения врачами-дерматовенерологами снизилась с 2004 по 2013 г. на 14%, составив в 2013 г. 0,6 на 10 тыс. населения [4].

Высокая заболеваемость дерматозами, рост профессиональных заболеваний кожи связаны с использованием химических веществ в быту и производстве, ухудшением экологической обстановки, бесконтрольным применением лекарственных средств, психосоматическим состоянием, стрессовыми ситуациями в семье и обществе, несоблюдением здорового образа жизни, низкой медицинской активностью и вредными привычками. В связи с увеличением продолжительности жизни возникла потребность борьбы с проявлениями старения. Мировые передовые научные знания и технологические достижения медицинской науки определили новое направление – эстетическая и антивозрастная медицина [5].

Целью настоящего исследования послужило изучение показателей деятельности медицинских учреждений по профилю «дерматовенерология» и «косметология», формирование единых информационных показателей для учреждений всех форм собственности индустрии красоты.

Материал и методы

На основании статистического медицинского информационно-аналитического центра г. Н. Новгород за период 2013–2015 годы проведен анализ основных показателей

здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Нижегородской области [6, 7, 8]. Изучена деятельность медицинских учреждений по профилю «дерматовенерология» и «косметология», распространенность заболеваний кожи и подкожной клетчатки. Научно обоснованы и предложены статистические индикаторы оценки работы косметологических организаций.

Результаты и их обсуждение

Анализ показателей деятельности медицинских организаций позволяет оценить эффективность выполнения объемов медицинской помощи. Болезни кожи и подкожной клетчатки остаются широко распространенными среди населения РФ и Нижегородской области.

На 1 января 2015 г. в Нижегородской области проживали 3 270 203 чел.; в областном центре Нижний Новгород – 1 276 560 человек (городское население – 2 596 043, сельское – 674 160). Согласно переписи населения в 2010 г. проживало 3 310 597 человек.

Показатель смертности на 100 тыс. населения составил в 2010 г. 1785,9; 2011 г. – 1640,0; 2012 г. – 1608,7; 2013 г. – 1586,7; 2014 г. – 1586,7. При увеличении средней продолжительности жизни происходит постарение населения (таблицы 1, 2).

Распространенность заболеваний по классу болезни кожи и подкожной клетчатки в Нижегородской области в 2013 г. составила 58,4, в 2014 г. – 51,5, в 2015 г. – 55,16 на 1000 взрослого населения (РФ 2014 г. – 51,0), первичная заболеваемость, соответственно, 47,0 – 42,4 – 44,2 (37,4). Показатели распространенности болезней и первичной заболеваемости населения старше трудоспособного возраста по классу болезни кожи и подкожной клетчатки составили: распространенность в 2012 г. – 65,4; 2013 г. – 63,1; 2014 г. – 56,1; 2015 г. – 60,7; первичная заболеваемость, соответственно, 50,8 – 51,8 – 46,9 – 45,3.

Обеспеченность населения квалифицированными кадрами – залог доступности качества оказания медицинской помощи. Показатель обеспеченности населения дерматовенерологами в Нижегородской области на 10 тыс. населения в 2012 г. составил 0,48; в 2013 г. – 0,47; в 2014 г. – 2,02; в 2015 г. – 1,93 (РФ 2014 г. – 0,60). Данные о количестве врачей-косметологов не указаны.

Обеспеченность дерматовенерологическими койками на 10 тыс. населения в 2012 г. составила 0,82; в 2013 г. – 0,81; в 2014 г. – 0,99; в 2015 г. – 0,93 (по РФ в 2014 г. – 0,81). Частота госпитализации на эти койки в больничные учреждения Нижегородской области на 1000 человек в 2012 г. составила 227,9; в 2013 г. – 230,4; в 2014 г. – 227,3; в 2015 г. – 211,9. В структуре госпитализации старше трудоспособного возраста на 1000 населения болезни кожи и подкожной клетчатки в 2013 г. составила 3,52; в 2014 г. – 3,62; в 2015 г. – 4,03 (в общей госпитализации составив 1,10%, 1,17% и 1,4%). Летальность при болезнях кожи и подкожной клетчатки в 2015 г. составила 0,2% (2012 г. – 0,1; 2013 г. – 0,2; 2014 г. – 0,3%).

Оперативные вмешательства составляют около 12% от всех операций (2012 г. – 23 170 (12,2%); 2013 г. – 23 311 (12,0%); 2014 г. – 23 501 (11,9%); 2015 г. – 22 723 (11,6%). Число случаев временной нетрудоспособности при болезнях кожи и подкожной клетчатки на 100 работающих в 2012 г. составило 0,88; в 2013 г. – 0,81; в 2014 г. – 0,78; в 2015 г. – 0,72 при средней продолжительности, соответственно, 12,96 – 13,05 – 13,39 – 13,40 дня.

