



# Евразийский кардиологический журнал

EURASIAN HEART JOURNAL

2/2016

EURASIAN  
HEART JOURNAL

- **IV ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС  
КАРДИОЛОГОВ 10 – 11 ОКТЯБРЯ 2016 Г.**

- **ДИАГНОСТИКА И  
ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИИ**

ISSN 2225-1685



9 772225 168001



# EURASIAN HEART JOURNAL

## Евразийский кардиологический журнал

2/2016

### Evrazijskij kardiologicheskiy zhurnal

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

#### EDITOR-IN-CHIEF

Ye.I. Chazov (Moscow, Russia)

#### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

А.И. Мартынов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Мрочек (Минск, Беларусь)

Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.

#### DEPUTY EDITORS

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

A.I. Martynov (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

#### КОНСУЛЬТАНТЫ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

А.Б. Шек (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

#### CONSULTING EDITORS

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

A.B. Shek (Tashkent, Uzbekistan)

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения)

Академик НАН РА, профессор, д.м.н.

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

Р.С. Акчурин (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Булгак (Минск, Беларусь)

Профессор, д.м.н.

А.С. Джумагулова (Бишкек, Киргизия)

Профессор, д.м.н.

Ю.А. Карпов (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

М.И. Попович (Кишинев, Молдова)

Академик АН РМ, профессор, д.м.н.

З.Я. Рахимов (Душанбе, Таджикистан)

Доцент, к.м.н.

Б.Г. Ходжакулиев (Ашхабад, Туркмения)

Профессор, д.м.н.

И.Е. Чазова (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, профессор, д.м.н.

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

#### ASSOCIATE EDITORS

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.G. Bulgak (Minsk, Belarus)

A.S. Dzhumagulova (Bishkek, Kyrgyzstan)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

M.I. Popovitch (Kishinev, Moldova)

Z.Y. Rakhimov (Dushanbe, Tajikistan)

B.G. Khodjakuliev (Ashgabat, Turkmenistan)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

Ye.V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.Л. Аляви (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

С.А. Аннаниязова (Ашхабад, Туркмения)

К.м.н.

А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

М.С. Бекбосынова (Астана, Казахстан)

Д.м.н.

П.А. Зелвеян (Ереван, Армения)

К.м.н.

Н.А. Манак (Минск, Беларусь)

Член-корр. НАН, профессор, д.м.н.

Т.В. Тюрина (Санкт-Петербург, Россия)

Профессор, д.м.н.

#### EDITORIAL BOARD

A.L. Aliavy (Tashkent, Uzbekistan)

S.A. Annaniyazova (Ashgabat, Turkmenistan)

A.B. Bakhshaliyev (Baku, Azerbaijan)

M.S. Bekbosynova (Astana, Kazakhstan)

P.A. Zelveyan (Yerevan, Armenia)

N.A. Manak (Minsk, Belarus)

T.V. Tyurina (St. Petersburg, Russia)

#### ОФИС РЕДАКЦИИ

Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ  
Адрес: 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15а

Тел.: +7 (495) 414-62-70  
Факс: +7 (499) 149-08-51  
e-mail: [snn\\_cardio@mail.ru](mailto:snn_cardio@mail.ru)  
[ecj@cardioweb.ru](http://ecj@cardioweb.ru)

#### Издатель ООО «ИнтерМедсервис»

e-mail: [intermed\\_08@mail.ru](mailto:intermed_08@mail.ru)  
Рецензируемый журнал; зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 28.12.2010 г.  
Регистрационный номер ПИ №ФС77-43372  
Подписной индекс "Пресса "России" – 34137  
Импакт-фактор – 0,094  
Периодичность издания – 4 раза в год  
Установочный тираж – 5 000 экз.

#### EDITORIAL OFFICE

Russian Cardiological Research and-Production Complex Ministry of health of the Russian Federation  
Address: 121552, Moscow, 3td Tcherepkovskaya, 15a  
Tel: +7 (495) 414-62-70  
Fax: +7 (499) 149-08-51  
e-mail: [snn\\_cardio@mail.ru](mailto:snn_cardio@mail.ru)  
[ecj@cardioweb.ru](http://ecj@cardioweb.ru)

# Содержание / Table of contents

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА АКАДЕМИКА РАН Е.И. ЧАЗОВА HANDLING EDITOR ACADEMIC YE.I. CHAZOV	3
ОБРАЩЕНИЕ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ HANDLING OF THE EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGISTS	5

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

ВВЕДЕНИЕ INTRODUCTION	8
ГЛАВА 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХТЭЛГ, МЕСТО В КЛИНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ CHAPTER 1. DEFINITION OF STEPH, CLINICAL CLASSIFICATION'S LOCALE	8
ГЛАВА 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ CHAPTER 2. EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS	10
ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА CHAPTER 3. RISK FACTORS	10
ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЯ CHAPTER 4. PATHOGENESIS AND MORPHOLOGY	11
ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА CHAPTER 5. DIAGNOSIS	12
ГЛАВА 6. ЛЕЧЕНИЕ CHAPTER 6. TREATMENT	19
ГЛАВА 7. ТРЕБОВАНИЯ К ЭКСПЕРТНОМУ ЦЕНТРУ ПО ПРОБЛЕМЕ ХТЭЛГ CHAPTER 7. STEPH EXPERT REFERRAL CENTRE'S REQUIREMENTS	27

## Оригинальные статьи / Original papers

1. <i>Азизов В.А., Рзаева А.Д., Агаева К.Ф., Хатамзаде Э.М., Мамедова С.Н.</i> РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕСТАЦИОННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В АНАМНЕЗЕ <i>Azizov V., Rzaeva A., Agayeva K., Chatamzade E., Mamedova S.</i> THE PREVALENCE OF HYPERTENSION IN THE FEMALE POPULATION DEPENDING ON GESTATIONAL HYPERTENSION IN ANAMNESIS	28
2. <i>Бехбудова Д.А.</i> РЕЗУЛЬТАТЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ЗДОРОВЫХ МОЛОДЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ИЗ СЕМЕЙ С ОТЯЖАЮЩИМ ИСТОРИЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И САХАРНОМУ ДИАБЕТУ АНАМНЕЗОМ <i>Behbudova D.A.</i> THE RESULTS OF PSYCHOLOGICAL TESTING OF HEALTHY YOUNG MEN AND WITH A FAMILY HISTORY OF CORONARY ARTERY DISEASE AND DIABETES MELLITUS	34
3. <i>Акчурин Р.С., Мершин К.В., Табакьян Е.А., Латыпов Р.С., Газизов В.В., Цыренов Д.Д.</i> ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ <i>Akchurin R.S., Mershin K.V., Tabakyan E.A., Latypov R.S., Gazizov V.V., Tsyrenov D.D.</i> SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION: MODERN TRENDS AND OWN EXPERIENCE	40
4. <i>Парамонов В.М., Мартынюк Т.В., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е.</i> РЕЗУЛЬТАТЫ ДОЛГОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ БОЗЕНТАНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РЕЖИМЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ МОНОТЕРАПИИ <i>Paramonov V.M., Martynyuk T.V., Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.Ye.</i> THE RESULTS OF LONG-TERM PAIN-SPECIFIC MONOTHERAPY WITH BOSENTAN IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION	48
5. <i>Долгова Е.В., Федорович А.А., Мартынюк Т.В., Рогоза А.Н., Чазова И.Е.</i> ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИКРОСОСУДИСТОГО РУСЛА КОЖИ ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА ВАЗОРЕАКТИВНОСТИ НА ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ОКСИД АЗОТА <i>Dolgova E.V., Fedorovich A.A., Martynyuk T.V., Rogoza A.N., Chazova I.Ye.</i> FEATURES OF CUTANEOUS MICROCIRCULATORY BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSESSED BY LASER DOPPLER FLOWMETRY DEPENDING ON VASOREACTIVITY STATUS ON INHALED NITRIC OXIDE	58

## Особое мнение | Special opinion

<i>Титов В.Н., Шойбонов Б.Б.</i> АТЕРОМАТОЗ ИНТИМЫ АРТЕРИЙ – РЕАЛИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОЭКОЛОГИИ, БИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ, УТИЛИЗАЦИЯ БЕЗЛИГАНДНЫХ ПАЛЬМИТИНОВЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ → НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ <i>Titov V.N., Shoybonov B.B.</i> ATHEROMATOSIS OF ARTERIAL INTIMA AS A RESULT OF THE BIOLOGICAL FUNCTION OF ENDOECOLOGY, BIOLOGICAL REACTION OF INFLAMMATION AND UTILIZATION OF NON-LIGAND PALMITIC VERY LOW DENSITY → LOW DENSITY LIPOPROTEINS	68
---	----

## Юбилейные даты | Anniversaries

К 70-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА РАН Р.С. АКЧУРИНА ON THE 70TH ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES R.S. AKCHURIN	80
К 70-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ЧЛЕН-КОРР. РАН М.Ш. ХУБУТИИ ON THE 70TH ANNIVERSARY OF CORRESPONDING MEMBER OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES M.SH. KHUBUTIA	82

## Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий | Current events, information, schedule of scientific activities

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES	84
--	----

## Инструкция для авторов журнала | Instructions to authors



**Уважаемые коллеги, дорогие читатели журнала!**

**В этом году Евразийский кардиологический журнал празднует свой первый юбилей со дня основания.** Первая пятилетка прошла очень продуктивно: являясь межгосударственным специализированным печатным изданием, журнал стал источником актуальной и полезной информации о профилактике, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний для всего медицинского сообщества. За это время на страницах журнала было опубликовано множество передовых и оригинальных статей по фундаментальным и клиническим вопросам кардиологии, которые охватывают не только все направления современной кардиологии, но и затрагивают актуальные проблемы смежных дисциплин, имеют несомненный клинический интерес и отвечают строгим научным критериям, кратких сообщений, заметок из практики, лекции, научные обзоры, результаты клинических исследований не только российских специалистов, но и зарубежных коллег, клинические рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний; кроме всего прочего журнал принял участие во многих мероприятиях – конференциях, выставках, форумах. Евразийский кардиологический жур-

нал, пользующийся популярностью не только на территории РФ, но и в странах СНГ, можно назвать своеобразной площадкой для обмена новыми достижениями в кардиологии между учеными всего постсоветского пространства.

**Редакция рецензируемого издания «Евразийский кардиологический журнал» сообщает, что журнал включен Высшей аттестационной комиссии (ВАК) в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий страны, в которых могут быть опубликованы оригинальные научные исследования, включая результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора или кандидата медицинских наук, а также научные обзоры, рекомендации, лекции и клинические случаи по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний.**

**Редакция «Евразийского кардиологического журнала» приглашает к сотрудничеству авторов, чьи интересы и практическая деятельность совпадают с профилем и требованиями к публикациям журнала.**

*С уважением,  
главный редактор журнала  
«Евразийский кардиологический журнал»  
Академик Е.И. Чазов*

## **Уважаемые друзья, коллеги!**

Евразийская ассоциация кардиологов приглашает Вас принять участие в четвертом Евразийском конгрессе кардиологов, который будет проходить с 10 по 11 октября 2016 года в Армении, в городе Ереване.

Несмотря на быстрое развитие мировой кардиологии и современные достижения в профилактике и лечении этого направления медицинской науки, сердечно-сосудистые заболевания все так же остаются основными причинами высокого уровня заболеваемости и смертности, приводят к большим человеческим потерям и огромным государственным затратам. В этой связи совершенствование помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями по праву является одним из приоритетов развития здравоохранения. С другой стороны, обсуждение этих проблем на международном уровне должно стать одним из важнейших направлений государственной политики и вопросом национальной безопасности и здоровья населения всей планеты.

Научная программа конгресса будет посвящена современным аспектам и достижениям кардиологической науки в мире, новым направлениям профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, развитию и применению передовых технологий в кардиологии и повышению качества кардиологической помощи населению. Прозвучат доклады известных ведущих специалистов в области кардиологии и учёных стран ближнего и дальнего зарубежья.

Доклады, дискуссии несомненно способствуют внедрению в широкую практику как наиболее эффективных организационных принципов работы, так и современных методов диагностики и лечения больных кардиологического профиля, а результатом этой встречи будет наш вклад в снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Выражаем уверенность, что IV Евразийский конгресс кардиологов пройдет плодотворно и на высоком уровне в теплой дружеской атмосфере и позволит участникам почерпнуть для себя много нового и интересного, ознакомиться с новейшими разработками, что в свою очередь будет служить стимулом для дальнейшего повышения своих профессиональных знаний и умений. Мы надеемся, что конгресс позволит наладить эффективный обмен опытом между специалистами разных стран и внесет свой вклад в совершенствование и развитие кардиологической помощи населению наших стран, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**До встречи в Ереване на IV Евразийском конгрессе кардиологов!**

**С уважением, Евразийская ассоциация кардиологов**

# КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

## CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

Разработаны экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертонии  
Утверждены на заседании Российского Медицинского Общества по артериальной гипертонии  
11 декабря 2015 года и профильной комиссии по кардиологии 25 ноября 2015 года

Москва, 2015

Designed by experts of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension  
Approved at the meeting of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension  
December 11, 2015 and the profile commission of Cardiology November 25, 2015

Moscow, 2015

### Состав рабочей группы / The working group:

**Председатель:** член-корр. РАН, д.м.н., проф. Чазова Ирина Евгеньевна, Москва /  
**The Chairman:** Corresponding Member. Russian Academy of Sciences, prof. Chazova Irina Evgen'evna, Moscow  
**Зам. председателя:** д.м.н. Мартынюк Тамила Витальевна, Москва /  
**Deputy. Chairman:** MD Martynyuk Tamila Vital'evna, Moscow  
Акад. РАН, д.м.н., проф. Акчурин Ренат Сулейманович, Москва /  
Academician, Ph.D., Professor Akchurin Renat Suleimanovich, Moscow  
Д.м.н., проф. Чернявский Александр Михайлович, Новосибирск /  
MD, Professor Chernyavskiy Aleksandr Mikhailovich, Novosibirsk  
К.м.н. Мершин Кирилл Вячеславович, Москва / PhD Mershin Kirill Vyacheslavovich, Moscow  
К.м.н. Данилов Николай Михайлович, Москва / PhD Danilov Nikolai Mikhailovich, Moscow  
Д.м.н., проф. Матчин Юрий Георгиевич, Москва / MD, Professor Matchin Yuriy Georgievich, Moscow  
Драненко Наталья Юрьевна, Симферополь / Dranenko Natalia Yurievna, Simferopol  
Захарова Марина Александровна, Симферополь / Zakharova Marina Alexandrovna, Simferopol  
Иофин Александр Ильич, Екатеринбург / Iofin Aleksander Ilyich, Ekaterinburg  
Косолапова Вера Ивановна, Курган / Kosolapova Vera Ivanovna, Kurgan  
Калимуллина Гульнара Хасановна, Казань / Kalimullina Gulnara Hasanovna, Kazan  
Лукьянчикова Вера Филипповна, Хабаровск / Lukyanchikova Vera Filippovna, Khabarovsk  
Филиппов Евгений Владимирович, Рязань / Filippov Evgeniy Vladimirovich, Ryazan

## ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени в нашей стране отсутствовали Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) – редкого тяжелого, но потенциально излечимого заболевания, которое при отсутствии необходимого лечения имеет крайне неблагоприятный прогноз. Основной задачей при подготовке данного документа явилось обобщение и анализ данных современных регистров, многоцентровых рандомизированных клинических исследований, национальных и международных руководств и консенсусных документов, опубликованных за последние годы, с целью оптимизации диагностического процесса и лечения данной категории больных.

Предложенный документ базируется на Национальных рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии 2013г., рекомендациях по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии, одобренных Европейским обществом кардиологов в 2014 г., а также рекомендациях

по диагностике и лечению легочной гипертензии, принятых Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом в 2015 году. При этом учтены национальные особенности в подходах к обследованию и лечению пациентов.

Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ призваны улучшить раннюю диагностику этой тяжелой патологии, своевременно выявить операбельных пациентов и выбрать оптимальную лечебную стратегию. Практическое руководство предназначено для широкого спектра специалистов, в поле зрения которых могут попасть такие больные – терапевтов, кардиологов, пульмонологов, ревматологов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов, кардиохирургов, врачей общей практики.

В предложенных рекомендациях диагностические и лечебные мероприятия различаются по классу рекомендаций и уровню доказательности (табл. 1).

**Таблица 1. Классы и уровни рекомендаций**

Класс рекомендаций	
Класс I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения являются эффективными и полезными
Класс II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/ пользе лечения
Класс II a	Соотношение данных/ мнений в пользу эффективности/ пользы лечения
Класс II b	Соотношение данных/ мнений в отношении эффективности/ пользы не совсем установлены
Класс III	Данные или единое мнение, что лечение/ процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным
Уровни доказательности	
Уровень A	Данные получены по результатам множества рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
Уровень B	Данные получены по результатам 1-го рандомизированного исследования или масштабных исследований с неопределенными результатами
Уровень C	Единое мнение экспертов и/или небольшие неконтролируемые исследования, ретроспективные исследования, регистры

## ГЛАВА 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХТЭЛГ, МЕСТО В КЛИНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ

**Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ)** – прекапиллярная форма легочной гипертензии, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий, а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности.

ХТЭЛГ является уникальной формой легочной гипертензии (ЛГ), поскольку она потенциально излечима с помощью хирургического лечения.

**Диагностическими критериями ХТЭЛГ** являются:

- **критерии прекапиллярной ЛГ:** среднее давление в легочной артерии (ДЛАср.)  $\geq 25$  мм рт. ст. по данным катетеризации

правых отделов сердца (КПОС); давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт. ст.;

- величина легочного сосудистого сопротивления (ЛСС)  $> 2$  ЕД. по Вуду (*все гемодинамические параметры должны измеряться в покое*);

- наличие хронических/ организованных тромбов/ эмболов в легочных артериях эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные лёгочные артерии);

- эффективная антикоагулянтная терапия на протяжении не менее чем 3 месяцев **в лечебных дозировках**.

В современной клинической классификации ЛГ, созданной с целью стандартизации диагностических и лечебных мероприятий на основании сходства патогенетических и клинических особенностей, подходов к диагностике и лечению, выде-

ляется пять категорий или групп ЛГ. ХТЭЛГ, наряду с другими обструкциями легочной артерии (опухоли, сосудистые аномалии, эмболы), относится к группе IV (табл. 2).

**Таблица 2. Клиническая классификация легочной гипертензии**

<b>I. Легочная артериальная гипертензия</b>
1.1. Идиопатическая
1.2. Наследуемая
1.2.1. BMPR2
1.2.2. Другие
1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
1.4. Ассоциированная с :
1.4.1. системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ)
1.4.2. ВИЧ-инфекцией
1.4.3. портальной гипертензией
1.4.4. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)
1.4.5. шистосомозом
1'. Легочная вено-окклюзионная болезнь/и/или легочный капиллярный гемангиоматоз
1'.1. Идиопатическая
1'.2. Наследуемая
1'.2.1 EIF2AK4
1'.2.2 Другие
1'.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
1'.4. Ассоциированная с:
1'.4.1. СЗСТ
1'.4.2. ВИЧ
1''. Стойкая легочная гипертензия новорожденных
<b>II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца</b>
2.1. Систолическая дисфункция левого желудочка
2.2. Диастолическая дисфункция левого желудочка
2.3. Клапанные пороки
2.4. Врожденная/приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта левого желудочка
<b>III. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии</b>
3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
3.2. Интерстициальные заболевания легких
3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
3.4. Нарушения дыхания во время сна
3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции
3.6. Высокогорная ЛГ
3.7. Пороки развития легких
<b>IV. Хроническая тромбоземболическая ЛГ</b>
4.1. Хроническая тромбоземболия в систему легочной артерии
4.2. Другие обструкции легочной артерии:
4.2.1. Ангиосаркома
4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли
4.2.3. Артериит
4.2.4. Врожденные аномалии (стенозы легочной артерии)
4.2.5. Паразитарные заболевания
<b>V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза</b>
5.1. Гематологические заболевания:
Хроническая гемолитическая анемия
Миелопролиферативные заболевания
Спленэктомия

Таблица 2. Клиническая классификация легочной гипертензии

5.2. Системные нарушения Саркоидоз Легочный гистиоцитоз Лимфангиолейомиоматоз Нейрофиброматоз Васкулиты
5.3 Метаболические нарушения Гликогенозы Болезнь Гоше Дисфункция щитовидной железы
5.4 Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, шистосомоз, сегментарная ЛГ

## ГЛАВА 2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ

Точные эпидемиологические данные о распространенности ХТЭЛГ как в нашей стране, так и в мире, в настоящее время отсутствуют. По данным зарубежных наблюдений, среди всех форм ЛГ на долю пациентов с ХТЭЛГ приходится всего 1,5-3%.

ХТЭЛГ является отдаленным осложнением острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с частотой развития 0,1-9,1% в течение первых двух лет после перенесенного эпизода. Предполагается, что истинная распространенность ХТЭЛГ может быть значительно выше. У 50-60% больных с ХТЭЛГ в анамнезе отсутствуют данные о перенесенной острой ТЭЛА или тромбозе глубоких вен нижних конечностей, что затрудняет своевременную диагностику заболевания и оценку истинной заболеваемости и распространенности. В большинстве исследований частота развития ХТЭЛГ оценивалась в течение первых 12-24 мес. после перенесенной острой ТЭЛА,

хотя дебют заболевания может быть отсрочен на многие годы вследствие постепенного развития дистальной васкулопатии.

Диагноз ХТЭЛГ чаще устанавливается в возрасте 45-60 лет. Средний возраст российских пациентов на момент установления диагноза по данным Национального регистра составляет  $45,8 \pm 13,7$  лет. Считается, что распространенность патологии в популяции среди женщин и мужчин равномерная. У детей данная патология встречается редко.

При отсутствии лечения прогноз ХТЭЛГ неблагоприятный и зависит от степени ЛГ. По данным зарубежных исследований десятилетняя выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ при среднем давлении в легочной артерии (ДЛАСр.) в диапазоне 31-40 мм рт. ст. составляет 50%; при ДЛАСр. от 41 до 50 мм рт. ст. – 20%; при ДЛАСр. более 50 мм рт. ст. – 5%.

## ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА

Распространенность венозных тромбозов достаточно высока, и риск возникновения острого венозного тромбоза в течение жизни человека достигает 5%. Острая ТЭЛА является несомненным триггером развития и прогрессирования ХТЭЛГ, однако анамнестические указания на перенесенный эпизод имеются менее чем у половины пациентов с верифицированным диагнозом. Поэтому в зарубежных исследованиях тщательно изучались факторы, ассоциированные с развитием ХТЭЛГ. Это демографические особенности, специфические особенности перенесенной острой ТЭЛА, профиль сопутствующей патологии и маркеры наследственной тромбофилии.

К независимым факторам риска развития ХТЭЛГ относятся: перенесенная спленэктомия, вентрикуло-венозные шунты для лечения гидроцефалии, установка центральных внутривенных катетеров или электродов ЭКС, заместительная терапия гормонами щитовидной железы, онкологические и хронические воспалительные заболевания (табл. 3).

В крови у больных ХТЭЛГ чаще выявляется волчаночный антикоагулянт (10% больных), антифосфолипидные антитела и/или волчаночный антикоагулянт (20%). Повышенную активность фактора VIII – белка, ассоциированного с развитием венозных тромбозов, обнаруживают у 39% больных ХТЭЛГ. Для пациентов с ХТЭЛГ характерно наличие II, III или IV группы крови, при которых, как правило, выявляются повышенные

уровни фактора Виллебранда и фактора VIII. Нарушения фибринолиза не характерны. Если традиционными факторами риска венозных тромбозов являются дефицит антитромбина III, протеина C и S, дефицит фактора V и плазминогена, то при изучении указанных факторов у больных с ХТЭЛГ по сравнению с пациентами с ИЛГ и здоровыми добровольцами различий между группами выявить не удалось.

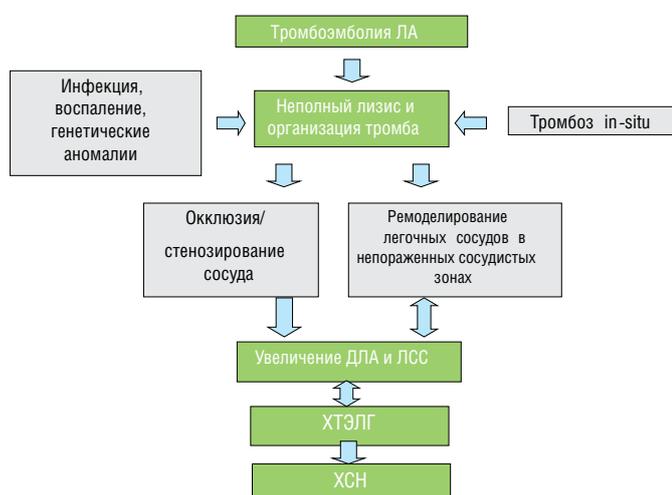
При анализе факторов риска развития ХТЭЛГ в период диагностики острой ТЭЛА в качестве предикторов формирования ЛГ выступали: молодой возраст пациентов и крупный дефект перфузии по данным сцинтиграфии легких в период острой ТЭЛА. При этом наследственная тромбофилия или анамнестические указания на перенесенный венозный тромбоз не были связаны с формированием ХТЭЛГ. Недостаточная антикоагулянтная терапия, большая масса тромботических масс, остаточные тромбы и рецидивы ТЭЛА вносят вклад в развитие ХТЭЛГ. Однако при изучении независимых предикторов ХТЭЛГ спустя 12 мес. после перенесенной ТЭЛА вид терапии в период острой ТЭЛА (тромболитики или гепарины) не сказывался на частоте возникновения заболевания в последующие годы.

Таблица 3. Факторы риска ХТЭЛГ

<p><b>Заболевания и состояния, ассоциированные с ХТЭЛГ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• спленэктомия</li> <li>• вентрикуло-предсердные шунты (для лечения гидроцефалии)</li> <li>• центральные внутривенные катетеры и электроды ЭКС</li> <li>• хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника)</li> <li>• онкологические заболевания</li> <li>• заместительная гормональная терапия при гипотиреозе</li> </ul>	<p><b>Факторы риска развития ХТЭЛГ, выявленные в период диагностики острой ТЭЛА:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Молодой возраст</li> <li>• Перенесенная ТЭЛА</li> <li>• Идиопатическая ТЭЛА (отсутствие провоцирующих факторов)</li> <li>• Крупный дефект перфузии</li> <li>• Повторная ТЭЛА</li> </ul>
<p><b>Факторы риска, выявленные в период диагностики ХТЭЛГ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Группа крови II,III,IV</li> <li>• Тромбофилия</li> <li>• Крупный дефект перфузии</li> </ul>	<p><b>Плазменные факторы риска, ассоциированные с ХТЭЛГ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• антифосфолипидный синдром</li> <li>• гемоглобинопатии</li> <li>• мутации фактора V</li> <li>• повышенные уровни фактора VIII</li> <li>• повышенные уровни липопротеина (a)</li> </ul>

## ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЯ

Рисунок 1. Патогенез хронической тромбоэмболической легочной гипертензии



Сложный и комплексный патогенез ХТЭЛГ до настоящего времени остается не до конца изученным. При исследовании возможного генетического субстрата не выявлено специфических мутаций, ответственных за развитие заболевания. Основой патобиологических процессов является формирование тромботических масс, не подвергшихся лизису, которые позднее фиброзируются, что приводит к механической обструкции крупных и средних ветвей легочных артерий (рис. 1). Начальное повышение давления в легочной артерии (ДЛА) вызывает развитие вторичных сосудистых изменений. Ремоделирование микроциркуляторного русла легких способствует прогрессированию ЛГ даже при отсутствии повторных тромбоэмболических событий. Финалом заболевания, как и при других формах ЛГ, становится тяжелая дисфункция правого желудочка (ПЖ) и сердечная недостаточность.

Считается, что ТЭЛА представляет собой острый эпизод с очевидным обратимым течением в случае эффективного тромболизиса. Однако в ходе проспективного наблюдения за пациентами, перенесшими острую ТЭЛА, при вентиляционно-перфузионной скintiграфии и компьютерной томографии (КТ) легких обнаруживаются значительные нарушения перфузии у 57% и 52% больных, соответственно. При проведе-

нии скрининга ХТЭЛГ с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) у 2-44% пациентов выявляются признаки повышения ДЛА и/или перегрузки ПЖ. Спустя 12 мес. после перенесенной ТЭЛА заболевание чаще развивалось у больных с величиной систолического ДЛА, превышающей 50 мм рт. ст. в период острого эпизода. Если общая степень стенозирования легочного сосудистого русла достигает 50-60%, развивается ХТЭЛГ.

В отличие от острой ТЭЛА при ХТЭЛГ отсутствует линейная зависимость между степенью повышения ЛСС и выраженностью обструктивного поражения лёгочных сосудов. Морфологическим субстратом ХТЭЛГ также являются: генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных субстанций, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование мелких лёгочных артерий и артериол.

Тромбоземболии легочной артерии или тромбозы in situ могут возникать вследствие нарушений в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут играть потенциальную роль в формировании локальных тромбозов при ХТЭЛГ. В большинстве случаев остается неясным, являются ли тромбоз и дисфункция тромбоцитов причиной или следствием заболевания. Воспалительные инфильтраты, как правило, обнаруживаются в морфологическом материале, полученном при тромбэндартэктомии. Частое выявление патологии иммунной системы, онкологических заболеваний, хронических инфекций указывает на участие в патогенезе ХТЭЛГ воспалительных и иммунных механизмов.

Изменения легочных артерий при ХТЭЛГ можно условно разделить на два компонента. Первый компонент включает изменения крупных сосудов до уровня субсегментарных ветвей. Патологические поражения представлены в виде организованных тромбов, плотно прикрепленных к сосудистой стенке легочных артерий эластического типа. Они могут полностью закрывать просвет или образовать различные степени стеноза, сети и тяжи. Вторым компонентом – это изменения мелких легочных сосудов и микрососудистого русла. В неокклюзированных областях может развиваться неотличимая от легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) артериопатия, включая форми-

рование плексиформных поражений. Степень выраженности указанных компонентов может быть различной. Преобладание изменений в крупных артериях свидетельствует о "классиче-

## ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА

Стратегия диагностики ХТЭЛГ предполагает проведение комплексного обследования для установления диагноза ЛГ, подтверждения клинического класса IV, а также оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов. Это важно для определения тактики лечения и, прежде всего, решения вопроса об операбельности. Целесообразно выделить следующие этапы диагностического и дифференциально-диагностического процесса (рис. 2):

### Этап I. Подозрение на наличие ЛГ/ХТЭЛГ как предварительный диагноз

Несмотря на то, что ХТЭЛГ чаще отмечается у пациентов среднего и пожилого возраста, заболевание встречается практически во всех возрастных группах. Поэтому у всех больных с ЛГ неясного генеза следует исключать тромбоземболическую природу заболевания.

Средняя продолжительность времени от возникновения первых симптомов ХТЭЛГ до момента установления диагноза в экспертных центрах составляет около 14 месяцев. По данным Российского регистра, у пациентов с ХТЭЛГ диагноз устанавливается спустя 1,7 года после дебюта симптомов. Сложности ранней диагностики связаны с малой выраженностью и неспецифичностью клинических проявлений на начальных стадиях ХТЭЛГ. ХТЭЛГ следует подозревать у каждого пациента с симптомами и признаками ЛГ при наличии факторов риска ТЭЛА или перенесенного острого эпизода.

Рисунок 3. Диагностический алгоритм ХТЭЛГ



### Клинические симптомы

Одышка при физических нагрузках является наиболее частой жалобой пациентов в дебюте заболевания. При ХТЭЛГ, как и при ЛАГ, может отмечаться спектр таких клинических симптомов, таких как одышка, слабость, повышенная утомляемость, боль в области сердца, головокружение и синкопальные состояния, кашель и кровохарканье. Считается, что отеки и кровохарканье чаще встречаются у пациентов с ХТЭЛГ, в то время как синкопе наиболее характерны для пациентов с идиопатической ЛГ. На позднем этапе течения заболевания наблюдаются признаки развернутой правожелудочковой сер-

дечной недостаточности. Одышка инспираторного характера выражена в различной степени: от минимальной, возникающей при интенсивной нагрузке, до имеющей место в покое и при незначительных усилиях. По данным Российского регистра пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ она отмечается у 98% больных на момент установления диагноза ХТЭЛГ (табл. 4). Как правило, с течением болезни одышка прогрессивно нарастает. Приступов удушья обычно не наблюдается. Боль в груди у 28% пациентов с ХТЭЛГ обычно имеет неопределенный характер: давящая, ноющая, колющая, сжимающая; без четкого начала, продолжительностью от нескольких минут до суток. У ряда пациентов могут появляться ангинозные приступы, что может маскировать ишемическую болезнь сердца и даже острый инфаркт миокарда. У 10% с ХТЭЛГ отмечаются *головокружение и обмороки*, провоцируемые физической нагрузкой. *Кашель* отмечается у 38% больных с ХТЭЛГ, он связан как с застойными явлениями, так и с присоединением воспалительных изменений в легких. *Кровохарканье* наблюдается у 18% больных.

Таблица 4. Этап 1 Подозрение на наличие ЛГ (ХТЭЛГ-предварительный диагноз)

Клинические симптомы :	Физикальное обследование:
<ul style="list-style-type: none"> <li>Одышка (98%), снижение толерантности к физическим нагрузкам</li> <li>Повышенная утомляемость</li> <li>Сердцебиения (36%)</li> <li>Пресинкопальные состояния, синкопе (10%)</li> <li>Боли в грудной клетке (28%)</li> <li>Кашель (38%)/кровохарканье (18%)</li> <li>Отеки голеней и стоп (46%)</li> <li>Гепатомегалия</li> <li>Асцит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Признаки ЛГ</b> Акцент (расщепление) 2 тона над легочной артерией / шумы / ритм галопа Цианоз – центральный / периферический</li> <li><b>Признаки ПЖ декомпенсации</b> Расширение / пульсация шейных вен Асцит / гепатомегалия / иктеричность / периферические отеки Выраженный гепатодулярный рефлюкс</li> <li><b>Признаки, указывающие на ХТЭЛГ</b> Признаки тромбозов вен н/к (ТЭЛА) Специфические шумы вследствие стенозирования крупных ЛА (30% больных)</li> </ul>

### Симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями

Ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы указывает на повышение венозного давления и застойные явления в малом круге кровообращения вследствие поражения левых отделов сердца. Артралгии, кожные проявления, лихорадка и другие симптомы заболеваний соединительной ткани указывают на связь одышки с этой патологией. Храп и ночное апноэ, связь одышки с нарушениями дыхания во время сна требует проведения полисомнографического исследования.

### Симптомы прогрессирования заболевания

Отеки нижних конечностей, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции правого желудочка, нарастании степени трикуспидальной недостаточности. Для оценки динамики течения заболевания и эффективности проводимой терапии необходимо количественно оценивать толерантность к физическим нагрузкам (функциональный класс, тест 6-минутной ходьбы).

**Анамнестические сведения**

Анамнестические сведения в большинстве случаев не позволяют идентифицировать тромбоэмболический генез ЛГ. Исходя из особенностей патогенеза заболевания, следует обращать внимание на сопутствующие заболевания и факторы риска. У многих больных прослеживается семейный анамнез внезапной смерти, сердечно-сосудистой патологии и повышенной склонности к тромбообразованию.

В острый период ТЭЛА можно заподозрить, что у больного ранее имела ХТЭЛГ, если регистрируются значительно повышенные цифры систолического давления в легочной артерии, обычно более 80 мм рт. ст. Более объективным доказательством перенесенной ТЭЛА становится совпадение по времени клиники тромбоза вен нижних конечностей и появления одышки. В ближайшие месяцы после ТЭЛА у больных можно выявить период, когда состояние остается стабильным и малосимптомным. Это связано с тем, что гипертрофия ПЖ позволяет сохранить хорошую переносимость физических нагрузок до момента развития прогрессирующего ремоделирования легочных сосудов. Практически единственным надежным доказательством перенесенной ТЭЛА могут стать данные перфузионной сцинтиграфии или компьютерной томографии легких, проведенной во время острого эпизода ТЭЛА.

При физикальном осмотре пациентов с ХТЭЛГ может определяться цианоз. При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. Характерными аускультативными признаками ЛГ являются акцент II тона над легочной артерией, пансистолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грехема Стилла. При обнаружении патологических изменений, указывающих на наличие ЛГ, необходимо провести ряд инструментальных методов обследования.

**Этап II. Верификация диагноза ЛГ**

**Электрокардиография (ЭКГ)** выявляет признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, дилатации и гипертрофии правого предсердия (p-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо.

**Рентгенография органов грудной клетки** позволяет уточнить этиологию ЛГ: выявить интерстициальные заболевания легких, приобретенные и врожденные пороки сердца, а также судить о тяжести ЛГ. Основными рентгенологическими признаками ЛГ являются выбухание ствола и левой ветви легочной артерии, которые формируют в прямой проекции II дугу по левому контуру сердца, расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца. У больных ХТЭЛГ можно выявить признаки, указывающие на наличие тромбов в крупных ветвях легочной артерии (ЛА) – расширение ствола и главных ветвей ЛА, симптом деформации и укорочения корня. Специфическим признаком является обеднение легочного рисунка в зоне нарушенного кровоснабжения.

**Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ)** считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ, так как не только позволяет оценить уровень ДЛА, но и дает важную информацию о причине и осложнениях ЛГ. С помощью этого метода можно исключить поражения митрального, аортального клапанов, болезни миокарда, врожденные пороки сердца с шунтированием крови, приводящие к развитию ЛГ. К сожалению, метод не позволяет дифференцировать ХТЭЛГ от других форм прекапиллярной ЛГ. Исключение составляют редкие случаи наличия массивных тромбов в стволе и основных ветвях ЛА в непосредственной близости от бифуркации. В табли-

це 4 представлены критерии вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ в зависимости от скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных признаков ЛГ.

**Таблица 5. Вероятность ЛГ на основании ЭхоКГ-критериев**

Скорость трикуспидальной регургитации	Наличие дополнительных признаков ЭхоКГ -	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
≤ 2,8 м/сек. или не измеряется	Нет	Низкая
≤ 2,8 м/сек. или не измеряется	Да	Средняя
2,9-3,4	Нет	Высокая
2,9-3,4	Да	
>3,4	Не требуется	
<b>Дополнительные ЭхоКГ-признаки ЛГ:</b> -Отношение базального диаметра ЛЖ/ЛЖ >1 -Парадоксальное движение МЖП -Индекс эксцентричности ЛЖ >1,1	<b>•</b> Время ускорения потока в выносящем тракте ЛЖ <105 мс <b>•</b> Скорость легочной регургитации в период ранней диастолы >2,2 мс <b>•</b> Диаметр ствола ЛА >2,5 см	<b>•</b> Диаметр НПВ > 2,1 см, с коллабироваием на вдохе <50% (<20% при спокойном вдохе) <b>•</b> Площадь ПП в конце систолы >18 мм <sup>2</sup>

**Этап III. Установление клинического класса ЛГ/ верификация диагноза ХТЭЛГ**

На этом этапе диагностики необходимо провести легочные функциональные тесты с оценкой газового состава артериальной крови, вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких, компьютерную томографию/ангиопульмографию. Легочные функциональные тесты позволяют выявить обструктивные или рестриктивные изменения с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких. Для больных характерно уменьшение диффузионной способности легких в отношении монооксида углерода (40-80% от нормы), небольшое или умеренное снижение легочных объемов, нормальное или незначительно сниженное PaO<sub>2</sub> и обычно сниженное из-за альвеолярной гипервентиляции PaCO<sub>2</sub>.

**Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия** легких является методом скрининга для исключения хронической тромбоэмболии как причины ЛГ. У больных ХТЭЛГ обнаруживаются дефекты перфузии в долевых и сегментарных зонах при отсутствии нарушений вентиляции. Перфузионная сцинтиграфия исторически стала одним из первых методов обнаружения дефектов перфузии легочной паренхимы при ТЭЛА. Изображения, получаемые при острой ТЭЛА и ХТЭЛГ, существенно различаются. Дефекты перфузии при острой ТЭЛА более четко очерчены и резко контрастируют с нормально функционирующей тканью. При ХТЭЛГ дефекты перфузии очерчены не четко и часто не соответствуют зоне кровоснабжения крупной легочной артерии. Кроме того, при ХТЭЛГ нередко можно наблюдать контрастирование центральной части сегмента вдоль пораженной артерии и отсутствие контрастирования периферии. Это может быть вызвано низким давлением крови дистальнее места стенозирования, а не собственно поражением периферических артерий и артериол.

В диагностике хронической тромбоэмболии чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90-100%, специфичность – 94-100%. Если вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия не проводится при скрининге ЛГ, имеется очевидный риск установления ошибочного диагноза ЛАГ. При недавнем анализе контроля качества Европейского регистра ЛАГ было показано, что 43% пациентов, включенных в него, никогда не выполнялась

вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия в процессе диагностического поиска. В таких случаях, по-видимому, диагнозы базировались на данных КТ-ангиопульмонографии. Очевидно, что при недостаточной чувствительности КТ в обнаружении ХТЭЛГ, у некоторых пациентов с предположительным диагнозом ЛАГ на самом деле имеется ХТЭЛГ. Чувствительность КТ-ангиопульмонографии в отношении определения ХТЭЛГ значительно уступает вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии – 51% против 96%. При КТ имеется вероятность установления ошибочного диагноза ХТЭЛГ при наличии проксимальных линейных тромбов вследствие ЛАГ или врожденных пороков сердца. По сравнению с КТ применение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии сопряжено с меньшей лучевой нагрузкой, позволяет избегать возможных осложнений, связанных с внутривенным контрастированием и имеет очевидные потенциальные преимущества с точки зрения стоимости при меньшей вероятности случайных находок.

#### *Компьютерная томография и КТ-ангиопульмонография*

КТ-картина хронической тромбоэмболии может быть представлена окклюзиями и стенозами легочных артерий, эксцентрическими дефектами наполнения вследствие наличия тромбов, в том числе реканализованных.

КТ-ангиопульмонография проводится на спиральных компьютерных томографах в фазу прохождения контрастного вещества через легочное артериальное русло. Из методологических особенностей следует отметить, что исследование должно быть проведено с использованием не менее чем 8-спирального томографа, с минимальным шагом (не более 3 мм) и толщиной среза (не более 1 мм). Тщательное сканирование должно охватить оба легких полностью – от верхушек до диафрагмальных синусов. Контрастное усиление правых отделов сердца и легочных артерий должно соответствовать или превышать степень контрастирования левых камер сердца и аорты. Выполнение второй, артериальной фазы сканирования рекомендуется всем больным старше 40 лет, особенно при наличии данных за артериальные тромбозы и ИБС в анамнезе.

Современное программное обеспечение позволяет провести реконструкции изображений легочных артерий в любых плоскостях, построить проекции максимальной интенсивности и трехмерные изображения. В большинстве случаев для уточнения характера поражения достаточно проанализировать поперечные срезы с использованием программы просмотра изображений, что позволяет определить наличие изменений не только в долевыми и в сегментарных ветвях, но и в ряде субсегментарных артерий. Патологические изменения помимо наличия "старого" тромботического материала могут включать локальные утолщения стенки сосуда, сужения в устье сосудов и на их протяжении, окклюзии, внутрисосудистые структуры в виде мембран и перемычек. При выявлении изменений в нескольких ветвях легочных артерий можно сделать вывод о высокой вероятности тромбоэмболического характера ЛГ. Важно отметить, что разрешающая способность современных КТ-сканеров ограничена и не позволяет определять очень тонкие мембранные и тяжистые структуры в просвете ЛА, особенно если размеры объекта не превышают 2-3 мм. В ряде случаев развивается кальцификация "старого" тромботического материала, и КТ может оказать неоценимую помощь в определении локализации кальциноза.

Данные КТ-ангиопульмонографии должны быть записаны на электронный носитель или компакт-диск в виде файлов DICOM (или их аналогов) для возможности «динамичного» по-

срезового просмотра с использованием персонального компьютера. Запись исследования на рентгеновскую листовую пленку малоинформативна. КТ позволяет выявить не только стенотические изменения сосудов легких, но и нарушения перфузии легочной ткани по характеру контрастирования паренхимы. В некоторых случаях контрастирование паренхимы настолько неравномерно, что на сканах определяется мозаичное контрастирование. Четко выраженная мозаичность сегментов обычно свидетельствует о хорошем прогнозе оперативного лечения. Контрастирование исключительно прикорневых зон не является истинной мозаичностью и нередко наблюдается при микрососудистых формах ЛГ. Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, КТ позволяет диагностировать и другие заболевания легких. Помимо состояния артериального русла, КТ может дать исчерпывающую информацию обо всех внутригрудных структурах, что важно для подтверждения диагноза и построения плана оперативного лечения. Перед выполнением операции следует учитывать состояние легочной паренхимы, бронхиального дерева, легочных вен. Нередко у больных ХТЭЛГ отмечается умеренное увеличение внутрилегочных и средостенных лимфатических узлов.

*Магнитно-резонансная томография (МРТ)* используется у больных с ЛГ для оценки патологических и функциональных изменений сердца и легочных сосудов, но обычно не используется в рутинной практике. Главным преимуществом метода является трехмерный (объемный) способ получения изображений без артефактов от костей и легочных полей, высокое пространственное разрешение, а также отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови. К недостаткам метода относится его высокая стоимость, частое появление артефактов, недостаточное пространственное разрешение.

#### *Инвазивная диагностика*

Основными задачами инвазивной диагностики при ХТЭЛГ являются определение степени тяжести ЛГ, уточнение характера поражения легочного русла посредством ангиопульмонографии, выявление/исключение сопутствующей посткапиллярной ЛГ, выявление/исключение коронарной болезни. Проведение катетеризации в изолированном виде без качественной ангиопульмонографии у больного с четкими признаками ХТЭЛГ нецелесообразно. Это исследование должно дать четкую информацию врачам для решения вопроса об operability больного и тяжести его состояния.

Инвазивная диагностика ХТЭЛГ должна проводиться в лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения на базе Экспертного центра. Специалист по рентгенэндоваскулярным вмешательствам должен обладать значительным опытом проведения диагностических процедур.

Гемодинамическими критериями ХТЭЛГ как прекапиллярной формы ЛГ, выявляемыми при КПОС, являются: среднее ДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст., ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт. ст., ЛСС  $> 2$  ЕД. по Вуду (160 дин. сек см<sup>-5</sup>) при наличии множественных стенозирующих и/или окклюзирующих поражений ветвей легочной артерии различного калибра.

В основе информативной и безопасной процедуры КПОС у больных с ХТЭЛГ лежат четыре принципа: рациональный выбор венозного доступа, тщательная калибровка датчика давления, соблюдение правил измерения ДЗЛА и расчета сердечного выброса (СВ) (табл. 6).

Таблица 6. Принципы катетеризации правого желудочка и легочных артерий у больных ХТЭЛГ

**Рациональный выбор венозного доступа:**

Наиболее безопасным является локтевой (кубитальный) доступ с использованием ультразвуковой доплерографии при подготовке к пункции вены.

**Тщательная калибровка датчика давления:**

Камера давления должна быть расположена на уровне средней подмышечной линии, что соответствует уровню предсердия. Неправильная подготовка датчика может привести к ошибке измерения ДЛА.

**Правила измерения ДЗЛА:**

Для измерения ДЗЛА используется многофункциональный термодилуционный катетер Свана-Ганца. Рекомендуется трехкратное измерение ДЗЛА в нижнедолевых ветвях легочной артерии на максимальном выдохе. При тяжелой ХТЭЛГ возможны серьезные технические проблемы при измерении ДЗЛА по причине диффузного тромботического поражения дистальных ветвей ЛА. При невозможности измерения ДЗЛА рекомендуется оценка конечно-диастолического давления левого желудочка.