Современная косметология шагнула резко вперед, от внешнего воздействия до серьезных медицинских процедур. Объективно провести анализ оказанной косметологической помощи, ее качество в настоящее время в Нижегородской области, да и в пределах Российской Федерации, не представляется возможным. Этому могут быть выделены пять основных причин:

Во-первых, косметология в России относительно новое направление в медицине:

- косметология введена в реестр медицинских специальностей приказом Министерства здравоохранения и социального развития от 23.04.2009 г. № 210н «О номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации» (зарегистрировано в Минюсте РФ 05.06.2009 г. № 14032);
- утвержден Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по специальности 31.08.38 «Косметология» (уровень подготовки кадров высшей квалификации) приказом Министерства образования и науки РФ 25 августа 2014 г. № 1080;
- приняты Порядки оказания медицинской помощи населению по профилю «Косметология» (приказ МЗ РФ от 18 апреля 2012 г. № 381н), «Дермато-венерология» (приказ МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. № 924н), «Пластическая хирургия» (приказ МЗ РФ от 30 октября 2012 г. № 555н).

Во-вторых, статистические формы отчета в учреждениях несовершенны, основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения не содержат данных по косметологической помощи, статистические сведения в литературных источниках порой носят общий характер, иногда противоречат друг другу, не соответствуют признанным положениям классификации общей косметологии. В ГБУЗ Нижегородской области «Медицинский информационно-аналитический центр» в методиках расчета статистических показателей общественного здоровья и здравоохранения деятельность косметологических центров не представлена [8, 9].

В-третьих, основная масса организаций, занимающихся оказанием косметологических услуг, находится в частной собственности (в 99% случаев [5]), и руководители не заинтересованы демонстрировать свою коммерческую деятельность, часто не дают информацию по заболеваемости, обращаемости пациентов с патологией и возрастными изменениями кожи, о проведенных услугах.

В-четвертых, в настоящее время нет единого научно-практического центра для дерматологов и косметологов, анализирующего распространенность заболеваний кожи и подкожной клетчатки, возрастные изменения кожи в условиях роста продолжительности жизни.

В-пятых, медицинская помощь по профилю «косметология» не относится к программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи, и это не позволяет анализировать соответствующую заболеваемость фондам ОМС и страховым медицинским организациям.

Необходимо также отметить следующие особенности оказания медицинской помощи в косметологическом учреждении:

1) поликлиника не имеет официально прикрепленной и обслуживаемой численности населения на территории расположения по профилю «косметология»;

2) основную группу среди первичных пациентов составляют жители областного центра, каждый третий посетитель областной поликлиники – из другого региона, не является жителем областного центра или района области;

3) на одного пациента приходится всего 1,2 посещения.

Таким образом, для дальнейшего развития дерматовенерологической и косметологической науки и практики в XXI веке необходимы не только база, кадры и пациенты, но и продуманная на десятилетия вперед организация медицинской помощи с учетом социально-экономической обстановки в стране и медицинской активности населения, исторического прошлого отрасли.

Сохраняющаяся распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки, возрастные изменения кожи в условиях роста продолжительности жизни, стихийный рост индустрии красоты, развитие эстетической и антивозрастной медицины являются серьезным основанием для изучения особенностей функционирования косметологических учреждений и качества оказанной ими медицинской помощи. Статистические формы учета показателей здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнями кожи и подкожной клетчатки, а также с возрастными изменениями кожи, несовершенны, не учитывают медицинскую помощь по профилю «косметология». Формирование единых информационных показателей для учреждений всех форм собственности индустрии красоты позволит получить информацию о пациентах с болезнями кожи и подкожной клетчатки, с возрастными изменениями, вести статистический учет, оценить качество медицинской помощи.

Предлагаем следующие понятия терминов «обращение», «посещение», «процедура» применительно к деятельности косметологической поликлиники:

- обращение – первое посещение пациентом врача по данному поводу (заболеванию или состоянию, связанному со здоровьем) в данном лечебном учреждении;

- посещение – любой контакт пациента с поликлиникой по поводу постановки диагноза, с лечебной целью, профилактически в течение года;

- процедура – любая процедура по конкретному заболеванию или состоянию пациента (консультации не учитываются).

На основании принятых понятий предлагаем для оценки деятельности косметологической поликлиники следующие показатели:

1. Показатель доли обращений по отдельному поводу (%) = число обращений по отдельному поводу х 100 / число всех обращений в данном году.

2. Показатель доли посещений по отдельному поводу (%) = число посещений по отдельному поводу х 100 / число всех посещений в данном году.

3. Показатель доли процедуры (услуги) по отдельному поводу (%) = число процедур по отдельному поводу х 100/ число всех процедур, выполненных среди первичных пациентов.

4. Показатель частоты обращений по отдельным поводам (на 1000 обратившихся) = число обращений по отдельному поводу х 1000 / число впервые обратившихся пациентов в поликлинику за год.

5. Показатель частоты посещений по отдельным поводам (на 1000 обратившихся) = число посещений по отдельному поводу х 1000 / число впервые обратившихся пациентов в поликлинику за год.

ТАБЛИЦА 1.
Средняя продолжительность жизни населения Нижегородской области (лет)

Год	Оба пола	Муж.	Жен.
2010	67,9	61,1	74,8
2011	68,4	61,6	75,3
2012	69,0	62,6	75,3
2013	69,4	63,1	75,8
2014	69,5	63,3	75,7

ТАБЛИЦА 2.
Население Нижегородской области старше трудоспособного возраста по годам

Процентный состав населения по годам (ко всему населению)					
Возраст	2010	2012	2013	2014	2015
60-64	5,9	6,3	6,5	6,7	6,8
65-69	3,0	3,0	3,4	4,0	4,8
70-74	5,0	4,9	4,2	3,5	2,9
75-79	3,3	3,3	3,5	3,7	3,9
80 и старше	3,5	3,6	3,7	3,7	3,7

ТАБЛИЦА 3.
Показатели работы поликлиники (абс.)

Показатель	Общее количество			Ботулинотерапия		
	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Число пациентов*	4087	3492	2917	18	35	82
Число обращений	4587	3680	2920	18	35	82
Число посещений	5453	4767	3528	28	39	104
Число процедур**	4861	4250	3165	31	54	170

***Примечание:** * – число пациентов равно числу пациентов, впервые обратившихся в поликлинику минимум один раз в данном календарном году; ** – в разделе получения услуг (процедур) консультации не учитываются, одна корректируемая ботулиническим токсином типа А зона учитывается нами как одна выполненная процедура.*

ТАБЛИЦА 4.
Показатели работы поликлиники (%, ‰)

Показатель	Общее количество			Ботулинотерапия		
	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Число пациентов	4087	3492	2917	18	35	82
Доля обращений (%)	100	100	100	0,4	0,9	2,8
Доля посещений (%)	100	100	100	0,5	0,8	2,9
Доля процедур (%)	100	100	100	0,6	1,3	5,4
Частота обращений на 1000 пациентов	1122,3	1053,8	1001,0	4,4	10,0	28,1
Частота посещений на 1000 пациентов	1334,2	1365,1	1209,5	6,9	11,2	35,7

6. Показатель структуры обращений в отношении заболеваний, диагноз которых был установлен впервые в жизни (%) = число обращений по поводу определенной нозологии с диагнозом, установленным впервые в жизни х 100 /число всех обращений с диагнозом, установленным впервые в жизни.

Пример.

В лечебное учреждение №Х, занимающееся оказанием косметологической помощи, за 2013–2015 гг. обратились 10 496 первичных пациентов. Необходимо определить возможности ботулинотерапии возрастных изменений кожи в данной поликлинике (таблицы 3, 4).

В указанном учреждении отмечается уменьшение количества пациентов по косметологическим проблемам в 2015 г., в сравнении с 2013 г., в 1,4 раза с 4087 до 2917 ($p<0,05$). В то же время в 2015 г. в сравнении с 2013 г. в 4,6 раза наблюдается рост обращаемости по вопросам ботулинокоррекции, с 4,4 до 28,1 на 1000 обращений ($p<0,001$). Наблюдается тенденция роста частоты получения процедур за счет инъекционной терапии с применением БТА, что, вероятно, связано как с повышением обращаемости на данную процедуру, так и с расширением количества зон введения ботулотоксина.

Заключение

Доля пациентов данного лечебного учреждения, впервые обратившихся за ботулинокоррекцией, довольно низка (2015 г. – 2,8%). В клиниках с акцентом на инъекции их обычно не более 20%, а в многопрофильных косметологических центрах, где представлен весь спектр методов, включая аппаратные и уходовые процедуры, с наличием детской и средневозрастной аудитории инъекции БТА составляют около 5% [10]. В условиях уменьшения обращаемости населения в данное лечебное учреждение по косметологическим вопросам необходимо дальнейшее увеличение потока пациентов для ботулинотерапии возрастных изменений кожи за счет проведения маркетинговых и рекламных мероприятий.

Таким образом, в условиях отсутствия статистических форм отчетности предлагаемые показатели могут быть полезны как руководителям органов здравоохранения для сравнительного анализа работы косметологических учреждений, так и непосредственному руководителю многопрофильной косметологической поликлиники для изучения и развития рынка косметологических услуг в условиях высокой конкуренции.