**Правила измерения СВ:**

Приоритетным методом измерения СВ является метод термодилуции. Менее точным, но допустимым для измерения СВ, является прямой метод по Фику

**Проведение ОФП возможно у больных с ХТЭЛГ:**

Эффективность антагонистов кальция в высоких дозах при ХТЭЛГ не доказана. Положительный результат пробы при невысоком ЛСС указывает на более благоприятный прогноз операции тромбэндартерэктомии.

При выборе доступа (подключичный, феморальный, югулярный) следует учитывать, что у больных ХТЭЛГ возможно посттромбофлебитическое поражение вен различных сосудистых бассейнов, а также могут быть установлены постоянные кавафилтраты. Также следует принимать во внимание нежелательность временной отмены антикоагулянтной терапии из-за риска рецидивов тромбоза. В этой связи приоритетным доступом следует считать кубитальный доступ. Рекомендуется ультразвуковое сканирование области венозного доступа во всех случаях. Перед калибровкой датчика давления (определение референтного “ноля”) камера давления должна быть расположена на уровне средней подмышечной линии, что соответствует уровню предсердия. Неправильная подготовка датчика может привести к ошибке измерения ДЛА.

Измерение ДЗЛА у пациентов с ХТЭЛГ бывает затруднено вследствие извитости и множественных окклюзий легочных артерий. Определение ДЗЛА необходимо для дальнейшего расчета показателя ЛСС, необходимого для верификации прекапиллярной ЛГ. В связи с тем, что ошибка в измерении ДЗЛА может привести к установке неправильного диагноза, рекомендуется тщательное соблюдение техники определения этого параметра. Для измерения ДЗЛА используется многофункциональный термодилуционный катетер Свана-Ганца с раздуваемым баллоном на конце. Баллон позволяет катетеру “проплывать” с током крови в ЛА до состояния “заклинивания” в мелких ветвях сосудистого русла, после чего через дистальный порт катетера регистрируется посткапиллярное давление. Для того чтобы свести вероятность погрешности в определении ДЗЛА к минимуму, рекомендуется трехкратное измерение ДЗЛА в нижнедолевых ветвях легочной артерии на максимальном выдохе. При тяжелой ХТЭЛГ возможны серьезные технические проблемы при измерении ДЗЛА по причине диффузного, в подавляющем большинстве двустороннего, тромботического поражения дистальных ветвей легочной артерии. Если не удастся измерить ДЗЛА, рекомендуется выполнить катетеризацию левых камер сердца с измерением конечно-диастолического давления. При ХТЭЛГ давление заклинивания должно быть низким. Для этой категории больных не характерно ДЗЛА > 15 мм рт. ст. Иногда возможно провести катетер дистальнее об-

ласти стеноза и измерить градиент давления.

Правильная оценка СВ позволяет определить величину ЛСС, которая является наиболее важным прогностическим фактором при выполнении операции легочной тромбэндартерэктомии. Приоритетным методом измерения сердечного выброса следует считать метод термодилуции. Использование прямого метода Фика может приводить к неточностям измерения из-за нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения и необходимости интраоперационного измерения истинного потребления кислорода.

*Острые фармакологические пробы (ОФП)* с введением селективных легочных дилататоров редко бывают положительными у больных ХТЭЛГ. В отличие от ряда форм ЛАГ (идиопатическая или наследуемая, ассоциированная с приемом лекарств или токсинов) эффективность антагонистов кальция в высоких дозах при ХТЭЛГ не доказана. Однако выявление положительной ОФП свидетельствует о возможности воздействия на вазоспастический компонент в периоперационном периоде. Результат ОФП следует сопоставлять с объемом поражения легочного артериального русла и ЛСС. Положительный результат пробы при невысоком ЛСС указывает на более благоприятный прогноз операции тромбэндартерэктомии.

“Золотым” стандартом визуализации легочного артериального русла является *инвазивная ангиопульмонография*. Для получения снимков высокого качества необходимо соблюдать ряд методологических принципов:

При выборе скорости и объема вводимого контрастного вещества следует ориентироваться на уровень СВ с целью минимизации использования контраста и достижения оптимального заполнения ЛА. Следует выполнять селективную ангиографию поочередно правой и левой легочных артерий в кино-режиме. Используют не менее двух проекций: прямую (переднезаднюю) и боковую. Для съемки в прямой проекции целесообразен выбор режима цифровой субтракции, что позволяет оценить наличие зон снижения периферической перфузии (субплевральной перфузии) в капиллярную фазу ангиопульмонографии. Вследствие того, что тень средостения частично закрывает задние отделы легких, прямую проекцию делают с небольшим латеральным отклонением – 15-30°. Для

контрастирования требуется введение относительно больших объемов контрастного вещества, поэтому целесообразнее делать охват всей поверхности легких от верхушки до базальных отделов.

Важную информацию о состоянии легочных артерий дает боковая проекция, где наложение ветвей значительно меньше, а легочная ткань развернута шире. Боковые проекции позволяют более подробно, по сегментарно оценить объем и тип поражения (проксимальный или дистальный). При выполнении боковой проекции важно, чтобы контрастное вещество не попадало (или практически не попадало) в контралатеральную ЛА.

К недостаткам метода следует отнести необходимость введения относительно больших объемов контрастного вещества (200 мл и более), недостаточное контрастирование верхнедолевых ветвей из-за размывания контраста притекающей кровью, наложение тени сердца и плечевого пояса в боковых проекциях. Получение качественных изображений легочных артерий не всегда возможно вследствие сложного строения легочного русла и эффектов наложения.

В ходе подготовки к тромбозантартерэктомии у пациентов старше 40 лет, одновременно с ангиопульмонографией показано выполнение селективной коронарной ангиографии. Метод можно сочетать при необходимости с катетеризацией левых камер сердца, например, для измерения КДД ЛЖ. У больных с ХТЭЛГ доступом выбора для проведения коронарной ангиографии является радиальный (лучевой), поскольку он позволяет избежать временной отмены антикоагулянтной терапии и свести к минимуму риск развития периферических осложнений.

#### Этап IV. Оценка функционального статуса и лабораторных показателей

Больным с ХТЭЛГ необходимо проводить рутинные лабораторные тесты: биохимический (оценка функции почек, печени, содержания белка) и общий (уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов) анализы крови, исследовать коагулограмму, уровни D-димера, антитромбина III, протеина С для исключения тромбофилии, оценивать гормональную функцию щитовидной железы, определять титр антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину).

#### **Диагностика изменений свертывающей системы крови**

До настоящего времени не разработаны четкие рекомендации по исследованию системы гемостаза и фибринолиза у больных ХТЭЛГ. Различные аномалии этой системы достаточно широко распространены в популяции, поэтому связать развитие заболевания с изменениями того или иного показателя часто затруднительно. Следует обращать внимание на отклонения от нормы нескольких показателей одновременно. Из всего спектра тромбофилических состояний особое внимание уделяется диагностике присутствия антифосфолипидных антител, повышенного содержания VIII фактора свертывания, дефицита протеинов С и S, антитромбина III, патологические изменения фибриногена и плазминогена, гомоцистеина. Диагностика ряда показателей возможна только после отмены фоновой антикоагулянтной терапии, что подвергает пациента дополнительному риску. Из генетических маркеров наибольшей значимостью могут обладать мутации протромбина, фактора V, липопротеина (а).

#### **Функциональная способность**

Объективная оценка функциональной способности больных с ХТЭЛГ необходима для оценки тяжести заболевания и

динамики клинического состояния в результате лечения. При изучении толерантности к физическим нагрузкам оценивается функциональный класс (ФК) и проводится тест 6-минутной ходьбы.

Для характеристики тяжести ХТЭЛГ, как формы ЛГ, используется функциональная классификация (ВОЗ) – модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), предложенной для пациентов с недостаточностью кровообращения (табл. 7).

**Таблица 7. Функциональная классификация ЛГ и ХТЭЛГ**

Класс I	отсутствует ограничение физической активности. Обычная физическая активность не вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
Класс II	некоторое снижение физической активности. Обычная физическая активность сопровождается появлением одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
Класс III	выраженное ограничение физической активности. Небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
Класс IV	неспособность выполнять любую физическую нагрузку без вышеперечисленных клинических симптомов. Одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке

**Тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ)** – простой, дешевый, имеющий прогностическое значение. Дистанция в Т6МХ обратно коррелирует с функциональным классом (ВОЗ). Тест обычно дополняется оценкой одышки по Боргу. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышенный риск летальности. Дистанция в Т6МХ является первичной конечной точкой в большинстве многоцентровых исследований у больных с ХТЭЛГ и ЛАГ.

При планировании дополнительных методов обследования у пациентов с ХТЭЛГ следует учитывать, что поиск скрытых источников тромбоэмболии часто затруднен, требует значительных затрат и не приводит к желаемому результату. В большинстве случаев, помимо исследования вен нижних конечностей, рекомендуется ультразвуковое исследование органов брюшной полости (для исключения объемных образований) и вен брахиоцефальной системы (особенно, в случаях перенесенных катетеризаций центральных вен).

#### **Диагностический алгоритм при подозрении на ХТЭЛГ**

В группу скрининга ХТЭЛГ входят все пациенты с историей перенесенной тромбоэмболии в систему ЛА. Больным после перенесенной ТЭЛА в случае выявления клинических признаков и симптомов рекомендуется проведение ЭхоКГ (табл. 8).

При выявлении признаков ЛГ по данным ЭхоКГ и подозрении на наличие ХТЭЛГ больным рекомендуется направлять в Экспертный центр для дообследования и решения вопроса об операбельности. Каждый пациент с ЛГ неясного генеза должен обследоваться для исключения ХТЭЛГ.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких (планарные изображения, как минимум, в 6 проекциях в режиме SPECT) является методом для скрининга ХТЭЛГ первого выбора и рекомендуется для исключения заболевания, так как

Таблица 8. Рекомендации по диагностике ХТЭЛГ

Рекомендация	Класс	Уровень
Пациентам после перенесенной острой ТЭЛА при появлении одышки рекомендуется проведение диагностических процедур для исключения ХТЭЛГ.	IIa	C
Стабильным пациентам с признаками выраженной ЛГ в период острой ТЭЛА диагностика ХТЭЛГ должна проводиться спустя 3 мес. от начала эффективной антикоагулянтной терапии.	III	C
Диагностическими критериями ХТЭЛГ является наличие прекапиллярной ЛГ (среднее ДЛА $\geq 25$ мм рт. ст., ДЗЛА $\leq 15$ мм рт. ст., ЛСС $> 2$ ЕД. по Вуду) у больных с сохраняющимися множественными хроническими/организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в легочных артериях эластического типа (основной, долевыми, сегментарными, субсегментарными), несмотря на проведение эффективной антикоагулянтной терапии в течение не менее 3 мес.	I	C
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких рекомендуется пациентам с ЛГ для исключения/подтверждения ХТЭЛГ.	I	C
Компьютерная томография/ ангиопульмонография показана для обследования больных с ХТЭЛГ.	I	C
В случае невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии существенную роль играет сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и КТ. Отсутствие изменений легочной ткани – фиброзных и воспалительных изменений, буллезной эмфиземы и др. в областях сниженной перфузии указывает на возможную ХТЭЛГ.	IIa	C
Селективная ангиопульмонография рекомендуется при обследовании всех больных с ХТЭЛГ.	IIa	C

чувствительность значительно превышает таковую при КТ (рис. 3). При выявлении нормальной перфузии легких диагноз ХТЭЛГ исключен.

При невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии существенную роль может сыграть сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и КТ легких. Отсутствие изменений легочной ткани – фиброзных и воспалительных изменений, буллезной эмфиземы и др. в областях сниженной перфузии указывает на ХТЭЛГ. В настоящее время существуют и другие методы оценки перфузии легочной ткани. МР-томография, двухэнергетическая КТ, ангиопульмонография также могут быть проведены в перфузионном режиме с диагностической ценностью близкой к классической сцинтиграфии.

Большой практический интерес вызывают новые, совместные системы сцинтиграфии и КТ, которые показывают детальную посрезовую картину перфузии легкого по отношению к другим структурам грудной клетки. Мультиспиральная КТ-ангиография является следующим этапом диагностического алгоритма, она показана при выявлении неясных или множественных дефектов перфузии по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких (рис. 3).

Рисунок 3. Диагностический алгоритм при подозрении на наличие ХТЭЛГ



Компьютерная ангиопульмонография не может заменить собой перфузионное исследование легочной ткани, однако может внести дополнительный вклад в оценку состояния долевыми и сегментарными легочных артерий, а также служит, наряду с инвазивной ангиопульмонографией, важным диагностическим методом при решении вопроса об операбельности больного. В то же время, следует отметить, что недопустимо делать вывод о неоперабельности больного, полагаясь только на данные КТ.

Для определения лечебной стратегии проводится инвазивное исследование – катетеризация правых отделов сердца и ангиопульмонография. Селективная ангиопульмонография остается "золотым" стандартом диагностики для верификации ХТЭЛГ. Основным преимуществом инвазивной диагностики является возможность не только получить изображения, но и оценить параметры гемодинамики. Соблюдение методологических аспектов КПОС и ангиопульмонографии, сравнение рентгенологических изменений с показателями гемодинамики является ключевым моментом в определении операбельности пациентов и степени риска при проведении операции тромбоэнтерэктомии. Метод селективной ангиопульмонографии, несмотря на свою высокую информативность, имеет ряд объективных ограничений. Более точный топический диагноз может быть поставлен при совместном анализе инвазивной ангиопульмонографии с данными КТ-ангиопульмонографии (в ряде случаев с 3D реконструкцией). Анализ двух исследований одновременно позволяет почти полностью исключить возможные ошибки. Общая оценка операбельности также должна включать такие факторы, как опыт и возможности хирургической команды, профиль сопутствующих заболеваний, возраст, конституцию пациента, психосоциальные и экономические ограничения в послеоперационном периоде (например, возможность терапии варфарином с адекватным контролем МНО по месту жительства). Для оптимизации диагностического и лечебного процесса, минимизации риска осложнений вышеперечисленные исследования целесообразнее выполнять на базе специализированных экспертных центров по проблеме ЛГ.

Таким образом, диагноз ХТЭЛГ устанавливается при выяв-

лении следующих критериев, полученных, по меньшей мере, через 3 месяца после начала эффективной антикоагулянтной терапии:

1. Среднее давление в легочной артерии (ДЛАСр.)  $\geq 25$  мм рт. ст. при давлении заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт. ст.

2. Легочное сосудистое сопротивление более 2 Ед. Вуда

3. Как минимум, один сегментарный дефект перфузии по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких или обструкция ветвей легочной артерии по данным КТ-ангиографии или инвазивной ангиопульмонографии.

#### **Определение операбельности пациента**

Не существует методов, которые позволяли бы с высокой долей достоверности прогнозировать возможность восстановления перфузии легочной ткани после оперативного лечения. Дистальнее места окклюзии или стеноза часто не удается четко определить состояние периферических ветвей и микроциркуляторное русло. Поэтому для определения операбельности пациенты должны быть обследованы по трем направлениям:

1. Тип и степень нарушения перфузии различных отделов легких.

2. Параметры центральной гемодинамики.

3. Характер и распространенность поражения легочных артерий.

Хирургической бригаде важно определить, соответствуют ли конкретные дефекты перфузии стенотическим изменениям в сегментарных и долевыми легочных ветвях. Если в большинстве дефектов перфузии не имеют конкретного патологического субстрата в виде обструкции ветви ЛА, операбельность больного может быть поставлена под сомнение. Точно также, несоответствие гемодинамических расстройств перфузионным и стенотическим изменениям, заставляет задуматься об ином характере патологии. Исследованиями было установлено, что при предоперационном ЛСС более 1200 дин.с-5 операции ТЭЭ сопровождаются большей частотой осложнений и летальности. В этой группе наблюдается также более высокий уровень ДЛА и ЛСС после операции. Несмотря на это, даже более высокие цифры ЛСС не рассматриваются большинством хирургов как абсолютное противопоказание к операции. Отчетливый проксимальный характер поражения, даже при высоком ЛСС, свидетельствует о потенциальной эффективности и безопасности операции.

Более простой способ определения операбельности больного основан на подсчете проксимально пораженных ветвей, доступных хирургии, и количества соответствующих им сегментов. Фактически, производится подсчет сегментов, кровообращение в которых может быть восстановлено. Восстановление кровообращения в 10-12 сегментах (по 5-6 в каждом легком или эквивалентно) обычно приводит к значительному регрессу ЛГ. Меньшее количество открытых сегментов может быть недостаточным для получения оптимального результата и ЛГ может рецидивировать.

Оценка операбельности пациента должна проводиться мультидисциплинарным консилиумом с обязательным участием хирурга, имеющего опыт проведения операций ТЭЭ или прошедшего обучение в хирургическом экспертном центре с участием в принятии решения по 15-20 больным ХТЭЛГ. При принятии решения о неоперабельности, больной должен быть консультирован другим аналогичным мультидисциплинарным консилиумом.

#### **Дифференциальная диагностика**

Вследствие того, что ХТЭЛГ является потенциально излечимой патологией, ее следует отличать от других заболеваний, сопровождающихся присутствием тромботических, фиброзных и иных изменений в легочных артериях. Прежде всего, необходимо провести дифференциальный диагноз ХТЭЛГ и всех микроваскулярных форм ЛГ (табл. 9). Значительные трудности при этом представляют больные с возможным вторичным тромбообразованием как осложнением высокой ЛГ. Отсутствие указаний на перенесенную ТЭЛА, несоответствие изменений крупных легочных сосудов величине ЛСС, диффузное снижение перфузии легочной ткани по периферии обоих легких могут свидетельствовать в пользу тромбозов *in situ*. Решающую роль в решении этого вопроса играет качественно проведенная ангиопульмонография и катетеризация. Повышение ЛСС более 1600 дин/см/с-5 более свойственно микроваскулярным формам ЛГ, чем ХТЭЛГ.

Другим признаком поражения микрососудистого русла является отсутствие перфузии в кортикальных слоях легких. ХТЭЛГ следует отличать от более редкого заболевания – васкулита легочных артерий. При васкулите в период обострения наблюдаются признаки воспаления и утолщения стенки сосуда, а в отсроченную фазу – деформации с формированием стенозов и тромбозов. Подтверждением воспалительного ге-

**Таблица 9. Дифференциальная диагностика ХТЭЛГ в зависимости от локализации поражений легочных артерий**

1.Прекапиллярная ЛГ	2. Поражение легочных капилляров	3. Посткапиллярная ЛГ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• острая ТЭЛА</li> <li>• ЛАГ</li> <li>• тромбоз <i>in situ</i> (при ВПС)</li> <li>• медиастинальный фиброз</li> <li>• васкулиты</li> <li>• саркоидоз</li> <li>• ангиосаркома</li> <li>• нетромботические эмболии (опухоли, паразиты, гистоплазмоз, инородные тела (тальк))</li> <li>• болезнь Ослера-Рандю</li> <li>• атрезия легочных сосудов</li> <li>• синдром Суайра-Джеймса</li> <li>• болезнь Реклингхаузена</li> <li>• гемоглобинопатии</li> </ul>	<p>легочный капиллярный гемангиоматоз</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• легочная вено-окклюзионная болезнь</li> <li>• медиастинальный фиброз</li> <li>• шистосомоз</li> </ul>

неза заболевания могут служить изменения сосудов большого круга кровообращения, сходные с изменениями при синдроме Такаясу.

Схожую с ХТЭЛГ ангиографическую картину имеет ангиосаркома ЛА. Опухоль растет по интима легочной артерии и имеет неровную поверхность, что делает ее очень похожей на крупный пристеночный тромб. Характерным отличием опухоли от тромба является преимущественно центральное расположение. Поражение легочного клапана и ствола легочной артерии типично для ангиосаркомы и редко наблюдается при ХТЭЛГ. Со временем опухоль может прорасти в дистальные ветви ЛА. Во многих случаях возможно удаление опухоли оперативным путем с последующими курсами химиотерапии, од-

нако риск рецидива опухоли крайне высок.

Экстравазальная компрессия легочных сосудов редко приводит к развитию ЛГ и обычно вызвана онкологическими заболеваниями. Лечение подобных состояний выходит за рамки данных рекомендаций и описано в соответствующей литературе. Среди незлокачественных заболеваний, вызывающих ЛГ и требующих оперативного лечения, следует отметить фиброзирующий медиастинит. Эта болезнь характеризуется разрастанием соединительной ткани в средостении с компрессией легочных сосудов. Легочные артерии обычно поражаются во вторую очередь, после того, как процесс охватит полые или легочные вены. КТ позволяет с уверенностью диагностировать состояния, приводящие к экстравазальной компрессии ЛА.

## ГЛАВА 6. ЛЕЧЕНИЕ

### 6.1. Немедикаментозные (общие) рекомендации

**Общие меры и стандартное лечение** у неоперабельных или ожидающих операцию больных ХТЭЛГ подобны таковым при ЛАГ. Соблюдение общих мероприятий позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания вследствие воздействия внешних факторов

#### *Физическая активность*

Больные с ХТЭЛГ должны выполнять нагрузки в пределах той физической активности, которая возможна, исходя из уровня функциональных нарушений и выраженности клинической симптоматики. В повседневной жизни пациенты должны избегать возникновения выраженной одышки, синкопе, болей в груди. Запрещаются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме. В то же время больным следует поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры за счет выполнения ежедневных дозированных физических нагрузок, что способствует улучшению качества жизни и клинической симптоматики. Доказана роль специальных программ по реабилитации больных в улучшении показателей физического статуса. Необходимым условием является постоянный контроль медицинского персонала за проведением комплекса реабилитации.

**Беременность, роды, заместительная гормонотерапия в постменопаузальном периоде** связаны с повышенным риском ухудшения течения заболевания и смертности. Беременность противопоказана неоперабельным больным и больным с резидуальной ХТЭЛГ, так как материнская смертность составляет 30-50%. Всем пациенткам репродуктивного возраста должны быть рекомендованы соответствующие методы контрацепции. Предпочтительно использование эстроген-не содержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации. При оценке мер контрацепции важно подчеркнуть, что барьерные методы безопасны, но не обеспечивают надежного контрацептивного эффекта. Препараты прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, этоноргестрел) эффективны и безопасны в связи с отсутствием потенциального риска, связанного с применением эстрогенов, которые ранее применялись в оральных контрацептивах. Бозентан может снижать эффективность оральных контрацептивов, поэтому для достижения надежного эффекта целесообразно сочетать два метода контрацепции. Возможно применение интравагинальных препаратов. В случае

беременности больная должна быть предупреждена о высоком риске фатального исхода и необходимости прерывания беременности.

Заместительная гормональная терапия показана пациенткам с ХТЭЛГ в постменопаузе только при выраженных клинических симптомах при условии достижения адекватной гипокоагуляции в результате антикоагулянтной терапии.

#### *Путешествия*

Гипоксия усугубляет вазоконстрикцию, поэтому во время полетов на авиатранспорте больным ХТЭЛГ с ФК III-IV при парциальном давлении O<sub>2</sub> в артериальной крови менее 8кПа (60 мм рт. ст.) необходимо проводить дополнительную кислородотерапию. Скорость 2 л/мин. достаточна для повышения давления кислорода до уровня, соответствующего уровню моря. Всем пациентам, совершающим авиаперелеты в другие страны, важно рекомендовать иметь при себе медицинские документы, данные о местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, контактную информацию.

#### *Психологическая поддержка и помощь*

Информация о тяжести заболевания, полученная больными из немедицинских источников, приводит к повышенной тревоге или депрессии, что существенно снижает качество жизни таких пациентов. Часто диагнозом становится причиной социальной изоляции, поэтому мотивация больных участвовать в сообществах больных крайне важна для повышения уверенности в себе, улучшения настроения и общего состояния. Для адаптации пациентов в жизни и обществе, понимания своей болезни показана помощь психолога или психиатра, а также поддержка других пациентов и их близких.

#### *Профилактика инфекционных заболеваний*

Возникновение пневмонии усугубляет течение заболевания, всегда требует проведения быстрой диагностики и немедленного начала эффективного лечения. Следует рекомендовать пациентам вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции.

#### *Хирургическая помощь*

Предпочтительным видом анестезиологического пособия является местная, проводниковая или эпидуральная анестезия, которая переносится лучше, чем общая анестезия. Необходимо заблаговременно осуществлять перевод больных с пероральной антикоагулянтной терапии на подкожное или внутривенное введение препаратов. Хирургические вмешательства связаны с повышенным риском, особенно при ФК IV, а также в случае тотальной или абдоминальной операции. В периоперационном периоде обязательно проводится терапия гепарином.

### Контроль уровня гемоглобина

Пациенты крайне чувствительны к снижению уровня гемоглобина в крови, поэтому даже невыраженная анемия требует быстрого эффективного лечения. Гемоэксфузии больным ХТЭЛГ не показаны.

## 6.2. Оперативное лечение: легочная тромбэндартерэктомия

С начала 60-х годов XX века для лечения ХТЭЛГ применяют операцию двусторонней тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) из легочной артерии, или легочной эндартерэктомии. Эта операция стала стандартом лечения заболевания и, как показали данные регистра ХТЭЛГ, является залогом благоприятного прогноза. После успешного оперативного лечения у большинства больных удается значительно снизить ЛСС и уменьшить риск развития декомпенсации ПЖ. ТЭЭ является методом выбора при лечении ХТЭЛГ.

### 6.2.1. Показания и противопоказания

**Абсолютными показаниями** к оперативному вмешательству являются:

- Верифицированный диагноз ХТЭЛГ.
- Доказанный тромбоэмболический генез ЛГ при соответствующих изменениях легочных артерий.
- ЛСС >300 дин/см/с-5, при этом ДЛАСр. >25 мм рт. ст. (при физической нагрузке >30-35 мм рт. ст.

В клиниках экспертного уровня ТЭЭ выполняются при более низких показателях ЛСС (ЛГ при нагрузке, больной не удовлетворен качеством жизни), когда верифицированный диагноз ХТЭЛГ и доказанный тромбоэмболический генез ЛГ рассматриваются в качестве относительного показания.

#### Противопоказания:

• *Недоступное операции поражение легочных артерий* – наиболее значимое, частое противопоказание к операции, поскольку обуславливает высокий риск рецидива ЛГ в раннем послеоперационном периоде. Может быть установлено только в экспертном центре, имеющем опыт операций ТЭЭ. Степень доступности поражения должна определяться хирургом, исходя из опыта клиники.

• *Тяжелая дисфункция правого желудочка* может стать причиной критической сердечной недостаточности после операции, особенно при резидуальной ЛГ. На высокий риск указывают размеры ПЖ, трикуспидальная регургитация 3-4 ст., скорость и амплитуда движения кольца трикуспидального клапана, высокий уровень BNP, анасарка, асцит, гидроторакс. Пока не разработаны критерии оценки периоперационного риска, основанные на функции ПЖ. Считается, что даже при выраженной дисфункции ПЖ выполнение операции возможно, и в таких случаях следует ориентироваться на ЛСС.

• *Заболевания легочной ткани* – интерстициальные и обструктивные заболевания легочной ткани тяжелой и средней степени тяжести (альвеолиты, интерстициальные пневмонии, ХОБЛ, бронхиальная астма), сопровождающиеся выраженными изменениями вентиляционных показателей – способствуют нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения в послеоперационном периоде.

• *Риск развития посткапиллярной легочной гипертензии в послеоперационном периоде* имеется при некорректируемой

патологии левых отделов сердца, редко – при обструкции легочных вен.

• *Риск развития полиорганной недостаточности* – тяжелая дисфункция печени, почечная недостаточность, сопровождающиеся изменениями биохимических показателей.

• *Риск кровотечения в послеоперационном периоде.* Больной должен получать лечебные дозы антикоагулянтов сразу после операции и далее в течение всей жизни. Кровохаркание, язвы желудочно-кишечного тракта, дисфункция печени, тромбоцитопения, антифосфолипидный синдром могут стать причиной жизнеугрожающего кровотечения после операции

• *Другие противопоказания к проведению искусственного кровообращения с циркуляторным арестом* – острые расстройства коронарного и мозгового кровообращения, выраженные стенотические изменения брахиоцефальных артерий, острые расстройства коагуляции и другие тяжелые заболевания.

Основными факторами, влияющими на прогноз после операции ТЭЭ являются: ФК, степень резидуальной ЛГ, риск повторной ТЭЛА. Зарубежные регистры позволили установить, что 40% больных ХТЭЛГ являются неоперабельными в силу наличия противопоказаний, дистального поражения легочного сосудистого русла или тяжести гемодинамических нарушений. Ведущей клиникой по хирургическому лечению ХТЭЛГ (г. Сан-Диего, США) была разработана хирургическая классификация заболевания с выделением по анатомическому принципу 4 групп (табл. 10).

**Таблица 10. Хирургическая классификация тромботических поражений при ХТЭЛГ**

Тип	Характер поражения
I	Свежие тромбы в основных и долевыми ветвях ЛА на фоне уже имеющегося фиброза интимы
II	Утолщения и фиброз интимы проксимальнее места отхождения сегментарных ветвей
III	Поражение исключительно сегментарных ветвей
IV	Дистальная артериолярная васкулопатия без визуальных признаков тромбоэмболического поражения

Пожилой возраст пациента не является противопоказанием к операции. Высокие показатели ЛСС и выраженная дисфункция правого желудочка также не являются противопоказаниями к выполнению легочной ТЭЭ при явном проксимальном поражении легочных артерий.

Следует подчеркнуть, что по мере накопления клиникой опыта в лечении больных ХТЭЛГ возможно постепенное сужение круга противопоказаний к операции. Эффективное устранение стенотических изменений легочных артерий и хорошие показатели циркуляции после операции ТЭЭ обычно являются гарантиями гладкого послеоперационного периода.

### 6.2.2. Подготовка к операции

Несмотря на отсутствие единого мнения, процедура имплантации кава-фильтра перед операцией не является общепризнанной.

Перед операцией большинство больных с ХТЭЛГ достаточно длительно получают вазодилататоры и диуретики. Следует стремиться к уменьшению проявлений застойной сердечной

недостаточности, почечной и печеночной дисфункции. При признаках выраженной дисфункции ПЖ возможно проведение курса ЛАГ-специфической терапии (риоцигуат, силденафил, бозентан) в течение 1-3 месяцев (см. раздел 6.3.2. Специфическая терапия). Лечение антикоагулянтами пациенты должны получать вплоть до момента операции. С этой целью больного переводят на лечение гепарином или низкомолекулярными гепаринами.

### 6.2.3. Оснащение операционной

Проведение операции ТЭЭ требует от бригады врачей опыта проведения торакальных и сердечно-сосудистых операций. Необходимы средства инвазивного мониторинга давления в полостях сердца и гемодинамики. Для оценки состояния сердца применяется чреспищеводная ЭхоКГ. В распоряжении бригады должны быть системы для бронхоскопии, бронхоокклюзии, для подачи оксида азота и ингаляции простаноидов. Рекомендуется иметь в распоряжении систему для проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и специалистов по работе с ней.

### 6.2.4. Оперативное вмешательство

Классический вариант операции ТЭЭ из легочных артерий проводится с использованием искусственного кровообращения в условиях глубокой гипотермии и кардиopleгии. Для наиболее полного удаления тромботического материала применяются периоды полной остановки кровообращения, не превышающие общепринятые лимиты безопасности. Операции проводятся из срединной стернотомии. Подключается аппарат искусственного кровообращения по схеме полые вены—восходящая аорта и начинается охлаждение больного. Доступ к левой ЛА обычно осуществляется от основного ствола, к правой ЛА – в промежутке между верхней полую вену и восходящей аортой. Во избежание перегрузки полостей давлением дренируется полость левого желудочка и ЛА. Для остановки сердца применяется кардиopleгический раствор.

Практически во всех случаях операция проводится в варианте двусторонней эндартерэктомии. Проведение операций в другом формате и условиях может сопровождаться высоким количеством осложнений или быть низкоэффективным. Основным принципом операции является удаление старого тромботического материала вместе с интимо-медиальным слоем. Эта методика позволяет выполнить наиболее полное устранение обструктивных изменений в артериях. Эффективность удаления тромботического материала зависит как от степени квалификации оперирующей бригады, так и от особенностей материала. Оценка таких параметров как плотность интимы легочных артерий, толщина фиброзного слоя и его способность к отделению не может быть проведена до операции, что не позволяет точно оценить эффект и риски оперативного лечения.

При интенсивном поступлении крови из дистальных отделов легочного русла, может быть использована остановка искусственного кровообращения, продолжительность которой определяется степенью гипотермии. При этом хирург получает возможность завершить эндартерэктомию в условиях сухого поля. С контралатеральной стороны вмешательство проводится аналогичным образом.

При необходимости возможно выполнение дополнитель-

ных вмешательств на сердце – ушивание открытого овального окна или ДМПП, коронарное шунтирование, пластика трикуспидального клапана и др. Относительная трикуспидальная регургитация в большинстве случаев коррекции не требует и уменьшается по мере уменьшения объема ПЖ. При подозрении на резидуальную ЛГ с профилактической целью вводят легочные вазодилататоры. После окончания искусственного кровообращения проводится расчет показателей гемодинамики. При сниженном СВ показано введение легочных вазодилататоров (простаноиды и окись азота) и адреномиметиков. Для нормализации сниженного периферического сосудистого сопротивления и увеличения наполнения ПЖ нередко требуется продленная инфузия вазопрессоров.

### 6.2.5. Послеоперационный период и возможные осложнения

Ранний послеоперационный период характеризуется повышенным ЛСС и признаками низкого наполнения левого желудочка. Это вызвано тем, что у большинства больных в результате ИК возникает обратимое повреждение микрососудистого русла, которое при нормальном течении имеет тенденцию к постепенному разрешению в ближайшие 12-24 ч. После снижения ЛСС возникает резкое снижение постнагрузки ПЖ, которое при недостаточной волюмической поддержке может привести к синдрому малого выброса. В раннем послеоперационном периоде необходимо начать терапию прямыми антикоагулянтами под соответствующим лабораторным контролем. Особое внимание уделяется больным с АФС-синдромом, у которых показатели АВС и АЧТВ могут давать ложно завышенные результаты.

Снижение ЛСС через 10-12 ч после операции ниже 300 дин/см/с-5 обычно свидетельствует о хорошем прогнозе и возможности экстубации пациента. При сохранении признаков повышенного ЛСС более 400-500 дин/см/с-5 может потребоваться более длительный восстановительный период. Показана длительная седативная терапия и щадящие методы искусственной вентиляции. Через несколько суток происходит адаптация легочного капиллярного русла к новым условиям и риск реперфузионного повреждения уменьшается. В этот период 1-2 раза в сутки следует проводить рентгенографию легких. Появление инфильтративных теней на рентгенограмме должно насторожить врачей из-за высокого риска развития труднообратимых изменений легочной ткани и, как следствие, поддержания порочного круга: реперфузионный отек – прирост ЛСС – повышение ДЛА – реперфузионный отек. Крайняя степень выраженности реперфузионного повреждения сопровождается тяжелой гипоксемией, резидуальной ЛГ, снижением СВ. В таких ситуациях единственным средством поддержания нормальной оксигенации и гемодинамики может стать экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).

Легочное кровотечение относится к наиболее опасным осложнениям операции и обычно возникает сразу после восстановления кровотока в легочных артериях. Основной причиной является локальная перфорация ЛА или диффузное пропотевание крови через истонченную стенку сосуда. Для остановки такого кровотечения применяют эндобронхиальную окклюзию, прямое лигирование сосуда, резекцию соответствующих сегментов легкого и разгрузку легочного русла при помощи вено-артериального ЭКМО. Однако даже при приме-

нении всех современных методов, летальность при легочном кровотечении может достигать 50%. Послеоперационный период может осложниться развитием правожелудочковой недостаточности. При развитии этого осложнения нормальные показатели ДЛА могут дезориентировать врача. Поэтому необходим строгий контроль не только показателей давления в полостях сердца, но и СВ. Лечение правожелудочковой недостаточности проводится согласно общепринятым рекомендациям. Наиболее эффективен в таких случаях оксид азота, который обычно приходится сочетать с кардиотоническими и вазотоническими препаратами.

При недостаточной эффективности антикоагулянтов может развиваться тромбоз или тромбоземболия легочных артерий. Диагноз этого состояния труден и может быть поставлен только после проведения КТ-ангиопульмонографии. При крайней степени выраженности тромбоза может потребоваться оперативное извлечение тромбов или тромболитическая терапия.

Пневмоторакс, ателектазы, пневмонии и другие острые заболевания легочной паренхимы радикальным образом могут отражаться на течении послеоперационного периода, поэтому врачебная бригада должна быть в состоянии максимально быстро, а иногда и с некоторым опережением, принимать необходимые меры по профилактике и лечению подобных осложнений.

Применение длительного искусственного кровообращения и остановки циркуляции потенциально опасно развитием органной дисфункции. Среди таких осложнений наиболее значимы поражения ЦНС. Однако при соблюдении всех принципов проведения операций с остановкой ИК, риск подобных осложнений невелик и составляет около 1-2%.

Восстановление больных после операции легочной ТЭЭ требует длительного времени. Считается, что эффект операции достигается лишь к 3-6 мес. послеоперационного периода. ДЛА может снижаться в течение полугода после операции, что связано с обратным ремоделированием сердца и легочных сосудов, что возможно оценить с помощью ЭхоКГ. Уменьшение правых отделов сердца, купирование трикуспидальной недостаточности и одновременная нормализация левых отделов свидетельствуют о хорошем объемном кровотоке в легких. Контрольная КПОС для определения дальнейшей стратегии ведения больного показана через 6-12 мес. после ТЭЭ. Однако при хорошей переносимости умеренных и интенсивных физических нагрузок достаточным является неинвазивный контроль (Т6МХ, ЭКГ, ВНР, ЭхоКГ, МРТ или КТ-ангиопульмонографии).

## 6.2.6. Отдаленные результаты операции ТЭЭ

Госпитальная летальность при проведении ТЭЭ по данным экспертных центров составила 1-5%. Показатели зависят от опыта центра. Выживаемость пациентов к 10-му году после операции ТЭЭ, по данным разных авторов, составляет 75-85% и, в дальнейшем, существенно не отличается от популяционных показателей. Как и в отношении ранних результатов, основными факторами, влияющими на отдаленный прогноз, являются тяжесть остаточной ЛГ, ФК сердечной недостаточности и риск повторных тромбоземболических событий.

## 6.3. Лекарственная терапия

Следует выделить два раздела лекарственной терапии у больных ЛГ: поддерживающая терапия (оральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая антагонисты кальция, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, стимуляторы гуанилатциклазы (табл. 11).

### 6.3.1. Поддерживающая терапия

Оральные антикоагулянты составляют основу медикаментозной терапии, назначаются пожизненно, в том числе у оперированных пациентов. Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин. Новые антикоагулянты не рекомендуются в связи с отсутствием доказательной базы. При назначении варфарина целевыми уровнями международного нормализованного отношения (МНО) являются 2,5-3,5.

Таблица 11. Лекарственная терапия при ХТЭЛГ

поддерживающая	специфическая терапия
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Оральные антикоагулянты</li> <li>•Диуретики</li> <li>•Сердечные гликозиды</li> <li>•Оксигенотерапия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Антагонисты кальция</li> <li>•Простаноиды</li> <li>•Антагонисты рецепторов эндотелина</li> <li>• Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5</li> <li>•Стимуляторы гуанилатциклазы</li> </ul>

*Больным с ХТЭЛГ, в том числе после ТЭЭ, должна назначаться терапия лечебными дозами антикоагулянтов пожизненно. Предпочтительно назначение непрямых антикоагулянтов ( варфарин с достижением целевого МНО – 3,0 (2,5-3,5). Эффективность других препаратов не доказана или находится в процессе исследования.*

В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с ЛГ с нестабильным МНО, повышенным риском кровотечений или плохой переносимостью препарата, рекомендовано использовать низкомолекулярные гепарины. Наиболее доступными низкомолекулярными гепаринами являются надропарин 15000 UAXaIC 2 раза в сутки и эноксапарин 1мг/кг веса 2 раза в сутки.

*Диуретики* рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации ПЖ, позволяют улучшить клиническое состояние больных. Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения артериального давления. Применяются петлевые диуретики: фуросемид 20-120мг/сутки, этакриновая кислота 50-100мг/сутки, торасемид 5-20 мг/сутки. Целесообразно присоединение антагонистов адьдостерона: верошпирон 25-150мг, эплеренон 25-50 мг. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек.

*Оксигенотерапия* рекомендуется всем больным при наличии значительной десатурации в покое – SaO<sub>2</sub> <90%. Оксигенотерапия также рекомендуется больным с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких на протяжении не менее 15 часов в сутки. В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке.

*Сердечные гликозиды и инотропные препараты*

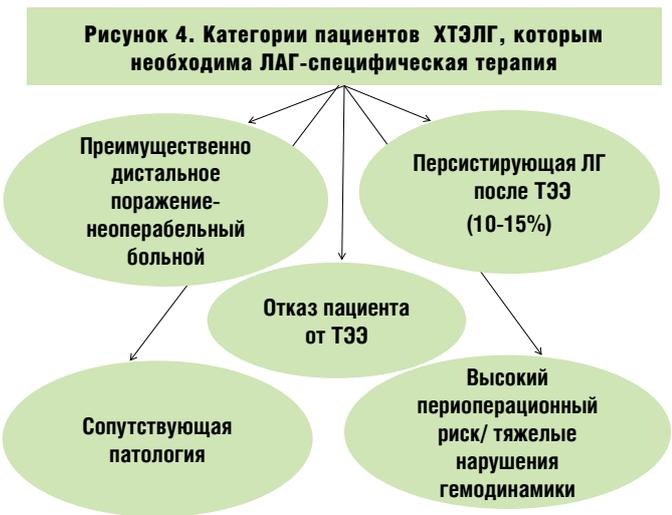
Снижение сократительной способности ПЖ является одним из важнейших механизмов прогрессирования сердечной недостаточности у больных с ХТЭЛГ. Назначение дигоксина 0,25 мг/сутки рекомендуется для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях. Добутамин назначается в терминальной стадии заболевания и, в ряде случаев, позволяет достичь стабилизации состояния.

**6.3.2. Специфическая терапия**

Применение постоянной ЛАГ-специфической терапии требуется в 3-х группах больных с ХТЭЛГ:

1. Больные с ХТЭЛГ, которым отказано в проведении операции (неоперабельная форма) (рис. 4).
2. Больные, перенесшие операцию тромбэндартерэктомии, но имеющие остаточную ЛГ (резидуальная/ персистирующая форма).
3. Больные с ХТЭЛГ, отказавшиеся от предложенного оперативного лечения.

Теоретическая база в пользу применения ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ основывается на физиологических, патоморфологических, а также функциональных сходствах этих форм ЛГ. Помимо обструкции проксимального русла морфологическая картина ХТЭЛГ характеризуется поражением микрососудистого русла легких, что служит обоснованием для применения препаратов, используемых для лечения ЛАГ. Так, при анализе гистологической картины дистальных легочных артерий у больных ХТЭЛГ в неокклюзированных областях могут развиваться неотличимые от ЛАГ проявления легочной артериопатии, в том числе плексиформные поражения. Как при ЛАГ, у больных ХТЭЛГ определяются повышенные уровни эндотелина-1 в плазме крови, нарушения в системе тромбоксан/ простаглицлин, нарушение продукции оксида азота, которые тесно коррелируют с показателями гемодинамики и клинической тяжестью заболевания.



Современные ЛАГ-специфические препараты обладают не только вазодилатирующей способностью, но и рядом дополнительных свойств – цитопротективных, антипролиферативных, антиагрегационных и т.д. Они воздействуют на мишени патогенеза заболевания – избыточную активацию системы эндотелина (антагонисты рецепторов эндотелина), дефицит эндогенного простаглицлина (аналоги простаглицлина – про-

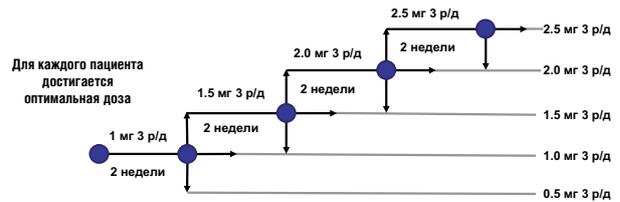
станоиды) и оксида азота (ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, стимуляторы гуанилатциклазы). Патогенетическая терапия направлена на улучшение и стабилизацию клинического состояния, переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, позитивную динамику качества жизни больных, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, а также улучшение прогноза больных. Однако у больных с ХТЭЛГ имеется очевидный дефицит доказательной базы. За последние 10 лет было проведено несколько пилотных и рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые продемонстрировали возможность различных ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ХТЭЛГ в плане улучшения толерантности к физическим нагрузкам и гемодинамических параметров.

*Стимуляторы гуанилатциклазы*

**Риоцигуат** – представитель нового класса лекарственных препаратов, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы. Препарат имеет двойной механизм действия, так как, с одной стороны, он напрямую, независимо от эндогенного оксида азота, стимулирует растворимую гуанилатциклазу, с другой стороны – повышает чувствительность растворимой гуанилатциклазы к эндогенному NO. За счет повышения уровня цГМФ риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферативного, воспалительного и фиброзного эффектов, что было показано на экспериментальных моделях ЛГ. В РКИ фазы II риоцигуат у больных с ХТЭЛГ вызывал достоверное снижение ЛСС к 12 неделе терапии, а также значительный прирост дистанции в Т6МХ.

**Рисунок 5. Схема титрации риоцигуата**

- Индивидуальная титрация препарата путем изменения дозы каждые 2 недели на основании результатов измерения АД до приема первой утренней дозы:
- ≥ 95 мм рт. ст.: повышение дозы
- 90–94 мм рт. ст.: сохранение дозы без изменения
- <90 мм рт. ст. при отсутствии симптомов гипотензии: уменьшение дозы
- <90 мм рт. ст. при наличии симптомов гипотензии: прекращение лечения на 24 часа и возобновление с минимальной дозы 0,5 мг



РКИ фазы III CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Trial – 1) стало первым исследованием по оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ, в котором были получены убедительные позитивные результаты. 261 пациент с неоперабельной формой ХТЭЛГ или персистирующей (резидуальной) ЛГ после ТЭЭ (27% больных), ранее не получавших ЛАГ-специфические препараты, были рандомизированы для получения риоцигуата или плацебо в соотношении 2:1.

Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг три раза в сутки. Каждые 2 недели в зависимости от уровня АД и симптоматики осуществлялась титрация дозы до максимальной – 2,5 мг X 3 раза в сутки. Алгоритм титрации представлен на рисунке 5. В исследовании максимальная разовая доза риоцигуата 2,5 мг была достигнута у 77% больных. К 16 неделе лечения риоцигуат обеспечивал прирост дистанции в Т6МХ на 46 м по

сравнению с плацебо (первичная конечная точка) ( $p < 0.001$ ). Причем улучшение результатов ТБМХ было достоверным как в группе неоперабельных больных (+54 м), так и при резидуальных формах заболевания (+27 м). При изучении вторичных конечных точек позитивные, высокодостоверные результаты были получены при оценке динамики гемодинамических показателей (ЛСС, ДЛАСр., СИ), мозгового Na-уретического пептида, ФК, индекса одышки по Боргу, показателей качества жизни. Не было отмечено достоверных различий между группами по влиянию на время до развития клинического ухудшения.