Выводы

1. Сохраняющаяся распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки, стихийный рост индустрии красоты, развитие эстетической и антивозрастной медицины являются серьезным основанием для изучения особенностей функционирования косметологических учреждений и качества оказанной ими медицинской помощи.

2. Статистические формы учета показателей здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнями кожи и подкожной клетчатки, а также с возрастными изменениями кожи несовершенны, не учитывают медицинскую помощь по профилю «косметология».

3. Формирование единых информационных показателей для учреждений всех форм собственности позволит получить информацию о пациентах с болезнями кожи и подкожной клетчатки, с возрастными изменениями, вести статистический учет, оценить качество медицинской помощи.

4. В условиях отсутствия статистических форм отчетности предлагаемые индикаторы могут быть полезны как руководителям органов здравоохранения для сравнительного анализа работы косметологических учреждений, так и непосредственному руководителю многопрофильной косметологической поликлиники для изучения и развития рынка косметологических услуг в условиях высокой конкуренции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Померанцев О.Н., Потекаев Н.Н. Заболеваемость населения болезнями кожи и подкожной клетчатки как медико-социальная проблема. Клиническая дерматология и венерология. 2013. № 6. С. 4-6.

Pomerancev O. N., Potekaev N.N. Zabolevaemost' naseleniya boleznyami kozhi i podkozhnoj kletchatki kak medico-social'naya problema. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2013. № 6. S. 4-6.

2. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., Бутарева М.М. Результаты анализа деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации за 2012 год. Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 5. С. 21-39.

Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melehina L.E., Bogdanova E.V., Butareva M.M. Rezul'taty analiza deyatel'nosti medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya v Rossijskoj Federacii za 2012 god. Vestnik dermatologii I venerologii. 2013. № 5. S. 21-39.

3. Потекаев Н.Н., Полев А.В. Предпосылки реорганизации и стратегия развития дерматовенерологической помощи в Москве. Клиническая дерматология и венерология. 2013. № 1. С. 4-8.

Potekaev N.N., Polev A.V. Predposylki reorganizacii i strategiya razvitiya dermatovenerologicheskoj pomoschi v Moskve. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2013. № 1. S. 4-8.

4. Кубанова А.А., Мелехина Л.Е., Кубанов А.А., Богданова Е.В. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации в 2013 году. Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 3. С. 16-36.

Kubanova A.A., Malehina L.E., Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Resursy i deyatel'nost' medicinskih organizacij dermatovenerologicheskogo profilya v Rossijskoj Federacii v 2013 godu. Vestnik dermatologii i venerologii. 2014. № 3. S. 16-36.

5. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Чуб С.Г. К вопросу о новом в специальности: организационные и практические аспекты. Организация и модернизация здравоохранения. 2010. № 5. С. 29-34.

Kubanova A.A., Lesnaya I.N., Chub S.G. K voprosu o novom v special'nosti: organizacionnye i prakticheskie aspekty. Organizaciya I modernizaciya zdravoohraneniya. 2010. № 5. S. 29-34.

6. Коновалов А.А., Варенова Л.Е. Основные показатели здоровья населения и деятельности государственных медицинских организаций Нижегородской области за 2013 год. Н. Новгород: б. и., 2014. 230 с.

Konovalov A.A., Varenova L.E. Osnovnye pokazateli zdorov'ya naseleniya i deyatel'nosti gosudarstvennyh medicinskih organizacij Nizhegorodskoj oblasti za 2013 god. N. Novgorod: в. i., 2014. 230 s.

7. Коновалов А.А., Варенова Л.Е. Основные показатели здоровья населения и деятельности государственных медицинских организаций Нижегородской области за 2014 год. Н. Новгород: б. и., 2015. 232 с.

Konovalov A.A., Varenova L.E. Osnovnye pokazateli zdorov'ya naseleniya i deyatel'nosti gosudarstvennyh medicinskih organizacij Nizhegorodskoj oblasti za 2014 god. N. Novgorod: в. i., 2015. 232 s.

8. Коновалов А.А., Варенова Л.Е. Основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Нижегородской области за 2015 год. Н. Новгород: б. и., 2016. 232 с.

Konovalov A.A., Varenova L.E. Osnovnye pokazateli zdorov'ya naseleniya i deyatel'nosti uchrezhdenij zdravoohraneniya Nizhegorodskoj oblasti za 2015 god. N. Novgorod: в. i., 2016. 232 s.

9. Камаев И.А., Позднякова М.А., Поздеева Т.В. и др. Методика расчета статистических показателей здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения (с типовыми ситуационными задачами): учебное пособие / под ред. И.А. Камаева. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2016. 216 с.

Kamaev I.A., Pozdnyakova M.A., Pozdeeva T.V. i dr. Metodika rascheta statisticheskih pokazatelej zdorov'ya naseleniya i deyatel'nosti uchrezhdenij zdravoohraneniya (s tipovymi situacionnymi zadachami): uchebnoe posobie / pod red. I.A. Kamaeva. N. Novgorod: Izd-vo NGMA, 2016. 216 s.