В открытом исследовании CHEST-2 при оценке долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата данные 2-х летнего наблюдения за больными, получавшими риоцигуат, доказали стабильный положительный эффект терапии: у 86% пациентов не отмечалось признаков клинического ухудшения, выживаемость пациентов составила 96%. Наиболее частыми побочными эффектами были диспепсия, головокружение, головная боль.

С учетом результатов РКИ CHEST-1/2 риоцигуат следует рассматривать в качестве препарата первого выбора у больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ. С 2014 г. риоцигуат одобрен в нашей стране для лечения не только ЛАГ, но и при неоперабельных и резидуальных формах ХТЭЛГ.

**Простаноиды** – перспективная группы препаратов, которые помимо вазодилатирующего эффекта обладают антиагрегационным, противовоспалительным, антипролиферативным действием. Простациклин (простагландин I<sub>2</sub>) – мощный эндогенный вазодилататор с антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным свойствами, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции. У больных с ХТЭЛГ показано нарушение продукции простациклина, о чем свидетельствует снижение экспрессии простациклинсинтазы в легочных артериях и уменьшение синтеза простациклина.

**Илопрост** – химически стабильный аналог простациклина, единственный зарегистрированный в нашей стране препарат в ингаляционной форме, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ. Ингаляционная форма илопроста обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции.

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 эффективность илопроста оценивалась у 203 больных с ЛАГ различной этиологии, 57 из них имели ХТЭЛГ (неоперабельные формы). Повторные ингаляции в течение дня проводились 6-9 раз по 2,5-5 мкг на ингаляцию (в среднем до 45 мкг в сутки). Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, достоверно снижал ЛСС и частоту клинических событий. При использовании УЗ-небулайзеров длительность ингаляции составляет 5-10 мин. Илопрост отличается хорошей переносимостью. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы и боли в челюсти.

С 2010 г. ингаляционный илопрост одобрен для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ в нашей стране. В настоящее время ингаляционный илопрост является препаратом 2-й линии для постоянного лечения пациентов с ХТЭЛГ при наличии неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной формы после проведенной ТЭЭ. Препарат

рекомендуется для назначения в виде моно- и комбинированной терапии. Ингаляционный илопрост рекомендуется для применения в раннем послеоперационном периоде: при сохранении резидуальной ЛГ (ЛСС  $> 500$  дин/с/см<sup>-5</sup>) целесообразно назначение по схеме: 2 мл (1 ампула, 10 мкг) каждые 2-3 часа через контур ИВЛ – до 9 ингаляций в сутки.

**Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ)**

Эндотелин-1 (ЭТ-1) – пептид эндотелиального происхождения, характеризующийся мощным вазоконстрикторным и митогенным свойствами в отношении гладкомышечных клеток. Эффекты ЭТ-1 реализуются за счет воздействия на два типа рецепторов – типа А (ЭТА), локализирующихся на гладкомышечных клетках и типа В (ЭТВ), локализирующихся на эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов гладкомышечных клеток оказывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции оксида азота и освобождению простациклина. Активация системы эндотелина у больных ЛГ является обоснованием для использования антагонистов рецепторов к эндотелину, блокирующих ЭТА-рецепторы или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ.

**Бозентан** – первый препарат из класса АРЭ неселективного действия, блокирующий оба типа рецепторов. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension) изучалась безопасность и эффективность бозентана у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. У 157 больных с неоперабельной ХТЭЛГ терапия бозентаном в течение 16 недель по сравнению с плацебо приводила к улучшению таких показателей легочной гемодинамики как ЛСС и сердечный индекс. При этом влияние препарата на дистанцию в ТБМХ (+2 м) оказалось недостоверным. ФК и время до развития клинического ухудшения в результате терапии бозентаном по сравнению с плацебо существенно не менялись. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных, дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом гепатотоксического эффекта бозентана является дозозависимая конкуренция с переносчиком желчных кислот, что приводит к их задержке в гепатоцитах. Терапия бозентаном требует ежемесячного контроля уровня трансаминаз в крови.

Рекомендуется назначение препарата в стартовой дозе 62,5 мг дважды в сутки с последующим увеличением дозы до 125 мг два раза в день под тщательным ежемесячным контролем ферментов печени. Бозентан может вызывать развитие анемии, что требует контроля уровней гемоглобина и гематокрита крови, а также задержку жидкости с появлением периферических отеков. У женщин, принимающих бозентан, необходима адекватная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта.

**Амбризентан** – несульфонамидный АРЭ, производное пропаноевой кислоты, селективный антагонист рецепторов эндотелина типа А. В настоящее время препарат изучается в РКИ у больных ХТЭЛГ.

АРЭ (бозентан, амбризентан) являются препаратами для лечения ХТЭЛГ 3-й линии:

- Бозентан 62,5 мг х 2 раза (стартовая дозировка), рекомендуется повышение дозы до 125 мг х 2 раза в сутки через 4 недели под контролем уровня трансаминаз.
- Амбризентан 5-10 мг 1 раз в сутки.

### Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

**Силденафил** – мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузки ПЖ. Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) обладают антипролиферативным эффектом. В нашей стране с 2011 г. для лечения больных ЛГ одобрен силденафил. К настоящему времени накоплены данные, демонстрирующие его хорошую переносимость и эффективность у больных с ЛГ различной этиологии. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ИЛГ, ЛГ, ассоциированной с СЗСТ, ВПС, при ХТЭЛГ в разовых дозах 25-75 мг 2-3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам. Описаны редкие побочные эффекты препарата – головная боль, заложенность носа, приливы, нарушения зрения, диспепсия.

В РКИ SUPER-1 включались только больные с ЛАГ (n=278), которые получали силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, что приводило к улучшению клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам. Одобренная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки. Однако стабильный эффект лечения отмечался только при применении дозы 80 мг 3 раза в сутки.

В единственном РКИ у 19 больных с ХТЭЛГ при 12-недельном назначении силденафил по сравнению с плацебо приводил к достоверному снижению ЛСС и улучшению ФК, без существенного различия в динамике дистанции в 6МХ. В настоящее время при ХТЭЛГ возможно назначение силденафила off-label.

*Антагонисты кальция* могут назначаться больным с ХТЭЛГ в редких случаях при положительной ОФП по данным КПОС, что указывает на присутствие вазоспастического компонента. Препаратами выбора являются дигидропиридиновые производные или дилтиазем (при склонности к тахокардии). Однако эффективность антагонистов кальция в высоких дозах при ХТЭЛГ не доказана. В качестве дополнительной терапии этот класс препаратов востребован при сопутствующей АГ или ИБС.

## 6.4. Баллонная ангиопластика легочных артерий

Развитие эндоваскулярных технологий направлено на разработку альтернативной методики лечения неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. Баллонная ангиопластика может рассматриваться у ряда пациентов с ХТЭЛГ в случае невозможности оперативного лечения или резидуальной ЛГ после операции легочной ТЭЭ, хотя надежная доказательная база пока отсутствует. Тем не менее, в рекомендациях, принятых Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом в 2015 году, ангиопластика при дистальном типе поражения легочных артерий вошла в структуру алгоритма лечения ХТЭЛГ с уровнем доказательности IIb.

Баллонная ангиопластика ЛА при ХТЭЛГ представляет собой сложное многоэтапное вмешательство, требующее специальной подготовки бригады. Фиброзирующее поражение множества сегментарных ветвей, распространение поражения до уровня субсегментарных артерий, высокое давление в легочной артерии затрудняют выполнение вмешательства и могут приводить к развитию различных осложнений. К этому следует добавить трудности катетеризации дистальных вет-

вей ЛА и опасности введения больших объемов контрастного вещества. Требуется тщательная подготовка больного к процедуре, в том числе медикаментозная, а во время вмешательства должен постоянно присутствовать анестезиолог или специалист по интенсивной терапии.

К настоящему времени в ряде стран, включая Россию, накоплен определенный позитивный опыт, демонстрирующий улучшение функционального и гемодинамического статуса у пациентов с дистальной формой заболевания. У большинства больных удается снизить ДЛА и ЛСС, снизить уровень NT-proBNP. В среднем, для достижения позитивных результатов требуется проведение двух и более сессий с перерывами 14-21 дней.

Основной проблемой, как и при операциях ТЭЭ, является реперфузионный отек легких. По данным японских авторов, частота тяжелого реперфузионного отека, требующего применения методов вспомогательной или полной искусственной вентиляции легких, составила 6%. Факторами риска реперфузионного повреждения при ангиопластике являются: степень повышения ДЛА и ЛСС, большое количество открытых в результате одной процедуры сосудов (больше 2-х сегментарных артерий), первая выполненная у пациента процедура. Методами профилактики реперфузионного повреждения легких являются: поэтапное баллонирование пораженной артерии 2-мя или 3-мя баллонами, начиная с баллона минимального диаметра, до баллона, соответствующего референсному диаметру артерии. Форсированный диурез после вмешательства, использование СРАР-терапии и горизонтальное нахождение больного на контралатеральной стороне (на боку) в течение 12-и часов после вмешательства. В ряде случаев может потребоваться поддержка ЭКМО. Редким, но достаточно опасным осложнением процедуры является кровохаркание, развивающееся вследствие перфорации артерии проводником. В случае невозможности купирования осложнения введением протамина сульфата, предпринимается эндоваскулярное окклюзирование поврежденной артерии, которое в большинстве случаев купирует состояние.

## 6.5. Трансплантация легких/ комплекса сердце-легкие

Трансплантация легкого/легких или комплекса сердце-легкие может рассматриваться в качестве возможного варианта лечения у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или с тяжелой резидуальной ЛГ. С трансплантацией связаны такие проблемы, как дефицит донорских органов, пожизненное применение иммуносупрессантов, хронические инфекции. Риск осложнений значительно выше у пациентов, которым была проведена ТЭЭ с развитием резидуальной ЛГ. В лист ожидания не включаются пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года при функциональном классе III-IV с недавно развившимся ухудшением в виде тяжелой одышки или гемодинамической нестабильности. Общий уровень смертности после трансплантации у пациентов с ХТЭЛГ составляет около 20%, независимо от типа трансплантации (односторонняя, билатеральная или комбинация [сердце-легкие] с 5-летней выживаемостью – примерно 50%.

## 6.6. Алгоритм ведения пациентов

• После установления диагноза ХТЭЛГ начальные мероприятия связаны с соблюдением общих рекомендаций и назначением поддерживающей терапии.

• Пациенты с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ должны пожизненно получать антикоагулянты (рис. 6). Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин с достижением целевого МНО 2,5-3,5.

• Решение о выборе лечебной тактики у пациентов с ХТЭЛГ должно приниматься в Экспертном центре по проблеме ХТЭЛГ в результате междисциплинарного консилиума, включающего терапевтов, рентгенологов, хирургов, обладающих достаточным опытом оперативного лечения ХТЭЛГ (табл. 13).

• Легочная тромбэндартерэктомия показана всем пациентам с ХТЭЛГ, которые оцениваются в экспертном центре как операбельные.

Рисунок 6. Тактика ведения больных с ХТЭЛГ



• В случае признания пациента неоперабельным требуется повторная оценка операбельности во 2-ом экспертном центре.

• ЛАГ-специфическая терапия может быть назначена в Экспертном центре по проблеме ЛГ после проведения соответствующих диагностических процедур.

• Предоперационная подготовка больного может включать назначение ЛАГ-специфической терапии сроком до 2 мес.

• Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде по усмотрению оперирующей бригады профилактически могут быть назначены ЛАГ-специфические препараты с парентеральным и ингаляционным путем введения. При наличии признаков резидуальной ЛГ может быть назначена постоянная ЛАГ-специфическая терапия.

• После операции ТЭЭ пациенты должны получать терапию лечебными дозами антикоагулянтов пожизненно. Предпочтительно назначение непрямых антикоагулянтов с целевым МНО 2,5-3,5. Эффективность других антикоагулянтов не доказана или находится в процессе исследования.

• Через 6-12 мес. после операции ТЭЭ все пациенты должны быть оценены на предмет резидуальной легочной гипертензии с использованием, при необходимости, инвазивных методов.

• Препаратом первого выбора для лечения больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ является стимулятор гуанилатциклазы риоцигуат.

• Ингаляционный илопрост, как средство 2-й линии, можно рекомендовать в виде моно- и комбинированной терапии. АРЭ и силденафил рассматриваются в качестве лекарственных препаратов 3-й линии.

• Через 6 месяцев после назначения препарата целесообразно оценить его эффективность и принять решение о необходимости продолжения лечения.

• Баллонная ангиопластика может рассматриваться у ряда пациентов с ХТЭЛГ в случае невозможности оперативного лечения или резидуальной ЛГ после операции легочной ТЭЭ.

• Трансплантация легкого/ легких или комплекса сердце-легкие показана больным с ХТЭЛГ при неадекватном клиническом эффекте всех доступных методов лечения и должна проводиться только в экспертных центрах.

Таблица 13. Рекомендации по лечению пациентов с ХТЭЛГ

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Всем пациентам с ХТЭЛГ рекомендована пожизненная антикоагулянтная терапия.	I	C
Оценка операбельности и выбор тактики лечения у всех пациентов с ХТЭЛГ должны проводиться в Экспертных центрах консилиумом врачей.	I	C
Оценка операбельности и определение других стратегий лечения должны проводиться у всех пациентов с ХТЭЛГ мультидисциплинарной командой экспертов.	I	C
Легочная ТЭЭ в условиях глубокой гипотермии с остановкой кровообращения рекомендована для лечения пациентов с ХТЭЛГ.	I	C
Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с симптомами ХТЭЛГ в случае неоперабельной формы по заключению экспертной комиссии, включающей, как минимум, одного опытного хирурга, или при персистирующей/ резидуальной ХТЭЛГ после легочной ТЭЭ.	I	B
ЛАГ-специфические препараты могут быть назначены для лечения пациентов с симптомами ХТЭЛГ в случае невозможности проведения операции ТЭЭ вследствие наличия неоперабельной формы заболевания по оценке команды хирургов, включающей, как минимум, одного опытного хирурга с опытом проведения ТЭЭ или при резидуальной ЛГ после легочной ТЭЭ.	IIIb	B
Баллонная ангиопластика ЛА может быть рассмотрена для пациентов с ХТЭЛГ в случае неоперабельности или резидуальной форме ЛГ после ТЭЭ.	IIb	C

## ГЛАВА 7. ТРЕБОВАНИЯ К ЭКСПЕРТНОМУ ЦЕНТРУ ПО ПРОБЛЕМЕ ХТЭЛГ

Для оптимизации медицинской помощи больным с ХТЭЛГ и другими формами ЛГ в нашей стране целесообразно формирование структуры экспертных центров. В соответствии с международными рекомендациями экспертным может считаться центр, в котором наблюдаются 50 и более больных с ЛАГ или ХТЭЛГ, ежемесячно выявляется не менее 2 новых случаев ЛАГ или ХТЭЛГ. Экспертным по проблеме хирургии ХТЭЛГ является центр, выполняющий  $\geq 20$  операций ТЭЭ в год с уровнем смертности  $< 10\%$ .

Экспертный центр должен:

1. Располагать высококвалифицированным персоналом:

- как минимум, два консультанта (кардиологи и/или пульмонологи) (специализация в области ЛГ);
- врач-радиолог (эксперт в области ЛГ);
- врач-кардиолог со специализацией ЭхоКГ;
- специалист по психологической помощи и социальной адаптации пациентов;
- обмен информацией (телефон, интернет).

2. Иметь в распоряжении рентген-эндоваскулярную лабораторию с возможностью проведения катетеризации и ангиопульмонографии, отделение интенсивной терапии, диагностическую службу (ЭхоКГ, КТ, радионуклидная лаборатория, нагрузочные пробы, оценка легочной функции).

3. Располагать установленными связями с другими диагностическими и лечебными службами:

- генетическая лаборатория;
- ревматологический центр;
- центр планирования семьи;
- хирургический стационар (тромбэндартерэктомия, трансплантация).

4. Осуществлять анализ клинических исходов (в том числе анализ выживаемости больных).

5. Участвовать в клинических исследованиях в области ЛАГ, включая фазы II и III.

6. Осуществлять образовательные программы.

7. Взаимодействовать с ассоциациями пациентов.

По мере накопления опыта хирургического лечения ХТЭЛГ улучшаются результаты операций. Достижение послеоперационной смертности  $< 10\%$  возможно при интенсивном образовательном процессе и постоянном обучении на базе ведущих опытных центров. Влияние опыта оперативного лечения и количества хирургических вмешательств на результаты ТЭЭ было подтверждено в международном регистре ХТЭЛГ: летальность в центрах с проведением  $< 10$  ТЭЭ в год достигала 7,4%, в то время как смертность в экспертных центрах, выполняющих  $> 50$  операций в год, составила 3,5%.

### Код по МКБ 10

I26 Легочная эмболия

Азизов В.А., Рзаева А.Д., Агаева К.Ф., Хатамзаде Э.М., Мамедова С.Н.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕСТАЦИОННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В АНАМНЕЗЕ

Азербайджанский Медицинский Университет,  
Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А.Алиева,  
Баку, Азербайджан

Azizov V., Rzayeva A., Agayeva K., Chatamzade E., Mamedova S.

## THE PREVALENCE OF HYPERTENSION IN THE FEMALE POPULATION DEPENDING ON GESTATIONAL HYPERTENSION IN ANAMNESIS

Azerbaijan Medical University,  
Azerbaijan State Advanced Training Institute for doctors named after A. Aliyev,  
Baku, Azerbaijan

### РЕЗЮМЕ

Изучена распространенность артериальной гипертензии в женской популяции в зависимости от наличия гестационной артериальной гипертензии в анамнезе, установлена чувствительность, специфичность и прогностическая ценность гестационной артериальной гипертензии в качестве предиктора артериальной гипертензии. Наблюдение проводилось во время обязательных профилактических осмотров, объём которого составил 643 женщины. Анкета для изучения акушерского анамнеза включала хронологическое описание всех беременностей сроком более 22 полных недель гестации. Включение в объект исследования только работниц железнодорожной системы дало возможность уточнить и дополнить анкетные сведения о гестационной артериальной гипертензии по данным истории родов, которые сохраняются в архиве железнодорожной больницы. У женщин в возрасте 49-53 лет с гестационной артериальной гипертензией довольно часто наблюдается повышение артериального давления. Вероятность повышения артериального давления у женщин в возрасте 49-53 лет статистически значимо увеличивается в зависимости от количества беременностей, ассоциированной с гестационной гипертензией. Гестационная артериальная гипертензия является высокочувствительным ( $\geq 56,5\%$ ) и специфичным ( $\geq 46,0\%$ ) предиктором развития артериальной гипертензии в возрасте 49-54 лет, прогностическая ценность которой больше 42,9%.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гестационная артериальная гипертензия, распространённость.

### SUMMARY

The prevalence of hypertension in the female population, depending on the presence of gestational hypertension history, set the sensitivity, specificity, and predictive value of gestational hypertension as a predictor of hypertension. The observation was carried out during the mandatory preventive examinations, the volume of which amounted to 643 women. The questionnaire for the study of obstetric history included a chronological description of all the pregnancies of more than 22 completed weeks of gestation. Inclusion in the object of study only workers of the railway system made it possible to clarify and supplement the personal information about gestational hypertension according to the history of the birth, which are stored in the archives of the railway hospital. Women aged 49-54 years with gestational hypertension often observed significant increase in blood pressure. Probability of high blood pressure in women aged 49-53 years, significantly increases depending on the number of pregnancies associated with gestational hypertension. Gestational hypertension is a highly sensitive ( $\geq 56,5\%$ ) and specific ( $\geq 46,0\%$ ) predictor of hypertension aged 49-53 years, the predictive value which is greater than 42.9%.

**Keywords:** hypertension, gestational hypertension, prevalence.

## Сведения об авторах:

<b>Азизов В.А.</b>	доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Внутренних болезней-2 Азербайджанского Медицинского Университета E-mail: vasadat.azizov@gmail.com Телефон: (+ 99450) 211-83-82
<b>Рзаева А. Д.</b>	кандидат медицинских наук, докторант кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей, заведующий отделением «Диагностика» Бакинской железнодорожной больницы E-mail: adelya69@mail.ru Телефон: (+ 99450) 317-18-05
<b>Агаева К.Ф.</b>	кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей. E-mail: agayevakamala@mail.ru Tel.: (+ 99450) 434- 72-71
<b>Хатамзаде Э. М.</b>	кандидат медицинских наук, докторант кафедры Внутренних болезней-2 Азербайджанского Медицинского Университета E- mail: faridh_83@hotmail.com
<b>Мамедова С.Н.</b>	кандидат медицинских наук, докторант кафедры акушерства и гинекологии Азербайджанского Медицинского Университета E- mail: Seva_mammadova@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность и факторы риска артериальной гипертензии (АГ) являются предметом исследования во всех странах мира [1-5,7,8]. Доказательная база по многим факторам риска получена на основе крупномасштабных исследований. Вероятность связи гестационной артериальной гипертензии (ГАГ) с риском АГ в последующих этапах жизни велика, и новые данные последних лет косвенно ее подтверждают [6]. Установлено, что у женщин, у которых в анамнезе имеется ГАГ, в послеродовых этапах жизни, особенно после 50 лет, часто выявляется повышенное содержание гомоцистеина в крови, которое считается предиктором болезней сердечно-сосудистой системы. Однако прямых доказательств связи риска АГ в старших возрастах с наличием ГАГ в анамнезе не имеется. Принимая во внимание отмеченное, мы попытались изучить этот вопрос.

**Цель исследования:** оценить распространенность АГ в женской популяции в зависимости от наличия ГАГ в анамнезе, установить чувствительность, специфичность и прогностическую ценность ГАГ в качестве предиктора АГ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Единицей наблюдения явились женщины в возрасте 49-53 лет. С целью уменьшения роли ситуационных факторов объект исследования формировался с соблюдением следующих условий: место рождения, учеба и работа в городе Баку, работа на одном и том же предприятии железнодорожной системы (выбор этого предприятия связан с возможностью проведения исследования – один из авторов исследования является врачом-статистом службы здравоохранения железнодорожной системы). Наблюдение проводилось во время обязательных профилактических осмотров, женщины были информированы о цели нашего наблюдения и с их согласия были включены в объект исследования, объем которого составил 643 женщины. Анкета для изучения акушерского анамнеза включала хронологическое описание всех беременностей сроком более 22 полных недель гестации. Включение в объект исследования только работниц железнодорожной

системы дало возможность уточнить и дополнить анкетные сведения о ГАГ по данным истории родов, которые сохраняются в архиве железнодорожной больницы. Программа активного обследования включала:

- антропометрические измерения для определения индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии;
- определение глюкозы в крови натощак и содержание холестерина;
- измерение артериального давления по методу Н.С. Короткова, оценивались средние показатели после трех измерений.

По ИМТ были дифференцированы группы с ИМТ<25; 25,0-29,9; ≥30 кг/м<sup>2</sup>.

По содержанию глюкозы в крови натощак были дифференцированы группы с уровнем глюкозы <5,6; 5,6-6,1; ≥6,1 ммоль/л.

Статистическая обработка проводилась с применением методов описательной статистики качественных признаков [9], определялась доля больных с АГ, средняя ошибка доли и 95% ее доверительный интервал (ДИ). Достоверность различия между парными группами определялась критерием Стьюдента.

Добавочный (атрибутивный риск) определялся как разность между уровнями распространенности АД в сравниваемых группах, а относительный риск – отношением уровней распространенности АД в сравниваемых группах [10].

Для оценки специфичности (specificity), чувствительности (sensitivity) и прогностической ценности (predictive value) ГАГ была построена 4-х польная таблица по форме:

ГАГ	АГ	
	имеется	не имеется
имеется	a	b
не имеется	c	d

Специфичность ГАГ – вероятность отсутствия ГАГ в анамнезе у женщин с нормальным АД [d: (b+d)]; чувствительность ГАГ – вероятность наличия ГАГ в анамнезе у женщин с АГ [a: (a+c)]; прогностическая ценность наличия ГАГ (PV+) в анамнезе – вероятность АГ у женщин с наличием ГАГ в анамнезе [a:

(а+в)]. Прогностическая ценность отсутствия ГАГ в анамнезе (PV-) – вероятность нормального АД у женщин при отсутствии ГАГ в анамнезе [d: (d+c)].

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика изучаемой совокупности приведена в таблице 1. Среди обследованных у 7,5% было оптимальное (САД<120, ДАД<80 мм рт. ст.), у 26,1% нормальное (соответственно: 120-129 мм рт. ст. и 80-84 мм рт. ст.), у 27,4% повышенное нормальное (соответственно 130-139 мм рт. ст. и 85-89 мм рт. ст.), у 24,7% мягкое АГ (соответственно: 140-159 мм рт. ст. и 90-94 мм рт. ст.) и у 14,3% умеренное и тяжелое (соответственно:  $\geq 160$  мм рт. ст. и  $\geq 100$  мм рт. ст.) артериальное давление. Нормальная масса тела была у 40,6%, избыточная – у 39,2% женщин. Ожирение было диагностировано у 20,2%. У 60,3% женщин окружность талии составила 88 см и более. Курение среди женщин в Азербайджане традиционно редкое явление (1,9%). Содержание глюкозы в крови натощак в 65,3% случаях было меньше 5,6 ммоль/л, признаки сахарного диабета (глюкоза в крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль /л) были у 1,6% женщин.

Наблюдаемые женщины в основном были фертильными (первые роды у 12,6%, 2,3,4 и более роды соответственно у 45,6; 28,3 и 7,6%). Небольшая доля (5,9%) женщин были инфицированы. Данные распространенности АГ в зависимости от наличия ГАГ в анамнезе проведены в таблице 2.

В группе женщин, которые в периоде фертильности имели одни роды, подгруппы с ГАГ и без ГАГ так же друг от друга существенно отличались по уровню распространенности АГ (соответственно, 56,4 $\pm$ 7,9 и 23,8 $\pm$ 6,6%;  $p < 0,01$ ). В связи с наличием ГАГ относительный риск (соотношение уровней распространенности АГ) составлял 2,4, а атрибутивный (абсолютный) риск – 32,6%. Статистически значимое различие между подгруппами с ГАГ и без ГАГ так же подтверждается

при сравнении их в группах с разными порядковыми номерами беременности и разной фертильностью (табл. 2).

Максимальный и минимальный уровень распространенности АГ в подгруппе с ГАГ при разных порядковых номерах беременности (60,9 $\pm$ 9,8 и 46,4 $\pm$ 4,7%) друг от друга статистически значимо не отличается ( $p > 0,05$ ). Эти уровни в подгруппах без ГАГ (33,3 $\pm$ 9,1 и 22,1 $\pm$ 3,1%) также друг от друга существенно не отличаются ( $p > 0,05$ ). Следовательно, риск АГ, сформированный в связи с ГАГ, не зависит от порядкового номера беременности, когда отмечалась ГАГ.

У повторно рожавших женщин (524) в 35,5% (186) случаях все беременности, а в 64,5% (538) случаях только отдельные беременности ассоциировались с ГАГ. В этих группах женщин частота выявляемости АГ (соответственно 51,1 $\pm$ 3,7% и 32,8 $\pm$ 2,6;  $p < 0,01$ ) друг от друга существенно отличается. Это так же подтверждает связь риска развития АГ у женщин в старших возрастах с наличием ГАГ в анамнезе. Принимая во внимание существенность отмеченной связи, была установлена специфичность, чувствительность и прогностическая ценность ГАГ для предвидения риска развития АГ (табл. 3).

Вероятность ГАГ в анамнезе в группе женщин с АГ (чувствительность ГАГ-Se) колеблется в интервале 56,5-68,8%, а вероятность отсутствия ГАГ в анамнезе в группе женщин с нормальным артериальным давлением (специфичность ГАГ-Sp) – в интервале 46,0-72,4%. Прогностическая значимость наличия в анамнезе ГАГ (PV+) и отсутствия в анамнезе ГАГ (PV-) колебалась, соответственно, в интервале 42,9-60,9% и 66,7-77,9%.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Распространённость АГ в женской популяции на примере работниц железнодорожного транспорта Азербайджана в возрасте 49-53 лет (39,0 $\pm$ 1,9%; ДИ 35,2-42,8%) высокая, но не выходит за пределы статистической погрешности этого

Таблица 1. Общая характеристика изучений совокупности (n=643)

ПОКАЗАТЕЛИ		n	%	ПОКАЗАТЕЛИ	n	%
САД <120, ДАД < 80		48	7,5			
САД = 120-129, ДАД = 80-84		168	26,1	Окружность талии (см)	>88	388 60,3
САД = 130-139, ДАД = 85-89		176	27,4		$\leq 88$	255 39,7
САД = 140-159, ДАД = 90-94		159	24,7	Глюкоза в крови натощак (ммоль/л)	<5,6	420 65,3
САД $\geq 160$ , ДАД $\geq 100$		92	14,3		5,6-6,1	213 33,1
					$\geq 6,1$	10 1,6
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	<25	261	40,6	Холестерин в крови (ммоль/л)	<5,2	224 34,8
	25-29,9	252	39,2		5,2-6,1	208 32,4
	$\geq 3,0$	130	20,2		$\geq 6,2$	211 32,8
Курение: да		12	1,9	Количество родов в анамнезе	0	98 5,9
Курение: нет		631	98,1		1	81 12,6
Возраст, годы: 49		140	21,8		2	293 45,6
Возраст, годы: 50		190	24,9		3	182 28,3
Возраст, годы: 51		153	23,8		4+	49 7,6
Возраст, годы: 52		88	13,7			
Возраст, годы: 54		102	15,8			

**Таблица 2. Распространенность артериальной гипертензии в зависимости от наличия гестационной артериальной гипертензией в анамнезе**

Кол-во родов	N	Порядковый номер беременности	ГАГ	n	n аг	P (%)	Sp	OP	95% ДИ
0	38	0	-	38	13	34,2	7,7		18,8-49,6
1	81	1	да	39	22	56,4	7,9	2,4	40,6-72,2 *
			нет	42	10	23,8	6,6		10,6-37,0
2	293	1	да	112	52	46,4	4,7	2,1	37,0-55,8 *
			нет	181	40	22,	3,1		15,9-28,3
		2	да	136	69	50,7	4,3	1,9	42,1-59,3
			нет	157	42	26,8	3,5		19,8-33,8
3	182	1	да	70	36	51,4	6,0	2,2	39,4-63,4 *
			нет	112	26	23,2	4,0		16,2-31,2
		2	да	80	42	52,5	5,6	1,9	41,3-63,7*
			нет	102	28	27,5	4,4		18,7-36,3
		3	да	86	44	51,2	5,4	1,7	40,4-62,0*
			нет	96	29	30,2	4,7		20,8-39,6
4+	49	1	да	20	19	60,0	11,0	2,2	38,0-82*
			нет	29	8	27,6	8,3		11,0-44,2
		2	да	22	12	54,6	10,6	1,6	33,4-75,8*
			нет	27	9	33,3	9,1		15,1-51,5
		3	да	23	121	60,9	10,2	2,3	40,5-81,3*
			нет	26	7	26,9	8,7		9,5-44,3
		4	да	25	15	60,0	9,8	2,1	40,4-79,6*
			нет	24	7	29,2	9,3		10,6-47,8

Примечание: ГАГ – гестационная артериальная гипертензия; N – число женщин в группе; n – число женщин в подгруппах; n аг – число женщин с артериальной гипертензией; P – доля женщин с артериальной гипертензией; Sp – средняя ошибка; OP – относительный риск; \* –  $P < 0,05$  при сравнении подгрупп с ГАГ и без ГАГ

показателя в других популяциях [1-5,7,8]. Отсутствие ГАГ в анамнезе женщин ассоциируется с достаточно низким уровнем распространенности АГ. Наличие ГАГ в анамнезе ассоциируется со сравнительно высоким уровнем распространенности АГ.

Связь наличия ГАГ в анамнезе с риском развития АГ в возрасте 49-53 лет доказана. Причем стойкость этой связи подтверждается ее постоянством в подгруппах женщин, дифференцированных по количеству родов в анамнезе и по порядковым номерам беременностей. В зависимости от того, одна из беременностей или все беременности были на фоне ГАГ, существенно меняется вероятность риска АГ. Если у повторно рожавших одна беременность ассоциировалась ГАГ, вероятность развития АГ составляла  $32,8 \pm 2,6\%$  (95% ДИ: 27,6-38,0%). В случаях, когда все беременности женщин ассоциировались ГАГ, вероятность развития АГ увеличивается более чем в 1,5 раза ( $51,5 \pm 3,7\%$ ). Известно, что ГАГ является патологическим синдромом и развивается у беременных женщин при наличии у них воспалительных процессов, ассоциирующихся с гипергомоцистеинемией [6], которая является предиктором развития сердечно-сосудистых патологий. Можно считать, что наличие в анамнезе ГАГ также является предиктором развития АГ в старших возрастах.

Специфичность, чувствительность и прогностическая ценность ГАГ изменчивы. Максимальная чувствительность

(68,8%) отмечена в случаях, когда женщина рождает один раз, и ее беременность при этом ассоциируется с ГАГ. Высокая специфичность ГАГ, как правило, наблюдается, когда ГАГ ассоциируется с первой беременностью ( $\geq 70,2\%$ ). При наличии ГАГ с 46,4-60,9% вероятностью можно ожидать развитие АГ в старших возрастах. При отсутствии ГАГ в анамнезе с вероятностью 66,7-77,9% можно предполагать сохранение АД в пределах нормы до 54 лет.

## ВЫВОДЫ.

1. У женщин в возрасте 49-53 лет с гестационной артериальной гипертензией достаточно часто наблюдается повышение артериального давления.
2. Вероятность повышения артериального давления у женщин в возрасте 49-53 лет статистически значимо увеличивается в зависимости от количества беременностей, ассоциированной с гестационной гипертензией.
3. Гестационная артериальная гипертензия является высокочувствительным ( $\geq 56,5\%$ ) и специфичным ( $\geq 46,0\%$ ) предиктором развития артериальной гипертензии в возрасте 49-53 лет, прогностическая ценность которой больше 42,9%.

Таблица 3. Специфичность, чувствительность(Se) и прогностическая ценность (PV) гестационной артериальной гипертензии в анамнезе

	ГАГ	АГ		Se,%	SP,%	PV+,%	PV-, %
		имеется	не имеется				
Единственные роды	+	22	17	68,8	65,3	56,4	76,2
	-	10	32				
Первые роды дважды рожавших	+	52	60	56,5	70,2	46,4	77,9
	-	40	141				
Вторые роды дважды рожавших	+	69	67	62,2	61,5	50,7	73,2
	-	42	141				
Первые роды трижды рожавших	+	36	34	58,1	71,7	51,4	76,8
	-	26	86				
Вторые роды трижды рожавших	+	42	38	60,0	66,1	52,5	72,5
	-	28	74				
Третьи роды трижды рожавших	+	44	42	60,3	61,5	51,2	69,8
	-	29	67				
Первые роды 4 и более рожавших	+	12	8	60,0	72,4	60,0	72,4
	-	8	21				
Вторые роды 4 и более рожавших	+	12	10	57,1	64,3	54,5	66,7
	-	9	18				
Третьи роды 4 и более рожавших	+	14	9	66,7	67,9	60,9	73,1
	-	7	19				
Четвертые и последующие роды 4 и более рожавших	+	15	20	68,2	46,0	42,9	70,8
	-	7	v				

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Awoke A., Awoke T., Alemu S., Megabiaw B. Prevalence and associated factors of hypertension among adults in Gondar, Northwest Ethiopia: a community based cross-sectional study // *BMC Cardiovascular disorders*, 2012,12:13
2. Wang S.W., Zhon Z., Hu D. Prevalence of arterial stiffness in North China, and associations risk factors of cardiovascular disease: a community based study // *BMC Cardiovascular disorders*, 2012,12:119
3. Percira M., Lunet N., Paulo c. et al. Incidence of hypertension in a prospective cohort study of adults from Porto, Portugal // *BMC Cardiovascular disorders*, 2012,12:114
4. Vetrano D.L., Martone A.M., Mastropaolos et al. Prevalence of the seven cardiovascular health metrics in a Mediferranean country: results from a cross sectional study // *European Journal of Public Health*, 2013,volN 5,858-862
5. Yu S., Cuo X., Yang H., Zhegl. et al. Metabolic syndrome in hypertensive adults from rural Northeast China: an update // *BMC Public Health*, 2015:247
6. White W.M., Turner S.T., Bailey K. et al. Hypertension in pregnancy is associated with elevated homocysteine levels later in life // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2013,209:454.e 1-7
7. Крюков Н.Н., Габерман О.Е. Распространенность артериальной гипертензии у работников локомотивных бригад // *Известие Самарского научного центра Российской академии наук*. 2010, т. 12 N1(6) с. 1554-1555
8. Osipova J., Kalinina J. Simonova G. et al. Risk of the development of diabetes mellitus in men with stress professions with arterial hypertension // *Journal of Hypertension*, 2011, vol 29.e- Supplement A-e 399
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М. Практика. 1998-459 с
10. Флетгер Р., Флетгер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М. Медиа Сфера. 1998,352 с.

**Бехбудова Д.А.**

# **РЕЗУЛЬТАТЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ЗДОРОВЫХ МОЛОДЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ИЗ СЕМЕЙ С ОТЯГОЩЕННЫМ ПО ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И САХАРНОМУ ДИАБЕТУ АНАМНЕЗОМ**

*Научно-исследовательский институт кардиологии  
им. акад. Д. Абдуллаева МЗ Азербайджанской Республики,  
г. Баку, Азербайджан*

**Behbudova D.A.**

## ***THE RESULTS OF PSYCHOLOGICAL TESTING OF HEALTHY YOUNG MEN AND WITH A FAMILY HISTORY OF CORONARY ARTERY DISEASE AND DIABETES MELLITUS***

*Scientific-Research Institute of Cardiology named  
after Academician D. Abdullayev Ministry of Health of Azerbaijan Republic,  
Baku, Azerbaijan*

### **РЕЗЮМЕ**

Настоящее исследование посвящено изучению частоты встречаемости поведения типа А и высоких уровней нейротизма в группах здоровых молодых мужчин и женщин из семей с отягощенным по ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарному диабету (СД) анамнезом.

Исследование проводили с помощью психологических опросников Дженкинса и Айзенка.

Установлена высокая частота встречаемости поведения типа А, высокого уровня нейротизма, а также их сочетаний в группах мужчин из семей с отягощенным по ИБС и СД анамнезом. Женские группы характеризовала значительно меньшая частота встречаемости поведения типа «А», а также случаев сочетания типа А с высоким уровнем нейротизма.

Таким образом, среди здоровых молодых мужчин из семей с отягощенным по ИБС и СД анамнезом выявлено достаточное количество лиц с высоким риском ИБС, нуждающихся в профилактических мероприятиях с привлечением профессиональных психологов.

**Ключевые слова:** *здоровые молодые мужчины и женщины, тип поведения А, нейротизм, ишемическая болезнь сердца, профилактика.*

### **ABSTRACT**

Current study was designed to investigate the frequency of the incidence of type A personality and high levels of neuroticism in groups of healthy young men and women with a family history of coronary artery disease (CAD) and diabetes mellitus (DM).

The study was performed using psychological questionnaires of Jenkins and Aizenk.

The high frequency of type A behavior, high levels of neuroticism, as well as the combination of the two, was established in the groups of healthy men with family history of CAD and DM.

Women's groups were characterized by a lower frequency of type A personality and also lower incidence of the combination of type A personality with high levels of neuroticism.

Thus, among the groups of healthy young men with a family history of CAD and DM, a sufficient number of individuals with a high risk of CAD, who need preventive measures with involvement of professional psychologists was found.

**Key words:** *healthy young men and women, type A personality, neuroticism, coronary artery disease, prevention.*

### **Сведения об авторе:**

**Бехбудова  
Джамиля Акперовна**

К.м.н., заведующая отделением профилактической кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии им. акад. Д. Абдуллаева МЗ Азербайджанской Республики,  
Адрес: AZ 1072, Азербайджанская Республика, г. Баку, пр. Ф. Хойского, 101 А;  
тел. + 994-12-564-49-09, bek-jema@yandex.ru

Как известно, наряду с основными факторами риска (ФР) важную роль в возникновении и течении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) играют психологические и социальные факторы [1,2,3,4].

По мнению Вейна А.М. и соавт. [5], как инфекционный агент является специфическим фактором для инфекционных заболеваний, так и специфический личностный конфликт, характерный для неврозов и психосоматических заболеваний, может определять тип болезни, а неспецифические психосоциальные стрессорные факторы, вызывая ослабление психологических защит, влияют на время дебюта, обострений и течение болезни.

К психологическим факторам риска наряду с другими относятся психологические характеристики людей (тип поведения, эмоциональные состояния, темперамент, черты характера, защитные механизмы и др.).

В литературе довольно много работ, посвященных исследованию влияния стрессогенных особенностей личности (поведение типа А) на возникновение и течение ишемической болезни сердца (ИБС) [6,7].

Существует мнение, согласно которому поведение типа А повышает возможность встречи со стрессовыми событиями. Реакция на определенные события у людей с поведением типа А отличается большим дискомфортом, и они более готовы к развитию сердечно-сосудистой патологии, чем тип Б [8].

В качестве одного из важнейших компонентов поведения типа А считается нейротизм [9,10]. Нейротизм – понятие, синонимичное тревожности, проявляется как эмоциональная неустойчивость, напряженность, эмоциональная возбудимость, депрессивность.

В ряде исследований по изучению психологических особенностей лиц типа А была выявлена связь определенных черт поведения типа А с нейротическими проявлениями личности и показателями интроверсии по опроснику Айзенка. По данным некоторых авторов лица с поведением типа А психологически отличаются от лиц с поведением типа Б по выраженности нейротизма [10,11].

В литературе имеются сведения по исследованиям, в которых проводилось сравнение различных методов определения поведенческого типа А с точки зрения их предсказательной ценности в отношении ССЗ. Было показано, что наиболее сильным предиктором новых случаев ИБС является опросник Дженкинса, сокращенный вариант которого может успешно применяться для скринингового обследования [12].

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилось изучение частоты встречаемости поведения типа А и высоких уровней нейротизма в группах здоровых молодых мужчин и женщин из семей с отягощенным по ИБС и сахарному диабету (СД) анамнезом при профилактическом обследовании.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сравнительный анализ данных настоящего исследования проводился в 3-х группах пациентов: 1 группа – здоровые молодые мужчины (ср. возраст –  $23,5 \pm 1,2$  лет) и женщины (ср. возраст –  $26,5 \pm 1,5$  лет), отцы которых перенесли инфаркт миокарда (ИМ) в возрасте моложе 55 лет, т.е. с фактором НО по ИБС; 2 группа – здоровые молодые мужчины (ср. возраст –  $29,4 \pm 1,3$  лет) и женщины (ср. возраст –  $30 \pm 1,7$  лет), среди кровных родственников 1-й степени родства которых имелись случаи заболевания инсулиннезависимой формой СД, т.е. с фактором наследственной отягощенности (НО) по СД; 3 группа (контрольная) – здоровые молодые мужчины (ср. возраст –  $23,3 \pm 1,1$  лет) и женщины (ср. возраст –  $25,7 \pm 1,6$  лет) из семей без случаев ССЗ и СД.

Для решения поставленных в настоящем исследовании задач в комплексное обследование пациентов были включены следующие методы: тестирование по опроснику Jenkins Activity Survey (JAS) для выявления поведения типа А и исследование основных свойств личности (экстраверсия-интроверсия и нейротизм) с помощью опросника Айзенка.

Опросник JAS заполнялся респондентом самостоятельно. Каждому из предложенных ответов присуждался определенный балльный вес. Далее баллы суммировались для получения итоговой оценки поведения типа А.

Ответные листы по опроснику Айзенка также заполнялись испытуемым самостоятельно. В дальнейшем, используя ключ, подсчитывали баллы по исследуемым показателям. Результаты записывались в протокол.

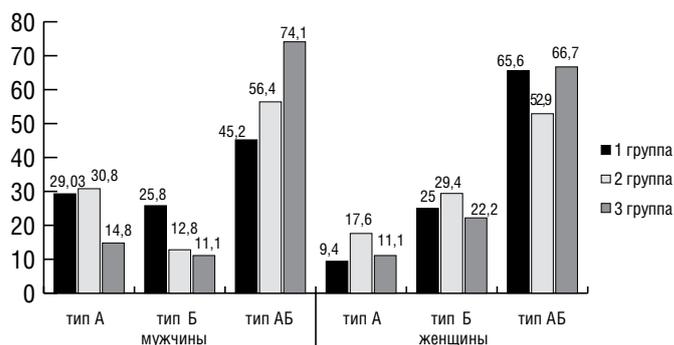
Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили при использовании стандартного компьютерного пакета статистических программ (версия 2003 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты психологического обследования пациентов 3-х исследуемых групп представлены в таблицах 1, 2 и на рисунках 1, 2, 3.

На рисунке 1 представлено распределение мужчин и женщин 3-х исследуемых групп в зависимости от выявленного психологического типа поведения.

**Рисунок 1. Распределение здоровых молодых мужчин и женщин исследуемых групп в зависимости от выявленного типа поведения (в %)**



**Таблица 1. Распределение здоровых молодых мужчин в зависимости от выявленной типологической принадлежности личности и уровня нейротизма**

Группы:	n	Типологическая принадлежность личности						Уровень нейротизма							
		Э		И		Э/И		высокий		очень высокий		средний		низкий	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	29	7	24,1	8	27,5	14	48,3	10	35	0	0	14	48,3	5	17,2
2	33	4	12,1	8	24,2	21	63,6	15	46	3	9,1	13	39,4	2	6,1
3	27	3	11,1	10	37	14	51,9	11	41	3	11,1	10	37	3	11,1

Примечание: Э – экстраверсия; И – интроверсия; Э/И – среднее значение.  $P > 0,05$

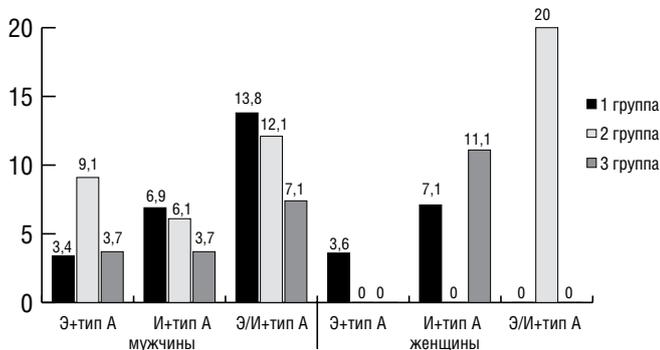
Как видно на представленном рисунке, в 1-й и 2-й мужских группах поведение типа А встречалось почти в равном проценте случаев (29% и 30,8%, соответственно). Среди мужчин 3-й группы частота встречаемости типа А оказалась более чем в 2 раза меньше (14,8%).

В таблице 1 представлены результаты тестирования мужчин 3-х исследуемых групп по опроснику Айзенка: во всех 3-х группах количество выявленных интровертов превышало количество экстравертов.

У 34,5% мужчин 1-й группы, 45,5% мужчин 2-й группы и 40,7% мужчин 3-й группы установлен «высокий» уровень нейротизма. Еще у 9,1% мужчин 2-й группы и 11,1% мужчин 3-й группы зафиксирован «очень высокий» уровень нейротизма. Среди мужчин 1-й группы такие случаи отсутствовали.

На рисунке 2 отражены данные по частоте встречаемости сочетаний поведения типа А с определенной типологической принадлежностью личности среди мужчин и женщин 3-х исследуемых групп. Как видно, сочетание типа А с интроверсией отмечено у 6,9% мужчин 1-й группы и 6,1% мужчин 2-й группы. В 3-й группе таких сочетаний оказалось еще меньше (3,7%).

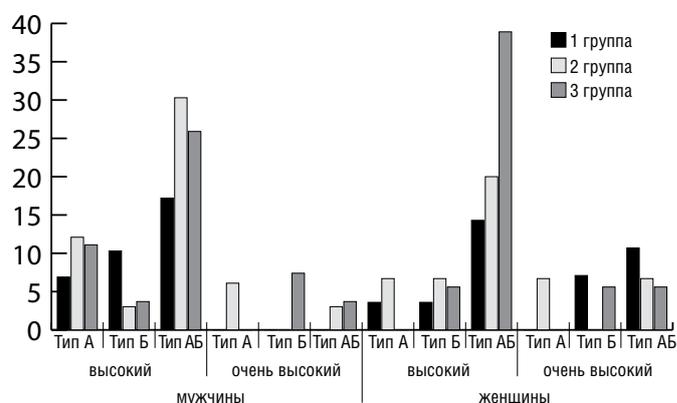
**Рисунок 2. Частота встречаемости сочетаний поведения типа А с определенной типологической принадлежностью личности среди здоровых мужчин и женщин исследуемых групп (в %).**



Примечание: Э – экстраверсия; И – интроверсия; Э/И – среднее значение.

На рисунке 3 представлена частота встречаемости сочетаний «высокого» и «очень высокого» уровней нейротизма с различными типами поведения среди мужчин и женщин 3-х исследуемых групп.

**Рисунок 3. Частота встречаемости сочетаний высокого и очень высокого уровней с различными типами поведения среди здоровых молодых мужчин и женщин исследуемых групп (в %)**



Как видно из представленных данных, сочетание поведения типа А с «высоким» уровнем нейротизма отмечалось примерно с равной частотой среди мужчин 2-й и 3-й групп (12,1% и 11,1%, соответственно). В 1-й группе таких случаев оказалось несколько меньше (6,9%). Сочетание поведения типа А с «очень высокой» степенью нейротизма отмечено только среди мужчин 2-й группы (6,1%).

Как показано на рисунке 1, среди женщин поведение типа А встречалось в 1-й группе в 3 раза реже (9,4%), а во 2-й группе – в 2 раза реже (17,6%) по сравнению с мужчинами этих же групп. В 3-й группе частота встречаемости поведения типа А была близка по значению к таковой, отмеченной среди мужчин этой же группы, и не отличалась достоверно от величины этого показателя в первых двух женских группах (11,1%).

В женских группах значительно чаще по сравнению с типом А встречался тип Б (25%, 29,4% и 22,2%, соответственно), причем, среди женщин 2-й и 3-й групп частота встречаемости типа Б оказалась значительно выше по сравнению с мужчинами тех же групп.

Результаты тестирования женщин исследуемых групп по опроснику Айзенка представлены в таблице 2.

Как показано в таблице, среди женщин всех 3-х групп интроверсия выявлялась чаще по сравнению с экстраверсией, а также по сравнению с мужчинами тех же групп (32,1%, 26,7% и 50%, соответственно).

У 21,4% женщин 1-й группы, 33,3% женщин 2-й группы и 44,4% женщин 3-й группы установлен «высокий» уровень нейротизма (табл. 2). Во всех 3-х женских группах были выявлены случаи с наличием «очень высокого» уровня нейротизма (17,9%, 13,3% и 11,1%, соответственно).

Сочетание поведения типа А с интроверсией отмечено толь-

**Таблица 2. Распределение здоровых молодых женщин в зависимости от выявленной типологической принадлежности личности и уровня нейротизма**

Группы:	n	Типологическая принадлежность личности						Уровень нейротизма							
		Э		И		Э/И		высокий		очень высокий		средний		низкий	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	28	6	24,4	9	32,1	13	46,4	6	21,4	5	17,9	17	60,7	0	0
2	15	1	6,7	4	26,7	10	66,7	5	33,3	2	13,3	8	53,3	0	0
3	18	1	5,6	9	50	8	44,4	8	44,4	2	11,1	8	44,4	0	0

Примечание: Э – экстраверсия; И – интроверсия; Э/И – среднее значение.  $P > 0,05$

ко среди женщин 1-й и 3-й групп (7,1% и 11,1%). Во 2-й группе такие случаи отсутствовали (рис. 2).

Как показано на рисунке 3, сочетание поведения типа А с «высоким» уровнем нейротизма отмечено в единичных случаях среди женщин 1-й и 2-й групп (3,6% и 6,7%, соответственно), т.е. гораздо реже по сравнению мужчинами тех же групп. Сочетание типа А с «очень высоким» уровнем нейротизма выявлено только среди женщин 2-й группы (6,7%).

Среди женщин 3-й группы не было отмечено ни одного случая сочетания поведения типа А с «высоким» и «очень высоким» уровнем нейротизма.

В женских группах «высокий» и «очень высокий» уровни нейротизма в основном сочетались с поведением типа Б и АБ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая литературные данные, касающиеся предсказательной ценности в отношении ИБС таких психологических характеристик личности, как поведенческий тип А и высокие уровни нейротизма, в настоящем исследовании было проведено изучение частоты встречаемости указанных психологических факторов риска в группах здоровых молодых мужчин и женщин с фактором НО по ИБС и СД, а также для сравнения из семей без случаев ССЗ и СД.

Анализ полученных в настоящем исследовании данных позволил установить высокую частоту встречаемости поведения типа А среди здоровых молодых мужчин 1-й и 2-й групп. Обращает также на себя внимание частая встречаемость «высокого» уровня нейротизма в указанных группах. При этом среди мужчин 2-й группы были выявлены еще и единичные случаи с «очень высоким» уровнем нейротизма. В этой же группе достаточно часто для здоровых молодых мужчин отмечалось сочетание поведения типа А с «высоким» и «очень высоким» уровнями нейротизма. Несколько в более выгодном положении оказалась 1-я группа, в которой сочетание типа А и «высокого» уровня нейротизма встречалось почти в 2 раза реже по сравнению со 2-й группой, а «очень высокий» уровень нейротизма полностью отсутствовал. Возможно, это связано с более молодым возрастом пациентов 1-й группы.

3-ю (контрольную) группу мужчин от первых 2-х групп отличала значительно меньшая частота встречаемости поведения типа А. В то же время «высокий» и «очень высокий» уровни нейротизма, а также сочетание типа А с «высоким» уровнем нейротизма выявлялись в этой группе с частотой близкой к таковой во 2-й группе.

В отличие от мужских групп, женские группы характеризовала меньшая частота встречаемости поведения типа А. В женских группах значительно чаще, по сравнению с поведе-

нием типа А, определялось поведение типа Б.

В то же время обращает на себя внимание частая выявляемость «высокого» уровня нейротизма не только среди женщин первых 2-х групп, но и в 3-й (контрольной) группе. Частота встречаемости «очень высокого» уровня нейротизма среди женщин первых 2-х групп оказалась даже выше по сравнению с мужскими группами. В 3-й (контрольной) группе «очень высокий» уровень нейротизма выявлялся значительно реже по сравнению с первыми двумя группами.

Сочетание поведения типа А с «высоким» уровнем нейротизма среди здоровых женщин первых 2-х групп встречалось значительно реже по сравнению мужчинами тех же групп. Среди женщин 2-й группы отмечены единичные случаи сочетания типа А с «очень высоким» уровнем нейротизма.

В отличие от первых 2-х групп среди женщин 3-й (контрольной) группы вышеуказанные сочетания полностью отсутствовали.

Как видно из представленных данных, в женских группах различия между основными и контрольной группами оказались более отчетливыми по сравнению с мужскими группами.

Отмеченная в настоящем исследовании частая встречаемость «высокого» уровня нейротизма среди здоровых молодых мужчин и женщин всех исследованных групп в определенной степени может быть связана с высокими требованиями современных условий жизни (социальные и экономические преобразования общества, высокие технологии, сложные программы обучения и т.д.) к адаптационным системам организма.

Как было отмечено выше, по мнению ученых сочетание типа А и высоких уровней нейротизма повышает риск развития ИБС [13]. В настоящем исследовании такие сочетания преимущественно определялись среди здоровых молодых мужчин исследованных групп. Причем, если ориентироваться только на частоту сочетаний типа А с высокими уровнями нейротизма, то можно думать о сравнительно низкой частоте встречаемости лиц с высоким риском ИБС в основных группах, не отличающейся от таковой в контрольной группе. Однако, принимая во внимание высокую частоту встречаемости поведения типа А в группах мужчин с НО по ИБС и СД, значительно превосходящую этот показатель в контрольной группе, нельзя не учитывать молодой возраст обследованных и возможность повышения уровня нейротизма с течением времени.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод о том, что среди здоровых молодых мужчин из семей сотягощенным по ИБС и СД анамнезом имеется достаточное количество лиц с высоким риском ИБС, нуждающихся в профилактических мероприятиях с привле-

чением профессиональных психологов для решения вопросов по методам психологической коррекции поведения типа А в каждом конкретном случае для профилактики возможных новых случаев ИБС в дальнейшем.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Копина О.С., Сулова Е.А., Заикин Е.В. Популяционное исследование психосоциального стресса как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология* 1996; 3: 53-56.
2. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и соавт. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА. *Кардиология* 2007; 10: 24-30.
3. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и соавт. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2011; 2: 59-66.
4. Фишман Б.Б., Кочанов И.Н., Хорошевская А.И. и соавт. Особенности распространенности психогенных факторов риска среди больных артериальной гипертензией различных степеней по критериям доказательной медицины. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10 (2): 184-189.
5. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Ступа М.В. Психосоциальные факторы и болезнь. *Советская медицина* 1988; 3: 46-51.
6. Anda R., Williamson D., Jones D. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology* 1993; 4: 285-294.
7. Miller T.Q., Smith T.W., Turner C.W. et al. A meta-analytic review of research on hostility and physical health. *Psychol. Bull.* 1996; 119: 322-348.
8. Byrne D.G. *Psychophysiological Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Psychosocial Stress, Personality and Occupational Specificity*. Praha, 1982; suppl. 3: 195.
9. Mertens C. *Psychologic etiology in CV-disorders: basic findings and new trend*. *Activ Nerv. Sup.*, 1984; vol.26: p. 139-141.
10. Byrne D.G., Rosenman R.H. Type A behaviour and the experience of affective discomfort. *J. Psychosom. Res.*, 1986; vol.30: p. 663-672.
11. Hallstrom T., Lapidus L., Bengtsson C., Edstrom K. *Psychosocial factors and risk as ischaemic heart disease and death in women: A twelve year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden*. *J. Psychosom. Res.*, 1986; vol.30: p.451-459.
12. Положенцев С.Д., Руднев Д.А. Поведенческий фактор риска ишемической болезни сердца. Ленинград, «наука», 1990: 171 с.
13. Van Doormen L.J. *The coronary risk personality: psychological and psychophysiological aspects*. *Psychotherap. Psychosom.*, 1980; vol.24: p. 279-284.

Акчурин Р.С., Мершин К.В., Табакьян Е.А., Латыпов Р.С., Газизов В.В., Цыренов Д.Д.

# ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ,  
г. Москва, Россия

Akchurin R.S., Mershin K.V., Tabakyan E.A., Latypov R.S., Gazizov V.V., Tsyrenov D.D.

## SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION: MODERN TRENDS AND OWN EXPERIENCE

Russian Cardiology Research and Production Complex  
of the Ministry of Health,  
Moscow, Russia

### РЕЗЮМЕ

Операции легочной тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) стали методом первого ряда в лечении больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Широкому распространению вмешательства по-прежнему препятствуют ряд объективных факторов, среди которых особое место занимают трудности диагностики и отбора больных для вмешательства, трудности освоения методики операции и послеоперационного ведения, мультидисциплинарность патологии, неосведомленность кардиологов о возможностях хирургии ХТЭЛГ. В статье обсуждаются основные моменты подготовки, проведения вмешательств и послеоперационного ведения. Приведены также результаты предоперационного обследования и операций ТЭЭ в нашем центре. Обсуждаются основные причины неблагоприятных событий и летальных исходов.

**Ключевые слова:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ХТЭЛГ, легочная тромбэндартерэктомия, эндартерэктомия из легочной артерии, ангиопульмонография, легочно-сосудистое сопротивление, ЛСС.

### SUMMARY

Pulmonary endarterectomy (PEA) is the method of choice in treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). There are a lot of factors still restricting the widespread use of these operations. Among them are the difficulties of diagnosing and patient selection, the peculiarities of operation and postoperative treatment, the unawareness of cardiological community about surgical outcomes. We discuss the preparation of the patient to PEA, standards of the surgery and postoperative treatment. The results of preoperative diagnostics and PEA-operations at our center are presented. The possible causes of postoperative mortality and adverse outcomes are also discussed.

**Key words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH, pulmonary tromboendarterectomy, endarterectomy of the pulmonary artery, angiopulmonography, pulmonary vascular resistance, pulmonary vascular resistance.

### Сведения об авторе:

Акчурин Ренат Сулейманович	Академик РАН, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, 8-495-414-61-43, rsakchurin@list.ru
Табакьян Евгений Аведикович	К.м.н., научный сотрудник лаборатории искусственного и вспомогательного кровообращения отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, tabakyan@mail.ru
Власова Звелина Евгеньевна	Врач-кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
Латыпов Руслан Сергеевич	К.м.н., врач отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, 8-495-414-62-72, latypo2011@yandex.ru
Газизов Вильнур Винерович	Врач-ординатор отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

<b>Цыренов Дамба Дамдинович</b>	Врач-ординатор отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
<b>Автор, ответственный за связь с редакцией: Мершин Кирилл Вячеславович</b>	К.м.н., врач-хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а, kirill_mershin@mail.ru, 8-495-414-66-20

Начало нового тысячелетия ознаменовалось началом широкого применения операций легочной тромбэндартерэктомии для хирургического лечения больных, страдающих тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) [9, 13]. Этому предшествовал достаточно длительный период разработки оптимального варианта вмешательства на легочных артериях. Кроме того, значительную роль в продвижении хирургии ХТЭЛГ сыграло совершенствование технического и материального обеспечения кардиоторакальных клиник. Достаточно упомянуть такие вехи, как неинвазивная искусственная вентиляция легких, экстракорпоральная мембранная оксигенация, новые методы наркоза и ранняя активизация больного, совершенствование аппаратов для бронхоскопии, появление новых антикоагулянтов и их антагонистов. Все это и многое другое способствовало тому, что операции у больных ХТЭЛГ из разряда эксклюзивных перешли в разряд рутинных вмешательств с низкой частотой периоперационных осложнений и летальности [12].

Попытки оперативного лечения больных ХТЭЛГ неоднократно предпринимались с середины двадцатого века. Основными причинами неудач были острые гемодинамические и гипоксические сдвиги, кровотечения, выраженный спаечный процесс, рецидивы легочной гипертензии. Было установлено, что удаление только тромбов в большинстве случаев не улучшает перфузию легочной ткани [9]. Только к началу 70-х годов специалистами из СанДиего (США) Moser K.M. и Braunwald N.S. была разработана и внедрена операция в варианте билатеральной тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) при поддержке искусственного кровообращения (ИК) [3,12]. Для создания чистого операционного поля хирурги стали использовать метод полной остановки кровообращения в условиях глубокой гипотермии (температура тела 20-24°C) [13, 17]. В России пионером в лечении больных тромбоэмболией легочной артерии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией стала клиника, возглавляемая академиком Савельевым В.С. [2]. Дальнейшее развитие метода продолжили хирурги Исследовательского института патологии кровообращения г. Новосибирска [4, 5].

В качестве возможного варианта лечения у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или с тяжелой резидуальной легочной гипертензией (ЛГ) может рассматриваться трансплантация легких или комплекса сердце-легкие. С трансплантацией связаны такие проблемы, как дефицит донорских органов, пожизненное применение иммуносупрессантов, хронические инфекции. В лист ожидания не включаются пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года при функциональном классе III-IV с недавно развившимся ухудшением в виде тяжелой одышки или гемодинамической нестабильности. Общий уровень смертности после трансплантации у пациентов с ХТЭЛГ значителен и составляет около 20%, независимо от типа трансплантации (односторонняя, билатеральная или комбинация [сердце-легкие] с 5-летней выживаемостью

около 50% [1].

Экспертами была разработана хирургическая классификация заболевания, основанная на локализации поражения (табл. 1) [12,17].

**Таблица 1. Хирургическая классификация**

Тип	Характер поражения
I	Тромбы в основных и долевыми ветвях легочных артерий (ЛА)
II	Интимальные утолщения и фиброз проксимальнее мест отхождения сегментарных ветвей
III	Поражение исключительно сегментарных ветвей
IV	Дистальная васкулопатия без визуальных признаков тромбоэмболического поражения

Недостатком данной классификации является тот факт, что не всегда до операции можно отнести больного к тому или иному типу поражения. Нередко классифицировать пациента можно только по результату интраоперационных находок хирурга, что в свою очередь является субъективной оценкой. Кроме того, присутствие тромбов в крупных ветвях отнюдь не исключает поражения мелких артерий и микроваскулярного русла. Нередки и случаи тромбозов у больных с идиопатической легочной гипертензией. Исследованиями было установлено, что пациенты первых трех групп однозначно выигрывают от выполнения вмешательства, в то время как состояние больных четвертой группы часто не изменяется или даже может ухудшаться [12, 17].

С целью оптимизации процесса диагностики и оперативного лечения было предложено создание экспертных центров по лечению ХТЭЛГ, одним из критериев работы которых является количество проводимых операций и показатель госпитальной летальности. Клиника экспертного уровня должна выполнять не менее 20 операций ТЭЭ в год с летальностью не более 10%. Сегодня показатели периоперационной летальности составляют для клиник экспертного уровня менее 1-4%. Представленная ниже методика операции и периоперационного ведения была заимствована нашим центром в ведущих Европейских экспертных центрах по лечению легочной гипертензии – клинике Керкхофф города Бад Наухайм (Германия), руководитель торакального отделения профессор Э. Майер, в Университетской клинике г. Хомбург (Германия), руководитель кардиоторакального отделения профессор Х.-Й. Шеффферс и в Медицинской высшей школе г. Ганновера (Германия), руководитель профессор А. Хаверих.

#### ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Операция показана, если при соответствующих ХТЭЛГ изменениях легочных артерий больной находится во II-IV ФК сердечной недостаточности и имеет легочно-сосудистое со-

противление более 300 дин.см.с.<sup>-5</sup>. При этом среднее давление в легочной артерии обычно превышает 25 мм рт. ст., а при нагрузке – 30-35 мм рт. ст. [15]. На практике к врачам чаще обращаются пациенты в достаточно продвинутых стадиях ЛГ со средним давлением? превышающим 40 мм рт. ст. в покое, с ЛСС более 800 дин.см.с.<sup>-5</sup>. Это соответствует обычно 3-4 функциональному классу сердечной недостаточности. Выполнение операции возможно и у больных с легочной гипертензией напряжения (I ФК, в покое ЛГ не выявляется). Таким пациентам настоятельно рекомендуют операцию в экспертном центре ТЭЭ [16].

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Существует ряд абсолютных и относительных противопоказаний к проведению оперативного лечения, значимость которых следует оценивать индивидуально:

1. **Недоступное операции поражение легочных артерий** – основная причина отказа в оперативном лечении. Степень доступности поражения должна определяться оперирующим хирургом исходя из его личного опыта и по совокупности данных, полученных при обследовании [16,17]. Основными методами оценки характера поражения являются данные инвазивной ангиопульмонографии, катетеризации правых отделов сердца, компьютерной томографии, перфузионной сцинтиграфии легких. Однако даже после проведения всех доступных методов хирург может говорить лишь о вероятностном характере того или иного поражения. Это связано с недостаточной разрешающей способностью методов визуализации и сложностью оценки анатомии легочных сосудов. В крайне редких случаях под ХТЭЛГ маскируются другие заболевания, при которых выполнение ТЭЭ может быть ошибочным решением. Мы столкнулись с двумя случаями артериита легочных артерий и одним случаем периферического стенозирования врожденного генеза. Еще в одном случае в просвете легочной артерии наблюдался опухолевый рост, маскирующийся под тромбэмболическое поражение. В ряде случаев заболевание может носить осложненный характер – аневризмы легочных артерий, поражение клапана легочной артерии, расслоение ЛА. Операбельность таких пациентов сомнительна.

2. **Заболевания легочной ткани.** К ним относят тяжелые и средней степени тяжести интерстициальные и обструктивные заболевания легких. У этих больных восстановление перфузии не приводит к долгожданному улучшению из-за отсутствия адекватной вентиляции.

3. **Тяжелая дисфункция правого желудочка.** Противопоказание относительное, что связано с хорошим восстановлением функции ПЖ после снижения постнагрузки. Тяжелая органная дисфункция, вызванная застойными явлениями, может быть частично компенсирована перед операцией медикаментозными методами или средствами механической экстракорпоральной поддержки.

4. **Высокий риск развития посткапиллярной легочной гипертензии в послеоперационном периоде.** Указанное осложнение обычно связано с патологией левых отделов сердца (ИБС, клапанные пороки, тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет). Необходима коррекция патологии левых камер сердца до или во время операции на легочных артериях. Возникновение посткапиллярной легочной гипертензии во время операции трудно диагностируется и может потребовать

длительной экстракорпоральной поддержки после.

5. **Высокий риск кровотечения в послеоперационном периоде.** Следует учесть, что больной должен получать лечебные дозы антикоагулянтов сразу после операции. Рекомендуется добиться стойкого прекращения кровотечений, особенно в местах, труднодоступных для механической остановки. Исключением могут быть кровотечения, вызванные повышением ЦВД (носовые). Нужно проявлять особую бдительность к гемоптозу, так как их рецидив может существенно осложнить послеоперационный период и даже привести к летальному исходу.

6. **Риск развития органной недостаточности.** Особое внимание уделяется состоянию печени, почек, головного мозга как особенно уязвимым органам. Это связано с повышенной длительностью ИК и необходимостью выполнения циркуляторных арестов.

7. **Другие противопоказания к проведению искусственного кровообращения с циркуляторным арестом.**

8. **Наличие очагов потенциальной инфекции,** способных спровоцировать развитие легочной и раневой инфекции.

Следует учитывать, что по мере накопления клиникой опыта в лечении больных ХТЭЛГ и по мере улучшения технической составляющей возможно постепенное сужение круга противопоказаний к операции. Эффективное устранение стенотических изменений легочных артерий и хорошие показатели циркуляции после операции ТЭЭ обычно являются гарантами гладкого течения послеоперационного периода.

## ОТБОР БОЛЬНЫХ НА ОПЕРАЦИЮ ПО СОСТОЯНИЮ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Отбор больных производится консилиумом специалистов с учетом всех данных предоперационного обследования. Возможность выполнения эффективной эндартерэктомии из легочных артерий оценивается оперирующим хирургом исходя из его опыта выполнения вмешательств. Современные возможности информационных технологий позволяют при необходимости консультировать больного в экспертном центре по выполнению операций ТЭЭ. Основу материала для анализа хирургом составляют данные ангиопульмонографии и катетеризации легочных артерий и данные КТ-ангиопульмонографии. В ряде случаев для оценки дополнительно используют данные перфузионных методов исследования легких и данные эхокардиографии. Возможность освобождения 8-12 сегментарных ветвей легочных артерий (или их эквивалента) от тромботического материала обычно свидетельствует о потенциально высокой эффективности операции. При меньшем визуально доступном ТЭЭ числе ветвей риск операции выше. Сочетание ограниченного несколькими сегментарными ветвями поражения с высоким легочным сопротивлением более 1000 дин.с.см<sup>-5</sup> делает риск операции очень высоким [16].

## ОПЕРАЦИЯ ТРОМБЭНДАРТЕРЭКТОМИИ ИЗ ВЕТВЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (ТЭЭ)

### Подготовка к операции ТЭЭ

Перед операцией отменяют непрямые антикоагулянты и назначают низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин. За сутки до операции больной переводится на нефракционированный гепарин (НФГ). При наличии антифосфолипидного синдрома показано определение времени

АЧТВ и времени АСТ с целью определения референтных значений для конкретного больного. При наличии гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) в анамнезе следует подготовиться к возможной замене гепарина после операции на альтернативные препараты.

В тех случаях, когда это возможно, следует стремиться к уменьшению проявлений застойной сердечной недостаточности доступными медикаментами – диуретики, сердечные гликозиды, антагонисты кальция. Не следует стремиться к чрезмерному урежению сердечного ритма – тахикардия у больных ЛГ почти во всех случаях имеет компенсаторный характер. Одновременно проводят курс терапии одним из ЛАГ-специфических препаратов. Предпочтительно назначение препаратов, подтвердивших свою эффективность у больных ХТЭЛГ – по современным данным это риюцигуат и илопрост [10]. Из-за частого развития побочных эффектов и невозможности прямого контроля легочно-сосудистого сопротивления можно применять и другие препараты, определяя в динамике показатели теста 6-минутной ходьбы [8, 11, 14].

Преимущества установки кава-фильтра до операции не выявлены. Исследование этого вопроса продолжается. В этой связи следует помнить о современной возможности установки съемного кава-фильтра (*удаление такого фильтра не всегда возможно!*).

Заранее оговаривается потребность в препаратах крови. Принимаются во внимание риски повышенной кровопотери и необходимости восстановления онкотических свойств крови. Для больного следует зарезервировать 1000 мл эритроцитарной взвеси и 2000 мл свежзамороженной плазмы (или эквивалентные количества человеческого альбумина, криопреципитата плазмы или экзогенных факторов свертывания). Для больных с патологией тромбоцитарного звена гемостаза необходимо заказать препараты тромбоцитов.

Больной в обязательном порядке должен быть осмотрен анестезиологом. Особое внимание следует уделить катетеризации центральных вен из-за часто наблюдаемого субклинического тромбоза последних, особенно у больных, ранее перенесших центральную катетеризацию (ТЭЛА в анамнезе!). Также совместно с хирургической бригадой обсуждаются гемодинамически декомпенсированные больные из-за риска развития скрытого синдрома малого выброса в доперфузионном периоде.

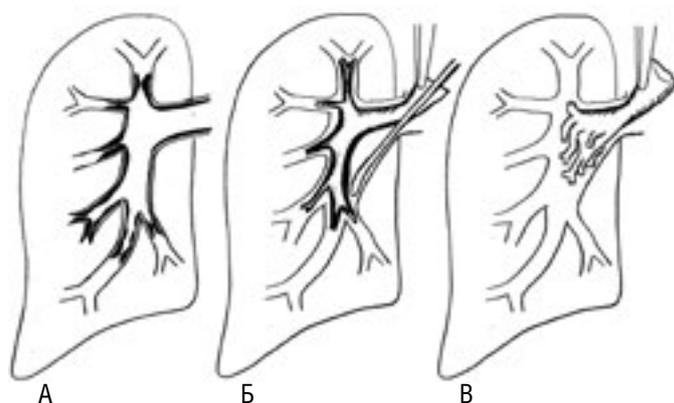
### Операция ТЭЭ

Во время операции проводится тщательный мониторинг сердечного выброса, давления в легочной артерии, центрального артериального давления, основной температуры организма. В большинстве случаев для контроля функции ЛЖ применяется чреспищеводная эхокардиография. В готовности должны находиться системы для бронхоскопии и бронхоокклюзии.

Операции проводятся из срединной стернотомии с использованием искусственное кровообращение (ИК). Доступ к левой легочной артерии мы обычно осуществляем от основного ствола, к правой легочной артерии – в промежутке между верхней полой веной и восходящей аортой. После остановки сердца кардиopleгическим раствором вскрываем артерию и начинаем отделение интимо-медиального слоя. Принцип операции заключается в использовании интимо-медиального слоя как инструмента для осуществления тракции в направлении дистальных ветвей. Вытягивание этого слоя вместе

с измененной стенкой и тромбами позволяет сделать эверсионную эндартерэктомию из многих сегментарных и даже субсегментарных ветвях ЛА (рис. 1). Отрыв интимы по измененной части с невозможностью ее дальнейшей экстракции может означать невозможность восстановления кровотока в соответствующем сегменте. Слишком форсированная экстракция может привести к разрыву стенки сосуда. В таких случаях нередко приходится обрезать слепок, оставляя ветвь неэндартерэктомированной. Некоторые бригады хирургов дополнительно используют видеоскопическую поддержку для визуализации скрытых дефектов сосудистой стенки [9].

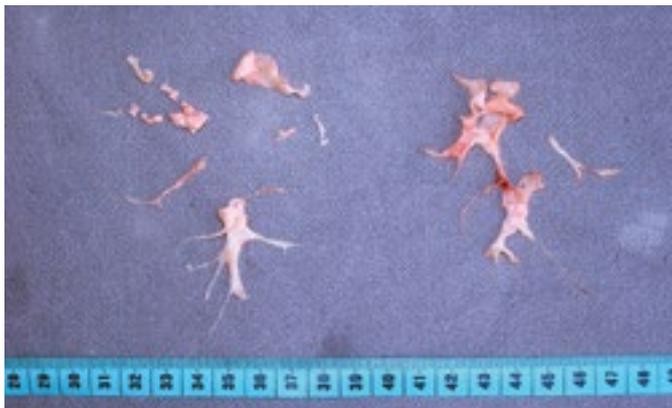
**Рис. 1. Схематическое изображение этапов операции легочной эндартерэктомии**



При интенсивном поступлении крови из дистальных отделов легочного русла и достижении глубокой гипотермии (20°C основной температуры), приходится прибегать к остановке искусственного кровообращения (т.н. гипотермический циркуляторный арест) и уже в условиях сухого поля завершать эндартерэктомию. Период остановки ИК не должен превышать 20 минут, поэтому, при невозможности завершения эндартерэктомии, ИК восстанавливают на 10-15 минут. После периода реперфузии можно повторно остановить ИК и завершить эндартерэктомию. После окончания вмешательства с одной стороны и при переходе на другую сторону проводим период реперфузии, который обычно длится не менее 15 минут. Это время уходит на зашивание артерии линейным швом и подготовку слоя эндартерэктомии с противоположной стороны. На контралатеральной артерии вмешательство проводим аналогичным образом. Количество удаляемой ткани может быть различным: от минимального объема как на рисунке 2, до большого количества старых тромбов, как на рисунке 3. Важен не объем удаляемого материала, а количество концевых сегментарных ветвей, сошедших «на нет», т.е. без грубого обрыва интимы. После завершения работы с легочными артериями ИК возобновляют и согревают больного.

Относительная трикуспидальная регургитация в большинстве случаев коррекции не требует и уменьшается по мере уменьшения объема правого желудочка. При подозрении на сопутствующий дефект межпредсердной перегородки проводят ревизию последней и при необходимости ушивают. Допустимо у больных с тяжелым течением ЛГ оставить небольшой дефект перегородки (не более 4 мм в диаметре) для разгрузки правых отделов. Во время согревания проводится однократное бронхоскопическое исследование для исключения

**Рис. 2. Малый объем удаленного материала, обусловленный тромбозом обеих центральных ветвей легочных артерий**



бронхиального кровотечения. С целью коррекции гипопротемии назначаются препараты свежезамороженной плазмы и альбумина. При риске остаточной ЛГ после операции с профилактической целью начинаем ингаляционное введение 10-20 мг илопроста, которое повторяем по мере необходимости в пределах допустимой суточной дозировки.

#### **Послеоперационное течение**

Обычно уже в постперфузионном периоде отмечается значительный прирост сердечного выброса по сравнению с предоперационными данными. Снижение легочного сопротивления к утру следующего дня ниже 400 дин.с.см-5 обычно свидетельствует о хорошем прогнозе. Через несколько суток происходит адаптация легочного капиллярного русла, и риск реперфузионного повреждения уменьшается [6]. Все это время целесообразно ограничение введения растворов кристаллоидов, а при наличии признаков гиперволемии вводятся диуретики. Появление инфильтративных теней на рентгенограмме в раннем послеоперационном периоде – тревожный знак, требующий особого внимания. Крайняя степень выраженности реперфузионного повреждения сопровождается тяжелой гипоксемией, возвратом легочной гипертензии, снижением сердечного выброса [6]. Для лечения этого опасного состояния используются самые разнообразные средства от селективных легочных вазодилататоров (илопрост) до глубокой седации и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Кровотечение в легочную ткань относится к наиболее опасным осложнениям операции. Основная причина – локальная перфорация легочной артерии вследствие чрезмерного углубления плоскости эндартерэктомии или диффузное пропотевание крови через истонченную стенку сосуда в условиях сохраняющегося повышенного давления. Лечение такого кровотечения – трудная и не всегда выполнимая задача. Нередко при неэффективности других методов единственным способом спасти больного становится ЭКМО. Подключение аппарата по вено-артериальному типу позволяет разгрузить легочное русло, на фоне чего кровотечение в большом проценте случаев прекращается.

В раннем послеоперационном периоде больные в обязательном порядке получают гепарины в нарастающей дозе. Через 5 суток после операции дозы обычно достигают уровня лечебных, и при нормализации функции ЖКТ больные переводятся на непрямые антикоагулянты с достижением целевых значений МНО – 2,5-3,5. Эти значения рекомендуется поддерживать не менее года после операции.

**Рис.3. Большой объем удаленного материала. Тромбы извлечены из ствола и центральных ветвей легочных артерий**



Послеоперационный период может осложниться правожелудочковой недостаточностью [6]. Особенно подвержены развитию этого осложнения больные с признаками дисфункции правого желудочка до операции. С положительной стороны в лечении этого состояния показали себя легочные вазодилататоры – оксид азота и илопрост. Необходимо быть готовым к применению кардиотонических препаратов и средств механической поддержки.

Первая и, нередко, вторая неделя послеоперационного периода характеризуются нарушениями отношений вентиляция-перфузия разной степени выраженности, что вызывает гипоксемию и беспокойство больного. Особенно склонны к этому больные с длительным анамнезом заболевания. После второй недели послеоперационного периода состояние больных в большинстве случаев улучшается и определяется только степенью дисфункции сердца и выраженностью остаточной легочной гипертензии. Сразу после исчезновения гипоксемии покоя показано начало аэробных тренировок, включая дозированные подъем по ступенькам. Давление в ЛА может продолжать снижаться в течение полугода после операции, что связано с увеличением диаметра ранее гипотрофированных артерий и с обратным развитием гипертрофии средней оболочки артериол. Однако в большинстве случаев длительного хронического течения заболевания полной нормализации показателей гемодинамики не происходит – сказывается необратимость артериопатии и фиксация изменений сосудов. Исчезновение признаков перегрузки правых отделов сердца можно наблюдать при проведении ЭхоКГ и ЭКГ. Уже через неделю после операции резко снижается потребность в диуретической терапии вплоть до полной отмены препаратов. Это еще один признак благоприятного послеоперационного прогноза.

У пожилых пациентов возможно возникновение пароксизмов мерцания предсердий. Это состояние не требует избыточно интенсивного лечения. Обычно бывает достаточным уредить ритм до частоты 100-120 ударов/мин. В отличие от других групп больных, мерцание предсердий почти не беспокоит пациентов.

При подозрении на рецидив ЛГ показано раннее проведение КТ-ангиопульмонографии на предмет тромбоза или тромбоземболии легочных артерий. В случаях острого тромбоза и угрозы жизни больного согласно ряду сообщений через 10 суток после операции становится возможным проведение тромболитической терапии, которая должна проводиться под эхокардиографическим контролем (риск тампонады!). В нашей практике подобных ситуаций не возникало.

Контрольную катетеризацию для определения дальнейшей тактики ведения больного проводят через 6-12 мес. после операции. При хорошей переносимости средних и интенсивных физических нагрузок и низком СДЛА по ЭхоКГ может быть достаточным контроль неинвазивными методами (сцинтиграфия, МРТ или КТ-ангиопульмонография).

Случаи остаточной легочной гипертензии с сопротивлением более 500 дин.с.см-5 относительно редки. Для лечения состояния могут быть с успехом применены эндоваскулярные методы и медикаментозная терапия. Мы рекомендуем проводить баллонную ангиопластику легочных артерий не ранее 12 месяцев после операции. Это связано с тем, что после эндартерэктомии может остаться слишком тонкая остаточная стенка сосуда, и существует риск ее повреждения. В некоторых случаях возможно выполнение повторной операции ТЭЭ или трансплантации легких.

В ряде исследований были отслежены среднесрочные и отдаленные результаты ТЭЭ. Выживаемость к 10 году после операции составляет 75-80% и в дальнейшем существенно не снижается [15, 7]. Как и в отношении ранних результатов, основными факторами, влияющими на отдаленный прогноз, являются тяжесть остаточной легочной гипертензии, функциональный класс сердечной недостаточности и риск повторных тромбозэмболических событий.

## СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

С 2010 года в отделе сердечно-сосудистой хирургии РКНПК было выполнено 27 операций ТЭЭ. Все операции были выполнены у больных, страдающих хронической тромбозэмболической легочной гипертензией. Отбор производился из группы больных ХТЭЛГ, проходящих диагностику и лечение в отделениях нашего центра. В сомнительных случаях больные были дополнительно консультированы в экспертном центре по лечению ХТЭЛГ. Характеристика больных представлена в таблице 2.

**Таблица 2. Общая характеристика прооперированных пациентов**

Средний возраст	50,8±12 лет
Мужчин/женщин	12/15
Средний функциональный класс СН	3,3
Интервал от появления признаков СН или ЛГ	4,5 лет
Среднее ДЛА до операции	49,6 ±7,1
ИБС	5 (18,5%)
АФС	5 (18,5%)
Отсутствие тромбозов в анамнезе	5 (18,5%)
Ожирение	7 (25,9%)
Сахарный диабет	3 (11,1%)

Основной жалобой большинства больных была одышка, возникающая при физических нагрузках, долго не проходящая в состоянии покоя и не купирующаяся медикаментозными средствами. Реже больных беспокоили болевые ощущения в сердце различных типов, перебои, слабость/коллаптоидные состояния. У большинства больных в анамнезе были эпизоды тромбоза вен нижних конечностей, которые не

всегда совпадали с появлением симптомов ТЭЛА.

У всех больных в проксимальных отделах как минимум одной из легочных артерий отмечено поражение разных степеней обструкции – от небольшого утолщения интимы до массивного тромбоза. У 8 больных (29,6%) гемодинамически значимое стенозирование определялось только на сегментарном уровне (III тип по классификации Jamieson).

Операции тромбэндартерэктомии были проведены по методике Университета СанДиего в варианте билатеральной эндартерэктомии в условиях глубокой гипотермии (20°C) и с остановками кровообращения, не превышавшими 23 минуты. Среднее время ИК составило 218±43 мин, время пережатия аорты – 122±24 мин, среднее суммарное время ареста циркуляции 35 ±12 мин, среднее количество циркуляторных арестов на одного больного составило 2,4.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Госпитальная летальность составила 7,4% (2 случая). Оба случая пришлись на первые 10 оперативных вмешательств. В первом случае интраоперационно возникло фатальное бронхиальное кровотечение после отключения аппарата ИК. Во втором случае на 2 сутки после операции развился реперфузионный отек нижней доли легкого с тяжелой некорректируемой методом ИВЛ гипоксемией, приведшей, в отсутствие на тот момент ЭКМО, к развитию тяжелой полиорганной недостаточности. У двух пациентов в связи с гипоксемией потребовалась продолженная длительная поддержка ИВЛ – 10 и 12 суток. Наблюдалось 2 случая (7,4%) транзиторных неврологических расстройств диффузного характера, которые полностью регрессировали в период до 2 месяцев после операции. Случаев кровотечения, потребовавших ревизии послеоперационной раны, не было. Большинство остальных пациентов перенесли операцию хорошо. Отмечен значительный регресс показателей легочно-сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии уже через 12-24 часа после операции. В таблице 3 представлена динамика показателей легочной гемодинамики по данным инвазивного мониторинга в раннем послеоперационном периоде. Все пациенты непосредственно после операции или через 3-6 месяцев отметили снижение интенсивности одышки и улучшение переносимости физических нагрузок. В большинстве случаев наблюдалась существенная динамика эхокардиографических показателей: уменьшались поперечные размеры правого желудочка, практически исчезала трикуспидальная регургитация, снижалось СДЛА, улучшалось коллабирование нижней полой вены, увеличивалась пиковая систолическая скорость – S', кривая потока в легочном стволе приобретала физиологическую конфигурацию. Следует отметить, что целый ряд эхокардиографических показателей не демонстрировал существенной динамики. Среди них: продольный размер ПЖ, фракция выброса ПЖ, TAPSE. В основе задержанной динамики этих показателей может лежать выраженные изменения миокарда ПЖ, его гипертрофия, не позволяющая сердцу принять нормальную конфигурацию.

Полученные результаты, согласуются с результатами, полученными центрами со средней и высокой активностью. Мы надеемся, что с накоплением опыта результаты операции ТЭЭ значительно улучшатся.

Таблица 3. Показатели легочной гемодинамики до и после операции

Показатель	До операции	После операции (1-2 сут. п/о)
Давление в ЛА ср, мм рт. ст.	49,6	25,5
Сердечный выброс, л/мин	3,6	4,7
ЛСС, дин.с.см <sup>-5</sup>	1023±251	268±74

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У больных с операбельным поражением легочных артерий операции тромбэндартерэктомии из легочной артерии высокоэффективны и относительно безопасны. Основные осложнения операций ТЭЭ связаны с повреждениями легких различного генеза. Соблюдение правил проведения операций в условиях гипотермии и циркуляторного ареста позволяет избежать неврологических осложнений и явлений стойкой органной дисфункции.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, Москва 2015
2. Савельев В.С., Яблоков Ю.Г., Кириенко А.И. Массивная тромбоэмболия легочной артерии. М: Медицина 1990; 263.
3. Moser KM, Braunwald NS. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1973 Jul;64(1):29-35.
4. Чернявский А.М., Альсов С.А., Аляпкина Е.М. Первый опыт хирургического лечения хронической тромбоэмболии легочной артерии. *Дальневосточный мед. журн.* 2007; 2; 63-65.
5. Чернявский А.М., Аляпкина Е.М., Чернявский М.А. и др. Изменения гемодинамических показателей малого круга кровообращения у пациентов с хронической постэмболической легочной гипертензией после операции тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2013; 1: 76-80.
6. Adams A, Fedullo PF. Postoperative Management of the Patient Undergoing Pulmonary Endarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 18:250-256.
7. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF et al. Long-term outcome after pulmonary Thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523-528.
8. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128: 2599– 2603.
9. Darteville P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23:637– 48.
10. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension *N Engl J Med* 2013; 369:319-29
11. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:2127-34.
12. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457–62.
13. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000;37:165–252.
14. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*. 2009;120: 1248-54.
15. Lang IM, Klepetko W. Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, a Frequently Undiagnosed Condition. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(2):120-5.
16. 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: 702–10.
17. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:1203–11.
18. Wilkens H, Lang I, Behr J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference *International Journal of Cardiology* 2011; 152S: S54–S60

Парамонов В.М., Мартынюк Т.В., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ДОЛГОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ БОЗЕНТАНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РЕЖИМЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ МОНОТЕРАПИИ

ФГБУ РКНПК Минздрава РФ,  
институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Минздрава РФ,  
г. Москва, Россия

Paramonov V.M., Martynuk T.V., Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.Ye.

### THE RESULTS OF LONG-TERM PAH-SPECIFIC MONOTHERAPY WITH BOSENTAN IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION

Russian Cardiology Research and Production Complex,  
Institute of Clinical Cardiology,  
Moscow, Russia

#### РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценить динамику клинико-функционального статуса, параметров центральной гемодинамики и переносимость терапии бозентаном длительностью более 12 месяцев у больных идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ).

**Материалы и методы.** В исследование было включено 20 больных ИЛГ с отрицательной острой фармакологической пробой, функциональным классом II-III (ВОЗ). Всем пациентам назначалась терапия бозентаном в начальной дозе 125 мг/сут и титрацией дозы до 250 мг/сут через 4 недели. В дальнейшем пациенты наблюдались в течение 15±3 мес. Проводилось 5 визитов: в рамках исходного визита и пятого визита всем пациентам проводилось комплексное обследование, включая катетеризацию правых отделов сердца. На визите 3 помимо стандартного теста 6 минутной ходьбы проводилась трансторакальная ЭхоКГ. Каждые 3 месяца проводился анализ уровня печёночных трансаминаз для оценки безопасности терапии.

**Результаты.** К 15±3 месяцу терапии бозентаном функциональный класс значительно улучшился (ФК (I/II/III) с 0%/45%/55% и до 30%/45%/25%,  $p<0.05$ ). Средний прирост дистанции в тесте 6 минутной ходьбы составил +54 м и в дальнейшем наблюдался стабильный клинико-функциональный статус.

По данным неинвазивной диагностики отмечалось уменьшение правых отделов сердца. При повторной катетеризации правых отделов сердца через 15±3 мес. выявлено достоверное снижение не только СДЛА и легочного сосудистого сопротивления, но и увеличение сердечного выброса и индекса сатурации смешанной венозной и артериальной крови. За время наблюдения ни у одного из пациентов не отмечалось повышения печеночных трансаминаз более чем в 1,5 раза.

Побочные явления отмечались у 5% больных (1 пациент) в виде головной боли и чувства жара, не требующие отмены терапии.

**Заключение.** Назначение бозентана в режиме ЛАГ-специфической монотерапии оказалась высокоэффективной у больных ИЛГ II-III ФК на протяжении 15±3 мес. Стабильный функционально-гемодинамический статус больных сохранялся на протяжении 54±6 мес. при хорошей переносимости.

**Ключевые слова:** бозентан, идиопатическая легочная гипертензия, катетеризация правых отделов сердца.

#### SUMMARY

**Objective.** To evaluate the dynamics of clinical and functional status, the parameters of central hemodynamics and tolerability of bosentan therapy lasting more than 12 months in patients with idiopathic pulmonary hypertension (IPAH).

**Materials and methods.** In the study we included 20 IPAH non-responders with functional class II-III (WHO). All patients were assigned to treatment with bosentan in the initial dose of 125 mg/day, which was increased to 250 mg/day after 4 wks. The mean FU duration was 15±3 months. Conducted 5 visits: at baseline and visit 5, all patients underwent a comprehensive examination, including right heart catheterization (RHC). Transthoracic echocardiography was performed additionally at visit 3. 6-minute walking (6MW) test was assessed every 3 months. For safety reasons hepatic transaminases were analyzed monthly.

**Results.** Bosentan therapy resulted to significant improvement of functional class (FC (I/II/III) with 0%/45%/55% to 30%/45%/25%,  $p<0.05$ ) to 15±3 month. Mean 6MW distance increases by 54 m. In 9 pts during extension period the achieved clinical and functional status remained stable to 54±6 months.

We showed the significant decrease of right ventricle and atrium sizes. At 15±3 months RHC revealed a significant decrease in SPAP, PVR, increase of cardiac output / cardiac index, oxygen saturation of mixed venous and arterial blood. During follow-up period we found the maximal increase of liver enzymes of 1.5 U/LN. Adverse events (headache and flushing) were reported in 1 pt. without requirement of treatment discontinuation.

**Conclusion.** Bosentan therapy was highly effective in IPAH patients with FC II-III for 15±3 months. Stable functional and hemodynamic status of patients was maintained to 54±6 months with good tolerability of the treatment.