10. Зорилэ В.В. Как правильно рекламировать инъекционные методы в Интернете (на примере БТА). Инъекционные методы в косметологии. 2016. № 4. С. 4-13.

Zorile V.V. Kak pravil'no reklamirovat' injekcionnye metody v Internete (na primere BTA). Injekcionnye metogy v kosmetologii. 2016. № 4. S. 4-13.

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ КАРДИОМОДУЛИРУЮЩИЕ УСТРОЙСТВА – НОВЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Е.А. Артюхина, А.Ш. Ревишвили,
ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского», г. Москва

Сердечная недостаточность (СН) – одна из актуальных и серьезных проблем среди сердечно-сосудистых заболеваний. Экономические затраты на лечение таких пациентов составляют около 2% бюджета здравоохранения в развитых странах и до 70% из этих расходов составляют затраты на госпитализацию декомпенсированных пациентов с СН [1]. При этом пятилетняя выживаемость у пациентов остается стабильно низкой и не превышает 50%, что свидетельствует о недостаточной эффективности применяемых методик лечения этого заболевания [2].

Как правило, лечение СН сводится к пожизненному приему различных групп лекарственных препаратов: бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов ренин-ангиотензиновых рецепторов, антагонистов альдостерона, мочегонных и др. Устраняя или уменьшая выраженность симптомов СН, медикаментозная терапия обладает умеренным влиянием на прогрессирование данного состояния.

В последние годы различные хирургические методы лечения получают все более широкое распространение. Они включают как малоинвазивные подходы – имплантацию кардиоресинхронизирующих устройств и устройств для первичной и вторичной профилактики внезапной сердечно-сосудистой смерти (кардиовертер – дефибриллятор), так и методики, направленные на механическое поддержание насосной функции левого желудочка сердца (искусственные левый и правый желудочки сердца в различных модификациях) и трансплантация сердца.

Метод, основанный на положительном инотропном эффекте при нанесении электрического стимула в фазу абсолютной рефрактерности стал основой для нового метода лечения сердечной недостаточности – кардиомодулирующей тарапии. Положительный эффект достигается за счет увеличения внутриклеточного поступления ионов кальция и увеличения сократительной способности клетки [3, 4]. Так, с 2001 года появились и были имплантированы первые устройства, модулирующие сердечные сокращения (МСС), которые показали первые результаты, доказывающие терапевтическую эффективность предложенного метода [5, 6, 7].

Материал и методы

Ретроспективно оценены результаты имплантации 33 МСС устройств Optimaizer (компания Impulse Dynamics, Германия) больным с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (мужчины – 24 чел., женщины – 6 чел.), 27 устройств – Optimaizer IVs и 6 – Optimaizer Smart нового поколения без предсердного электрода у пациента с фибрилляцией предсердий.

По этиологии сердечной недостаточности большинство пациентов имели ишемическую болезнью сердца (ИБС), что составило 81% (27), из них 18% (6) – после стентирования коронарных артерий, 9% (3) – после операции коронарного шунтирования. Пациенты с дилатационной кардиомиопатией составили 9% (3), с постмиокардитическим кардиосклерозом – 3% (1). 30% (10) имели ранее имплантированные кардиовертеры – дефибрилляторы и 6% (2) – электрокардиостимуляторы.

Показания к имплантации: наличие компенсированной хронической сердечной недостаточности 2–3-го функционального класса (ФК) по NYHA, фракция выброса левого желудочка сердца по данным ЭхоКГ составила 20–40%, ширина комплекса QRS <130 мс, основной ритм сердца – синусовый при имплантации устройств Optimaizer IVs и наличие фибрилляции предсердий – при имплантации Optimaizer Smart (рис. 1А, 1Б).

При поступлении всем пациентам, согласно разработанному протоколу исследования, выполнялись следующие исследования: 12-канальная ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, тест 6-минутной ходьбы, биохимический анализ крови на уровень про-натрийуретического N-концевого пептида (NT-proBNP), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, анкетирование по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с ХСН (MHFLQ) (таблица 1).