**Keywords:** bosentan, idiopathic pulmonary hypertension, right heart catheterization.

## Сведения об авторах:

<b>Мартынюк Тамила Витальевна</b>	д.м.н., руководитель лаборатории легочной гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50
<b>Данилов Николай Михайлович</b>	к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-68-34
<b>Матчин Юрий Георгиевич</b>	д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-60-03
<b>Чазова Ирина Евгеньевна</b>	член-корр. РАН, профессор, и.о. генерального директора ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, директор ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, руководитель отдела гипертонии, тел.: 8-495-414-63-05
<b>Ответственный за связь с редакцией: Парамонов Виталий Михайлович</b>	аспирант отдела гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, paramonov.v.m@mail.ru, тел.: 8-495-414-60-03

## ВВЕДЕНИЕ

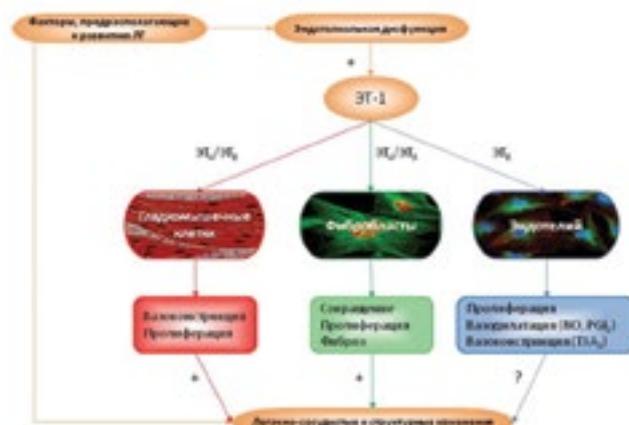
Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) – это форма легочной артериальной гипертензии (группа I в клинической классификации) неустановленной этиологии, при которой отмечается прогрессирующее повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), приводящее к дилатации правых отделов сердца, правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1].

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии (2013 г.) диагноз ИЛГ устанавливается при уровне среднего давления в легочной артерии (ДПАСр.) >25 мм рт. ст. в покое, легочном сосудистом сопротивлении (ЛСС) более 3 мм рт. ст./л/мин. (единицы Вуда), давлении заклинивания (ДЗЛА) не более 15 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) при отсутствии установленной причины заболевания [1].

Дисфункция эндотелия легочных сосудов является одним из факторов, приводящих к развитию и прогрессированию ЛГ, из-за нарушенной выработки вазоактивных медиаторов [2-5]. В результате развивается вазоконстрикция, ремоделирование и нарушение эластичности легочных сосудов, а также тромбоз *in situ* [6-8].

Эндотелин-1 (ЭТ-1) — эндогенный пептид, обладающий мощным вазоконстриктивным эффектом, способен вызывать пролиферацию, продукцию факторов роста, цитокинов и биологически активных веществ, что в дальнейшем приводит к ремоделированию легочных артерий [9-11]. Известно о существовании 2 типов рецепторов к ЭТ-1: тип А и В. Активация этих рецепторов приводит к вазоконстрикции и развитию митогенного эффекта. Нарушенная активность системы эндотелина считается одним из звеньев патогенеза, приводящих к развитию и прогрессированию ЛГ. Таким образом, антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) являются патогенетической терапией ИЛГ и ЛАГ (рис. 1).

Рисунок 1. Патогенез дисфункции эндотелия



ЭТ-1 – эндотелин 1 при легочной гипертензии; NO – оксид азота; PGI<sub>2</sub> – простагландин; TXA<sub>2</sub> – тромбоксан A<sub>2</sub>; + – способствующий

Бозентан (циклический сульфонамид) – первый неселективный АРЭ, рекомендованный в 2001 г. Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (США) для лечения больных ЛАГ (ФК III–IV (ВОЗ)) с целью улучшения переносимости нагрузок, снижения темпов прогрессирования заболевания. В 2006 г. препарат был зарегистрирован в РФ и одобрен для лечения больных ИЛГ, ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) и больных с синдромом Эйзенменгера [1]. В ряде экспериментальных работ была показана высокая эффективность неселективного применения АРЭ [12, 13].

Таким образом, бозентан является первым препаратом из группы АРЭ, внедренным в клиническую практику. Появление этого препарата в РФ в 2006 году открыло эру ЛАГ – специфической терапии больных ЛАГ. Вместе с тем, в нашей стране имеются большие сложности с лекарственным обеспечением, что может приводить к перерывам в лечении. В отечественной литературе имеются лишь единичные исследования, направленные на изучение долгосрочной эффективности и безопасности терапии бозентаном. В связи с чем, целью нашего исследования явилось изучение эффективности длительной (более 12 месяцев) ЛАГ-специфической монотерапии бозентаном у больных ИЛГ на основании комплексной оценки ди-

намики клинико-гемодинамического и функционального статуса пациентов, а также долгосрочной безопасности лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование по оценке долгосрочной эффективности терапии бозентаном было включено 20 пациентов с ИЛГ.

Для верификации диагноза всем пациентам проводился комплекс обследования, включавший следующие инструментальные методы: трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, тест 6-минутной ходьбы (Т6-МХ) с определением индекса одышки по Боргу, КПОС. С целью исключения других причин повышения давления в системе легочной артерии на этапе верификации диагноза дополнительно проводились: МРТ и МСКТ сердца, измерение вентиляционной способности легких (ФВД), МСКТ ангиопульмонография, перфузионная сцинтиграфия легких, УЗИ органов брюшной полости, проведение скрининга на системные заболевания соединительной ткани (антинуклеарные антитела). После верификации диагноза ИЛГ всем пациентам проводилась проба на выявление запаса вазореактивности легочных артерий: острая фармакологическая проба (ОФП) с применением ингаляционного оксида азота (iNO) со скоростью введения 20-40 ppm, тест на вазореактивность проводился во время КПОС.

Критериями включения в исследование были: возраст >18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ; отрицательная ОФП с ингаляционным оксидом азота (NO) 20 ppm; прием стандартной лекарственной терапии ЛАГ (блокаторы кальциевых каналов, диуретики, гликозиды, антикоагулянты или антиагреганты) в течение последних 3-х мес., стабильное течение заболевания на фоне проводимой специфической терапии.

К критериям исключения относились: возраст <18 лет; ЛАГ другой этиологии (заболевания соединительной ткани, ВИЧ инфекция, портальная гипертензия; ЛАГ вследствие ВПС, резидуальная легочная гипертензия после хирургической коррекции ВПС); ЛГ вследствие поражения левых отделов сердца; ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксией; хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста; беременность, лактация; артериальная гипертония; стойкая гипотония, систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт. ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению Т6-МХ; печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, исходное повышение активности АСТ и/или АЛТ более чем в 3 раза.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 43.45±11.70 лет. Большинство больных было женского пола – n=18 (90%). В среднем длительность от момента появления жалоб до установления диагноза составляла 1,7±1,2 лет, а длительность заболевания была 5,2±2,9. Средняя длительность наблюдения составляла 15±3 мес. Все характеристики пациентов представлены в таблице 1.

После проведения комплекса инструментального обследования всем пациентам инициировалась терапия бозентаном в начальной дозе 62,5 мг 2 раза в сутки, с титрацией дозы препарата до 125 мг 2 раза в сутки через 4 недели при отсутствии значимого повышения уровня печеночных трансаминаз. В дальнейшем проводились повторные визиты каждые 3 месяца. На 3 и 9 месяце оценивался функциональный статус пациентов и реакция печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), на 6 месяце наблюдения дополнительно оценивались показатели трансторакальной ЭхоКГ. Визит оценки результатов длительной терапии состоялся, в среднем, через 15±3 мес. от начала лечения. Проводился комплекс инструментального обследования, включая КПОС (рис. 2).

В течение всего времени наблюдения также проводилась сопутствующая терапия антиагрегантами или антикоагулянтами, недигидроперидиновыми блокаторами кальциевых каналов (дилтиазем), диуретиками (при наличии сопутствующих явлений недостаточности кровообращения (НК)) и, при необходимости, дигоксином. До включения в исследование больные получали стандартную терапию ЛАГ: антикоагулянты или антиагреганты (83%), дилтиазем (56%), диуретики (45%), дигоксин (5%).

Примечательно, что 9 пациентам терапия бозентаном была начата в 2011 году, что позволило провести анализ эффективности и безопасности терапии бозентаном на протяжении 54±6мес.

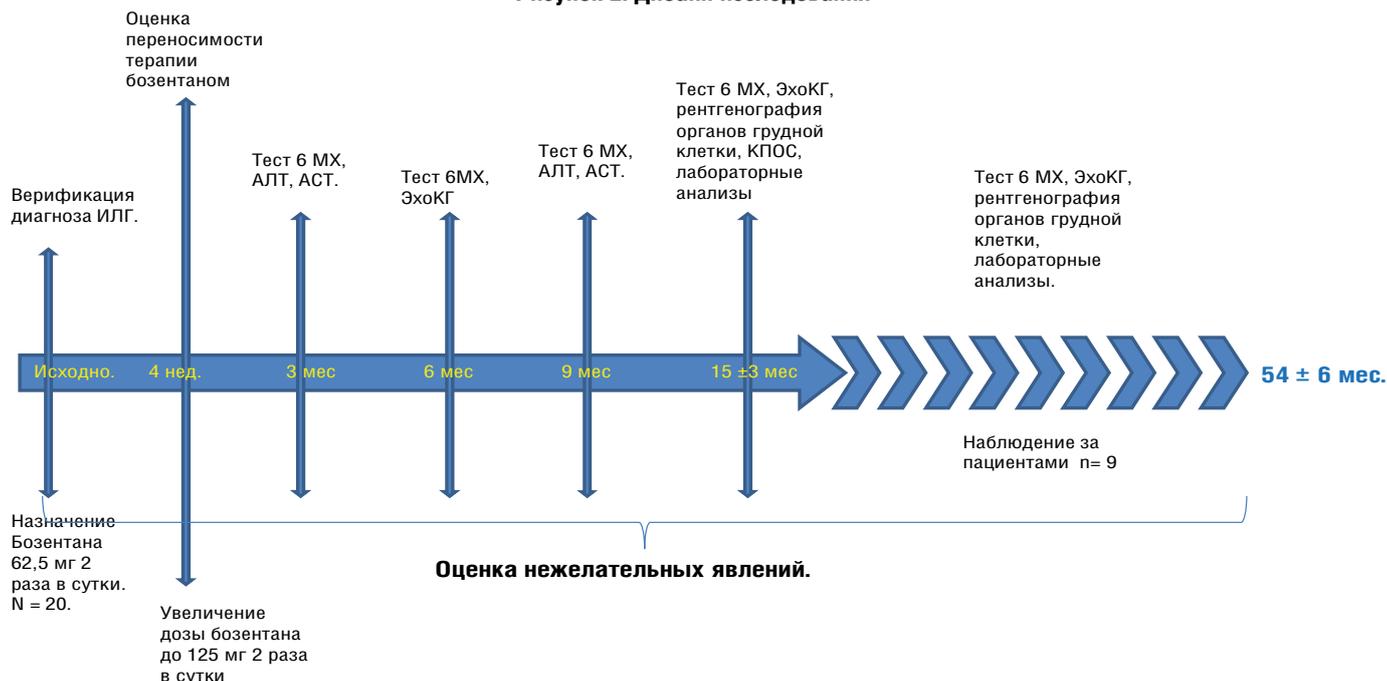
## СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

При статистическом анализе использовали стандартный пакет программ «Статистика 6.0», предусматривающий возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка динамики показателей на фоне лечения проводилась с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Данные представлены в виде  $M \pm \text{std}$ . Различия считались статистически достоверными при  $p < 0.05$ .

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов ИЛГ

Показатели	Группа ИЛГ
Возраст (годы)	43.45±11.70
Пол (м/ж)	2(10%)/ 18 (90%)
Длительность периода с момента появления жалоб до установления диагноза (годы)	1,7±1,2
Длительность заболевания с момента установления диагноза (годы)	5,2±2,9
ФК I/ II/ III (ВОЗ)	0/ 45%/ 55%
Рост (см)	166.95±7.74
Вес (кг)	77.00±15.76
ИМТ	27.58±5.64

Рисунок 2. Дизайн исследования



## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно все пациенты предъявляли жалобы на слабость, одышку при умеренных физических нагрузках. Жалобы на наличие отечного синдрома предъявляло 10 пациентов (50%), на пресинкопальные состояния – 2 пациента (10%), на головокружение – 17 пациентов (85%) (табл. 2).

Таблица 2. Жалобы у больных ИЛГ на момент включения в исследование

Симптомы	n (20)
Одышка	20 (100%)
Головокружение	17 (85%)
Синкопе	2 (10%)
Отеки	10 (50%)

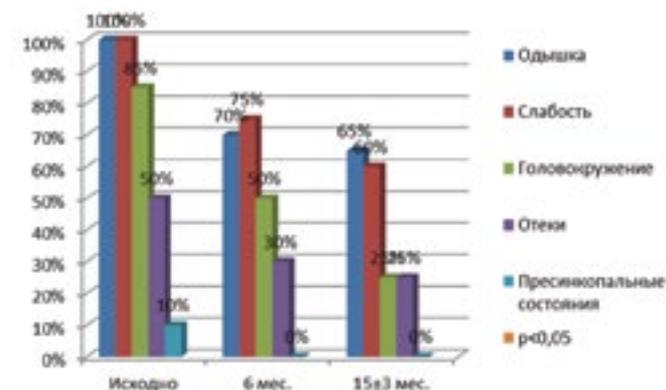
На момент включения в исследование у больных ИЛГ преобладал ФК III (55%), к ФК II относилось 45% больных, к ФК I не относился ни один пациент. В среднем дистанция в Т6МХ составляла 404.84±82.99 м., а степень одышки по Боргу 2.74±1.48.

При проведении инструментальных методов обследования, по результатам ЭхоКГ у всех больных отмечалось повышение СДЛА до 77.63±17.16 мм рт. ст., расширение правых отделов сердца: ПП 20.19±5.16 см<sup>2</sup> и ПЖ переднезаднего размера (ПЗР) 3.70±0.64 см. По данным рентгенографии органов грудной клетки значения КТИ составили 49.16±4.94%. Исходно были значительно изменены параметры центральной гемодинамики: отмечались значительно повышенные показатели ЛСС 1033.16±363.14 дин\*сек/см<sup>5</sup> и ср.ДЛА 55.11±9.49 мм рт. ст., показатели СВ 3.97±0.76 л/мин и СИ л/мин\*м<sup>2</sup> были в норме или снижены. ДЗЛА у всех пациентов было в пределах нормальных значений и составило 6.16±3.10 мм рт. ст.

На фоне постоянной терапии бозентаном отмечалось значительное уменьшение жалоб ассоциированных с течением

основного заболевания (рис. 3). Жалобы на одышку и слабость к 15±3 мес. наблюдения уменьшились на 35% и 40%, соответственно. На 25% уменьшилась частота головокружения и явлений отечного синдрома. Изначально у 2 пациентов отмечались явления синкопальных состояний, которые на терапии бозентаном в дальнейшем не отмечались.

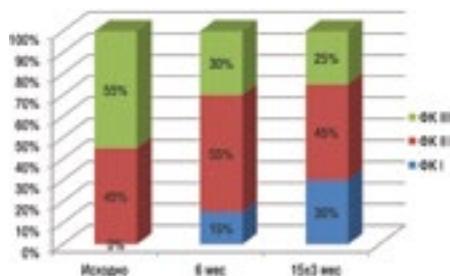
Рисунок 3. Динамика клинических симптомов на терапии бозентаном



При анализе данных инструментальных методов обследования на фоне терапии бозентаном 250 мг/сут. в течение 15±3 мес. было выявлено улучшение функционального класса пациентов, что сопровождалось увеличением дистанции в Т6МХ. До начала терапии бозентаном ни один из пациентов не относился к ФК I, когда на фоне терапии в течение 15±3 мес. 30% больных достигло ФК I (рис. 4).

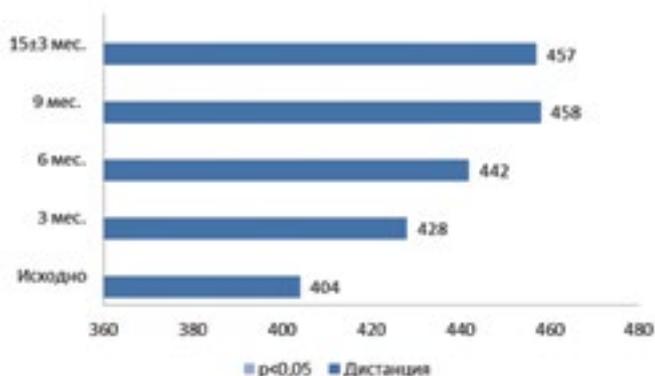
Также значительно уменьшилось количество пациентов, относящихся к ФК III с 55% до 25% (p<0.05). В Т6МХ дистанция увеличилась с 404.84±82.99 до 457.06±80.63 м (p<0.05). Степень одышки по Боргу практически не изменилась: с 2.74±1.48 до 2.50±1.10 (p>0.05) (рис. 5).

**Рисунок 4. Динамика функционального статуса на фоне постоянной терапии бозентаном**



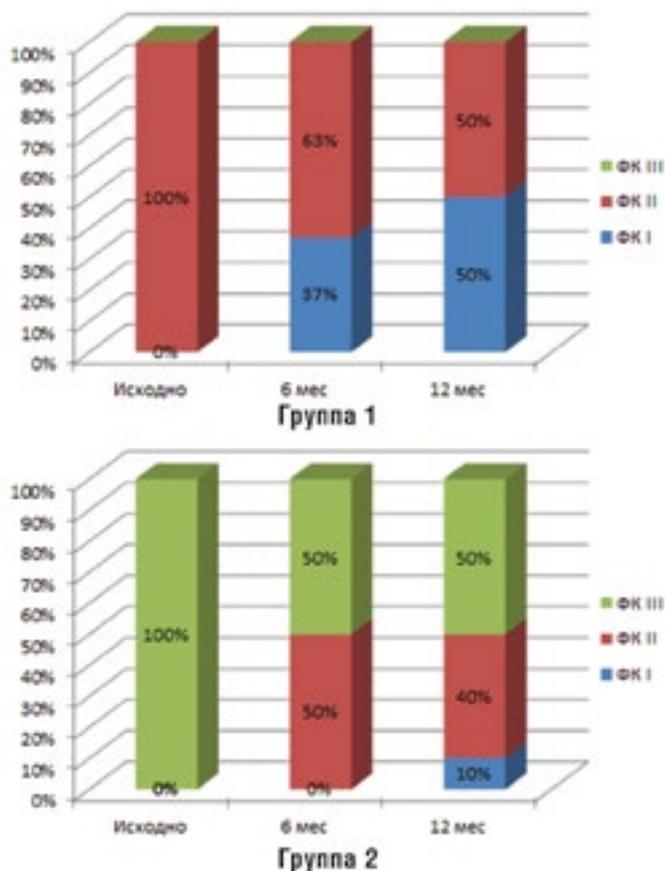
При анализе данных изменения параметров трансторакальной ЭхоКГ к 6 и 15±3 мес. наблюдения, была выявлена положительная динамика в виде снижения расчетной величины давления в малом кругу кровообращения СДЛА с  $77.63 \pm 17.16$  до  $70.94 \pm 13.21$  мм рт. ст. ( $p < 0.01$ ), уменьшение размеров правых отделов сердца ПП с  $20.19 \pm 5.16$  до  $19.08 \pm 5.14$  см<sup>2</sup> ( $p > 0.05$ ) и ПЗР с  $3.70 \pm 0.64$  до  $3.36 \pm 0.54$  см ( $p < 0.05$ ). А также уменьшение степени регургитации на легочном и трикуспидальном клапанах. Достоверных изменений результатов рентгенографии органов грудной клетки выявлено не было (табл. 3).

**Рисунок 5. Динамика дистанции в тесте 6 минутной ходьбы на фоне терапии бозентаном**



При измерении параметров центральной гемодинамики до инициации терапии и к моменту оценки эффективности долгосрочной терапии была выявлена положительная динамика в виде снижения ср.ДЛА на  $6,72$  мм рт. ст. ( $p < 0.05$ ), СДЛА и ДДЛА на  $9,78$  мм рт. ст. и  $4,45$  мм рт. ст., соответственно, ( $p < 0.05$ ). У всех пациентов отмечалось снижения уровня ЛСС и ОЛСС на  $143$  дин\*сек/см<sup>-5</sup> и  $282,24$  дин\*сек/м<sup>2</sup>/см<sup>-5</sup> ( $p < 0.05$ ). Было отмечено достоверное увеличение УО на

**Рисунок 6. Динамика функционального статуса на фоне терапии бозентаном в зависимости от изначального ФК**



$8,19$  мл ( $p < 0.05$ ). Достоверных изменений показателей СВ и СИ выявлено не было (табл. 4).

При дополнительном анализе динамики клинко-функционального статуса больных ИЛГ на фоне терапии бозентаном  $250$  мг/сут в зависимости от начального ФК были получены интересные данные. На момент включения в исследования к ФК II относилось  $45\%$  пациентов (группа 1), а к ФК III  $55\%$  (группа 2). Подгруппы достоверно не различались по возрасту, времени от дебюта заболевания до верификации диагноза и начала ЛАГ специфической терапии (табл. 5).

На фоне терапии бозентаном  $50\%$  пациентов с исходным ФК II, к  $15 \pm 3$  мес. наблюдения достигли ФК I. В группе 2 ФК I достигло  $10\%$  больных,  $40\%$  достигло ФК II, а  $50\%$  сохранило прежний функциональный статус (рис. 6).

**Таблица 3. Динамика показателей инструментальных методов обследования**

Показатели	Исходно	6 месяцев	15±3 месяцев	P
СДЛА (мм рт.ст.)	$77.63 \pm 17.16$	<b><math>72.75 \pm 13.68</math></b>	$70.94 \pm 13.21$	$< 0.05$
ПП (см <sup>2</sup> )	$20.19 \pm 5.16$	$19.91 \pm 5.72$	$19.08 \pm 5.14$	$> 0.05$
ПЖ ПЗР (см)	$3.70 \pm 0.64$	$3.53 \pm 0.62$	$3.36 \pm 0.54$	$< 0.05$
Ствол ЛА	$3.29 \pm 0.71$	$3.23 \pm 0.69$	$3.18 \pm 0.69$	$> 0.05$
Степень ТК регургитации	$1.47 \pm 0.47$	$1.34 \pm 0.47$	$1.07 \pm 0.47$	$< 0.05$
Степень ЛК регургитации	$1.11 \pm 0.57$	$0.86 \pm 0.52$	<b><math>0.71 \pm 0.60</math></b>	$< 0.05$
КТИ (%)	$49.16 \pm 4.94$	$48.87 \pm 4.53$	$48.22 \pm 4.87$	$> 0.05$
Индекс Мура (%)	$34.83 \pm 6.90$	$34.57 \pm 5.20$	$35.59 \pm 6.12$	$> 0.05$
Индекс Люпи (%)	$34.61 \pm 4.00$	$33.50 \pm 4.86$	$34.82 \pm 4.17$	$> 0.05$

Таблица 4. Динамика показателей параметров центральной гемодинамики

Показатель	Исходно	15±3 месяцев	P
СДЛА	90.89±16.84	81.11±17.22	<0.05
Ср.ДЛА	55.11±9.49	48.39±10.31	<0.05
ДДЛА	33.95±10.10	29.50±8.39	<0.05
ПП Дср.	5.47±3.17	4.89±3.14	>0.05
ПЖ СД	89.84±18.45	77.67±20.13	<0.05
ПЖ ДД	-2.50±8.70	-2.72±5.98	>0.05
ДЗЛА	6.16±3.10	6.56±2.53	>0.05
СВ л/мин	3.97±0.76	4.09±0.98	>0.05
СИ л/мин*м <sup>2</sup>	2.15±0.4	2.25±0.58	>0.05
ЛСС дин*сек/см <sup>-5</sup>	1033.16±363.14	890.00±313.37	<0.05
ОЛСС дин*сек/м <sup>2</sup> /см <sup>-5</sup>	1866.63±669.80	1584.39±557.54	<0.05
УО (мл)	49.45±14.06	57.64±16.12	<0.05
SaO <sub>2</sub> (%)	95.89±2.85	96.44±2.89	>0.05
SvO <sub>2</sub> (%)	63.37±8.06	65.22±7.48	>0.05

Таблица 5. Исходная характеристика подгрупп больных ИЛГ в зависимости от ФК

Показатель	ФК II	ФК III
Возраст (годы)	36±12,7	41,2±8,5
Пол (м/ж)	2(22%)/7(78%)	0/11(100%)
Длительность периода с момента появления жалоб до установления диагноза (годы)	1,5±1,2	1,6±1,1
Длительность заболевания с момента установления диагноза (годы)	3,5±2	4,9±3
Рост (см)	167,7±7.4	165±7,9
Вес (кг)	73,4±18	80±12
ИМТ	27±7	29±3

Дистанция в Т6МХ увеличивалась в обеих группах практически в одинаковом соотношении, но наибольшая дистанция была достигнута в группе 1. Так дистанция в Т6МХ в группе 1 увеличилась в среднем на 54 метра и достигла максимума 494 метра, а в группе 2 – на 37 метров с максимальной дистанцией 412 метров (рис. 7, 8).

При анализе результатов инструментальных методов обследования было отмечено, что у больных с исходным ФК II

расчетный показатель СДЛА снизился на 7 мм рт. ст., когда у пациентов с исходным ФК III СДЛА в среднем снизилось на 10 мм рт. ст. Размер правого предсердия и ПЗР ПЖ в группе 1 уменьшился в среднем на 2,1 см<sup>2</sup> и 0,5 см (p<0.05), а в группе 2 – на 0,5 см<sup>2</sup> и 4,5 см (p<0.05), соответственно. Остальные показатели ЭхоКГ и показатели рентгенографии органов грудной клетки достоверно не изменились (табл. 6).

Рисунок 7. Динамика дистанции в тесте 6 МХ на фоне терапии бозентаном у пациентов с ИЛГ исходным ФК II

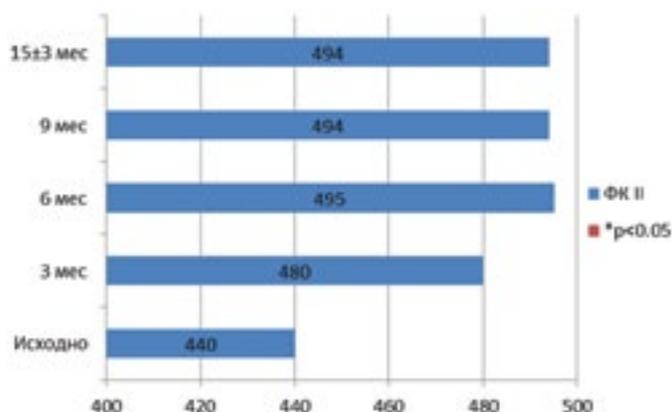
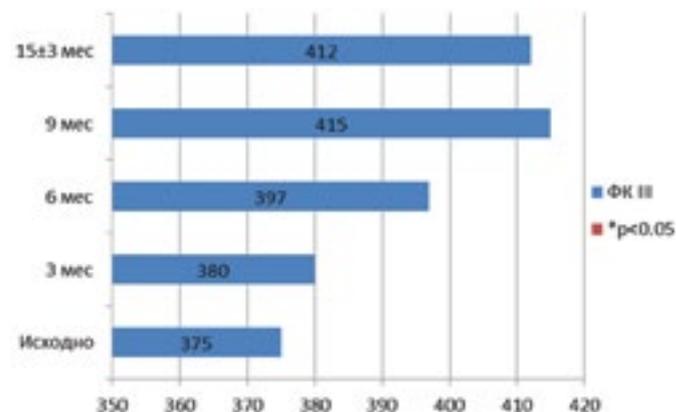


Рисунок 8. Динамика дистанции в тесте 6 МХ на фоне терапии бозентаном у пациентов с ИЛГ исходным ФК III



**Таблица 6. Сравнение результатов инструментальных методов обследования на фоне долгосрочной терапии бозентаном у пациентов с ФК II и III**

Показатель	Исходно		6 месяцев		15±3 месяцев	
	ФК II	ФК III	ФК II	ФК III	ФК II	ФК III
ФК						
СДЛА (мм рт. ст.)	75±18	82,5±15	69±16	72±10	68±16*	72±9*
ПП (см <sup>2</sup> )	18±1,9	21±6,1	17±3,6	21,5±6,5	15,9±3,2*	20,6±5,6
ПЗР (см)	3,6±0,7	3,7±0,6	3,2±0,7	3,6±0,5	3,1±0,6*	3,3±0,4*
Ствол ЛА (см)	3±0,3	3,2±0,8	3±0,2	3±0,9	3±0,2	3,1±0,9
Степень ТК регургитации	1,5±0,5	1,5±0,5	1±0,5	1,5±0,5	1±0,5	1,5±0,5
Степень ЛК регургитации	1±0,5	1±0,5	1±0,5	1±0,5	1±0,5	1±0,5
КТИ (%)	48±4,8	52±4,8	46±4,7	50±3,9	46±4,4	49±5,1
Индекс Мура (%)	33,3±6	35±7,4	32,4±5	37±3,7	32±3,6	37±7,1
Индекс Люпи (%)	32,7±3,1	34,5±4,4	34,4±3,4	33±5,9	33,8±3,1	36,5±4,7

Примечание: \* p<0.05

По данным КПОС о достоверности полученных результатов судить не представилось возможным из-за малого количества пациентов (табл. 7). Изменения средних показателей давления в малом кругу кровообращения снижались в среднем на 4-10 мм рт. ст. в обеих группах. Давление в полости ПП оставалось в пределах нормальных значений. Показатель СВ л/мин и СИ л/мин\*м<sup>2</sup> не отличались более чем на 0,2. Из значимых показателей были выявлены различия в уровне ЛСС: у пациентов с ФК II ЛСС составляло 836 дин\*сек\*см<sup>-5</sup>, а на фоне 15±3 мес. наблюдения показатель снизился до 764 дин\*сек\*см<sup>-5</sup>. В группе пациентов с ФК III исходно ЛСС было значительно выше группы 1: 1024 дин\*сек\*см<sup>-5</sup> и 827 на фоне терапии бозентаном, соответственно (табл. 7).

При проведении анализа данных инструментального обследования 54±6 мес. наблюдения за 9 больными ИЛГ на фоне терапии бозентаном 250 мг/сут. был выявлен стойкий клинический эффект. Достигнутый функциональный класс и улучшение клинической картины сохранялось на всем протяжении исследования и тенденции к ухудшению не отмечалось (табл. 8). Стоит отметить, что в среднем дистанция в Т6МХ увеличилась дополнительно на 20 метров за период после финального 15±3 мес. визита (469.50±60.52 м и 489.80±66.47 м, соответственно). Уровень СДЛА по данным трансторакального ЭхоКГ, размеры ПП и ПЗР достоверно не изменились.

Достоверных изменений данных рентгенографии органов грудной клетки также получено не было.

Переносимость терапии бозентаном в дозе 125 мг/сут к 4 неделе наблюдения была удовлетворительной, ни у одного из пациентов не было отмечено повышения уровня печеночных трансаминаз более 1,5 норм (табл. 9). У 2 пациентов за весь период наблюдения отмечалось однократное транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз, не требующее отмены терапии. У 1 пациента были отмечены эпизоды головной боли и чувство жара в течение первых 2 суток терапии, не требующие отмены. При дальнейшем наблюдении побочных явлений отмечено не было. Доза бозентана была увеличена до 250 мг/сут у всех больных ИЛГ.

Все пациенты завершили 15±3 мес. исследования без клинического ухудшения, ни у одного из пациентов не требовалось присоединения второго ЛАГ-специфического препарата.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Неселективный АРЭ бозентан явился первым препаратом ЛАГ-специфической терапии, внедренным в клиническую практику в нашей стране в 2006 году. За рубежом клиническая эффективность этого препарата при назначении в течение 12-16 недель была доказана у больных ЛАГ III-IV ФК еще в 2001 г.

**Таблица 7. Сравнение результатов КПОС на фоне долгосрочной терапии бозентаном у пациентов с ФК II и III**

Показатель	Исходно		15±3 месяцев	
	ФК II	ФК III	ФК II	ФК III
ФК				
СДЛА (мм рт. ст.)	86±19	96±14	82±15	85±18
Ср.ДЛА (мм рт. ст.)	56±11	52±8	49±9	46±10
ДДЛА (мм рт. ст.)	35±9	30±11	29±8	28±8
ПП (мм рт. ст.)	5±2	4±4	5±2	6±3
ЛСС (дин*сек/см <sup>-5</sup> )	836±399	1024±323	764±264	827±350
ОЛСС (дин*сек/м <sup>2</sup> /см <sup>-5</sup> )	1654±565	1857±758	1493±353	1629±689
СВ (л/мин)	4,1±0,7	3,9±0,7	4±0,8	4,1±1
СИ (л/мин*м <sup>2</sup> )	2,2±0,3	2,1±0,4	2,4±0,5	2,1±0,5
УО (мл)	50±12	46±15	55±14	50±18

**Таблица 8. Изменение параметров ЭхоКГ и рентгенографии органов грудной клетки на фоне терапии бозентаном в течение 54±6 месяцев**

Показатели	15±3 месяцев	54±6 месяцев	P
СДЛА (мм рт. ст.)	70.94±13.21	74.70±17.21	>0.05
ПП (см <sup>2</sup> )	19.08±5.14	18.00±3.12	>0.05
ПЖ ПЗР (см)	3.36±0.54	3.39±0.57	>0.05
Ствол ЛА	3.18±0.69	3.06±0.36	>0.05
Степень ТК регургитации	1.07±0.47	1.34±0.46	>0.05
Степень ЛК регургитации	0.71±0.60	1.20±0.63	>0.05
КТИ (%)	48.22±4.87	48.10±4.75	>0.05
Индекс Мура (%)	35.59±6.12	37.10±9.69	>0.05
Индекс Люпи (%)	34.82±4.17	34.30±4.72	>0.05

**Таблица 9. Динамика печеночных трансаминаз и показателей общего анализа крови на терапии бозентаном в течение 15±3 мес**

Показатель	Исходно	15±3 месяцев	p
АЛТ Ед/л	25.26±8.71	23.22±9.51	>0.05
АСТ Ед/л	25.37±6.98	23.83±7.66	>0.05
Гемоглобин	14.60±1.52	14.18±1.57	>0.05
Эритроциты	5.06±0.49	5.01±0.48	>0.05
Гематокрит	42.93±4.89	42.93±4.70	>0.05

По данным РКИ отмечалось улучшение функционального статуса, уменьшение выраженности клинической симптоматики, замедление прогрессирования заболевания и улучшение прогноза [1, 9, 14, 15]. Эти краткосрочные результаты были подтверждены в целом ряде отечественных работ на разных когортах больных ЛАГ, в том числе при ИЛГ [16, 17].

В зарубежных регистрах имеются данные о долгосрочной эффективности и безопасности терапии бозентаном при назначении более 12 мес., в то время как в отечественной литературе, учитывая редкость патологии, сложности лекарственного обеспечения, возможные перерывы в лечении, имеется очевидный дефицит подобных работ [17-20]. В связи с чем, наше исследование, направленное на изучение длительной эффективности и переносимости терапии бозентаном, является актуальным с научной и практической точек зрения.

У 20 больных ИЛГ с ФК II-III мы отметили значительную положительную динамику клинических симптомов. Так, жалобы на одышку и слабость у наших пациентов к 15±3 мес. наблюдения уменьшились на 35% и 40%, соответственно. На 25% уменьшилась частота головокружения и явлений отечного синдрома. Изначально у 2 пациентов отмечались явления синкопальных состояний, которые на терапии бозентаном в дальнейшем не отмечались. Подобный детальный клинический анализ симптоматики при долгосрочном назначении бозентана в режиме ЛАГ-специфической монотерапии не проводился как в зарубежных, так и отечественных работах.

При анализе динамики ФК к 15±3 мес. значительно уменьшилось количество пациентов с ФК III с 55% до 25% (p<0.05). Обращает на себя внимание, что уже к 12 неделе лечения дистанция в Т6МХ в среднем увеличилась на 42 метра (p<0.05). Полученные данные согласуются с результатами исследования, проведенном в отделе гипертонии НИИ им. А.Л. Мясникова, в котором у 22 больных ИЛГ на фоне терапии бозентаном

в течение 12 недель дистанция в Т6МХ в среднем увеличилась на 60 метров. При этом значимых нежелательных явлений, как и в нашем исследовании, выявлено не было [17]. Данные 12-недельного наблюдения за пациентами в нашем исследовании также согласуются с пилотным исследованием AC-351, в котором в группе больных ИЛГ и ЛАГ на фоне заболевания соединительной ткани к 12 неделе терапии бозентаном отмечалось достоверное увеличение дистанции в Т6МХ на 76 метров, что сопровождалось улучшением функционального статуса [21]. В отличие от исследования AC-351, в котором отмечалось снижение индекса одышки по Боргу, в нашем исследовании достоверного изменения степени одышки получено не было (p>0.05).

Наши данные согласуются с исследованием BREATHE-1 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy), в котором к 12 неделе наблюдения за больными ИЛГ также отмечалось повышение толерантности к физическим нагрузкам в виде увеличения дистанции в Т6МХ на 44 метра (p<0.05) [21]. Хотя в данном исследовании преобладали пациенты с ФК III, но присутствовала доля больных с ФК IV – 10%.

В нашем исследовании к 24 неделе наблюдения за пациентами с ИЛГ достоверно улучшился функциональный статус, так 10% пациентов с ФК III стали относиться к ФК II, и 15% больных достигли ФК I. Дистанция в Т6МХ увеличилась в среднем на 34 метра.

В когорте больных с ФК II к 24 неделе наблюдения достоверно улучшился функциональный статус: с достижением ФК I у 37% больных. Дистанция в Т6МХ в среднем увеличилась на 55 метров. Также прослеживалось улучшение параметров трансторакального ЭхоКГ в виде снижения СДЛА в среднем на 7 мм рт. ст. (p<0,05), размеров правых отделов сердца ПП – на 1 см<sup>2</sup> и ПЗР – на 0,4 см. Подобные результаты были получены и в исследовании Авдеева С.Н. и соавт.: при неинва-

живном измерении СДЛА при ЭхоКГ к 12 мес. лечения было отмечено достоверное снижение данного параметра на 4 мм рт. ст. В РКК EARLY у пациентов с ЛАГ ФК II (ВОЗ) на фоне 24-недельной терапии бозентаном по данным ЭхоКГ выявлялось снижение СДЛА на 2,7 мм рт. ст. [9, 22]. По сравнению с плацебо значительно увеличивалось время до развития клинического ухудшения, которое в группе бозентана отмечалось у 1,1% больных [22]. В настоящем наблюдении клинического ухудшения к 24 недели наблюдения ни у одного пациента не наблюдалось.

В нашей работе отмечена положительная динамика параметров центральной гемодинамики в результате долгосрочной терапии бозентаном. К 15±3 мес. было отмечено достоверное снижение ср.ДЛА на 6,72 мм рт. ст. ( $p<0.05$ ), СДЛА и ДДЛА на 9,78 мм рт. ст. и 4,45 мм рт. ст., соответственно ( $p<0.05$ ), уровня ЛСС и ОЛСС на 143 дин\*сек/см<sup>5</sup> и 282,24 дин\*сек/м<sup>2</sup>/см<sup>5</sup> ( $p<0.05$ ), соответственно, увеличение УО на 8,19 мл ( $p<0.05$ ). В исследовании Provencher S. и соавт. о долгосрочной эффективности ЛАГ-специфической монотерапии бозентаном у больных ИЛГ (n=103) были получены сопоставимые с нашими данными результаты, несмотря на то, что в исследовании преобладали пациенты с ФК III-IV [23]. К 4 и 12 месяцам наблюдения дистанция в Т6МХ увеличилась с 319 м до 349 м и 391 м, соответственно. При повторном проведении КПОС через 4 и 12 месяцев, как и в нашем исследовании, отмечалось снижение ДЛАСр. с 58±13 до 55±13 и 57±11 мм рт. ст., соответственно. К 4 месяцу наблюдения у пациентов наблюдалось увеличение СИ с 2,32 до 2,71 л/мин\*м<sup>2</sup>, и положительные изменения сохранялись в течение 1 года (СИ 2,58 л/мин\*м<sup>2</sup>).

За 15±3 мес. наблюдения отмечалось достоверное снижение расчетной величины СДЛА на 7 мм рт. ст., уменьшение ПЗР ПЖ в среднем на 0,35 см., а также снижение степени регургитации на клапане легочной артерии с 1,1±0,57 до 0,71±0,6 ( $p>0.05$ ). Подобная динамика данных ЭхоКГ не представлена в зарубежных работах.

В отечественной литературе имеются данные о годовом наблюдении за больными ИЛГ (n=8) на фоне терапии бозентаном [19]. Положительный эффект терапии бозентаном к 12 месяцу лечения отмечается в виде улучшения функционального статуса: 2 пациента из IV ФК перешли в III ФК, ко II ФК стало относиться 4 пациента. В нашем исследовании исходно ФК II и III имели 45% и 55% больных, соответственно. К заключительному визиту 30% больных достигли ФК I, 45% и 25% больных сохранили ФК II и III. К 15±3 мес. наблюдения дистанция в Т6МХ увеличилась на 53 метра, в то время как в работе С.Н. Авдеева и соавт. отмечалось увеличение дистанции лишь на 20 метров. Эта разница может быть обусловлена более тяжелым исходным функциональным статусом пациентов (25% с ФК IV).

Как известно, наиболее частые нежелательные эффекты терапии бозентаном обусловлены периферической вазодилатацией, желудочно-кишечными расстройствами, гепатотоксичным эффектом, снижением уровня гемоглобина. Наиболее часто повышение трансаминаз отмечается при назначении производных сульфонамида [24, 25]. Таким образом, при назначении бозентана пациентам показан ежемесячный контроль печеночных трансаминаз.

При анализе безопасности длительной терапии бозентаном у наших больных потребности в прекращении лечения не

возникало как при наблюдении в течение 15±3 мес., так и в подгруппе пациентов (n=9) на протяжении 54±6 мес. У 2 пациентов за весь период наблюдения отмечалось однократное транзитное повышение уровня печеночных трансаминаз, не требующее отмены терапии. У 1 пациента были отмечены эпизоды головной боли и чувство жара в течение первых 2 суток терапии, не требующие отмены. При дальнейшем наблюдении побочных явлений отмечено не было. Вместе с тем, по данным Европейского постмаркетингового наблюдения за 4994 пациентами, которые принимали бозентан в течение 30 месяцев с ежемесячным контролем печеночных трансаминаз, в 3,2% случаев терапия бозентаном была прекращена из-за выраженного повышения ферментов. У 9% больных отмечалось повышение печеночных трансаминаз, не превышающее трех норм [26].

В исследовании EARLY наблюдение за пациентами продолжалось в течение 51 месяца с оценкой частоты развития побочных эффектов [27]. В течение этого времени из 173 больных у 20,2% терапия бозентаном была прекращена из-за развития побочных явлений, из них у 16,8% отмечалось развитие гепатотоксичного эффекта. В исследовании Provencher S. и соавт. из 103 пациентов с ИЛГ повышение печеночных трансаминаз, приводящее к отмене терапии бозентаном, было отмечено у 3 больных (к 6, 8 и 97 неделе, соответственно) [23].

В течение 15±3 мес. терапии бозентаном ни у одного из наших пациентов не было отмечено клинического ухудшения течения основного заболевания. Стабильный функционально-гемодинамический статус у 9 пациентов с ИЛГ сохранялся на протяжении 54±6 мес. при хорошей переносимости.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с ИЛГ II-III ФК длительная терапия бозентаном в дозовом режиме 250 мг/сут. в течение 15±3 мес приводит к улучшению функционального статуса с достижением ФК I у 30% больных, увеличению дистанции в Т6МХ в среднем на 53 м. При этом прирост Д6МХ оказался наибольшим в группе ФК II +54 м по сравнению с ФК III +37 м.

2. В результате терапии бозентаном к 15±3 мес достоверно улучшились по сравнению с исходными следующие параметры центральной гемодинамики: СДЛА снизилось в среднем на 9 мм рт. ст., ДЛАСр. на 7 мм рт. ст., ЛСС на 143 дин\*сек/см<sup>5</sup>, ОЛСС на 284 дин\*сек/м<sup>2</sup>/см<sup>5</sup> и увеличение УО на 8 мл.

3. В течение 15±3 мес. терапии бозентаном ни у одного пациента не отмечалось клинического ухудшения основного заболевания. Стабильный функционально-гемодинамический статус у 9 пациентов с ИЛГ сохранялся на протяжении 54±6 месяцев при хорошей переносимости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мартынюк Т.В., Волков А.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014; 9:4–23.
2. Luscher T.F. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels. *Lung* 1990; 168:27–34.
3. Nava E., Luscher T.F. Endothelium-derived vasoactive factors in hypertension: nitric oxide and endothelin. *J Hypertension* 1995; 13 (Suppl):S39–S48.
4. Quanz K., Grimminger F., Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Brit Heart J* 1958; 20:557–570.
5. Simonneau G., Galie` N., Rubin L.J. et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *JAmCollCardiol* 2004; 43:S13–S24.
6. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М: Нолидж 1991.
7. Hermiller J.B., Bambach D., Thompson M.J. et al. Vasodilators and prostaglandin inhibitors in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1982; 97:480–489.
8. Vane J.R. The release and fate of vasoactive hormones in the circulation. *BritJPhysiol* 1969;35:209–242.
9. Galie` N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J* 2009; 30:2493–2537.
10. Clozel M. Pathophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist. *Nature* 1993; 365:759–761.
11. Yamamoto K., Ikeda U., Mito H. et al. Endothelin production in pulmonary circulation of patients with mitral stenosis. *Circulation* 1994; 89:3093–3098.
12. Ito H., Hirata Y., Hiroe M. et al. Endothelin-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1991; 69:209–215.
13. Davie N., Haleen S.J., Upton P.D. et al. ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:398–405.
14. Torres F. Endothelin receptor antagonists in pulmonary hypertension. *Respir Care* 2006; 8:77–82.
15. M. Humbert Dual endothelin receptor antagonism: setting standards in PAH. *EurRespir Rev* 2007; 16: 102, 13–18.
16. Ахипова О.А., Мартынюк Т.В., Лазуткина В.К., Атауллаханова Д.М., Стукалова О.В., Данилов Н.М., Самойленко Л.Е., Чазова И.Е. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина при идиопатической легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2010; Т.82. № 11; 70–74.
17. Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А., др. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина бозентана у больных идиопатической легочной гипертензией: первый российский опыт и взгляд в будущее. *Системные гипертензии* 2011; № 4:51–57.
18. M. Humbert Dual endothelin receptor antagonism: setting standards in PAH. *EurRespir Rev* 2007; 16: 102, 13–18.
19. Авдеев С.Н. Царева Н.А. Неклюдова Г.В. Чучалин А.Г. Первый клинический опыт применения антагониста рецепторов эндотелина бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией: результаты годовичного исследования. *Терапевтический архив* Год издания: 2013 Объем: 6с. Дополнительная информация: 2013.-N 3.-С.38-43.
20. M. Humbert, E.S. Segal, D.G. Kiely, J. Carlsen, B. Schwierin and M.M. Hoeper Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *ERS Journals Ltd J* 2007; 30: 338–344.
21. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl. J Med* 2002;346:896–903.
22. Galie N., Rubin L.J., Jansa P. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet* 2008; 371:2093–2100.
23. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jaïs X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006 Mar;27(5):589-95.
24. И.Е.Чазова, Т.В.Мартынюк. Легочная артериальная гипертензия: на пути от рациональной диагностики к выбору эффективной лекарственной терапии. *Системные гипертензии*. 2013; №2:57-69.
25. OudizR., TorresF., FrostA.etal. ARIES-1: a placebo-controlled, efficacy and safety study of ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;130:121S.
26. M. Humbert, E.S. Segal, D.G. Kiely, J. Carlsen, B. Schwierin and M.M. Hoeper Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *EurRespir J* 2007; 30: 338–344.
27. Gérald Simonneau, Nazzareno Galie`, Pavel Jansa et al. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients. *International Journal of Cardiology* 172 (2014) 332–339.

Долгова Е.В., Федорович А.А., Мартынюк Т.В., Рогоза А.Н., Чазова И.Е.

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИКРОСОСУДИСТОГО РУСЛА КОЖИ ПО ДАННЫМ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА ВАЗОРЕАКТИВНОСТИ НА ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ОКСИД АЗОТА

ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, ИКК им. А.Л. Мясникова Минздрава РФ,  
г. Москва, Россия

Dolgova E.V., Fedorovich A.A., Martynyuk T.V., Rogoza A.N., Chazova I.Ye.

### FEATURES OF CUTANEOUS MICROCIRCULATORY BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSESSED BY LASER DOPPLER FLOWMETRY DEPENDING ON VASOREACTIVITY STATUS ON INHALED NITRIC OXIDE

Russian Cardiology Research and Production Complex, Institute of Clinical Cardiology,  
Moscow, Russia

#### РЕЗЮМЕ

**Цель:** изучить особенности функционального состояния микроциркуляторного русла кожи у больных идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) в зависимости от результатов острой фармакологической пробы (ОФП) с ингаляцией оксида азота (NO).

**Материалы и методы:** в исследование были включены 28 больных ИЛГ (39,8±13,2 год) и 25 здоровых добровольцев (39,3±10,1 год). Всем больным выполняли тест 6-минутной ходьбы, трансторакальная ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, катетеризация правых отделов сердца (КПОС) с ОФП, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) с функциональными пробами. По результатам ОФП пациенты были разделены на две группы.

**Результаты:** по данным ЛДФ пациенты ИЛГ ОФП+ от группы контроля не отличались ни по одному из показателей. Пациенты группы ИЛГ ОФП- по данным базальной перфузии также были сопоставимы с группой контроля, но имели достоверно более высокие констрикторные реакции на все виды сосудосуживающих стимулов (и при активации симпатической нервной системы при дыхательной и холодовой пробах, и при развитии веноуло-артериолярного констрикторного ответа на венозную окклюзию) и удлинение времени развития постокклюзионной реактивной гиперемии. Была выявлена достоверная взаимосвязь между амплитудой респираторно обусловленных колебаний кровотока, которые отражают степень веноулярного полнокровия, с параметрами КПОС и функциональным статусом пациентов.

**Заключение:** У пациентов ИЛГ ОФП- на фоне не измененных

#### SUMMARY

**Aim:** To evaluate features of the functional state of microvascular bed of the skin in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) depending to acute vasoreactivity testing on inhaled nitric oxide.

**Methods:** in study included 28 patients with IPAH (mean age 39,8±13,2 years) and 25 healthy volunteers (39,3±10,1 years). All the patients underwent 6-minuts walking test (6-MWT), transthoracic echocardiography, thorax organs radiography, right heart catheterization (RHC) with acute pharmacological test (APT), laser Doppler flowmetry (LDF) with functional tests. Patients were divided into 2 groups by results of APT.

**Results:** according to the LDF the APT+ patients didn't differ from control group on any of the parameters. The APT-patients according to the basal perfusion also were comparable with control group, but had significantly higher constrictory reactions for all types vasoconstrictor stimulations (at activation of sympathetic nervous system in respiratory and cold tests, and in the development venule-arteriolar constrictory response on venous occlusion) and elongation of time development post-occlusive reactive hyperemia. We identified significant correlation of the amplitude of respiratory section of blood flow modulation, which reflected degree of venule plethora, with the RHC parameters and functional status of patients.

**Conclusion:** In the APT-patients on against a background the of uncharged basal perfusion parameters noticed increased constrictory activity smooth muscle cells of resistive microvessels for all type vasoconstrictor stimulations, but expression of constrictory reactions correlated with indications of patients

параметров базальной перфузии отмечается повышенная констрикторная активность гладкомышечных клеток резистивных микрососудов на все виды сосудосуживающих стимулов, а выраженность констрикторных реакций взаимосвязана с показателями функционального состояния пациентов.

**Ключевые слова:** идиопатическая легочная гипертензия, острая фармакологическая проба, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия.

functional status.

**Key words:** *idiopathic pulmonary arterial hypertension, acute pharmacological test, microcirculation, laser Doppler flowmetry.*

## Сведения об авторах:

<b>Мартынюк Тамила Витальевна</b>	д.м.н., руководитель лаборатории легочной гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50
<b>Рогоза Анатолий Николаевич</b>	д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-63-58
<b>Чазова Ирина Евгеньевна</b>	член-корр. РАН, профессор, и.о. генерального директора ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, директор ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, руководитель отдела гипертонии, тел.: 8-495-414-63-05
<b>Федорович Андрей Александрович</b>	к.м.н., старший научный сотрудник отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-63-72
<b>Ответственный за связь с редакцией: Долгова Екатерина Викторовна</b>	аспирант отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-63-72, 3, doctordolgova1@gmail.com, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а

## ВВЕДЕНИЕ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является одним из наиболее тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время патогенез идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) остается до конца неясным. Существует несколько гипотез, раскрывающих полиэтиологичность этого заболевания. Современные теории патогенеза ИЛГ фокусируются на дисфункции или повреждении эндотелия с дисбалансом вазоконстрикторных (эндотелина-1, тромбосана) и вазодилатирующих (оксид азота, простагландин) факторов, нарушениях архитектоники легочной микроциркуляции [1]. Неясным остается вопрос — дисфункция эндотелия (ДЭ) характерна только для сосудов малого круга кровообращения или носит генерализованный характер. Если изменения несут генерализованный характер, то закономерно встает другой вопрос — ДЭ является первопричиной или только следствием перестройки циркуляции крови в большом круге кровообращения на фоне патологии в малом. Изучение данных нарушений является актуальным в свете уточнения причинно-следственных связей возникновения ИЛГ, при которой ремоделирование мелких легочных артерий и нарушение легочной микроциркуляции представляют собой основные ключевые элементы патофизиологии.

В последние 2 десятилетия появился целый ряд неинвазивных методов исследования периферического кровотока и микроциркуляции у человека в системе большого круга кровообращения: лазерная доплеровская флоуметрия, фотоплетизмография (в англоязычной литературе — периферическая артериальная тонометрия), капилляроскопия, высокочастотная ультразвуковая доплерография и др. [2]. Применение данных методов исследования позволяют оценивать функцию эндотелия на уровне магистральных периферических сосудов и сосудов системы микроциркуляции,

но в доступной литературе мы нашли единственную работу, в которой N. Peled с соавт. по данным фотоплетизмографии (ФПГ) выявили значимую ДЭ периферического сосудистого русла при ИЛГ [3]. Данные результаты свидетельствуют в пользу генерализованного характера, но авторы отмечают, что ДЭ отмечается не только при ИЛГ, но и при ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) [4]. При этом у пациентов с легочной гипертензией при врожденных пороках сердца (ЛАГ-ВПС) и у здоровых добровольцев ДЭ выявлено не было. По мнению авторов, это может указывать на то, что при ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ и ХТЭЛГ нарушение функции эндотелия является не следствием повышенного давления в легочной артерии (ДЛА) или гипоксии, а обусловлено действием потенциальных первичных или вторичных медиаторов (эндотелин-1, тромбосан), что не относится к ЛАГ-ВПС, являющейся следствием врожденной анатомической аномалии. Из данного исследования следует, что уровень постокклюзионной реактивной гиперемии при ФПГ (подушечка пальца) значимо коррелирует с тяжестью ЛАГ (функциональным классом (ФК) по классификации ВОЗ, средним давлением в легочной артерии (ДЛАСр) по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС), пройденной дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ)) при различных формах легочной гипертензии. Авторы считают, что полученные результаты отражают количественную ассоциацию между системной ДЭ и давлением в легочной артерии у пациентов с ЛАГ и указывается на тесную связь между ЛАГ и периферическим эндотелием [3].

ДЭ отмечается и в более крупных сосудах. В. Wolff с соавт. описали нарушения функции эндотелия по данным поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) в плечевой артерии при тяжелом течении ИЛГ. Авторы отмечают наличие взаимосвязи между ДЭ и гемодинамическими параметрами (ДЛАСр, ЛСС)

по данным КПОС, и значимую связь между улучшением ПЗВД и снижением ДЛАСр. в ответ на аэрозольные ингаляции илопроста [5].

Одним из перспективных неинвазивных методов исследования функционального состояния микроциркуляторного русла кожи (МЦР) является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Помимо неинвазивности и функциональной простоты, метод позволяет оценивать изолированно функциональное состояние всех основных тонус формирующих механизмов на уровне прекапиллярных артериол — вазомоторную функцию эндотелия, базальный тонус гладкомышечных клеток и симпатический (адренергический) компонент формирования тонуса, что достигается с помощью амплитудно-частотного вейвлет-анализа колебаний кровотока [6-8].

В доступной литературе нам не удалось встретить работ по применению метода ЛДФ у больных с ИЛГ в связи с чем была сформулирована цель — изучить особенности функционального состояния МЦР кожи у больных данной категории в зависимости от легочной вазореактивности при острой фармакологической пробе (ОФП) с ингаляцией оксида азота (NO).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 28 пациентов (4 мужчины и 24 женщины) в возрасте 18-60 лет (средний возраст  $39,8 \pm 13,2$ ) с ИЛГ, госпитализированных в Отдел гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Группу контроля (ГК) составили 25 условно здоровых добровольца ( $39,3 \pm 10,1$ ).

Критерии включения пациентов с ИЛГ в исследование: возраст старше 18 лет; наличие ИЛГ; I-III ФК (ВОЗ); дистанция при тесте с шестиминутной ходьбой (Т6МХ) более 50 м; стабильное течение заболевания на фоне проводимой терапии в течение последних 6 месяцев, использование методов контрацепции женщинами детородного возраста.

Критерии исключения: ЛАГ установленной этиологии; другие формы ЛГ; беременность; невозможность отмены лекарственной терапии вазоактивными препаратами (антагонисты кальция, нитраты, бета-блокаторы, диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, простаноиды) на 24-36 часов; сахарный диабет 1- и 2-го типа; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные события любой давности; креатинин сыворотки крови более 125 ммоль/л; анемия (снижение уровня гемоглобина или гематокрита более чем на 30%, железо сыворотки крови  $<10$  нг/мл); печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, исходное повышение активности АСТ и/или АЛТ более чем в 3 раза: IV ФК (ВОЗ); симптоматические артериальные гипертензии; гипертоническая болезнь; хроническая обструктивная болезнь легких (FEV1  $<70\%$  от должного), рестриктивные заболевания легких (TLC  $<70\%$  от должного); систолическое артериальное давление (САД)  $<85$  мм рт. ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению Т6МХ; изменения лекарственной терапии в течение последних 3 месяцев.

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии всем пациентам проводили рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), оценку функции внешнего дыхания. Проводили оценку функцио-

нального статуса (ФК) в соответствии с классификацией ВОЗ, Т6МХ с оценкой индекса одышки по Боргу. С целью верификации диагноза ИЛГ и оценки тяжести гемодинамических нарушений в малом круге кровообращения проводили КПОС с ОФП ингаляционным NO. По результатам ОФП пациенты были разделены на две группы. Одиннадцать пациентов, у которых ДЛАСр в процессе пробы снижалось на  $\geq 10$  мм рт. ст. (до 40 мм рт. ст. и менее) и отсутствовало снижение сердечного выброса (СВ) составили группу ИЛГ ОФП+ [9]. Пациенты, у которых данной динамики отмечено не было ( $n=17$ ) составили группу ИЛГ ОФП-.

Всем испытуемым, включенным в исследование, проводили изучение показателей микроциркуляторных процессов в коже методом ЛДФ в первой половине дня в положении лежа на спине после 15-ти минутного периода адаптации при постоянной температуре в помещении  $+23 \pm 1^\circ\text{C}$  одноканальным лазерным анализатором кожного кровотока ЛАКК-02 в ближнем инфракрасном диапазоне (длина волны — 800 нм). Прибор снабжен встроенным стандартным пульсоксиметром (SO2) и блоком ЛАКК-ТЕСТ («ЛАЗМА», Россия), который позволяет поддерживать постоянную температуру в области исследования ( $+32^\circ\text{C}$ ) и проводить функциональные тесты. За 5 минут до начала исследования (10-я минута периода адаптации) регистрировали артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД), затем измеряли температуру кожных покровов в области проведения ЛДФ инфракрасным термометром «Beurer» (Германия). Датчик ЛДФ располагали в области наружной поверхности правого предплечья по средней линии на 3-4 см проксимальнее лучезапястного сустава [10].

Суть метода ЛДФ заключается в оптическом зондировании тканей лазерным излучением, глубина проникновения которого при данной длине волны не превышает 1,0-1,1 мм. Ультраструктурный анализ сосочкового слоя кожи человека в неакральных зонах показал, что 1 мм<sup>3</sup> в среднем содержит одну восходящую из глубины дермы питающую артериолу диаметром не более 30 микрометров (мкм), 4-5 прекапиллярных артериол, сеть капилляров и посткапиллярных венул, 8-10 собирательных венул, которые сливаются в одну нисходящую дренирующую венулу-спутницу диаметром не более 50 мкм [11]. При лазерном зондировании регистрируемый доплеровский сдвиг частоты дают эритроциты, которые в различных сосудах движутся с различными скоростями (артериолы — 700-3900 мкм/с, капилляры — 100-900 мкм/с, венулы — 300-1200 мкм/с). Амплитуда отраженного сигнала формируется в результате отражения лазерного излучения от ансамбля эритроцитов, движущихся с разными скоростями и по-разному количественно распределенных в артериолярных, капиллярных и веноулярных сосудах, поэтому в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения, позволяющий получить средний доплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, попадающих в зондируемую область.

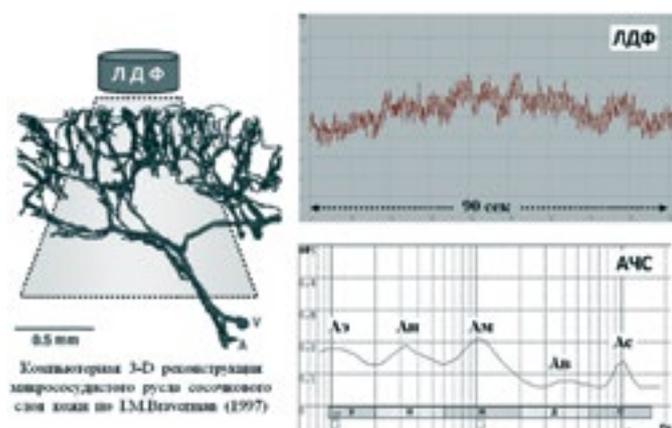
Фундаментальной особенностью прекапиллярных артериол является их высокая вазомоторная активность. Прекапиллярные артериолы находятся в постоянном движении, изменяя тонус и величину своего просвета, что проявляется в виде вазомоций (vasa — сосуд, motion — движение). Вазомоции обусловлены наличием у гладкомышечных клеток микрососудов базального тонуса и спонтанной сократительной активности, которая со стороны наружного просвета модулируется

нейрогенными (симпатическими) факторами, а со стороны внутреннего просвета – эндотелиальными. Одновременное действие данных регуляторных механизмов обуславливает колебательный характер микроциркуляторного кровотока (вазомоции) и определяет конечный (суммарный) тонус прекапиллярных артериол (рис.1).

Исходные ЛДФ-граммы подвергали амплитудно-частотному анализу с использованием адаптивного вейвлет-преобразования [12,13]. Среди механизмов модуляции кровотока в микрососудах выделяют: «активные» тонус формирующие — эндотелиальный (обусловлен секреторной активностью эндотелия), нейрогенный (осуществляется за счет симпатических адренергических влияний на гладкомышечные клетки стенок артериол и прекапиллярных артериол), миогенный (за счет базального тонуса и спонтанной сократительной активности гладкомышечных клеток), респираторно обусловленные (венулы — на «выходе» из МЦР) и пульсовые (артериолы — на «входе» в МЦР). ЛДФ-грамма представляет собой результат наложения одновременно регистрируемых колебаний всех пяти механизмов модуляции кровотока на уровне МЦР (рис. 1).

Усредненную по времени амплитуду колебаний кровотока оценивали по максимальным значениям (Амакс) в соответствующем частотном диапазоне (рис. 1): 0.0095-0.021 Гц (<1 колеб/мин) диапазон эндотелиальной активности (Э); 0.021-0.052 Гц (2-3 колеб/мин) диапазон нейрогенной активности (Н); 0.052-0.145 Гц (≈6 колеб/мин) диапазон миогенной активности (М); 0.145-0.6 Гц (ЧДД) диапазон респираторно обусловленных колебаний кровотока (Д); 0.6-2.0 Гц (ЧСС) диапазон пульсовых (С) колебаний кровотока [7,8]. В связи с тем, что средняя перфузия (М) в микроциркуляторном русле не может быть выражена в абсолютных единицах, например в мл/сек/мм<sup>3</sup> [14], значение средней перфузии и значения амплитуды механизмов модуляции кровотока представлены в условных перфузионных единицах (пф), что так же обусловлено принципиальными трудностями при калибровке метода ЛДФ как in vitro, так и in vivo [15].

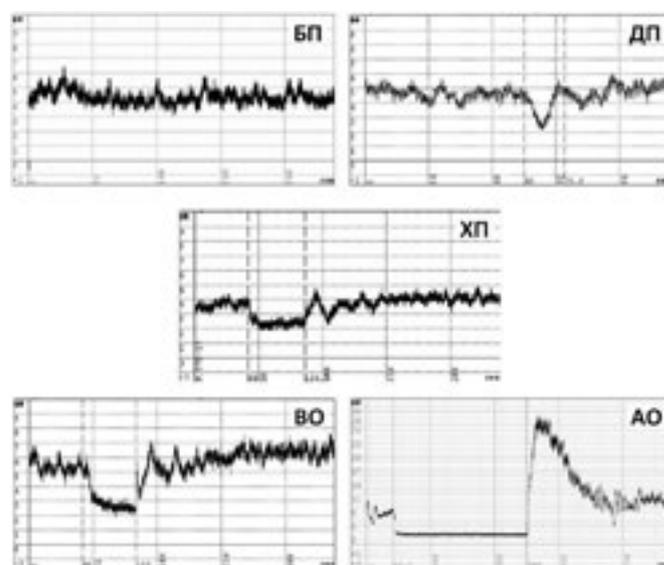
**Рисунок 1. Ангиоархитектоника микрососудистого русла кожи**



*Примечание: ЛДФ — колебательный характер перфузии в 1мм<sup>3</sup> кожи. АЧС — амплитудно-частотный вейвлет анализ колебаний кровотока (логарифмическая шкала). Усредненные по времени значения амплитуды вазомоций: Аз — эндотелиальных; Ан — нейрогенных; Ам — миогенных; Ав — респираторно обусловленных; Ас — кардиальных (пульсовых).*

Расстройства в системе микроциркуляции не всегда проявляются в условиях покоя. Для определения состояния механизмов регуляции тканевого кровотока, выявления скрытых нарушений микрогемодинамики и адаптационных резервов системы МЦР необходимо выполнять функциональные пробы. Исследование проводили в следующем объеме и последовательности (рис. 2): 1) базальная перфузия (БП); 2) дыхательная констрикторная проба (ДП); 3) холодовая констрикторная проба (ХП); 4) констрикторная проба с венозной окклюзией (ВО); 5) дилататорная проба с пятиминутной артериальной окклюзией (АО).

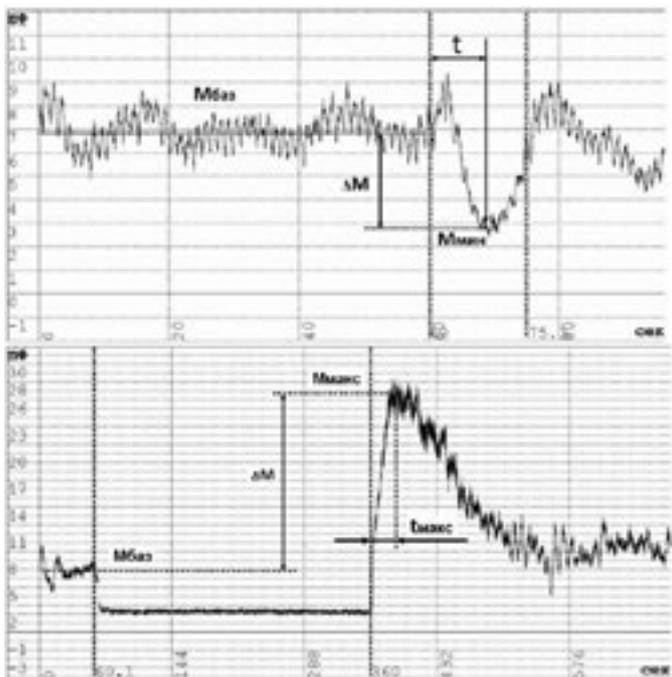
**Рисунок 2. Комплексное исследование функционального состояния МЦР**



*Примечание: БП — базальная перфузия. ДП — дыхательная констрикторная проба. ХП — холодовая констрикторная проба. ВО — констрикторная проба с венозной окклюзией. АО — дилататорная проба с пятиминутной артериальной окклюзией.*

Степень снижения перфузии ( $\Delta M$ ) при констрикторных пробах (ДП, ХП, ВО) рассчитывали по формуле:  $\Delta M = (M_{баз} - M_{мин}) / M_{баз} \times 100\%$ , где  $M_{баз}$  – средний уровень перфузии до констрикторного стимула,  $M_{мин}$  – минимальный уровень перфузии при выполнении пробы, за  $t$  принимали время от начала воздействия констрикторного стимула до достижения минимального уровня перфузии (рис. 3). Прирост перфузии ( $\Delta M$ ) при дилататорной пробе (АО) рассчитывали по формуле:  $\Delta M = M_{макс} / M_{баз} \times 100\%$ , где  $M_{баз}$  – средний уровень перфузии до применения дилататорного стимула,  $M_{макс}$  – максимальный уровень перфузии, который рассчитывали на протяжении 3-5 кардиоциклов на высоте дилататорной реакции, за  $t$  принимали время от начала пуска кровотока и до достижения максимальной перфузии (рис. 3).

**Рисунок 3. Расчет показателей констрикторного ответа и дилататорного резерва МЦР кожи (пояснение в тексте)**



Анализ данных проводился с использованием стандартного пакета программ «STATISTICA 7.0», предусматривающего возможность параметрического и непараметрического анализа, применялись методы описательной статистики, критерий хи-квадрат и корреляции между переменными, были построены таблицы сопряженности. Сравнение выборок было реализовано методами непараметрической статистики, дисперсионного анализа, для сравнения независимых переменных использовались критерии Манна-Уитни и Стьюдента (в случае если распределение величин отвечало критериям нормальности) с оценкой их значимости. За уровень достоверности статистических показателей было принято значение  $p < 0,05$ . Данные в таблицах и тексте представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $m$  – стандартная ошибка средней.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты ИЛГ ОФП+ и ИЛГ ОФП- в сопоставлении с друг другом достоверно не отличались по возрасту и полу, длительности клинической симптоматики с момента появления первых жалоб до постановки диагноза ИЛГ и продолжительности заболевания. Большинство пациентов с ИЛГ ОФП- имели II и III ФК, т.е. симптоматика у них возникала при обычной (47%) и незначительной (42%) физической нагрузке, в группе с ИЛГ ОФП+ преобладали пациенты I ФК (64%), а пациенты III ФК отсутствовали. Пройденная дистанция в Т6МХ была значительно больше у пациентов с сохранённой вазореактивностью  $454,3 \pm 79$  м относительно пациентов с группой ОФП- у которых она составляла  $333,6 \pm 128$  м. Индекс по Боргу варьировал от 1 до 7 и значимо не отличался. Основные характеристики пациентов приведены в табл. 1.

По данным ЭхоКГ в обеих группах отмечались сопоставимые дилатация правого желудочка (ПЖ) и ствола ЛА. Достоверно более высокие значения систолического давления в легочной

артерии (СДЛА) и более выраженная дилатация правого предсердия (ПП) наблюдались у пациентов в группе ИЛГ ОФП-. Расчетные величины СДЛА соответствовали измеренным во время КПОС. Для обеих групп были характерны выраженные изменения гемодинамических параметров по данным КПОС: отмечались достоверно более существенное повышение СДЛА, ДЛАСр, ОЛСС (общего легочного сосудистого сопротивления) у пациентов с ИЛГ ОФП-. Достоверно более низкие показатели насыщения кислородом артериальной ( $SaO_2$ ) и смешанной венозной ( $SvO_2$ ) крови и ударного объема ( $VO$ ) были обнаружены у пациентов с ИЛГ ОФП- (табл. 2).

Для выявления функциональных особенностей микроциркуляции при ИЛГ первым этапом мы провели оценку всей группы больных ИЛГ с ГК (табл. 3). Из полученных результатов видно, что пациенты от здоровых добровольцев отличались по уровню САД и ЧСС на 10-й минуте периода адаптации. Различий в местной температуре кожи, уровне базальной перфузии и вазомоторной активности различных механизмов модуляции кровотока не выявлено. Достоверные различия получены только при констрикторной реакции в ответ на холодное воздействие и при развитии венуло-артериолярного констрикторного рефлекса при венозной окклюзии. Дилататорный резерв по результатам пробы с артериальной окклюзией также не различался.

С целью оценки возможной связи параметров МЦ по данным ЛДФ с клиническими показателями в группе больных с ИЛГ проведен корреляционный анализ. Установлены корреляционные взаимосвязи умеренной силы между степенью веноулярного полнокровия ( $Av$ ) с параметрами КПОС и функциональным статусом пациентов (табл.5).

При изучении показателей функциональных проб выявлены корреляционные связи степени снижения перфузии ( $\Delta M$ ) при ДП с ФК –  $r = 0,52$  ( $p = 0,005$ ) и дистанцией в Т6МХ –  $r = -0,54$  ( $p = 0,004$ ). Степень снижения перфузии при ВО была взаимосвязана с дистанцией в Т6МХ –  $r = -0,36$  ( $p = 0,05$ ), СДЛА по данным ЭХОКГ –  $r = 0,46$  ( $p = 0,02$ ).

На втором этапе исследования мы сравнили группы ИЛГ ОФП- и ОФП+ как между собой, так и с ГК (табл.4). Из полученных результатов видно, что пациенты ИЛГ ОФП+ достоверно не отличались от ГК ни по одному из анализируемых показателей. Пациенты группы ИЛГ ОФП- относительно здоровых добровольцев имели достоверно более низкие значения САД и  $SO_2$  и более высокие значения ЧСС. На фоне сопоставимых результатов при базальной перфузии отмечается достоверное увеличение констрикторного ответа на все виды сосудосуживающих стимулов с удлинением времени развития максимальной констрикции при симпатико опосредованных функциональных тестах (ДП и ХП) и удлинению времени развития постокклюзионной реактивной гиперемии. Пациенты группы ИЛГ ОФП- относительно группы ИЛГ ОФП+ имели более высокие значения ЧСС и низкие значения  $SO_2$ , более выраженный констрикторный ответ при ДП и удлинение времени развития постокклюзионной реактивной гиперемии.

При поиске взаимосвязи между показателями микроциркуляции и клиническими параметрами в группе ИЛГ ОФП- установлены те же корреляционные взаимосвязи, которые были выявлены для всей группы ИЛГ. При этом многие параметры достигают более существенных значений взаимосвязи и достоверности, что может свидетельствовать о преимущественном вкладе именно пациентов данной группы в предыдущие

Таблица 1. Клиническая характеристика и функциональный статус пациентов с ИЛГ ОФП- и ИЛГ ОФП+

Показатели	Группа ИЛГ ОФП- (n=17)	Группа ИЛГ ОФП+ (n=11)	p
Возраст (лет)	40,9±14,5	38,4±11,6	0,87
Пол (м/ж)	3/14	1/10	0,60
ФК, I/ II/ III (n)	2/9/6	7/4/0	<b>0,002</b>
ФК (M±m)	2,23±0,66	1,36±0,5	<b>0,002</b>
Длительность симптомов до верификации диагноза (лет)	1,65±0,54	1,79±0,58	0,55
Длительность ЛГ (годы)	0,77±0,23	0,67±0,24	0,33
Т6МХ (м)	333,6±128	454,3±79	0,02
Индекс по Боргу (баллы)	3,58±1,87	2,8±1,3	0,29

Таблица 2. Параметры ЭхоКГ и КПОС у больных ИЛГ

Показатели	ИЛГ ОФП- (n=17)	ИЛГ ОФП+ (n=11)	p
<b>Трансторакальная ЭхоКГ</b>			
СДЛА (мм рт.ст.)	85,6±13,3	63,2±20,9	<b>0,004</b>
Ствол ЛА (см)	3,3±0,7	3,1±0,6	0,59
Объем ПП (мл)	22,8±6,2	16,2±4,5	<b>0,04</b>
ПЗР ПЖ (см)	3,8±0,8	3,3±0,5	0,11
КДР ЛЖ (см)	4,2±0,7	4,5±0,3	0,28
Аорта (см)	3,1±0,3	2,9±0,3	0,29
<b>Катетеризация правых отделов сердца</b>			
СДЛА (мм рт.ст.)	90,1±18,2	69,5±18,96	<b>0,01</b>
ДДЛА (мм рт.ст.)	37,9±8,9	28,2±11,2	<b>0,05</b>
ДЛА <sub>ср</sub> (мм рт.ст.)	57,9±10,3	44,5±13,2	<b>0,01</b>
ДЗЛА <sub>ср</sub> (мм рт.ст.)	5,7±2,3	6,7±3,4	0,39
ДПП <sub>ср</sub> (мм рт.ст.)	8,7±3,7	5,7±3,2	0,07
SaO <sub>2</sub> (%)	94,8±4,2	98,3±1,8	<b>0,04</b>
Svo <sub>2</sub> (%)	57,9±9,2	67,4±5,4	<b>0,01</b>
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	1,9±0,6	2,4±0,6	0,08
УО (мл)	44,5±13,7	59,2±17	<b>0,03</b>
ОЛСС (дин×с×см <sup>-5</sup> )	2283,8±960,6	1120,5±562,6	<b>0,003</b>

результаты (табл. 5). В группе ИЛГ ОФП+ из всех параметров достоверная положительная взаимосвязь выявлена только между ОЛСС и амплитудой респираторно обусловленных колебаний кровотока (Ав), которые отражают степень веноулярного полнокровия —  $r=0,70$  ( $p=0,03$ ).

При оценке результатов функциональных тестов корреляционные связи выявлены между  $\Delta M$  при ДП с дистанцией в Т6МХ —  $r=-0,52$  ( $p=0,05$ );  $\Delta M$  при ВО с СДЛА по данным ЭХОКГ —  $r=0,64$  ( $p=0,009$ ). В группе ИЛГ ОФП+ достоверная взаимосвязь отмечается только между временем развития констрикторного ответа при ДП с показателями КПОС: ОЛСС —  $r=0,89$  ( $p=0,0005$ ), СВ —  $r=-0,58$  ( $p=0,03$ ), СИ —  $r=-0,74$  ( $p=0,02$ ), УО —  $r=-0,58$  ( $p=0,08$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Микрососудистое русло кожи представляет собой противоположный сердцу полюс сердечно-сосудистой системы, где не просто происходит переход артериальной системы в ве-

нозную, а осуществляются самые главные процессы — обменные. «Пассивные» механизмы модуляции кровотока называют так условно потому, что они не оказывают непосредственного влияния на гладкомышечные клетки артериолярных сосудов и формируются вне зоны МЦР, обуславливая его объемное наполнение. Данные механизмы формируются при изменении продольного градиента давления в МЦР, который создается периодическим изменением давления крови в артериолах на «входе» в МЦР (пульсовое АД) и колебанием давления в венах в ходе дыхательных циклов на «выходе». Увеличение амплитуды пульсовых колебаний (Ас) указывает на повышение притока артериальной крови в МЦР, и опосредовано дает возможность оценивать состояние тонуса и величины просвета более крупных, глубже расположенных артериол. В свою очередь, амплитуда колебаний связанных с дыхательными движениями свидетельствует о вкладе в общую мощность ЛДФ-сигнала, отраженного от эритроцитов веноулярного отдела МЦР. В формировании респираторно обусловленных колебаний микрокровотока участвует механиче-

Таблица 3. Параметры гемодинамики, базальной перфузии и функциональных проб по данным ЛДФ больных ИЛГ и ГК

Показатели	ИЛГ (n=28)	ГК (n=25)	p	
Возраст (лет)	39,8±13,2	39,3±10	0,89	
Пол (м/ж)	4(14,3%)/24(85,7%)	6(24%)/19(76%)	0,56	
САД (мм рт. ст.)	105,2±11,7	114,0±20,8	<b>0,02</b>	
ДАД (мм рт. ст.)	67,3±8,9	70,8±9,5	0,21	
ЧСС (уд./мин)	71,4±8,6	64,4±6,9	<b>0,05</b>	
ЧДД (в мин)	18,4±2,2	16,8±3,1	0,55	
Т кожи (С)	33,4±1,4	33,4±0,9	0,33	
М (пф)	5,79±2,73	5,48±2,13	0,76	
Аэ (пф)	0,32±0,23	0,27±0,16	0,63	
Ан (пф)	0,33±0,16	0,34±0,15	0,57	
Ам (пф)	0,33±0,22	0,26±0,17	0,28	
Ав (пф)	0,13±0,12	0,13±0,07	0,89	
Ак (пф)	0,10±0,04	0,11±0,05	0,54	
SO <sub>2</sub> (%)	96,07±1,10	97,23±1,06	0,19	
ДП	ΔM (%)	44,6±15,7	37,7±16,5	0,19
	t (сек)	9,5±1,9	8,6±1,9	0,09
ХП	ΔM (%)	53,4±15,9	42,1±17,9	<b>0,03</b>
	t (сек)	50,3±20	38,2±20,1	<b>0,01</b>
ВО	ΔM (%)	58,8±15,4	45,2±17,9	<b>0,005</b>
	t (сек)	65,3±36,9	59,5±29,8	0,67
АО	ΔM (%)	362±119,8	340,2±88,8	0,79
	t (сек)	24,4±14,1	19,7±8,9	0,28

Примечание: SO<sub>2</sub> – показатели при стандартной пульсоксиметрии

ская пассивная респираторная трансмиссия колебаний внутригрудного давления в ходе дыхательных циклов, косвенно изменяющая давление в венозном русле и/или дыхательная модуляция симпатической вазомоторной активности. Увеличение параметра Ав указывает на веноулярное полнокровие и/или наличие застойных явлений в посткапиллярно-веноулярном отделе МЦР [16,17].

«Активные» механизмы модуляции кровотока обусловлены непосредственным действием на гладкомышечные клетки микрососудов. Фундаментальной особенностью гладкомышечных клеток сосудов МЦР является наличие базального тонуса и спонтанной сократительной активности, которая модулируется с наружной стороны сосудистой стенки нейrogenными (симпатическими) факторами, а со стороны внутреннего просвета — эндотелиальными. Суммарное действие всех трех «активных» механизмов (эндотелиальный, нейrogenный, миогенный) и определяет величину конечного тонуса прекапиллярных артериол и амплитуду их вазомоций. Физиологический смысл вазомоций заключается в постоянной модуляции притекающего в МЦР объема артериальной крови до оптимальных для трансакапиллярного обмена значений.

По данным амплитудно-частотного вейвлет-анализа мы не выявили каких-либо характерных для больных с ИЛГ различий в функциональной активности тонус формирующих механизмов модуляции кровотока в МЦР кожи — ни вазомоторной дисфункции микрососудистого эндотелия, ни повышения

симпатического компонента сосудистого тонуса или базального тонуса самих гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол. При этом и «пассивные» механизмы, обуславливающие объемное наполнение МЦР, также не продемонстрировали достоверных отличий. Полученные результаты указывают на то, что у больных с ИЛГ вне зависимости от статуса вазореактивности нарушений функции эндотелия на уровне микрососудистого русла кожи не отмечается, что свидетельствует не в пользу гипотезы о генерализованном характере ДЭ. Наличие ДЭ при ПЗВД [5], которая отражает вазомоторную функцию эндотелия на уровне сосудов мышечно-эластического типа, и при ФПГ [3] — уровень магистральных периферических сосудов мышечного типа (пальцевые артерии) и богато иннервированных артериол большого диаметра (100-150 мкм), может быть обусловлено регионарными различиями чувствительности эндотелия к напряжению сдвига.

Не смотря на отсутствие различий в показателях базальной перфузии, тестирование функционального состояния МЦР кожи выявило достоверное повышение констрикторной активности микрососудов кожи у пациентов с ИЛГ. Отмечается более высокая сосудосуживающая реакция на холодное воздействие, при котором снижение перфузии обусловлено как активацией симпатической нервной системы, так и холодной констрикцией всех мышечных микрососудов (и артериол, и мышечных венул/вен). При пробе с венозной окклюзией констрикция прекапиллярных артериол развивается по веноуло-

Таблица 4. Параметры гемодинамики, базальной перфузии и функциональных проб по данным ЛДФ больных ИЛГ ОФП-, ИЛГ ОФП+ и ГК

Показатели	ИЛГ ОФП- (n=17)	ИЛГ ОФП+ (n=11)	ГК (n=25)	P1-2	P1-3	P2-3	
Возраст (лет)	40,9±14,5	38,4±11,6	39,3±10,04	0,87	0,92	0,98	
Пол (м/ж)	3(17,7%) / 14(82,3%)	1(9,1%) / 10(90,9%)	6(24%) / 19(76%)	0,53	0,56	0,61	
САД (мм рт.ст.)	104,1±10,49	106,8±13,65	114,0±20,79	0,86	<b>0,05</b>	0,36	
ДАД (мм рт.ст.)	66,8±8,9	68,2±11,2	70,8±9,5	0,93	0,42	0,78	
ЧСС (уд./мин)	74,4±7,0	66,7±7,0	64,4±6,9	<b>0,05</b>	<b>0,0009</b>	0,73	
ЧДД (в мин)	18,4±1,7	18,3±2,8	16,8±3,1	0,99	0,18	0,38	
Т кожи (С)	33,2±1,2	33,4±1,6	33,4±0,9	0,78	0,93	0,92	
М (пф)	6,34±2,90	4,94±2,30	5,48±2,13	0,37	0,56	0,86	
Аэ (пф)	0,37±0,27	0,24±0,14	0,27±0,16	0,30	0,35	0,92	
Ан (пф)	0,38±0,17	0,25±0,08	0,34±0,15	0,11	0,79	0,28	
Ам (пф)	0,36±0,26	0,29±0,14	0,26±0,17	0,68	0,34	0,95	
Ав (пф)	0,13±0,08	0,13±0,13	0,13±0,07	0,99	0,85	0,91	
Ак (пф)	0,10±0,03	0,11±0,05	0,11±0,05	0,80	0,56	0,98	
SO2(%)	95,1±3,1	97,5±1,3	97,2±1,1	<b>0,03</b>	<b>0,009</b>	0,98	
ДП	ΔM (%)	51,0±14,3	34,8±12,7	37,7±16,5	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>	0,89
	t (сек)	10,1±1,5	8,6±1,9	8,6±1,9	0,12	<b>0,05</b>	0,99
ХП	ΔM (%)	57,8±16,8	46,5±12,2	42,1±17,9	0,25	<b>0,02</b>	0,81
	t (сек)	55,1±20,9	42,9±16,9	38,2±20,1	0,32	<b>0,04</b>	0,84
ВО	ΔM (%)	59,9±15,5	57,1±15,9	45,2±17,9	0,92	<b>0,04</b>	0,22
	t (сек)	63,0±35,3	68,7±40,6	59,5±29,8	0,92	0,95	0,8
АО	ΔM (%)	356,8±98,0	370±152,6	340,2±88,8	0,95	0,89	0,79
	t (сек)	29,0±15,8	17,3±8,0	19,7±8,9	<b>0,05</b>	<b>0,05</b>	0,87

Примечание:  $p_{1,2}$  – ИЛГ ОФП- / ИЛГ ОФП+;  $p_{1,3}$  – ИЛГ ОФП- / ГК;  $p_{2,3}$  – ИЛГ ОФП+ / ГК.

Таблица 5. Взаимосвязь степени веноулярного полнокровия (Ав) с параметрами КПОС и функциональным статусом пациентов ИЛГ

Параметры	ИЛГ (n=28)		ИЛГ ОФП- (n=17)	
	r	p	r	p
Svo <sup>2</sup> (%)	-0,44	0,03	-0,53	0,05
СВ (л/мин)	-0,49	0,01	-0,54	0,04
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	-0,59	0,001	-0,71	0,003
УО (л/мин/м <sup>2</sup> )	-0,39	0,056	н/д	н/д
ОЛСС (дин×с×см <sup>-5</sup> )	0,53	0,006	0,53	0,04
ФК (n)	0,57	0,001	0,62	0,01
Т6МХ (м)	-0,43	0,003	-0,50	0,04

артериолярному констрикторному механизму без вовлечения симпатической нервной системы. Достоверное увеличение констрикторного ответа на данный стимул у больных с ИЛГ свидетельствует об увеличении сократительной активности гладкомышечных клеток в ответ на растяжение. При этом дилататорный резерв в ответ на продукты ишемического метаболизма и гемодинамические сдвиги в процессе постокклюзионной реактивной гиперемии сохранен.

Однако при разделении больных на группы в зависимости от вазореактивности становится очевидным, что пациенты

ИЛГ ОФП+ по данным ЛДФ достоверно не отличаются от группы контроля ни по одному из анализируемых показателей. И совершенно другая картина в группе с отрицательной вазореактивностью, которые имеют достоверно более высокие констрикторные реакции не только при ХП и ВО, но и при ДП, сужение сосудов при которой отражает симпатическую регуляцию, ограниченную преимущественно нервно-мышечным синапсом. В этой же группе отмечается и достоверное удлинение времени достижения максимальной перфузии при постокклюзионной реактивной гиперемии и времени дости-

жения минимальной перфузии при ДП. Таким образом можно констатировать, что пациенты с ИЛГ ОФП- характеризуются повышенным констрикторным потенциалом резистивных микрососудов на все виды сосудосуживающих стимулов. Можно предположить, что увеличение симпатико опосредованных констрикторных реакций (ДП и ХП) обусловлено повышением симпатической активности, что отмечается у больных с ИЛГ [18-20]. Увеличение миогенного сосудосуживающего ответа, который развивается без вовлечения симпатической нервной системы при ВО, вероятнее всего обусловлено существенными сдвигами в системе нейрогуморальной регуляции [21], что не может не сказываться на сократительной активности гладкомышечных клеток резистивных сосудов.

Наличие взаимосвязи между выраженностью констрикторной реакции (ДП) и функциональным статусом пациентов с ИЛГ ОФП-, на наш взгляд, является вполне логичной и закономерной. Чем больше выраженность констрикторной реакции, тем меньше дистанция при Т6МХ и тем выше функциональный класс. Нормальный уровень констрикторного ответа на симпатико опосредованные стимулы (ДП, ХП) может являться маркером более благоприятного прогноза течения ИЛГ у пациентов с сохраненной вазореактивностью, а время достижения максимальной констрикции при ДП можно рассматривать в качестве одного из возможных индикаторов состояния гемодинамики в системе малого круга кровообращения.

Весьма любопытными являются выявленные взаимосвязи между амплитудой респираторно обусловленных колебаний кровотока, которые отражают степень веноулярного полнокровия в МЦР, и показателями при КПОС. Анатомически веноулярный отдел через сеть магистральных венозных сосудов связан с правыми отделами сердца. Исходя из этого, закономерным было бы выявить взаимосвязи Ав с различными структурно-функциональными параметрами правых отделов сердца, но достоверных корреляционных зависимостей между результатами ЭхоКГ и амплитудой Ав нами получено не было. И тем более интересными становятся взаимосвязи Ав с показателями КПОС, учитывая тот факт, что посткапиллярный веноулярный отдел МЦР кожи отделен от малого круга сетью магистральных (мышечных) венозных сосудов и правыми камерами сердца. Из выявленных закономерностей следует, что чем больше выражено веноулярное полнокровие в МЦР кожи, тем ниже насыщение венозной крови кислородом, тем выше общее легочное сосудистое сопротивление, тем ниже сердечный выброс и ниже сердечный индекс. Причем, данные взаимосвязи характерны в основном для пациентов ИЛГ ОФП- и только взаимосвязь Ав с ОЛСС характерна для всех пациентов и не зависит от статуса вазореактивности.

Необходимо четко понимать, что амплитуда респираторно обусловленных колебаний кровотока при ЛДФ регистрируется только в венулах диаметром не более 50 мкм. В венулах такого диаметра гладкомышечный компонент практически отсутствует, а полноценная миогенная регуляция венозных сосудов начинает развиваться только в венулах диаметром более 100 мкм, где начинают формироваться полноценные мышечные слои. Функциональное состояние крупных (мышечных) венул при ЛДФ на данной длине волны оценить не возможно ввиду глубины их залегания и только косвенно, по степени веноулярного полнокровия, можно предполагать об эффективности их дренажной функции.

Большое количество экспериментальных работ, выполнен-

ных на лабораторных животных, с одной стороны демонстрирует принципиальную однонаправленность реакций резистивных (артериальных) и емкостных (венозных) сосудов на нейрогенные влияния, а с другой стороны отмечаются и некоторые регионарные особенности. Одна из них состоит в том, что в органах спланхической области имеет место эффект «ауторегуляторного ускользания» резистивных сосудов и относительное постоянство капиллярного давления, которые были обнаружены как при электрической стимуляции симпатических нервов, так и при рефлекторных реакциях системы кровообращения. Достаточно сильная зависимость была отмечена между пиковыми значениями насыщения венозной крови кислородом и величиной и характером изменений оттока венозной крови из органов при электрической стимуляции симпатических нервов. В том случае, когда насыщение венозной крови O<sub>2</sub> не превышало 68% при симпатической стимуляции венозный отток из органа всегда возрастал. Если пиковые значения насыщения венозной крови кислородом находились в диапазоне 70-85% HbO<sub>2</sub>, венозный отток мог как уменьшаться, так и увеличиваться. При больших пиковых значениях насыщения венозной крови кислородом (свыше 85% HbO<sub>2</sub>) отток венозной крови в ответ на стимуляцию симпатических нервов всегда уменьшался [22].