Все электроды устанавливались пункционно. У больных с ранее установленными устройствами имплантация осуществлялась с правой стороны. Первичная имплантация выполнялась 21 пациенту. Предсердный электрод с активной фиксацией Fineline II Sterox (Boston Scientific) стандартно устанавливался в ушко правого предсердия, желудочковые электроды с активной фиксацией Tendril 1888/2088 (St. Jude Medical) позиционировались в проекции межжелудочковой перегородки, в основном в ее нижнюю и

среднюю части. У двух пациентов верхний электрод был установлен в выходной отдел правого желудочка, а у одного больного нижний электрод – в верхушку правого желудочка. Верхний – RV (right ventricular) и нижний – LS (local sense) электроды, так же, как и предсердный, интраоперационно тестировались с помощью анализатора ERA 3000 (Biotronik). Измерялись стандартные величины для имплантации ЭКС – чувствительность (Р-волна, R-волны), пороги стимуляции, сопротивление. У пациентов с двухэлектродной системой предсердный электрод не позиционировался, и соответствующий коннектор был заглушен (рис. 2А, 2Б). После получения удовлетворительных параметров проводился тест с использованием программатора Optimizer.

У 9 (27,7%) пациентов интраоперационно потребовалась репозиция нижнего (LS) электрода из-за выраженного дискомфорта при терапии на минимально возможных параметрах. Телеметрический контроль системы Optimizer проводился всем больным на 2–3-и сутки после операции.

Каждому пациенту перед выпиской выдано специальное зарядное устройство, которое требует подзарядки от сети один раз в месяц.

Результаты исследования

Средний срок наблюдения за пациентами составил 7±3,4 мес.

Важно отметить индивидуальную физическую и психоэмоциональную чувствительность к МСС-терапии. В 51% (17) случаев потребовалось снижение энергетических параметров в пределах эффективного диапазона в раннем послеоперационном периоде. Один пациент ощущал дискомфорт даже на минимальных параметрах (после неоднократной интраоперационной репозиции желудочковых электродов), в результате чего был отключен один из двух стимулирующих электродов. В одном случае была выявлена дисклокация желудочковых электродов, потребовавшая коррекции положения электродов.

Обращал на себя внимание тот факт, что некоторые пациенты, исходно ощущающие МСС-терапию, со временем адаптируются. У 42% (14) пациентов через три месяца после операции удалось повысить амплитуду стимулов, которые ранее причиняли им дискомфорт.

У 27 пациентов с Optimaizer фракция выброса ЛЖ увеличилась в среднем на 8%, качество жизни – на 11 баллов, снижение NT-proBNP – на 488 нг/л, а процент терапевтической стимуляции составил 82±12,1%, при рекомендованном более 70% (таблица 2).

Обсуждение

Крупнейшим рандомизированным исследованием, оценивающим отдаленные результаты применения МСС-систем, является многоцентровое исследование FIX-HF-5, включающее 428 пациентов с ХСН. Пациенты, включенные в исследование, относились к III (89%) или IV (11%) функциональным классам по классификации NYHA, средняя длительность комплекса QRS составляла 101 мс, а ФВ ЛЖ (по Симпсон) = 25%. Пациенты с имплантированной МСС-системой (n=215) и пациенты из группы контроля только с медикаментозной терапией (n=213) должны были придерживаться оптимальной медикаментозной терапии. Эффективность оценивалась по изменениям

ТАБЛИЦА 1.

Клиническая характеристика пациентов (n=33)

Общее кол-во пациентов	33 (м – 27, ж – 6)
Возраст (лет)	61±4,1 года
ИКД (%, общее число)	33% (10)
ЭКС (%, общее число)	6% (2)
ФК NYHA	2,8±0,15
ФВ ЛЖ (%)	34±2,6%
ФП (%, общее число)	17% (5)
OPTIMIZER IVs (количество)	27
OPTIMIZER Smart (количество)	6

ТАБЛИЦА 2.

Ближайшие результаты эффективности работы OPTIMIZER

	Исходные параметры	Ср. срок наблюдения 7±3,4 мес.
ФВ ЛЖ	28±7,4%	36,7±8,9
ФК по NYHA	2,8±0,17	2,8±0,17
Качество жизни (MHFLQ– опросник качества жизни) (баллы)	46,1±5,4	35,3±6
ТШХ (м)	378,9±42,8	402,9±53,3
NT-proBNP (нг/л)	1755,35±760,69	1267,34±860,62
терапевтическая стимуляция (%)		82±12,1

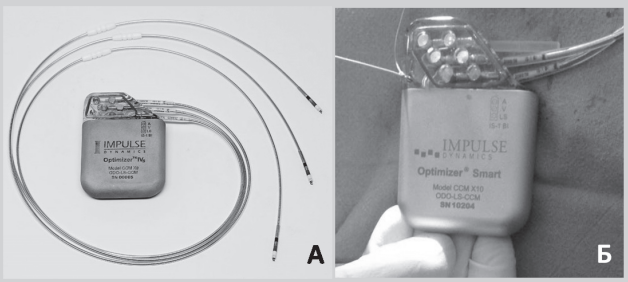


РИС. 1.

А – Система Optimizer IVs, Б – Optimizer Smart.