Если данные физиологические закономерности справедливы и для сосудистого русла верхних конечностей, то у пациентов с ИЛГ в ответ на симпатическую стимуляцию мышечные венулы и вены должны отвечать увеличением венозного дренажа и, следовательно, уменьшением признаков веноулярного полнокровия на посткапиллярном уровне МЦР, т. к. насыщение венозной крови у пациентов данной группы не превышает 67%. Мы не получили достоверных различий в степени веноулярного полнокровия (Ав), поэтому говорить о наличии каких-либо признаков нарушений в системе оттока крови от капиллярного русла кожи у больных ИЛГ вне зависимости от вазореактивности мы не можем. Однако интересен сам факт наличия таких взаимосвязей в столь анатомически удаленных друг от друга сосудистых регионах (веноулярный отдел кожи и малый круг кровообращения). Структурно и функционально их разделяют не только магистральные венозные сосуды, но и правые отделы сердца, и единственное что их может объединять, так это то, что эндотелий обоих сосудистых бассейнов контактирует только с венозной кровью. Возможно, что данные взаимозависимые изменения определяются как нейрогуморальными сдвигами [Парамонов, 2016], так и влиянием симпатической нервной системы, что приводит к ухудшению тканевой перфузии [Velez-Roa S. et al., 2004] и нарушениям вегетативной нервной деятельности, связанной со степенью тяжести ЛГ [Dimopoulos S. et al., 2009; Wensel R. et al., 2009].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя полученные результаты, можно сделать заключение, что при ИЛГ вне зависимости от статуса вазореактивности сосудов малого круга кровообращения данных за дисфункцию микрососудистого эндотелия в коже нами не получено, что не позволяет поддерживать гипотезу о генерализованном характере ДЭ при данной патологии. Выявленные методом ЛДФ нарушения функциональной активности в системе кожной микроциркуляции при ИЛГ проявляются только у пациентов с отрицательной реакцией на ингаляци-

онный оксид азота и проявляются в виде повышенной констрикторной активности гладкомышечных клеток резистивных микрососудов на все виды сосудосуживающих стимулов, а выраженность констрикторных реакций взаимосвязана с показателями функционального состояния пациентов. Выявленная взаимосвязь между степенью веноулярного полнокровия в МЦР кожи с параметрами гемодинамики в малом круге кровообращения и функциональным статусом пациентов указывает на то, что состояние веноулярного отдела МЦР может играть более существенную роль в системе кровообращения как в норме, так и при патологии, а диагностическая ценность данного показателя требует дальнейшего изучения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014; 9:4–23.
2. Lekakis J., Abraham P., Balbarini A. et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011; 18(6): 775–789.
3. Peled N., Bendayan D., Shitrit D., Fox B., Yehoshua L., Kramer M.R. Peripheral endothelial dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir. Med.* 2008; 102(12): 1791–1796.
4. Волков А.В., Мач Э.С., Гусева Н.Г. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии – клинико-патогенетические корреляции. *Терапевтический архив*. 2008; 10: 68–71.
5. Wolff B., Lodziewski S., Bollmann T., Opitz C.F., Ewert R. Impaired peripheral endothelial function in severe idiopathic pulmonary hypertension correlates with the pulmonary vascular response to inhaled iloprost. *Am. Heart. J.* 2007; 153(6):1088–7.
6. Almond N. *Laser Doppler flowmetry: Theory and practice*, Laser Doppler. London, Los Angeles, Nicosia: Med-Orion Publishing Company. 1994. P. 17–31.
7. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999; 46: 1230–1239.
8. Bernjak A., Clarkson P.B.M., McClintock P.V.E., Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after  $\beta$ 1-blockade treatment. *Microvasc. Res.* 2008; 76: 224–232.
9. Sitbon O., Brenot F., Denjean A., Bergeron A., Parent F., Azarian R., Herve P., Raffestin B., Simonneau G. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 384–389.
10. Федорович А.А. Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека. *Рег. Кровообр. и Микроц.* 2013; 12: 15–25.
11. Braverman I.M. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation.* 1997; 4(3): 329–340.
12. Tankanag A., Chemeris N. Application of adaptive wavelet transform for analysis of blood flow oscillations in the human skin. *Phys. Med. Biol.* 2008; 53: 5967–5976.
13. Tankanag A., Chemeris N. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions. *Phys. Med. Biol.* 2009; 54: 5935–5948.
14. Stefanovska A., Bracic M. *Physics of the human cardiovascular system. Contemporary Physics.* 1999; 40(1): 31–35.
15. Borgos J. *Principles of instrumentation: Calibration and technical issues. Laser Doppler.* London, Los Angeles, Nicosia: Med-Orion Publishing Company. 1994. P. 3–16.
16. Bollinger A., Yanar A., Hoffmann U., Franzeck U.K. Is high-frequency flux motion due to respiration or to vasomotion activity? In: Messmer K. (ed.), *Progress in applied microcirculation.* Basel: Karger. 1993; 20: 52–58.
17. Muck-Weymann M.E., Albrecht H.P., Hiller D., Hornstein O.P., Bauer R.D. Respiration-dependence of cutaneous laser Doppler flow motion. *Vasa* 1994; 23: 299–304
18. Velez-Roa S., Ciarka A., Najem B., Vachery J.L., Naeije R., van de Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004; 110: 1308–12.
19. Dimopoulos S., Anastasiou-Nana M., Katsaros F., Papazachou O., Tzfnis G., Gerovasili V., Pozios C., Roussos C., Nanas J., Nanas S. Impairment of autonomic nervous system activity in patients with pulmonary arterial hypertension – a case control study. *J. Cardiac Failure.* 2009; 15(10): 882–889.
20. Wensel R., Jilek C., Dörr M., Francis D.P., Stadler H., Lange T., Blumberg F., Opitz C., Pfeifer M., Ewert R. Impaired cardiac autonomic control relates to disease severity in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(4): 792–794.
21. Парамонов В.М., Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Данилов Н.М., Масенко В.П., Чазова И.Е. Клинико-гемодинамический профиль и нейрогуморальные показатели у больных идиопатической легочной гипертензией в зависимости от результатов острой фармакологической пробы. *Евразийский Кардиологический журнал.* 2016; 1: 12–20
22. Ткаченко Б.И. Венозное кровообращение. Ленинград: Медицина. 1979. 222 с.

Титов В.Н.<sup>1</sup>, Шойбонов Б.Б.<sup>2</sup>

# АТЕРОМАТОЗ ИНТИМЫ АРТЕРИЙ – РЕАЛИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОЭКОЛОГИИ, БИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ, УТИЛИЗАЦИЯ БЕЗЛИГАНДНЫХ ПАЛЬМИТИНОВЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ → НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России,  
г. Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина» РФ,  
г. Москва, Россия

Titov V.N.<sup>1</sup>, Shoybonov B.B.<sup>2</sup>

## ATHEROMATOSIS OF ARTERIAL INTIMA AS A RESULT OF THE BIOLOGICAL FUNCTION OF ENDOECOLOGY, BIOLOGICAL REACTION OF INFLAMMATION AND UTILIZATION OF NON-LIGAND PALMITIC VERY LOW DENSITY → LOW DENSITY LIPOPROTEINS

<sup>1</sup>Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health,  
Moscow, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Normal Physiology P.K. Anokhin,  
Moscow, Russia

### АННОТАЦИЯ

В филогенетически поздней интима артерий эластического типа нет протеинов для переноса сорбированных на матриксе безлигандных, окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) к оседлым макрофагам. Ранние в филогенезе клетки реализуют реакцию внеклеточного пищеварения: они выделяют в матрикс интимы протеолитические ферменты – металлопротеиназы. Вне клеток они гидролизуют протеогликаны матрикса, сорбированные, безлигандные ЛПНП, всасывают детрит; заканчивая в лизосомах гидролиз наиболее гидрофобных полиеновых эфиров холестерина (поли-ЭХС). Гладкомышечные клетки мигрируют из среднего, мышечного слоя стенки артерий, изменяют свой фенотип (сократительный → секреторный) и синтезируют *in situ de novo* протеогликаны матрикса. Только в артериях эластического типа стенка артерий представлена тремя слоями: а) монослой эндотелия; б) интима + медиа (гладкомышечные клетки) и в) адвентиция. Рационально установить функциональные различия между филогенетически ранними оседлыми макрофагами и поздними моноцитами → макрофагами. Касается ли оно особенностей сквенджер-рецепторов, активности CD36 транслоказ, экспрессии синтеза кислых гидролаз для поли-ЭХС или реализации биологической реакции внеклеточного пищеварения. Полагаем, что формирование атероматозных масс происходит в матриксе интимы артерий, а не в лизосомах при ограниченных способностях моноцитов → макрофагов осуществлять эндоцитоз безлигандных ЛПНП из матрикса. И если атеро-

### ABSTRACT

Phylogenetically late intima of elastic arteries has no proteins for transportation of non-ligand oxidized low density lipoproteins (LDL) adsorbed on the matrix to resident macrophages. Phylogenetically early cells realize the reaction of extracellular digestion by secreting the proteolytic enzymes metalloproteases in the matrix. They hydrolyze matrix proteoglycans, adsorbed and non-ligand LDL, absorb detritus, and terminate hydrolysis of the most hydrophobic polyenic cholesterol esters (poly-CE) in lysosomes. Smooth muscle cells migrate from arterial media, change their phenotype from contractile to synthetic and produce *in situ de novo* matrix proteoglycans. Elastic arterial wall consists of three layers: a) endothelial monolayer, b) intima + media (smooth muscle cells) and c) adventitia. It seems reasonable to define functional differences between phylogenetically early resident macrophages and phylogenetically late monocytes → macrophages. They may be associated with scavenger receptors, CD36 translocase activity, production of acid hydrolases for poly-CE or realization of the biological reaction of extracellular digestion. We suppose that atheromatous masses are formed in the matrix of arterial intima but not in lysosomes when the ability of monocytes → macrophages to provide endocytosis of non-ligand LDL from the matrix is limited. If atheromatosis is a syndrome caused by intracellular deficiency of essential polyenic fatty acids (PFA), intimal atheromatosis is associated with partial utilization of excess PFA in the matrix of elastic arteria. At late stages of phylogenesis the intima formed from smooth muscle

матоз это синдром дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот (ПНЖК), то атероматоз интимы это только частичная утилизация избыточного количества ПНЖК в матриксе артерий эластического типа. На поздних ступенях филогенеза интима сформирована из гладкомышечных клеток меди.

**Ключевые слова:** атеросклероз, атероматоз, интима, макрофаги, моноциты.

cells of the media.

**Key words:** *atherosclerosis, atheromatosis, intima, macrophages, monocytes.*

## Сведения об авторах:

<p><b>Титов Владимир Николаевич</b></p>	<p>д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липопротеинов института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15-а, тел. 8-495-414-63-10; эл. почта: vn_titov@mail.ru</p>
<p><b>Ответственный за связь с редакцией: Шойбонов Батожаб Батожаргалович</b></p>	<p>кандидат химических наук ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», г. Москва, тел. 8-499-231- 00- 49, e-mail: shoibonov@mail.ru</p>

Нет сомнений в том, что основу (фундамент) медицины как науки (искусства, согласно Гиппократу) составляет физическая химия, биохимия и основополагающие методологические подходы общей биологии, включая столь важный системный подход. На основании этого оценивают единение структуры и функции, схожесть этапов онто- и филогенеза, единую технологию становления в филогенезе функциональных систем, методологический подход преемственности становления биологических функций на ступенях филогенеза и биологическую «субординацию». По сути, медицина это столь же глубокое, историческое представление о жизни, регуляции биологических функций и биологических реакций, как и общая биология, но только в отношении одного вида – *Homo sapiens* [4].

Общая биология оперирует терминами «живой и неживой»; ей незнакомо понятие ни болезнь, ни выздоровление, биология признает только смертность и она не дифференцирует летальность. В биологии гибель многих миллионов клеток *in vivo* и даже почти полное вымирание популяций отдельных видов являются всего-то этапами на ступенях филогенеза, и часто это есть совершенствования вида. В какой зависимости *in vivo* происходит «согласование» инцидентов вымирания популяции с формированием филогенетически позитивных мутаций, предстоит еще выяснить. Для дальнейшего развития науки необходимо еще более тесное единение общей биологии и медицины; сделать это можно только на основе новых представлений, которые ранее в медицине не было.

Через полтора века после К. Рокитанского (1824 г.) и Р. Вирхова (1846 г.) мы изложили филогенетическую теорию общей патологии; сделано это в стремлении понять единение патогенеза «метаболических пандемий», «болезней цивилизации» с далеко идущими целями – совершенствовать методы их профилактики и лечения. Основу метаболических пандемий составляют функциональные, регуляторные нарушения метаболизма: а) атеросклероз и его основное клиническое проявление атероматоз; б) метаболическая артериальная гипертензия (АГ); в) метаболический синдром; г) ожирение; д) резистентность к гуморальному медиатору инсулину (ИР) и е) неалкогольная жировая болезнь печени. Сахарный диабет

первого и второго типа имеют иной патогенез; основу его составляют не функциональные, а структурные нарушения функции  $\beta$ -клеток островков и каскада передачи в клетки сигнала инсулина от рецептора к исполнительным органеллам в клетке. В то же время ИР и все «метаболические пандемии»; по большей части, это рукотворные, функциональные расстройства, которые инициированы самими индивидуумами.

Особенностью филогенетической теории общей патологии является то, что мы представляем становление отдельных биологических функций и биологических реакций последовательно на трех ступенях филогенеза: а) на уровне клетки (аутокринно); б) в паракринно регулируемых функционально разных сообществах клеток (ПС), органов и в) на уровне организма [5]. Каждый из трех уровней завершило формирование состояния «относительного биологического совершенства»; только оно инициировало начало формирования следующего уровня. Среди биологических функций *in vivo* мы выделили: биологическую функцию гомеостаза, биологическую функцию питания (трофологии), биологическую функцию эндозоологии, функцию адаптации, биологическую функцию продолжения вида, функцию локомоции (движение за счет сокращения скелетных мышечных волокон) и когнитивную функцию, биологическую функцию интеллекта.

Каждую из биологических функций реализуют многие биологические реакции. Биологическую функцию питания (трофологии) реализуют биологическая реакция экзотрофии при приеме пищи и биологическая реакция эндотрофии при ее отсутствии. Биологическую функцию гомеостаза реализуют многие десятки биологических реакций; они совместно формируют состояние, при котором во внеклеточной среде для каждой из клеток всегда, всего достаточно. Биологическая функция эндозоологии обеспечивает *in vivo* состояние, при котором в межклеточной среде всегда «чисто». Биологическую функцию эндозоологии реализуют *in vivo* два биологические реакции – биологическая реакция экскреции и биологическая реакция воспаления.

Если содержание субстратов, метаболитов, катаболитов, ионов превышает верхний предел физиологического интервала, интероцептивные сенсорные системы *in vivo* расценивают

это как нарушение «чистоты», замусоривание межклеточной среды. И независимо от природы, эндогенного или экзогенного субстрата, всё, превысившее верхний физиологический уровень, подлежат удалению. Удаление катаболитов, субстратов, ионов малой мол. массы (менее 70 кД) происходит путем биологической реакции экскреции в гломерулах ПС нефрона, путем фильтрации через базальную мембрану – функциональный бислой клеток эндотелия: подоциты. Эндогенные флогогены, экзогенные патогены с мол. массой более 70 кД подлежат утилизации в тканях *in situ* при реализации биологической реакции воспаления. Реализуют эту реакцию ранние в филогенезе оседлые (резидентные) макрофаги – клетки рыхлой соединительной ткани (РСТ); функцию они проявляют в каждом из ПС клеток.

#### **Биологические основы формирования атероматаза интимы артерий эластического типа**

В течение последних лет опубликовано несколько аналитических обзоров, которые детально рассматривают патогенез атероматоза в интиме артерий [20; 22; 16] Обсуждена функциональная роль филогенетически ранних оседлых макрофагов и филогенетически поздних, сформированных *in situ*, *ex tempore* из моноцитов гематогенного происхождения, моноцитов → макрофагов, формирование пенных клеток, гибель пенных клеток по типу некроза, образование плоских и туберозных, мягких атером и компенсаторных явлений ангионеогенеза. Авторы детально разбирают особенности регуляции моноцитов и макрофагов, тонкие механизмы взаимоотношения моноцитов с клетками монослоя эндотелия при выходе клеток из кровяного русла, формирование модифицированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Все используют термин «инфильтрация» интимы артерий ЛПНП, биохимические реакции этерификации в интиме артерий спирта холестерина (ХС) с образованием моноеновых эфиров (моно-ЭХС) и сложности объяснить все это с позиций теории «ответа на повреждение».

Одновременно ни в одном обзоре, как и в более ранних публикациях не поставлены многие вопросы, которые, по нашему мнению, являются основополагающими для понимания этиологии и патогенеза атеросклероза и его основного клинического проявления – атероматоза.

1. Как образуется (откуда взялось) столь большое количество «модифицированных» ЛПНП в плазме крови, которые клетки монослоя эндотелия трансцитозом выносят в интиму артерий, далее моноциты → макрофаги, формируют атероматозную массу липидов; правомерен ли для ЛП термин пассивная «инфильтрация» [9]?

2. По какой причине атероматоз и атеротромбоз поражают артерии только эластического и смешанного типа; почему эти афизиологические процессы не происходят в артериях мышечного типа?

3. Каково функциональное предназначение протеогликанов матрикса интимы и каковы биологические особенности функции специфичных металлопротеиназ?

4. Чем функционально отличаются немногочисленные, филогенетически ранние оседлые макрофаги интимы от многочисленных, филогенетически поздних моноцитов → макрофагов?

5. Из каких эфиров спирта ХС – моноеновых (холестероллеат) или полиеновых (холестероларахидонат) моноциты → макрофаги формируют в интиме плоские атеро-

мы и кристаллы ХС?

6. По какой причине у крыс, в отличие от кроликов, трудно воспроизвести атероматоз артерий эластического типа на модели гиперхолестеринемии пищи по Н. Н. Аничкову?

7. В чем состоит единение и выраженное различие функциональных понятий атеросклероз и атероматоз?

8. Каково функциональное взаимоотношение экзогенной, эндогенной пальмитиновой насыщенной жирной кислоты (НЖК) и гуморального медиатора инсулина?

9. Афизиологичной реализацией каких биологической функции *in vivo* является формирование атероматоза?

10. Каково функциональное различие морфологически неразличимых «пенных» клеток и липидных «пятен», биологическая роль С-реактивного белка – пентамера (пентраксина)?

11. Какова роль химически модифицированных в крови пальмитиновых безлигандных ЛПОНП → ЛПНП, если поглощение их моноцитами и макрофагами в интиме происходит при действии «рецепторов-мусорщиков», сквенджер-рецепторов?

12. Каковы те биохимические нарушения, которые могут быть основой формирования эруптивных ксантом и не только на коже, а во всем организме; они быстро развиваются и не столь быстро, но все-таки проходят?

13. Что же составляет реальную основу профилактики метаболической пандемии – атеросклероза, атероматоза и резистентности к инсулину?

Ответы мы приведем ниже, изложив их в том порядке, как они заданы, руководствуясь разработанной нами [6] филогенетической теории общей патологии.

#### **Филогенетические основы патогенеза атеросклероза и атероматоза (1)**

Все жирные кислоты (ЖК) которые гепатоциты поглотили из кровотока в составе хиломикронов, они после оптимизации – утилизации *in situ* афизиологичных ЖК, реэтерифицируют со спиртом глицерином отдельно в состав олеиновых, пальмитиновых, линолевых и линоленовых триглицеридов (ТГ). Классификацию ТГ мы провели на основании: какая ЖК этерифицирована со вторичной спиртовой группой в позиции *sn*-2 трехатомного спирта глицерина и гидролиза которой не происходит при действии панкреатической липазы и постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ). В силу выраженных стерических различий формы индивидуальных ТГ, апоВ-100 отдельно этерифицирует ТГ в олеиновые, пальмитиновые, линолевые и линоленовые ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП); все их гепатоциты секретируют в кровоток.

Физиологично гепатоциты секретируют в кровоток преимущественно олеиновые и в меньшей мере пальмитиновые ЛПОНП, еще меньше стеариновых ТГ. Среди ЛПОНП олеиновые+пальмитиновые составляют более 80% всего их количества. Постгепариновая ЛПЛ в крови гидролизует ассоциированные с апоВ-100 ТГ; освобожденные неэтерифицированные ЖК (НЭЖК) связывает переносящий ЖК белок альбумин. Образованные полярные диглицериды, при действии белка переносящего полиеновые эфиры холестерина (БППЭХ) переходят в ЛП высокой плотности (ЛПВП).

Освободившись от избытка ТГ, апоВ-100 принимая активную конформацию (пространственную форму), выставляет на поверхность апоЕ/В-100 лиганд. Связывая его своими ре-

цепторами, инсулинозависимые клетки *in vivo* поглощают все олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП; ЛПНП они не становятся и в плазме крови физиологично не бывает экзогенных ни олеиновых, ни пальмитиновых ЛПНП. Физиологично в ЛПНП превращаются только линолевые и линоленовые ЛПОНП при гидролизе части ассоциированных с апоВ-100 триглицеридов при действии печеночной глицеролгидролазы. Для активного, рецепторного поглощения клетками полиеновых ЖК (ПНЖК), они в форме полиеновых эфиров ХС (поли-ЭХС, ПНЖК этерифицированных спиртом ХС) переходят из ЛПВП в состав физиологичных линолевых и линоленовых ЛПОНП. Иницирует переход поли-ЭХС из ЛПВП в ЛПОНП специфичный БПЖК.

Поскольку молекулы поли-ЭХС на треть меньше, чем ТГ и более гидрофобны, они вытесняют ТГ из связи с апоВ-100, способствуя превращению линолевых и линоленовых ЛПОНП в ЛПНП. Гидролиз ТГ в этих ЛПОНП активирует печеночная глицеролгидролаза. Освобожденный от ТГ апоВ-100, принимает активную конформацию (пространственную форму) и выставляет на поверхность ЛПНП апоВ-100 лиганд. Связывая его рецепторами, все клетки поглощают ЛПНП со всеми переносимыми им ПНЖК в форме поли-ЭХС.

Если в пище высоко содержание пальмитиновой НЖК, в гепатоцитах доминируют пальмитиновые ТГ, в крови пальмитиновых ЛПОНП больше чем олеиновых, превращения олеиновых ЖК происходит, как это описано выше. Однако скорость гидролиза пальмитиновых ТГ при действии постгепариновой ЛПЛ на порядки ниже, чем олеиновых [1]; пальмитиновые ЛПОНП намного дольше, чем олеиновые ЛПОНП, циркулируют в кровотоке, формируя гипертриглицеридемию после еды. Если мы расположит все индивидуальные пальмитиновые и олеиновые ТГ в порядке возрастания константы скорости гидролиза их при действии постгепариновой ЛПЛ, получится следующая последовательность:

ППП → ППО → ПОП → ОПП → ООП → ООО.

С наиболее высокой скоростью реакции постгепариновая ЛПЛ гидролизует ТГ как олеил-олеил-олеат глицерол (ООО), фермент практически не гидролизует ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП). ЛПЛ обладает выраженной позиционной специфичностью и гидролизует в составе ТГ только одну эфирную связь ЖК ↔ глицерин, предпочтительно в позиции sn-1 трехатомного спирта.

Температура плавления медленно гидролизуемого постгепариновой ЛПЛ ППП составляет +49°C; точка плавления предпочтительного для ЛПЛ субстрата – ООО равна минус 15°C. Различие температуры плавления между каждым членом последовательности ТГ составляет ≈ 10°C. При сдвиге «спектра» ТГ влево: а) возрастает длительность гипертриглицеридемии после приема пищи, повышается ХС-ЛПНП (неэтерифицированный ХС поверхностного монослоя ХС: фосфатидилхолин (ФХ) в ЛПОНП + поли-ЭХС в линолевых и линоленовых ЛПНП); в) формируется выраженный атероматоз интимы артерий эластического типа. Точка плавления ТГ как стеарил-стеарил-стеарат (ССС) составляет 63°C; гидролиз их *in vivo* практически невозможен, хотя проблемным является и гидролиз ТГ как ППП.

Чем более в последовательности ТГ происходит сдвиг вправо, тем короче постпрандиальная ГЛП после еды и инсулинозависимые клетки быстрее поглощают все ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. При медленном гидролизе ТГ ассоциированных с апоВ-100, апо не принимает активную конфор-

мацию и длительно не выставляет на поверхность ЛПОНП апоЕ/В-100 рецептор. При избыточном количестве пальмитиновых ЛПОНП, они практически не формируют лиганд и их не поглощают клетки путем физиологичного апоЕ/В-100 эндоцитоза. Все пальмитиновые ЛПОНП медленно освобождаясь от ТГ, приобретая гидратированную плотность ЛПНП [21]. Среди ЛПНП преобладают не линолевые и линоленовые физиологичные ЛПНП, а афизиологичные пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП.

Когда БПЭХ формирует переход ПНЖК этерифицированных спиртом ХС, поли-ЭХС, из ЛПВП, они оказываются не в пуле физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП, а в большом афизиологичном пуле пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП+линолевые+линоленовые ЛПНП. Все они при действии липазы не формируют апоВ-100 лиганд и их не могут поглощать клетки путем апоВ-100 эндоцитоза. В подавляющем числе случаев, возрастание ХС-ЛПНП является следствием повышения содержания в плазме крови пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП; при этом в ЛПНП увеличивается содержание ТГ, неэтерифицированного ХС и ФХ.

Избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ в гепатоцитах и одноименных ЛПОНП в крови, в конечном итоге:

а) нарушает поглощение клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС, в составе физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП, путем апоВ-100 эндоцитоза и формирует основу патогенеза атеросклероза – дефицит в клетках ПНЖК;

б) образует большой пул афизиологичных, безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП + линолевые + линоленовые ЛПНП, которые рецепторно не могут поглотить клетки и которые в крови становясь эндогенными флогогенами, «замусоривают» межклеточную среду, нарушая биологическую функцию эндозекологии. Удалить пул афизиологичных ЛПНП могут только функциональные «клетки-мусорщики», оседлые макрофаги. Они призваны путем скевенджер-эндоцитоза поглотить и утилизировать все эндогенные флогогены и экзогенные патогены при реализации биологической реакции воспаления [13].

### **Интима – третий слой в стенке артерий только эластического (смешанного) типа (2)**

Филогенетически ранние артериолы мышечного типа – локальные перистальтические насосы функционируют в ПС клеток; в каждом из них имеется и пул рыхлой соединительной ткани (РСТ); они локально реализуют и биологическую функцию эндозекологии, биологическую реакцию воспаления – утилизацию эндогенных флогогенов. Артериолы мышечного типа, формируя филогенетически ранний дистальный отдел будущего артериального русла, интимы не имеют.

Когда же на поздних ступенях филогенеза, проксимальный отдел артериального русла сформированный артериями эластического типа, вместе с центральным насосом – сердцем, смыкается с дистальным отделом, замыкая систему кровообращения, оседлые макрофаги – клетки РСТ для поддержания «чистоты» локального пула внутрисосудистой межклеточной среды, локализируются в интима артерий. Клетки монослоя эндотелия, реализуя биологическую реакцию трансцитоза, активно выводят эндогенные флогогены в интиму артерий эластического типа. Когда безлигандных ЛПНП становится много, биологическую реакцию трансцитоза подкрепляет биологическая реакция гидравлического давления при повы-

шении артериального давления (АД) в проксимальном отделе артериального русла. Биологическая функция трансцитоза через монослой клеток эндотелия сформировалась поздно, после формирования замкнутой системы кровообращения и активация ее происходит с уровня организма путем повышения АД в проксимальном отделе артериального русла. Как после этого воспринимать рассуждения о пассивной инфильтрации интимы ЛПНП?

### **Филогенетически ранние оседлые макрофаги интимы реализуют биологическую реакцию внеклеточного пищеварения (3)**

Биологическая реакция трансцитоза, которую реализует монослой эндотелия, одинаково активна как при переносе эндогенных флогогенов из клеток в интиму, так и в обратном переносе субстратов из интимы в кровоток. Чтобы после трансцитоза эндогенных флогогенов, они не могли быть перенесены обратно, безлигандные ЛПНП связывают протеогликаны матрикса интимы. В филогенетически позднем матриксе интимы артерий нет протеинов, которые бы переносили сорбированные флогогены к немногочисленным оседлым макрофагам. В интиме макрофагов немного; ведь безлигандные ЛПНП, если физиологично и образуются в кровотоке, то в небольшом количестве.

Поскольку сорбированные, безлигандные, модифицированные ЛПНП недоступны для оседлых макрофагов в интиме, клетки, будучи ранними в филогенезе, равно РСТ паракринных сообществ, начинают реализовывать филогенетически раннюю биологическую реакцию внеклеточного пищеварения. Для этого они секретируют в матрикс интимы высокоактивные, неспецифические протеолитические ферменты – металлопротеиназы. Ферменты вне клеток, как это было на ранних ступенях филогенеза, гидролизуют протеогликаны матрикса интимы, освобождают сорбированные, афизиологичные ЛПНП – липидпереносящие макромолекулы белка и всасывают гидролизат матрикса вместе со всеми ЛПНП и в лизосомах окончательно гидролизуют протеогликаны, протеины, апоВ-100 и липиды, включая наиболее гидрофобные поли-ЭХС.

Физиологичное повреждение оседлыми макрофагами матрикса интимы артерий эластического типа восстанавливают гладкомышечные клетки. Они мигрируют из среднего, мышечного слоя стенки, изменяют свой фенотип – из сократительных становятся секреторными и синтезируют *in situ de novo* протеогликаны матрикса [27]. Это доказательство того, что в эмбриогенезе матрикс является производным от гладкомышечных клеток; только в артериях эластического и смешанного типа (эластично-мышечного типа) стенка артерий представлена тремя слоями: а) монослой эндотелия; б) интимы + медиа (слой гладкомышечных клеток) и в) соединительнотканная адвентиция. Видимо не зря ультразвуковая диагностика атероматоза артерий эластического типа объединяет интиму и медию в функционально один слой [28].

### **Функциональное различие филогенетически ранних оседлых макрофагов интимы и поздних в филогенезе моноцитов → макрофагов (4)**

В связи с малой физиологичной потребностью на ступенях филогенеза, в интиме артерий эластического типа оседлых макрофагов тоже немного. Располагаются они в интиме артерий немногочисленными кластерами, поглощают и утилизируют все эндогенные флогогены путем скевенджер-эндоцитоза через «рецепторы-мусорщики». Рядом с ними, в

гидрофобных рафтах (плотах) плазматической мембраны функционируют и CD36 транслоказы, которые поглощают разные липиды, начиная от полярных НЭЖК и заканчивая самыми гидрофобными – поли-ЭХС, точнее ПНЖК которые этерифицированы спиртом ХС. Локализованы и интима артерий и одиночные перициты; функционально, мы полагаем, они в филогенезе являются предшественниками гладкомышечных клеток и их число больше в обменных капиллярах.

Функциональными особенностями филогенетически ранних оседлых макрофагов является: а) возможность утилизировать все эндогенные флогогены, включая гидролиз наиболее гидрофобных поли-ЭХС и б) реализация филогенетически ранней биологической реакции внеклеточного пищеварения, секреция протеолитических ферментов, комплекса металлопротеиназ в матрикс интимы артерий. Когда количество субстратов, которые призваны утилизировать немногочисленные оседлые макрофаги, превышает их возможности, они начинают секретировать гуморальные медиаторы – моноцитарные хемиаттрактанты. Этим филогенетически ранним, субстратзависимым, гуморальным путем оседлые макрофаги «зывают» в очаг активации реакции воспаления, утилизации безлигандных, модифицированных ЛПНП – эндогенных флогогенов, «рекрутов» - филогенетически поздние моноциты гематогенного происхождения [15].

Моноциты выходят из костного мозга как производные мегакариоцитов и в течение нескольких дней циркулируют в кровотоке. Время жизни моноцитов *in vivo* – около 100 дней. Далее они при активном гуморальном взаимодействии с клетками монослоя эндотелия, *per diapedesis*, входят в интиму артерий. Поскольку *in vivo* функционируют разные пулы моноцитов (перитональные, легочные, интимальные) они в течение нескольких дней проходят, можно полагать, специализацию *in situ, ex tempore*, после чего становятся функционально похожими на оседлые макрофаги, становясь моноцитами → макрофагами. Они приобретают основные функциональные свойства макрофагов. Вероятно, они экспрессируют и синтез кислых гидролаз и способны, пусть ограниченно, но гидролизовать поли-ЭХС.

Однако, вероятно, моноциты → макрофаги не в состоянии должным, филогенетически ранним образом, реализовать биологическую реакцию внеклеточного пищеварения. И если моноциты → макрофаги и способны поглощать модифицированные ЛПНП, то только частично. Основная масса ЛПНП остается, более вероятно, связанной с протеогликаном матрикса; при этом биологические, афизиологичные реакции гидролиза, липолиза, протеолиза, можно полагать, только частично проходят в лизосомах моноцитов → макрофагов. Афизиологичная биологическая реакция утилизации избыточного количества пальмитиновых ЛПНП проходит, главным образом, можно полагать, вне клеток. При этом образуется деструктивно-воспалительный детрит из протеинов (апоВ-100, аутоантитела к ЛПНП) [2], белки плазмы крови, которые перенесены активированной биологической реакцией трансцитоза, жидкостного пиноцитоза [18].

Желательно более четко установить функциональное различие между филогенетически ранними оседлыми макрофагами интимы артерий эластического типа и поздними в филогенезе моноцитами → макрофагами. Касается ли оно функциональных особенностей скевенджер-рецепторов, активности CD36 транслоказ, экспрессии синтеза кислых ги-

дролаз для поли-ЭХС или способности реализовывать биологическую реакцию внеклеточного пищеварения. Надо принять во внимание и то, что *per diapedesis* в интиму одновременно с моноцитами входят также нейтрофилы и лимфоциты; регуляторное действие их гуморальных медиаторов тоже имеет функциональное значение.

**Предшественник, из которых формируется масса атероматозных липидов и кристаллы холестерина моногидрата (5)**

В составе пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в интиму поступают почти все ПНЖК пищи в форме поли-ЭХС, масса медленно гидролизующихся пальмитиновых ТГ, неэтерифицированный спирт ХС и ФХ из поверхностного монослоя липидов в ЛПОНП. Более 50 годами ранее установлено, что основная масса липидов при формировании в интиме артерий атероматоза, особенно при ГЛП фенотипа II а, при семейной гиперхолестеринемии составляют С18 ННЖК с двумя, тремя двойными связями (ДС). Рассмотрение положения ДС по длине цепи атомов углерода, свидетельствует, что это частично подверженные катаболизму  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 ПНЖК [31].

Это те ПНЖК пищи, которые при избытке в пище пальмитиновой НЖК не смогли поглотить все клетки в форме поли-ЭХС, в составе лигандных ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. Среди массы атероматозных липидов преобладают холестеринные эфиры катаболизированные ПНЖК, линолевая и линоленовая ННЖК в форме ТГ. При окраске не суданом, как это принято в отделениях патоморфологии, а по Нильсону – красителем нильский голубой, в атероматозных массах интимы артерий эластического типа можно видеть преобладание эфиров ХС, ТГ и немного ФХ. Неэтерифицированный ХС из пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в клетках (вне клеток) формирует кристаллы холестерина моногидрата; от них клетки избавляются путем шеддинга – «отторжения» кристаллов ХС в межклеточную среду. В центре некротизированных атероматозных бляшек то же, но вероятно вне клеток, формируются мелкие кристаллы ХС моногидрата.

Если в пище много пальмитиновой НЖК и пальмитиновых ТГ, по сравнению с олеиновыми ЛПОНП и в ЛПОНП→ЛПНП доминируют ТГ, то в интиме артерий формируются мягкие бляшки из ТГ, которые физико-химически склонны к разрыву. Разрыв бляшки из ТГ, как показывают клинические наблюдения у пациентов с острым инфарктом миокарда, происходит в условиях острой активации биологической функции адаптации, биологической реакции стресса.

При биологической реакции стресса, выброс адреналина приводит к выраженной активации гидролиза запасенных ТГ (афизиологичный липоидоз) в клетках монослоя эндотелия и РСТ в покрывке мягкой атеромы. В отличие от панкреатической липазы и постгепариновой ЛПЛ, которые гидролизуют в ТГ одну эфирную связь (sn-1), адреналин активирует иную - гормонзависимую липазу. Она одновременно гидролизует три эфирные связи в молекуле ТГ. Происходит так, что в цитоплазме клетки эндотелия при липоидозе вместо одной неполярной молекулы ТГ разом образуется четыре полярные молекулы – три свободные С16-С18 ЖК и спирт глицерин. Объем, которые занимают четыре полярные, одноименно отрицательно заряженные молекулы становится больше и они физически повреждают клетки эндотелия. При этом происходит протрузия – выход содержимого мягкой бляшки с выражено тромбогенной, воспаленной поверхностью в просвет артерии. Далее быстро следует формирование тромба, ишемия ткани и развитие инфаркта [23].

**Биологическая роль ХС; различие атероматоза у кроликов и крыс при экзогенной гиперхолестеринемии (6)**

Скармливание кроликам ХС в течение нескольких недель проводит к атероматозу интимы аорты. С пищей кролики не потребляют ХС, однако действие ХС на ступенях филогенеза является биологически единым. ХС не липид; это одноатомный, вторичный циклический спирт. Липиды – это ЖК и все производные от ЖК. Когда спирт ХС этерифицирует ПНЖК, образованные поли-ЭХС являются липидами. Согласно положениям физической химии, все эфиры называют по имени спирта: этерифицированные холестерином ПНЖК - это поли-ЭХС.

ХС синтезирует каждая из животных клеток; предшественник синтеза ХС – ацетат, ацетил-КоА; поэтому только ЛПВП доставляют ХС в форме моно-ЭХС только к гепатоцитам, только для синтеза из него желчных кислот. Синтез ХС регулирован на клеточном уровне; в филогенезе ХС реализует биологическую реакцию краткосрочной адаптации. Если внешняя среда становится неблагоприятной, каждая клетка запускает синтез ХС, конденсируя его в клеточной мембране между молекулами ФХ, делает мембрану менее проницаемой и отгораживается от внешней среды. Когда среда нормализуется, клетки избавляются от ХС, выводя его во внешнюю среду.

Вторая биологическая функция спирта ХС превращение полярных ПНЖК в неполярную форму поли-ЭХС с целью рецепторного поглощения их клетками. *In vivo* формируется и неполярная форма спирта ХС – холестерололеат, моно-ЭХС. НЖК, МЖК и ННЖК образуют неполярную форму с глицерином – ТГ. Функция ХС *in vivo* опосредована физико-химическим действием его в клеточной мембране. Во внутреннем монослое бислоевой мембраны и в органеллах клеток ХС нет. *In vivo* эфиров ХС на порядки меньше, чем эфиров глицерина, однако весь ХС расположен вне клеток, а почти все ТГ – в клетках. В силу этого в плазме крови содержание ХС почти в 3 раза выше, чем глицерина – ТГ.

Скармливание кроликам ХС становится причиной того, что в монослое полярных липидов на поверхности массы ТГ в ЛПОНП, отношение ФХ:ХС становится столь малым (1:1), что низкая проницаемость монослоя практически изолирует гидрофобную постгепариновую ЛПЛ в плазме крови от гидрофобных ТГ в ЛПОНП; ХС разобщает фермент и субстрат. Гидролиз ТГ в ЛПОНП блокирован, формирование лигандных ЛПОНП не происходит, клетки зависимые от инсулина не поглощают олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. В крови формируется ГЛП и монослой эндотелия, реализуя биологическую реакцию трансцитоза, выводит безлигандные, модифицированные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП в интиму артерий эластического типа. По сути, высокое содержание в пище ХС и избыток пальмитиновой НЖК проявляют сходное афизиологичное действие; они по-разному блокируют гидролиз ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, нарушая и апоЕ/В-100 эндоцитоз. Избыток в пище ХС и пальмитиновой НЖК формирует одновременно атеросклероз и атероматоз.

На ступенях филогенеза, мутация БППЭХ – нуль привела к тому, что крысы, мыши и собаки сформировали второй вариант активного поглощения клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС. Кролики, морские свинки, *Ното sapiens* реализуют «последовательный» перенос ПНЖК в составе ЛП и поглощение клетками ПНЖК по пути: энтероциты→ апоА-1 ЛПВП→ БППЭХ→

линолевые+линоленовые апоВ-100 ЛПНП→ апоВ-100 эндоцитоз→ клетка. Вначале перенос ПНЖК происходит в ЛПВП в составе фосфолипидов, а далее при действии БППЭХ в ЛПНП, т.е. последовательно.

При отсутствии БППЭХ, крысы сформировали иной вариант переноса ПНЖК в составе ЛП и поглощения их клетками. Происходит это по пути: энтероциты→ апоА-I ЛПВП→ апоЕ/А-I эндоцитоз→ клетка. Мы называем это – «параллельный» вариант переноса и поглощения клетками ЖК: а) НЖК+МЖК+ННЖК переносят апоВ-100 ЛПОНП и ЛПНП, а ПНЖК только апоА-I ЛПВП. При этом, сколько бы мы ни кормили крыс ХС, нарушить поглощение клетками ПНЖК и сформировать атеросклероз не получится, но не выраженный атероматоз аорты формируется и у крыс при избытке в пище ХС и пальмитиновой НЖК.

Подобную мутацию БППЭХ-нуль имеют ≈ 8% жителей Японии; это физиологичная гиперальфалиппротеинемия, при которой в плазме крови преобладают не, как обычно апоВ-100 ЛП, а апоА-I ЛПВП. При этом в ЛПВП высоко содержание поли-ЭХС – ПНЖК этерифицированных ХС, а не моно-ЭХС, не холестеролеата, ни неполярной формы ХС. Это обеспечивает популяции Японии низкий уровень атеросклероза и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний. Чтобы у крыс сформировать атеросклероз, как дефицит в клетках ПНЖК, приходится выбивать ген апоЕ и блокировать апоЕ/А-I эндоцитоз ЛПВП и ПНЖК. В популяции же г. Москвы, по сравнению с жителями Вашингтона, ХС-ЛПВП тоже выше, но за счет более высокого содержания моно-ЭХС. Это – следствие потребления алкоголя и нарушения синтеза гепатоцитами секреторного белка лецитинхолестерин ацилтрансферазы.

#### **Единение патогенеза и функциональное различие атеросклероза и атероматоза (7)**

Атеросклероз – синдром внутриклеточного дефицита  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 ПНЖК, выраженный недостаток синтеза аминоксфолипидов и афизиологичный, компенсаторный синтез филогенетически ранних гуморальных медиаторов – эйкозаноидов как регуляторов метаболизма.

А. Отсутствие синтеза клетками аминоксФЛ – фосфатидилэтанолamina и фосфатидилсерина из ПНЖК вокруг каждого интегрального белка клеточной мембраны аминоксФЛ формируют менее гидрофобное окружение в более гидрофобной массе ФХ. Это позволяет белкам свободно изменять конформацию (форму) молекулы при реализации функции рецепторов, клеточных помп, транслоказ и глюкозных транспортеров – ГЛЮТ. Отсутствие аминоксФЛ во внутреннем монослое плазматической мембраны делает функцию всех интегральных белков менее эффективной [24].

Б. Филогенетически более ранними и самыми эффективными являются эйкозаноиды синтезированные из  $\omega$ -3 С20:5 эйкозапентаеновой ПНЖК: в молекуле они имеют 3 ДС, формируя группу эйкозаноидов3. Простаглицлины3 активно регулируют биологическую реакцию эндотелийзависимой вазодилатации и биологическую реакцию «метаболизм→микроциркуляция». Тромбоксаны3 активно регулируют функциональные контакты между клетками, понижая агрегацию тромбоцитов. Среди многих форм гуморальных медиаторов, лейкотенины3 выражено снижают активность синдрома системного воспалительного ответа и активируют синдром компенсаторной противовоспалительной защиты.

В. Из поздней в филогенезе  $\omega$ -6 С20:4 арахидоновой ПНЖК

клетки синтезируют эйкозаноиды2; в молекуле их две ДС; активность их одина с эйкозаноидами3, но менее выражена. Если клетки активно поглощают  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК, синтез эйкозаноидов3 происходит из  $\omega$ -3 ПНЖК; при отсутствии в пище рыбы и морепродуктов – клетки синтезируют эйкозаноиды2 из  $\omega$ -6 ПНЖК. Небольшие количества  $\omega$ -6 арахидоновой ПНЖК содержат только яйца птиц и свиное подкожное сало. В растительных маслах арахидоновой ПНЖК нет, есть только С20:0 арахидоновая НЖК.

Г. Если клетки не имеют возможности поглощать ни  $\omega$ -3, ни  $\omega$ -6 экзогенные, эссенциальные ПНЖК, синтез эйкозаноидов1 (одна ДС в молекуле) происходит из эндогенно синтезированной  $\omega$ -9 С20:3 дигомо- $\gamma$ -линоленовой ННЖК. Все эйкозаноиды1 с одной ДС являются афизиологичными и действие их, по сути, противоположно эйкозаноидам3. По сути, в условиях блокады поглощения клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе линолевых и линоленовых ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза, формируется синдром патологической компенсации. И выраженное нарушение многих сторон метаболизма продолжается годами. Ни одна животная клетка не может ввести в молекулу С18:1 олеиновой МЖК вторую ДС и синтезировать  $\omega$ -6 С18:2 линолевую ННЖК; синтез этот реализуют только клетки растений. Крысы, поедая с пищей линолевую ННЖК, синтезируют из нее арахидоновую ПНЖК; человек же может синтезировать только дигомо- $\gamma$ -линоленовую ННЖК [17].

Атероматоз – процесс утилизации в интима артерий эластического типа всех пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, линолевых и линоленовых ЛПНП, которые не смогли, при отсутствии лиганда, поглотить филогенетически поздние инсулинозависимые клетки путем апоЕ/В-100 эндоцитоза и все ранние в филогенезе клетки через апоВ-100 рецепторы. Когда мы обсуждаем патогенез ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, мы всегда суммируем афизиологичную роль атероматоза, толщина интимы+медия, формирование атероматозных бляшек, стенозирование просвета артерий, разрыв мягкой атероматозной бляшки [19]. В равной мере мы учитываем и проявления атеросклероза в форме нарушения биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации, реакции «метаболизм→микроциркуляция», биологической реакции воспаления, компенсаторной реакцией неоангиогенеза и биологической реакции стресса [30].

#### **Афизиологичное действие избытка экзогенной, эндогенной пальмитиновой НЖК и инсулин (8)**

С позиций филогенетической теории общей патологии, основу патогенеза атеросклероза и атероматоза составляет нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания). На ступенях филогенеза, при становлении функции вначале ЛПВП, далее ЛПНП, и позже инсулинозависимых ЛПОНП, содержание пальмитиновой НЖК не превышало 15% всего количества ЖК. Так продолжалось миллионы лет; обобщенная система ЛП (ЛПВП+ЛПНП+ЛПОНП) не «научилась», физико-химически, возможно, не может переносить больше пальмитиновой НЖК.

Когда же на поздних ступенях филогенеза, при реализации биологической функции локомоции гепатоциты стали из экзогенной глюкозы синтезировать много пальмитиновой НЖК (иную ЖК все клетки синтезировать не могут),  $\beta$ -клетки островков Лангерганса начали синтез гуморального медиатора инсулина. Биологическое предназначение инсулина – обе-

спечение субстратами для выработки энергии клеток, которые реализуют биологическую функцию локомоции. Основное действие инсулина – гормон призван всю синтезированную гепатоцитами из глюкозы С16:0 пальмитиновую НЖК превратить в специфичную для животных ω-9 С18:1 олеиновую МЖК. Это определено не тем, что переносить в форме ТГ в составе ЛП олеиновую МЖК существенно легче, чем пальмитиновую НЖК, а, главным образом тем, что константа окисления митохондриями эндогенной ω-9 олеиновой МЖК выше, чем экзогенной ω-6 олеиновой МЖК.

Филогенетически поздний гуморальный медиатор инсулин экспрессирует синтез пальмитоилэлонгазы; фермент удлиняет С16:0 пальмитиновую НЖК на 2 атома углерода (+ ацетил-КоА) превращая ее в С18:0 стеариновую НЖК. Далее второй экспрессируемый инсулином фермент – стеарил-КоА-десатураза превращает стеариновую НЖК в ω-9 С18:1 олеиновую МЖК. Гепатоциты этерифицируют олеиновую эндогенную МЖК в одноименные ТГ и включают в олеиновые ЛПОНП, которые быстро при действии постгепариновой ЛПЛ формируют апоЕ/В-100 лиганд и их поглощают все инсулинозависимые клетки. Одновременно филогенетически поздний инсулин не может превращать в олеиновую МЖК экзогенную пальмитиновую НЖК пищи. Из этого следует, что афизиологичное действие резистентности к инсулину и избыток в пище пальмитиновой НЖК в равной мере, нарушают метаболизм *in vivo* [10].