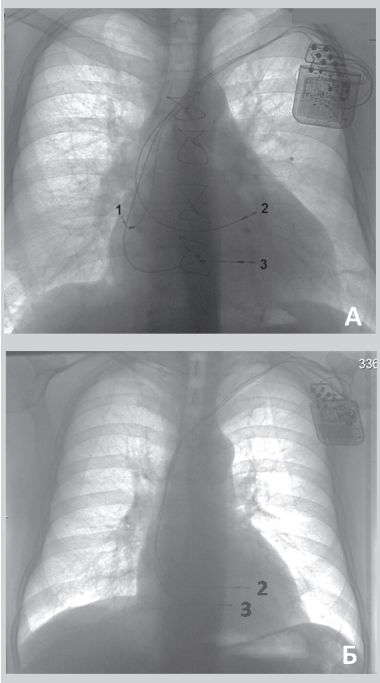


РИС. 2.

А – Первичная имплантация системы Optimizer IVs.
Б – Первичная имплантация системы Optimizer Smart.
1 – *предсердный электрод в ушке правого предсердия;*
2 – *желудочковый RV электрод в средней части МЖП;*
3 – *желудочковый LS электрод в нижней части МЖП.*

физической выносливости и качества жизни в течение 6 мес. от включения в исследование. Физическая выносливость оценивалась по вентиляционному анаэробному порогу (ВАП), считавшемуся первичной конечной точкой, а также по пиковому потреблению кислорода (PVo2). Качество жизни оценивалось по Миннесотскому опроснику. При оценке безопасности, проведенной через 12 мес., не отмечалось достоверной разницы между группами в отношении смертности от всех причин и госпитализаций по всем причинам. Что касается эффективности, пиковое потребление кислорода было достоверно на 0,7 мл/ кг/ мин больше (p=0,024), при этом шкала по Миннесотскому опроснику была на 9,7 пунктов лучше (p=0,0001) в группе лечения, чем в контрольной группе. При анализе эффективности в отдельных группах пациентов показано, что особенно выраженные эффекты относительно ВАП и PVO2 наблюдались у пациентов с III ФК по NYHA с ФВ ЛЖ 25%. У данной группы больных ВАП был на 0,64 мл/кг/мин выше (p=0,03), а PVO2 на 1,31 мл/кг/мин выше (p=0,001), при этом шкала по Миннесотскому опроснику на 10,8 пунктов лучше (p=0,003) в группе с имплантированной МСС-системой в сравнении с контрольной группой. Что, по мнению исследователей, предупреждает прогрессирование и значительное снижение толерантности к физической нагрузке уже через шесть мес. у пациентов с имплантированной МСС-системой [8].

В данном исследовании 38 пациентов имели ФВ ЛЖ ⩽35%. Анализ этой группы пациентов показал более выраженный ответ на МСС: PVO2 стало на 2,96 мл/кг/мин достоверно больше (p=0,03), ВАП – увеличился на 0,57 мл/кг/мин (p>0,05), а результат оценки по Миннесотскому опроснику увеличился на 18 баллов (p=0,06) в группе с имплантированной МСС-системой [8].

Полученные за длительный период наблюдения результаты исследования с участием 54 пациентов с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью показали отсутствие негативного влияния терапии МСС на общую выживаемости пациентов.

В 2014 F. Giallauria и соавторы провели мета-анализ трех рандомизированных исследований (n=641), продемонстрировавший статистически значимое увеличение парциального давления кислорода в венозной крови (PVO2), результатов теста 6-минутной ходьбы и качества жизни пациентов с СН 2–4-го ФК по NYHA на фоне применяемой МСС-терапии [9]. В 2016 году Ming Liu и соавт. в проспективном исследовании получили достоверное снижение на 32% общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ 25–40% с имплантированными МСС-устройствами в сравнении с пациентами, находившимися на оптимальной медикаментозной терапии, а также снижение числа госпитализаций, связанных с декомпенсацией СН на 30%, при среднем сроке отдаленного наблюдения 75 месяцев [10].

Заключение

Несмотря на развитие и успехи медикаментозных и хирургических методов лечения ХСН, актуальным остается вопрос улучшения качества жизни и снижения смертности пациентов при прогрессировании сердечной недостаточности.

По имеющимся на сегодняшний день данным, хирургическая методика лечения хронической сердечной недостаточности с помощью имплантируемых устройств для модуляции сокращений сердца Optimizer позволяет существенно улучшить качество жизни и толерантность к физической нагрузке, а также влиять на параметры сократительной функции сердца у этих пациентов. Это открывает большие перспективы в лечении сложной и обширной группы пациентов. Необходимы подробное изучение отдаленных результатов и безопасности метода МСС-терапии, а также определение четких показаний для получения наибольшей эффективности от имплантации данной системы. Необходимо сравнить клиническую эффективность, частоту осложнений, экономические аспекты МСС-терапии с известными методами лечения, доказано улучшающими качество жизни, количество госпитализаций, гемодинамические показатели и выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью, что будет изучено и статистически обработано в наших дальнейших исследованиях, которые позволят, по крайней мере, частично выявить возможные преимущества МСС-терапии.

Таким образом, МСС-терапия – это эффективный малоинвазивный метод лечения сердечной недостаточности, а техника операции принципиально не отличается от имплантации других антиаритмических устройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B. et al The epidemiology of heart failure the Framingham Heart Study. J. Am. Coll. Cardiol. 1993. № 22. P. 6-13.

2.Antoni H., Jacob R., Kaufmann R. Mechanical response of the frog and mammalian myocardium to changes in the action potential duration by constant current pulses. Pflugers Arch. 1969. № 306 (1). P. 33-42.

3.Wood E.H., Heppner R.L., Weidmann S. Inotropic Effects of Electric Currents. Circ Res. 1969. Mar. № 24 (3). P. 409-445.

4. Pappone C., Vicedomini G., Salvati A. et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure. Heart Fail Rev. 2001. № 6. P. 55-60.

5.Pappone C., Augello G., Rosanio S. et al. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004. № 15 (4). P. 418-427.

6. Burkhoff D. et al. Electric currents applied during the refractory period can modulate cardiac contractility in vitro and in vivo. Heart Fail Rev. 2001. Jan. № 6 (1). P. 27-34.

7. Stix G. et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. Eur Heart J. 2004. № 25 (8). P. 650-655.

8. Kadish A., Nademanee K., Volosin K. et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. J Card Fail. 2011. Sep. № 17 (9). P. 710-717.

9. Giallauria F. et al. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2014. Aug. № 175 (2). P. 352-357.

10. Liu M., Fang F., Luo X.X. et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. Int J Cardiol. 2016. № 206. P. 122-126.

МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО «РЕМЕДИУМ ПРИВОЛЖЬЕ»

Информационно-аналитический журнал «РЕМЕДИУМ ПРИВОЛЖЬЕ»

Ежемесячное специализированное издание для медицинских и фармацевтических специалистов. Издание освещает работу здравоохранения регионов Приволжского федерального округа, современное состояние фармацевтического рынка, дает возможность обмениваться экспертными мнениями и опытом, знакомит с ведущими предприятиями и организациями, работающими в медицинской и фармацевтической отраслях.

ISSN 1993-6384

ИЗДАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ любым тиражом и в любом формате

(монографии, брошюры, учебники, справочная и научно-методическая литература)

Соблюдая Этику научных публикаций и Авторское право, выполняем комплекс издательских работ:

- редактирование и корректорская вычитка;
- художественное оформление и верстка;
- тираж и распространение.

НАУЧНЫЕ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЕ ЖУРНАЛЫ

Все статьи журналов в полном объеме размещаются в Научной электронной библиотеке (система РИНЦ) – http://elibrary.ru.

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ www.medalmanac.ru
ISSN 1997-7689

МЕДИАЛЬ www.medial-journal.ru
ISSN 2225-0026

Журнал «Медицинский альманах» входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

ОРГАНИЗАЦИЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

(семинары, школы, конференции, съезды, форумы)

- Организационные услуги
- Логистика мероприятия
- Техническая и информационная поддержка

Провайдер зарегистрирован в системе непрерывного медицинского образования

ООО «Ремедиум Приволжье», 603022, г. Н. Новгород, ул. Пушкина, д. 20, стр. 4.
Тел.: (831) 411-19-83 (85), e-mail: nn_remedium@medalmanac.ru
WWW.REMEDIUM-NN.RU

Российское кардиологическое общество
Всероссийское научное общество аритмологов
Министерство здравоохранения Нижегородской области
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5» Н. Новгород

7–8 ДЕКАБРЯ 2017 Н. НОВГОРОД

Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АРИТМОЛОГИИ»

посвященная *50-летию* имплантации первого кардиостимулятора в Нижнем Новгороде

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- **Электрокардиостимуляция**
- **Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы**
- **Катетерная аблация**
- **Хирургическое лечение нарушений ритма сердца**
- **История аритмологии**
- **Методы функциональной диагностики**
- **Нарушения ритма сердца** (терапевтический подход)
- **Аритмии сердца у детей**
- **Ресинхронизирующая терапия**
- **Сестринское дело в аритмологии, кардиологии**

Организационный и информационный партнер – издательство «Ремедиум Приволжье»
Тел.: (831) 411–19–83, nn_remedium@medalmanac.ru,
www.medalmanac.ru

ПРОЙТИ ЭЛЕКТРОННУЮ РЕГИСТРАЦИЮ НЕОБХОДИМО НА САЙТЕ
WWW.REMEDIUM-NN.RU