При синдроме ИР, блокаде превращения синтезированной из глюкозы эндогенной пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК, как и при высоком поступлении с пищей экзогенной пальмитиновой НЖК, *in vivo* реализован пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. При: а) низкой скорости гидролиза пальмитиновых ТГ в ЛПОНП; б) при физико-химических трудностях преодоления пальмитиновой НЖК внутренней мембраной митохондрий, пальмитиновый вариант метаболизма ЖК всегда сопровождает хронический дефицит *in vivo* энергии, низкая эффективность выработки митохондриями АТФ. На поздних ступенях филогенеза, реализации биологической функции локомоции инсулин призван заменить пальмитиновый вариант метаболизма ЖК на более эффективный – олеиновый. При олеиновом варианте метаболизма ЖК эффективность образования митохондриями АТФ является максимальной.

#### **Биологические функции *in vivo* и формирование атеросклероза и атероматоза (9)**

Основой формирования атеросклероза и атероматоза является нарушение биологической функции трофологии, питания, биологической реакции экзотрофии, внешнего питания. Формирование большого количества безлигандных, модифицированных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, которые не могут активно поглотить клетки, «замусоривает» внутрисосудистый пул среды (плазма крови) и единый пул межклеточной среды *in vivo*. Это, естественно, активирует биологическую функцию эндозекологии и биологическую реакцию воспаления. Все это происходит физиологично.

Физиологично эндогенные флогены (безлигандные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП) в интиме призваны осуществлять полифункциональные, филогенетические ранние оседлые макрофаги, а патофизиологично - филогенетически поздние моноциты→макрофаги. Эндогенная активация биологической реакции воспаления – процесс физиологичный;

деструктивен он только по причине избыточного количества субстрата, который приходится утилизировать. И в полной мере функция моноцитов→макрофагов идентична функции филогенетически ранних оседлых макрофагов предостит еще выяснить.

Превращения в интиме моноциты→макрофаги происходит в результате активации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Сколь много и какие факторы роста экспрессируют приобретение моноцитами новых функциональных возможностей и в полной мере они могут быть функционально реализованы, предостит еще выяснить. Однако складывается впечатление, что утилизация безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП происходит не только в лизосомах моноцитов→макрофагов, но и в матриксе интиме, вне клеток. Определенные нарушения происходят и в биологической функции гомеостаза, включая и биологическую роль активации синтеза одного из основным протеинов острой фазы биологической реакции воспаления [25].

#### **Функция гомеостаза, С-реактивный белок, пенистые клетки и липидные «пятна» в интиме артерий (10)**

Реализация биологической функции эндозекологии, биологической реакции воспаления, в которой задействованы многие, функционально разные клетки, сопряжена с большими затратами энергии, АТФ. Порой, при действии экзогенных патогенов *in vivo* они столь велики, что приходится ограничивать в снабжении субстратами те клетки, функция которых при реализации биологической реакции воспаления временно может быть снижена. Биологическая роль С-реактивного белка (СРБ), мы полагаем, состоит в том, что он избирательно обеспечивает субстратами для синтеза АТФ только те клетки, которые реализуют *in vivo* биологическую реакцию воспаления. Происходит это следующим образом.

Физико-химически СРБ проявляет в 100 раз большую аффинность при связывании с лизофосфатидилхолином, по сравнению с иными ФЛ, полярными и неполярными липидами. В реализации биологической реакции воспаления, когда всем задействованным в ней клеткам необходимо много АТФ, активированная гуморальными медиаторами фосфолипаза В связывается с полярным моносом ФХ:ХС в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, гидролизует ННЖК из sn-2 ФХ и формирует лизофосфатидилхолин. С ним активно связывается циркулирующий в крови СРБ-пентамер; он не дает возможности ЛПОНП сформировать (перекрывает) апоЕ/В-100 лиганд и сам становится СРБ-лигандом. При этом все инсулинозависимые клетки, главным образом, скелетные миоциты остаются на «голодном пайке» [7].

Одновременно все клетки, которые *in vivo* реализуют биологическую реакцию воспаления, выставляют на плазматическую мембрану специфичные рецепторы для лигандов СРБ+ЛПОНП. СРБ активно обеспечивает НЖК+МЖК+ ННЖК все клетки для синтеза АТФ, вплоть до функционального липоидоза – накопление в цитоплазме ТГ. Проявлением функционального липоидоза клеток интимы и является формирование в интиме липидных «пятен»; отношения к атероматозу они не имеют. Образование «пенистых» клеток является результатом тоже липоидоза, но в цитоплазме накапливаются липидные капли из поли-ЭХС после поглощения моноцитами→макрофагами пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, линолевых и линоленовых ЛПНП. И если функциональный липоидоз обратим, то избавиться от поли-ЭХС можно только

при гибели клеток по типу некроза. При этом к биологической реакции воспаления добавляется биологическая реакция и некроза [11].

Заметим, что биологическая роль СРБ-мономера и СРБ-пентамера является разной; мономер с мол массой 25 кД является иммуномодулятором и концентрация его в плазме крови возрастает в несколько раз. В то время как СРБ-пентамер с мол. массой 125 кД - это белок-вектор направленного переноса НЖК+МЖК+ННЖК к тем клеткам, которые реализуют биологическую реакцию воспаления. При биологической реакции воспаления, инициированной действием экзогенных, инфекционных патогенов, содержание СРБ-пентамера в плазме крови может возрасти в десятки раз.

Лишенные возможности активно поглощать ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза, инсулинозависимые скелетные миоциты формируют симптомы миопатии, гуморально активируют биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию компенсации. Секретированный адреналин активирует в филогенетически ранних висцеральных жировых клетках сальника гормонзависимую липазу, усиливает гидролиз ТГ и освобождение ЖК в форме НЭЖК, которые в плазме крови и межклеточной среде связывают альбумин. Пока в крови будет повышено содержание НЭЖК, инсулинозависимые клетки поглощать глюкозы не будут. Исходя из этого, высокий уровень СРБ даже мономера, в плазме крови всегда сопровождаются симптомами синдрома резистентности к инсулину.

#### **Последовательность формирования и биологическая роль «модифицированных» пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП (11)**

Интерес к модифицированным ЛПНП, обусловлен, мы полагаем, тем, что авторы рассматривают химические реакции (сиалирование, гликирование, взаимодействие с метилглиоксалем, пальмитоилирование) как первопричину блокады поглощения их клетками [8] и далее утилизации пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в интима артерий. На самом деле это не так; модификация ЛП в функциональной последовательности изменения их физико-химических свойств, является не первой [12].

Первопричиной утилизации пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в интима является высокое содержание пальмитиновой НЖК в пальмитиновых ТГ как пальмитоил-пальмитоил-олеат (ППО) и в олеиновых ТГ как пальмитоил-олеил-пальмитат глицерол (ПОП). Низкая константа гидролиза пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП является основной причиной того, что при высоком остаточном количестве ТГ в ассоциации с апоВ-100, последний не принимает активной конформации, не формирует и не выставляет на поверхность апоЕ/В-100 лиганд.

Прежде чем удалить из крови безлигандные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП путем активации биологической реакции транцитоза при действии системы комплемента, ЛП необходимо физиологично денатурировать с образованием в апоВ-100 патологического, антигенного эпитопа. Эту операцию в крови исполняют нейтрофилы; они нарабатывают активные формы кислорода, которые денатурируют апоВ-100 путем перекисного окисления; окисление же ННЖК и ПНЖК является побочной реакцией. При более длительной циркуляции в кровотоке, в условиях, к примеру, гипергликемии, денатурированные, пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП подвергаются гликированию по остаткам аминокислоты лизина.

Определяя афизиологичные эпитопы, Толл-подобные рецепторы-4 на мембране иммунокомпетентных клеток, определяют безлигандные ЛПНП как «не свои». Далее после оп-

сонизации компонентами комплемента, монослой эндотелия путем клатринового эндо-экзоцитоза (биологической реакции транцитоза) выводит безлигандные ЛП в интиму артерий эластического типа. Если эффективность транцитоза недостаточна, усиление филогенетически поздней биологической реакции происходит путем повышения артериального давления в проксимальном отделе артериального русла, в артериях эластического типа. Авторы же пишут о пассивной инфильтрации стенки артерий ЛП.

Модификация пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП – химическая реакция далеко не раннего порядка, да и оседлые макрофаги поглощают афизиологичные ЛПОНП→ЛПНП при утилизации через неспецифичные сквенджер-рецепторы, «рецепторы-мусорщики». Можно полагать, что, эти рецепторы филогенетически поздних моноцитов→макрофагов являются более дифференцированными; они адаптировались к особенностям избытка по-разному модифицированных ЛП и это может изменить формирование в интима артерий, как процесса атероматоза, так и атеротромбоза.

#### **Биологические основы формирования зрелых ксантом во всех тканях in vivo (12)**

Развитию тендовагинальных и зрелых ксантом на страницах журналов посвящено почти пять тысяч статей; в основном это описание клинических наблюдений. Ни в одной из работ клиницисты не приблизились к пониманию происходящих нарушений. Является ли формирование ксантом ранним в филогенезе или поздним, какие липиды содержат ксантомы, и каковы механизмы позитивного разрешения афизиологичного процесса. При этом накопления липидов происходит не локально в интима артерий эластического типа, а в пуле РСТ каждого из ПС клеток во всех органах.

Мы полагаем, что на ступенях филогенеза за миллионными лет синтеза животными клетками только пальмитиновой НЖК, последовало становление функции гуморального медиатора инсулина и инсулинозависимые клетки, в итоге, стали синтезировать ω-9 С18:1 олеиновую МЖК. Инсулин экспрессирует синтез клетками (гепатоцитами) двух ферментов, пальмитоил-КоА-элонгазу и стеарил-КоА-десатуразу [26]. Не исключено, что между экспрессией синтеза инсулином стеариновой НЖК и ее превращением в олеиновую тоже «дис-танция огромного размера».

Если in vivo произойдет диссоциация действия филогенетически позднего инсулина, возможно еще более раннего инсулиноподобного фактора роста, клетки могут синтезировать стеариновую НЖК и какое-то время, афизиологично, не превращать ее в олеиновую МЖК [14]. Точка плавления С16:0 пальмитиновой НЖК +63°C; С18:0 стеариновой НЖК +73°C и С18:1 олеиновой МЖК составляет минус15°C. Естественно, что клетки, которые накапливают в цитоплазме ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол (ППП), тем более стеарил-стеарил-стеарат (ССС) медленно погибают по типу апоптоза с активацией биологической реакции воспаления и вероятно реакции неоангиогенеза. Что же является причиной диссоциации, казалось бы, функционально объединенных двух ферментов, предстоит еще выяснить; возможно это токсичное действие афизиологичных метаболитов [3]. В литературе прочесть пока нечего.

#### **Реальная основа профилактики атеросклероза, атероматоза и резистентности к инсулину (12)**

Не отрицая этиологическую роль генетических нарушений,

основу патогенеза атеросклероза и атероматоза интимы артерий составляет афизиологично высокая индукция физиологичным субстратом, переедание животной пищи при за пределами высоким содержание в пище пальмитиновой НЖК. Это, мы полагаем, не стоит рассматривать как афизиологичное влияние факторов внешней среды, хотя к тому есть и достаточно оснований. Афизиологичное влияние избыточной индукции субстратом можно преодолеть, если не полагаться на физиологичное, но малоэффективное гуморальное регуляторное действие лептина и адипонектина *in vivo*, а активно задействовать биологическую функцию интеллекта. Но мало кто это делает; людские слабости пересиливают биологически возможности организма, сформированные на ступенях филогенеза в течение четырех миллиардов лет. Индукция субстратом может спровоцировать молчащие мутации (фенотипы апоЕ), которые при физиологичном питании могли бы оставаться молчашими в течение всей жизни.

И если метаболический синдром это переедание физиологичной по всем параметрам пищи, атеросклероз и атероматоз – результат афизиологичного питания с непомерно высоким содержанием пальмитиновой НЖК. И это не алиментарный дефицит ПНЖК; содержание в пище эссенциальных ПНЖК часто достаточно, однако избыток пальмитиновой НЖК при специфичных ее физико-химических свойствах, выражено понижает «биодоступность» ПНЖК в форме поли-ЭХС для всех клеток [29]. И рекомендации не есть куриные яйца – совет сформировать алиментарный дефицит в клетках ПНЖК. Из видов мяса, высоко содержание пальмитиновой НЖК, одноименных ТГ и афизиологичной С16:1 пальмитолеиновой МЖК только в говядине; в баранине высоко содержание стеариновой НЖК; в конине – высока концентрация ННЖК.

Специфичные ТГ «конечных» липидов молока предназначены для питания ребенка и только в раннем постнатальном периоде. Физико-химически ТГ молока сформированы так, чтобы поглощение энтероцитами пальмитиновой НЖК было как можно более высоким. Биология не давала согласия на превращение вида *Homo sapiens* из млекопитающих в новый вид – млекопитающихся. Питаться постоянно молоком и продуктами из него (сливочное масло и сыры) для всех афизиологично. Перед применением в пищу молоко должно быть обезжирено. И естественно эффективные приемы первичной профилактики атеросклероза и атероматоза интимы не предусматривают фармакологические препараты.

С позиций филогенетической теории общей патологии, при диагностике атеросклероза рационально, в первую очередь, внимание обратить на содержание в плазме крови ТГ. Гипертриглицеридемия всегда повысит содержание ХС в плазме крови; в свою очередь даже высокие концентрации ХС при семейной гиперхолестеринемии не повышают уровень ТГ. Если ТГ в плазме крови превышают 2 ммоль/л, обращать внимание на ХС пока не стоит. Используя профилактические приемы диетотерапии, понизьте содержание ТГ ниже 2 ммоль/л и вот теперь обратите внимание на содержание ХС; часто оно станет физиологичным.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюлл. эксп. биол. и медицины.* 2004; 138(11): 517 – 519. / Lisicyan D.M., Razumovskij S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kineticheskie parametry okislenija ozonom individual'nyh zhirnyh kislot. *Bjull. jeksp. biol. i mediciny.* 2004; 138(11): 517 – 519.
2. Пигаревский П.В., Архипова О.Ю., Денисенко А.Д. Иммуногистохимическое обнаружение модифицированных липопротеинов в атеросклеротических поражениях аорты человека. *Мед. иммунология.* 2006; 8(5-6): 637 – 644. / Pigarevskij P.V., Arhipova O.Ju., Denisenko A.D. Immunogistohimicheskoe obnaruzhenie modifitsirovannyh lipoproteinov v ateroskleroticheskikh porazhenijah aorty cheloveka. *Med. immunologija.* 2006; 8(5-6): 637 – 644.
3. Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А., Зубарева М.Ю., Титов В.Н. Ксантелазмы: холестериновые поражения кожи век при гиперлипидемии у пациентов в клинической амбулаторной практике. *Пластическая хирургия и косметология.* 2015; 1: 1 – 24. / Rozhkova T.A., Ameljushkina V.A., Zubareva M.Ju., Titov V.N. Ksantelazmy: holesterinovye porazhenija kozhi vek pri giperlipidemii u pacientov v klinicheskoy ambulatornoj praktike. *Plasticheskaja hirurgija i kosmetologija.* 2015; 1: 1 – 24.
4. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (экскреция, воспаление, транцитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М.-Тверь: Изд-во «Триада». 2009. 440 с. / Titov V.N. Biologicheskie funkicii (jekzotrofija, gomeostaz, jendojekologija), biologicheskie reakcii (jekskrecija, vospalenie, transcitoz) i patogenez arterial'noj gipertonii. М.-Tver': Izd-vo «Triada». 2009. 440 s.
5. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. ИНФРА-М. М. 2014. 335 с. / Titov V.N. Filogeneticheskaja teorija obshhej patologii. Patogenez boleznej civilizacii. Ateroskleroz. INFRA-M. М. 2014. 335 s.
6. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. ИНФРА-М. М. 2014. 222 с. / Titov V.N. Filogeneticheskaja teorija obshhej patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemij. Saharnyj диабет. INFRA-M. М. 2014. 222 s.
7. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. С-реактивный белок, микроальбуминурия, эндогенное воспаление и артериальная гипертензия. М.: РГГУ. 2009. 376 с. / Titov V.N., Oshchepkova E.V., Dmitriev V.A. S-reaktivnyj belok, mikroal'buminurija, jendogennoe vospalenie i arterial'naja gipertonija. М.: RGGU. 2009. 376 s.
8. Шойбонов Б.Б., Кравченко М.А., Баронец В.Ю и соавт. Определение атерогенности иммунных комплексов, содержащих модифицированные липопротеины, в тесте связывания комплемента. *Патол. физиол. и эксп. терапия.* 2014; 58(4): 133 – 138. / Shojbonov B.B., Kravchenko M.A., Baronec V.Ju., i soavt. Opredelenie aterogennosti immunnyh kompleksov, sodержashhijh modifitsirovannye lipoproteiny, v teste svjazyvanija komplekmenta. *Patol. fiziol. i jeksp. terapija.* 2014; 58(4): 133 – 138.
9. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S. et al. Very low levels

- of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(5): 485 - 494.
10. Botham K.M., Wheeler-Jones C.P. Postprandial lipoproteins and the molecular regulation of vascular homeostasis. *Prog. Lipid. Res.* 2013; 52(4): 446 - 464.
11. Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Changes in transcriptome of macrophages in atherosclerosis. *J.Cell. Mol. Med.* 2015; 19(6): 1163 - 1173.
12. Cui Y., Narasimhulu C.A., Liu L., Li X., Xiao Y., Zhang J. et al. Oxidized low-density lipoprotein alters endothelial progenitor cell populations. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2015; 20: 975 - 988.
13. Custodis F., Laufs U. LDL-Cholesterol - Is there an "LDL hypothesis"? *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2015; 140(10): 761 - 764.
14. Dobrzyn P., Jazurek M., Dobrzyn A. Stearoyl-CoA desaturase and insulin signaling--what is the molecular switch? *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1797: 1189 - 1194.
15. Fenyó I.M., Gafencu F.V. The involvement of the monocytes/macrophages in chronic inflammation associated with atherosclerosis. *Immuobiology.* 2013; 218(11): 1376 - 1384.
16. Gleissner C.A. Macrophage Phenotype Modulation by CXCL4 in Atherosclerosis. *Front Physiol.* 2012; 3: 1 - 7.
17. Gutowska I., Bańkiewicz M., Machaliński B. et al. Blood arachidonic acid and HDL cholesterol influence the phagocytic abilities of human monocytes/macrophages. *Ann. Nutr. Metab.* 2010; 57(2): 143 - 149.
18. Hilgendorf I., Swirski F.K., Robbins C.S. Monocyte fate in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; 35(2): 272 - 279.
19. İlhan F., Kalkanlı S.T. Atherosclerosis and the role of immune cells. *World. J. Clin. Cases.* 2015; 3(4): 345 - 352.
20. Ley K., Miller Y.I., Hedrick C.C. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31(7): 1506-1516.
21. Lopez S., Berm dez B., Pacheco Y.M. et al. Dietary oleic and palmitic acids modulate the ratio of triacylglycerols to cholesterol in postprandial triacylglycerol-rich lipoproteins in men and cell viability and cycling in human monocytes. *J. Nutr.* 2007; 137(9): 1999 - 2005.
22. Maliolino C., Rossitto G., Caielli P. et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators. Inflamm.* 2013; 2013: 714653.
23. Mensink R.P. Effects of products made from a high-palmitic acid, trans-free semiliquid fat or a high-oleic acid, low-trans semiliquid fat on the serum lipoprotein profile and on C-reactive protein concentrations in humans. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008; 62(5): 617 - 624.
24. Mercado A., Melo Z. Pathophysiological aspects of K<sup>+</sup>: Cl<sup>-</sup> cotransporters. *Rev. Invest. Clin.* 2014; 66(2): 173 - 180.
25. Pavlides S., Gutierrez-Pajares J.L., Katiyar S. et al. Caveolin-1 regulates the anti-atherogenic properties of macrophages. *Cell. Tissue. Res.* 2014; 358(3): 821 - 831.
26. Peter A., Cegan A., Wagner S. et al. Hepatic lipid composition and stearoyl-coenzyme A desaturase 1 mRNA expression can be estimated from plasma VLDL fatty acid ratios. *Clin. Chem.* 2009; 55(12): 2113 - 2120.
27. Provost E.B., Madhloum N., Int Panis L. et al. Carotid intima-media thickness, a marker of subclinical atherosclerosis, and particulate air pollution exposure: the meta-analytical evidence. *PLoS. One.* 2015; 10(5): e0127014.
28. Rainwater D.L., Shi Q, Mahaney M.C. et al. Genetic regulation of endothelial inflammatory responses in baboons. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30(8): 1628 - 1633.
29. Sleiman D., Al-Badri M.R., Azar S.T. Effect of mediterranean diet in diabetes control and cardiovascular risk modification: a systematic review. *Front. Public. Health.* 2015; 3: 69 - 76.
30. Tacke F., Zimmermann H.W. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J. Hepatol.* 2014; 60(5): 1090 - 1096.
31. Zhang R., He G.Z., Wang Y.K., Ma E.L. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit the increase in cytokines and chemotactic factors induced in vitro by lymph fluid from an intestinal ischemia-reperfusion injury model. *Nutrition.* 2015; 31(3): 508 - 514.

# К 70-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА РАН Р.С. АКЧУРИНА

## ON THE 70TH ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES R.S. AKCHURIN



Ренат Сулейманович Акчурин – авторитетный ученый и специалист, известный в стране и за рубежом как хирург высокого класса, развивающий новые уникальные направления в кардиохирургии, восстановительной и сосудистой хирургии. Его исследования и научные разработки внесли значительный вклад в развитие медицинской науки и практики, существенно расширили возможности и улучшили результаты хирургических операций при лечении заболеваний сердца и сосудов, спасли жизнь многим тысячам пациентов.

Р.С. Акчурин является соавтором первых в стране операций по реплантации пальцев, пересадке пальцев стопы на кисть, сложносоставных пластических операций по восстановлению беспалой кисти, пересадке кожно-мышечных лоскутов взамен мышечных и кожных дефектов шеи, предплечья, нижних конечностей.

Академиком Акчуриным впервые в СССР и в Европе внедрена микрохирургическая техника и операционный микроскоп для восстановления коронарных артерий. Результаты

превышали ожидания. Существенно сократилось количество осложнений и смертность, а отдаленные результаты показали высокую эффективность микрохирургической техники.

Р.С. Акчурин работает в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ (ранее Кардиологический научный центр АМН СССР, затем РАМН) с 1984 года в должности руководителя отдела сердечно-сосудистой хирургии, а с 2009 года – заместителем генерального директора по хирургии.

Ренат Сулейманович не только высококвалифицированный специалист – кардиохирург, выполняющий все виды операций на сердце и сосудах. Под его руководством разработаны новые актуальные направления в кардиохирургии: пластика и шунтирование магистральных артерий при мультифокальном стенозирующем атеросклерозе, шунтирование коронарных артерий, в том числе с использованием в качестве шунтов внутренних грудных и других артерий, пластические и восстановительные операции на миокарде, клапанах сердца, крупных и мелких сосудах.

Под руководством Акчурина Р.С. внедрены: технология микрохирургии коронарных артерий, разработаны микрохирургические инструменты для выполнения коронарного шунтирования, отработана методика операций прямой реваскуляризации миокарда без искусственного кровообращения, разработан оригинальный стабилизатор миокарда «Космея». В 1985-1986 гг. проф. Р.С. Акчурин совместно с учеными физиками РАН апробировал первые отечественные образцы лазерных установок для удаления стенозирующих бляшек в сосудах. Им впервые в СССР выполнены лазерные ангиопластики периферических, коронарных и почечных артерий. Совместно со специалистами Онкологического научного центра РАМН представлен опыт одновременного радикального лечения больных, страдающих ИБС и онкозаболеванием, разработан алгоритм обследования и лечения таких пациентов, определена хирургическая тактика. Разработана концепция ранней диагностики и лечения медиастинита у больных, перенесших хирургическое вмешательство на открытом сердце, внедрена в клиническую практику операция оментопластики переднего средостения у больных, перенесших медиастинит после операций на «открытом» сердце. Внедрена методика операции эндовентрикулопластики у больных с обширными рубцовыми поражениями миокарда; совместно с КБ «Взлет» разработан первый отечественный аутогемотрансфузер «Агат» для сбора крови из операционной раны, приготовления эритроцитарной массы и возврата ее в ходе операции, внедрена методика сердечной ресинхронизирующей терапии, применяемой у больных с тяжелой сердечной недостаточностью различной этиологии, внедрено новое направление в хирургическом лечении заболеваний аортального клапана – эндоваскулярное протезирование аортального клапана при приобретенном аортальном стенозе, внедрена эндоваскулярная методика в лечении аневризм грудной и брюшной аорты. Под руководством Акчурина Р.С. определена концепция преемственности подходов лечебно-диагностических, хирургических и реабилитационных мероприятий как неотъемлемая составляющая успешного высокотехнологичного лечения тяжелых больных.

Акчурин Р.С. ведет преподавательскую работу. Под его руководством защищены 6 докторских и 35 кандидатских диссертаций, автор более 600 научных работ, имеет 26 авторских свидетельств на изобретения.

Р.С. Акчурин ведёт большую научно-общественную работу, принимает участие во многих отечественных и международных научных конференциях и съездах, является инициатором создания Российской секции ангиологов при кардиологическом научном обществе, которая включена в международное общество ангиологов, избирался в Исполнительный комитет международного общества ангиологов, был членом Президиума Правления Российского научного общества сердечно-сосудистых хирургов, является членом Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. В 2004-2006 гг. академик Акчурин Р.С. был избран Президентом международного общества хирургов им. М.Е. ДеБейки, в настоящее время – член научного совета этого общества.

Его большие заслуги перед отечественным здравоохранением отмечены многими правительственными наградами: лауреат Государственной премии СССР (1982), лауреат Государственной премии РФ (2001), премии Правительства РФ (2004), награжден орденом «Знак Почета» (1996), иностранными орденами (2000, 2001, 2003).

Акчурин Р.С. занимается активной научно-организационной работой, являясь членом редколлегии журналов: «Кардиологический вестник», «Патология кровообращения», «Евразийский кардиологический журнал», «Russian Electronic Journal of Radiology», «Ангиология и сосудистая хирургия», «Вестник хирургии им. И.И. Грекова», «Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия», является членом бюро ОКМ РАН, членом научного совета ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, председателем докторского совета (Д 208.073.03) при ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, членом научного совета института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, членом Общественной палаты Центрального федерального округа, участвует в работе Научно-технического совета секция «Медицинская промышленность» Минпромторга России и является заместителем главного специалиста Медицинского центра Управления делами Президента РФ.

Акчурин Р.С. является инициатором и одним из основных разработчиков Федеральной Программы по медицине высоких технологий. Указанная Программа принята большинством ведущих научных и лечебных учреждений Минздрава России.

Акчурин Р.С. удостоен звания Почетный профессор ГУ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН, почетный профессор Московского Государственного Университета им. М.В. Ломоносова, почетный член АН Республики Башкортостан, почетный член АН Республики Татарстан, почетный член Национальной АН Республики Казахстан.

Глубокоуважаемый Ренат Сулейманович, от всей души сердечно поздравляем Вас с этой знаменательной датой! Желаем Вам доброго здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов в Вашей научной деятельности и новых свершений!

Редколлегия журнала  
«Евразийский кардиологический журнал»,  
Евразийская ассоциация кардиологов

## К 70-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ЧЛЕН-КОРР. РАН М.Ш. ХУБУТИИ

### ON THE 70TH ANNIVERSARY OF CORRESPONDING MEMBER OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES M.SH. KHUBUTIA



Хубутия Могели Шалвович, доктор медицинских наук с 1992 года, профессор по специальности «трансплантология и искусственные органы» с 1997 года, член-корреспондент РАН по специальности "Трансплантология и искусственные органы" с 2011 года. Ученик научной школы академика В.И. Шумакова, проработавший под его началом более 20 лет. С 2006 года по настоящее время является директором НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, а также заведующим кафедрами трансплантологии и искусственных органов МГМСУ им. А. И. Евдокимова и физики живых систем МФТИ.

М.Ш. Хубутия – автор более 500 научных работ, 12 монографий, книг, руководств, 6 учебных пособий, 8 изобретений, 23 патентов.

Научные исследования и вклад профессора М.Ш. Хубутии в медицинскую науку и практическое здравоохранение связаны со становлением и развитием в нашей стране трансплантологии и решением проблемы искусственных органов. Им разрабатываются научные направления по трансплантации сердца, печени, почек, поджелудочной железы, легких, мультиорганной трансплантации, по разработке научных основ трупного донорства, созданию и применению искусственных органов, изучению физиологических и патофизиологических процессов при трансплантации органов, хирургическому лечению острой и хронической сердечной недостаточности, научных и организационных основ скорой и неотложной медицинской помощи.

М.Ш. Хубутия является одним из пионеров по трансплантации сердца в нашей стране, в его работах обобщен первый опыт таких операций, изучены фундаментальные механизмы отторжения аллотрансплантата, описаны особенности физиологии и патофизиологии трансплантированного сердца. Цикл

его работ посвящен изучению проблем ксенотрансплантации и созданию искусственных органов, механических клапанов сердца, новых видов кардиостимуляторов, использованию вспомогательного кровообращения при острой и хронической сердечной недостаточности.

Последние 5 лет исследования Могели Шалвовича посвящены фундаментальным и прикладным направлениям трансплантации органов и тканей. Совместно с МФТИ создан и успешно прошел клинические испытания материал на основе кожи генномодифицированных свиней, применяемый для лечения ожоговых ран. Совместно с МГТУ им. Н.Э. Баумана разработана технология производства гемосорбентов из промышленных активированных углей для селективного извлечения из крови свободного гемоглобина с целью приведения заготавливаемых компонентов крови требованиям регламента. Под руководством М.Ш. Хубутии создан электрохимический метод измерения редокс-потенциала в плазме крови для ранней диагностики осложнений у пациентов с трансплантированными органами.

М.Ш. Хубутией проведены исследования по патогенезу и профилактике послеоперационных осложнений при пересадке печени, почек, поджелудочной железы, мультиорганной трансплантации, разработке принципов кровесберегающих технологий при трансплантации печени, изучению возможностей пересадки печени при злокачественных поражениях и при циррозе печени вирусной этиологии. Им разработаны и внедрены усовершенствованные схемы иммуносупрессивной терапии при пересадке печени, почки и поджелудочной железы. Предложенные им методы иммуносупрессивной монотерапии при трансплантации органов дали хороший медицинский, социальный и экономический эффект от внедрения. М.Ш. Хубутией разработаны современные воззрения на расширение критериев по использованию доноров для трансплантации печени.

Им подготовлены и созданы научно-организационные основы, как кадровые, так и материально-технические, для успешного старта и развития трансплантационных программ на базе НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Являясь высококлассным поливалентным трансплантологом, он первым провел в Институте трансплантации сердца, почек, поджелудочной железы, продолжил пересадки печени. Под его руководством впервые в стране бригадой отечественных хирургов проведены успешные трансплантации легких, в т.ч. у больных с муковисцидозом, начаты также пересадки кишечника. За последние 3 года им лично выполнены около 300 операций по трансплантации различных органов, а также более 100 операций на открытом сердце с хорошими клиническими результатами. Средняя продолжительность жизни этих больных после пересадки органов соответствует мировым показателям в этой области. Достаточно большое количество трансплантаций выполнено больным, находящимся в состояниях, угрожающих жизни.

Под его руководством ведутся научные исследования по хирургической коррекции приобретенных пороков сердца, расслаивающей аневризме аорты, другой сложнейшей экс-

тренной патологии сердечно-сосудистой системы. При его активном участии совместно с сотрудниками кафедры МФТИ проведены научные исследования по созданию отечественного аппарата для временной поддержки кровообращения и длительной постоянной имплантации для лечения тяжелых форм сердечной недостаточности. Данный аппарат с хорошими клиническими результатами апробирован и внедрен как в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (8 конструкций), так и в других городах РФ (18 конструкций). Он является одним из примеров импортозамещения дорогостоящих медицинских приборов на отечественную продукцию.

С 2009 года Институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского осуществляет функцию головного учреждения в стране по проблемам скорой и неотложной медицинской помощи, проводя координацию научных исследований по данному направлению в стране среди профильных НИУ и кафедр Вузов в рамках Научного совета РАМН и 6 проблемных комиссий.

Все годы руководства Институтом М.Ш. Хубутия много времени и сил отдает организации и оказанию скорой высококвалифицированной медицинской помощи наиболее тяжелому контингенту больных при массовых поступлениях пострадавших в результате чрезвычайных ситуаций не только в Москве, но и в стране, с проведением консультативной и лечебной работы на месте катастроф.

За последние 5 лет Могели Шалвовичем проведена оптимизация структуры Института скорой помощи им. Н.В.Склифосовского за счет реорганизации и создания новых структурных подразделений, таких как региональный сосудистый центр, являющийся головным по г. Москве, отдел неотложной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с отделением неотложной кардиохирургии, вспомогательного кровообращения и трансплантации сердца, клеточных и тканевых технологий с 2 лабораториями, отделений неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда, пересадки почки и поджелудочной железы, а также серьезной реорганизации принципов работы приемного отделения.

Значительно расширены научные исследования по всем этим направлениям. В практику Института постоянно внедряются новые высокоэффективные лечебные и диагностические технологии, ряд из которых разработан и создан в стенах НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Это новые технологии по использованию клеточных технологий, в частности в комбустиологии, в неотложной хирургии и трансплантологии, метод экстракорпоральной оксигенации при тяжелых формах легочной патологии. Внедряются новые эндоваскулярные и гибридные технологии в неотложной кардиологии, нейрохирургии и сердечно-сосудистой хирургии. Использование высокотехнологичных методов нейровизуализации, трактографии и нейронавигации позволило проводить радикальные операции по удалению труднодоступных злокачественных опухолей, а также патологически измененных участков головного мозга для устранения приступов тяжелой фармакорезистентной эпилепсии.

М.Ш. Хубутия ведет большую научно-общественную работу, являясь членом профильной комиссии по скорой помощи Минздрава РФ, председателем Ученого и диссертационного советов НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, главным специалистом-трансплантологом Департамента здравоохранения г. Москвы.

Избран президентом 2 научных обществ – «Общества трансплантологов» и «Общества врачей неотложной медицины». За последние 5 лет под эгидой этих 2 научных обществ проведены 2 съезда врачей неотложной медицины, в которых

приняли участие более 2 тысяч специалистов, и 15 крупных научно-практических симпозиумов с международным участием для решения важнейших задач скорой и неотложной медицинской помощи и трансплантологии.

Под его руководством учреждены 2 научно-практических рецензируемых издания, входящих в Перечень ВАК РФ: журнал «Трансплантология» и журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь», главным редактором которых он является; кроме этого он состоит также членом редколлегии пяти других научных журналов.

М.Ш. Хубутия создал свою научную школу учеников и приверженцев, под его руководством и при консультации защищены 2 докторских и 21 кандидатская диссертация. Его лекции как заведующего кафедрами, посвященные использованию высоких медицинских технологий в неотложной медицине и трансплантологии, вызывают большой интерес студентов МГМСУ им. А.И. Евдокимова и Московского физико-технического института.

Заслуги М.Ш. Хубутия как крупного ученого и организатора известны за рубежом. Он является членом международного общества трансплантологов, академиком Европейской академии информатики.

В 1998 г. за внедрение в клиническую практику трансплантации сердца удостоен Премии правительства РФ в области науки и техники, лауреат премии мэрии г. Москвы (2008 г.). Награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» (4 и 3 ст.), «Почета», удостоен почетного звания «Заслуженный врач РФ».

Глубокоуважаемый Могели Шалвович! От всей души позвольте пожелать Вам личного счастья, крепкого здоровья, неиссякаемого оптимизма и сил для дальнейшей работы во благо медицины, успехов во всех начинаниях и осуществления задуманных планов! Пусть мудрость, решительность и удача в реализации поставленных целей и задач будут Вашими верными и надежными спутниками, а усердный и самоотверженный труд приносит все больше значимых и громких побед!

«Евразийский кардиологический журнал» поздравляет Могели Шалвовича Хубутию с 70-летием со дня рождения и желает ему здоровья и успехов в его многогранной деятельности.

Редакция журнала  
«Евразийский кардиологический журнал»

## КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
<b>Май 2016 г.</b>			
Heart Failure 2016	21-24.05.2016	Florence, Italy	<a href="http://www.escardio.org/Congresses-&amp;-Events/Upcoming-congresses/Heart-Failure/Heart-Failure">http://www.escardio.org/Congresses-&amp;-Events/Upcoming-congresses/Heart-Failure/Heart-Failure</a>
Конференция Ассоциации кардиологов Республики Узбекистан с международным участием: «Проблемы кардиологии: от первичной профилактики до высоких технологий»	27-28.05.2016	Ташкент, Узбекистан	<a href="http://cardiocenter.uz">cardiocenter.uz</a>
<b>Июнь 2016 г.</b>			
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (56 ежегодная сессия РКНПК) «Кардиология 2016: итоги и перспективы»	02-03.06.2016	Москва, Россия	<a href="http://cardioweb.ru/conferentions/item/680-vserossijskaya-nauchnoprakticheskaya-konferentsiya-smezhhdunarodnym-uchastiem-56-ezhegodnaya-sessiya-rknpk-dostizheniyasovremennoj-kardiologii">http://cardioweb.ru/conferentions/item/680-vserossijskaya-nauchnoprakticheskaya-konferentsiya-smezhhdunarodnym-uchastiem-56-ezhegodnaya-sessiya-rknpk-dostizheniyasovremennoj-kardiologii</a>
Симпозиум Международного общества по изучению атеросклероза 2016 «Дни Аничкова»	02-04.06.2016	Санкт-Петербург, Россия	<a href="http://ru.ias-petersburg.org/">http://ru.ias-petersburg.org/</a>
World Congress of Cardiology & Cardiovascular Health 2016	04-07.06.2016	Mexico City, Mexico	<a href="http://www.world-heart-federation.org/wcc-2016">http://www.world-heart-federation.org/wcc-2016</a>
Школа «Артериальная гипертензия и метаболический синдром»	06.06.2016	Оренбург, Россия	<a href="http://www.gipertonik.ru/">http://www.gipertonik.ru/</a>
CARDIOSTIM - EHRA EUROPACE 2016	08-11.06.2016	Nice, France	<a href="http://www.cardiostim.com/site/GB,C1280,I1354.htm?KM_Session=3e407ce9408798e14eec63f40b6fb0fb">http://www.cardiostim.com/site/GB,C1280,I1354.htm?KM_Session=3e407ce9408798e14eec63f40b6fb0fb</a>
ETP for European Fellows on Coronary Intervention	09-11.06.2016	Sophia-Antipolis, France	<a href="http://www.escardio.org/Congresses-&amp;-Events/Courses/At-the-Heart-House/European-Fellows-on-Coronary-Intervention">http://www.escardio.org/Congresses-&amp;-Events/Courses/At-the-Heart-House/European-Fellows-on-Coronary-Intervention</a>
ESH 2016	10-13.06.2016	Paris, France	<a href="http://www.esh2016.org/">http://www.esh2016.org/</a>
EuroPREvent Meeting Sophia	14-15.06.2016	Antipolis, France	<a href="http://www.escardio.org/Congresses-&amp;-Events/Upcoming-congresses/EuroPREvent-Meeting/europrevent-meeting">http://www.escardio.org/Congresses-&amp;-Events/Upcoming-congresses/EuroPREvent-Meeting/europrevent-meeting</a>
ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2016	15-16.06.2016	Москва, Россия	<a href="http://www.cardioprevent.ru">www.cardioprevent.ru</a>
Forum of Leadership and management in cardiovascular medicine	16-18.06.2016	Vienna, Austria	<a href="http://www.lmcforum.org/">http://www.lmcforum.org/</a>
Форум «ЗДОРОВЬЕ РОССИИ. СОЧИ-2016»	22-25.06.2016	Сочи, Россия	<a href="http://www.sochi-expo.ru/medicine/2016/">http://www.sochi-expo.ru/medicine/2016/</a>
CSI, Imaging & Innovation 2016	22-25.06.2016	Frankfurt, Germany	<a href="http://www.csi-congress.org/index.php">http://www.csi-congress.org/index.php</a>
1-ый Конгресс по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в зрелом и пожилом возрасте (CPPEI 2016)	30.06-02.07.2016	Bratislava, Slovakia	<a href="http://www.cardioelderly.org/">http://www.cardioelderly.org/</a>
<b>Июль 2016 г.</b>			
Cardio Update Europe 2016	01-02.07.2016	Budapest, Hungary	<a href="http://cardio-update-europe.eu/">http://cardio-update-europe.eu/</a>
Frontiers in CardioVascular Biology	08-10.07.2016	Florence, Italy	<a href="http://www.escardio.org/Congresses-&amp;-Events/Upcoming-congresses/Frontiers-in-Cardiovascular-Biology/Frontiers-in-Cardiovascular-Biology">http://www.escardio.org/Congresses-&amp;-Events/Upcoming-congresses/Frontiers-in-Cardiovascular-Biology/Frontiers-in-Cardiovascular-Biology</a>

**КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ**

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
<b>Август 2016 г.</b>			
Cardiovascular 2016	01-02.08.2016	Manchester, UK	cardiovascular.conferenceseries.com
10-th Australia and New Zealand Endovascular Therapies Meeting 2016 (ANZET16)	02-04.08.2016	Adelaide, Australia	http://www.anzet.com.au/
64rd Annual Scientific Meeting of the Cardiac Society of Australia & New Zealand	03-07.08.2016	Sydney, Australia	www.csanz.edu.au
ESC Congress 2016	27-31.08.2016	Rome, Italy	www.escardio.org
<b>Сентябрь 2016 г.</b>			
Российский национальный конгресс кардиологов 2016	20-23.09.2016	Екатеринбург, Россия	www.cardiocongress.ru
The Pulse of Asia 2016 Seoul	24-26.09.2016	Seoul, Korea	http://www.pulseasia.org/2016
Hypertension Seoul 2016	24-29.09.2016	Seoul, Korea	http://www.ish2016.org/
Euro CTO Club 2016	30.09-01.10.2016	Krakow, Poland	eurocto2016.com
<b>Октябрь 2016 г.</b>			
XV National Bulgarian Congress of Cardiology	06-09.10.2016	Sofia, Bulgaria	http://www.en.15cardiocongress.com
IV Евразийский конгресс кардиологов	10-11.10.2016	Ереван, Армения	http://cardioweb.ru/conferentions/item/683-iv-evrazijskij-kongress-kardiologov
The 9-th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session	12-15.10.2016	Seoul, Korea	http://www.aphrs2016.com/start.asp
Юблaстная научно-практическая конференция «Острый коронарный синдром: вчера, сегодня, завтра»	14.10.2016	Челябинск, Россия	http://scardio.ru/events/oblastnaya_nauchnoprakticheskaya_konferenciya_ostryj_koronarnyy_sindrom_vchera_segodnya_zavtra/
NEUROCARD 2016	14-15.10.2016	Belgrade, Serbia	http://scardio.ru/events/neurocard_2016/
Acute Cardiovascular Care 2016	15-17.10.2016	Lisbon, Portugal	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Upcoming-congresses/Acute-Cardiovascular-Care/Acute-Cardiovascular-Care
III Всемирный Конгресс «Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)» совместно с VIII Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии	20-22.10.2016	Москва, Россия	http://scssh.ru/events/iii_vsemirnyy_kongress_-controversies_in_thrombosis_and_hemostasis_-cith_-sovместno_s_viii_vserossiy/
5-я Всероссийская конференция с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»	21-22.10.2016	Самара, Россия	http://scardio.ru/events/5ya_vserossiyskaya_konferenciya_s_mezhdunarodnym_uchastiem_protivorechiya_sovremennoy_kardiologii_spornye_i_nereshennye_voprosy/
10th World Stroke Congress	26-29.10.2016	Hyderabad, India	http://wsc.kenes.com/
В помощь врачу-терапевту: как снизить риск сердечно-сосудистых осложнений?	28-29.10.2016	Пермь, Россия	http://scardio.ru/events/v_pomosch_vrachuterapevtu_kak_snitit_risk_serdechnososudistyh_oslozhneniy/

# ПРАВИЛА

## направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Евразийский кардиологический журнал»

*(составлены с учётом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)*

«Евразийский кардиологический журнал» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. В издании сделан акцент на новые возможности для современной диагностики и лечения важных аспектов сердечно-сосудистой патологии, необходимой для специализированной врачебной практики.

Редакция журнала «Евразийский Кардиологический Журнал» принимает к рассмотрению передовые и оригинальные статьи и материалы, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, отражающие новые научные взгляды, значимые результаты и достижения фундаментальных и теоретико-прикладных исследований в области кардиологии и смежных специальностей.

### 1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

**1.1.** Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет – чёрный, размер шрифта – 14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210x297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

**1.2.** Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуются использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

**1.3.** К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

**1.4.** Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

**1.5.** Статьи следует присылать по адресу: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская, 15 а, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, и электронной почте: esj@cardioweb.ru

**1.6.** Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

### 2. ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

**2.1.** Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

**2.2.** Целью рецензирования поступающих в редакцию журнала материалов (передовых статей, оригинальных статей, обзоров, лекций, описаний клинических и экспериментальных наблюдений и др.) является объективная оценка их содержания (целей, методов, полученных результатов и обсуждения их в свете современного состояния вопроса).

**2.3.** Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования

рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так и внешние рецензенты – высококвалифицированные ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов, и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. В случае если статья касается широкого спектра вопросов, рецензирование осуществляется большим числом рецензентов, чем один.

**2.4.** Рецензию рецензенты направляют в редакцию журнала, и она рассматривается на очередном заседании редакционной коллегии с принятием решений: а) о целесообразности публикации статьи; б) об отказе в публикации статьи, мотивированном на основе заключения рецензента либо на основе выводов членов редколлегии; в) о необходимости переработки (доработки) статьи в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов) и членов редакционной коллегии.

**2.5.** Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

**2.6.** Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

**2.7.** Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включаются в состав очередного выпуска журнала и направляются в издательство, выпускающее журнал.

### 3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

#### 3.1. Общие правила

**Титульный лист (всё на русском и английском языках) должен содержать:**

1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;

2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);

3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;

4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

**Резюме (на русском и английском языках) должно быть структурированным:**

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объём резюме должен быть не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

**Текст.**

Объём оригинальной статьи не должен превышать 8–10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страниц. Объём лекций и обзоров не должен превышать 12–15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

**3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:**

**Введение.** В нём формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

**Материал и методы.** Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

**Результаты.** Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведённые в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

**Обсуждение.** Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

**Таблицы.** Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию её в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

**Подписи к иллюстрациям.** Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

**Библиография (список литературы).** Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны

предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

**3.3. Порядок составления списка литературы:**

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка даётся на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала через две косые приводятся сокращённое название журнала, через точку – год издания, затем том и номер отечественного журнала (между ними запятая), после точки номер первой и последней (через дефис) страницы.

**3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:**

**Статья в журнале.**

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9:4–23.
2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694–1702.
3. Davis L., Angus R.M., Calverley M.A. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 1999. Vol. 354, N 15. P. 456–460.

**Книги и монографии.**

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998.
2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. 234 с.

**Глава в книге или монографии.**

1. Ноздрачёв А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8–89.
2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465–478.

**Адрес для подачи рукописей:**

121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 А,  
ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Гончаровой Е. А.,  
ecj@cardioweb.ru

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Евразийский кардиологический журнал» допускается только с письменного разрешения издателя ООО «ИнтерМедсервис» и авторов статей.

Подписано в печать 13.05.2016 г.  
Тираж 5000 экз.  
Отпечатано: ООО «Комплект Сервис»