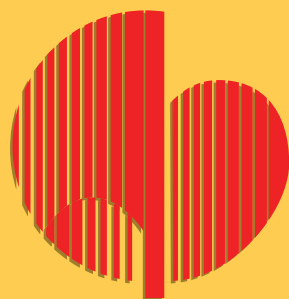


НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ



КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Юбилейный номер,
посвященный 90-летию академика Е. И. Чазова
Том XIV



ISSN 2077-6764





ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России

Издательство «Медиа Сфера»

«Кардиологический вестник» — научно-практический рецензируемый журнал
Выходит 4 раза в год

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

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, «Медиа Сфера»
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки:
Тел.: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

121552, Москва, 3-я Черепковская, 15а
Тел.: +7-495-414-72-77
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik

Адрес для подачи статей
<http://www.cochrane.ru>

Сотрудники редакции:
д.м.н. А.Л. Комаров (научный редактор)
Тел.: +7-495-414-72-77
Л.Б. Круглый

Оригинал-макет изготовлен
Издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, Е.Л. Коган
Корректоры: В.Ю. Глазунова, И.В. Корягина

Полная или частичная публикация материалов, размещенных в журнале или на сайте, допускается только с письменного разрешения редакции.

Индексы по каталогу ООО «Агентство «Книга-Сервис»:
29573 — на год, 38935 — на полугодие,
АО «Агентство «Роспечать»:
80725 — на год, 80793 — на полугодие.

Подписано в печать 20.05.19
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 9
Заказ 4421
Изготовлено ИП Правоторова Е.А..

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 14

№2 · 2019

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.А. Бойцов (Москва, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
И.Е. Чазова (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Р.С. Акчурин (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Е.В. Парфенова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.А. Скворцов (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.С. Галаявич (Казань, Россия), член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.
С.П. Голицын (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.И. Капелько (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.М. Караськов (Новосибирск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Р.С. Карпов (Томск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Ю.А. Карпов (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.В. Кухарчук (Москва, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
И.В. Медведева (Тюмень, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Е.В. Ошепкова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
Л.В. Розенштраух (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.
А.Н. Самко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.Б. Сергиенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.Н. Смирнов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.
С.Н. Терещенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
С.К. Терновой (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
В.Н. Титов (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
В.А. Ткачук (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.
Г.Г. Хубулава (Санкт-Петербург, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
В.П. Ширинский (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения), академик НАН, профессор, д.м.н.
В.А. Азизов (Баку, Азербайджан), профессор, д.м.н.
О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия), профессор, д.м.н.
П.Я. Довгалевский (Саратов, Россия), профессор, д.м.н.
А.Н. Закирова (Уфа, Россия), профессор, д.м.н.
Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан), профессор, д.м.н.
В.З. Ланкин (Москва, Россия), профессор, д.б.н.
В.П. Масенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.Г. Мрочек (Минск, Белоруссия), академик НАН РБ, профессор, д.м.н.
Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия), профессор, д.м.н.
О.Д. Остроумова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.
А.Ю. Постнов (Москва, Россия), д.м.н.
А.Н. Рогоза (Москва, Россия), профессор, д.б.н.
С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия), профессор, д.м.н.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Federal State budget organization National
medical research center of cardiology
of the Ministry of healthcare
of the Russian Federation

Russian Cardiology Bulletin

№2' 2019

Vol. XIV

Journal is indexed in RSCI (Russian
Science Citation Index), Web of Science
(Russian Science Citation Index – RSCI),
Ulrich's Periodicals Directory, Google
Scholar.

MEDIA SPHERA Publishing Group:

Dmitrovskoe sh. 46-2, Moscow,
127238 Russia
Tel. +7 (495) 482 4329
Fax: +7 (495) 482 4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Correspondence address:

Moscow, P.O. Box 54, 127238 Russia
Media Sphera

Advertising department: +7 (495) 482 0604

E-mail: reklama@mediasphera.ru

Subscription department:

+7 (495) 482 5336

E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Address of the editorial office:

121552, Russian Federation, Moscow
3rd Cherepkovskaya, 15a
Phone: +7-495-414-72-77

A.L. Komarov (scientific editor)

L.B. Krougly

e-mail: vestnik@cardioweb.ru

<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

Russian Cardiology Bulletin

Vol. 14

№2·2019

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia)

I.E. Chazova (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

E.V. Parfenova (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Moscow, Russia)

A.A. Skvortsov (Moscow, Russia)

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

G.G. Hubulava (Saint-Petersburg, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

L.V. Rozenshtaukh (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia), V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan),
O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia), P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia),

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan), V.Z. Lankin (Moscow, Russia),

V.P. Masenko (Moscow, Russia), A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus),

Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia), M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia),

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia), A.Yu. Postnov (Moscow, Russia),

A.N. Rogoza (Moscow, Russia), S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia),

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ К ЮБИЛЕЮ

Бойцов С.А., Скворцов А.А.
К 90-летию Евгения Ивановича Чазова

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Лепилин М.Г., Партигулов С.А.,
Имаев Т.Э., Сапельников О.В.

От начала к отдаленным результатам: сердечно-сосудистая хирургия в Кардиологическом центре

Чазова И.Е., Карабашева М.Б., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г.
Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: современный взгляд на проблему

Мартынов А.И.

Е.И. Чазов — реформатор системы правительственной медицины

Капелько В.И., Лаконкин В.Л., Тимошин А.А., Родненков О.В.,
Зорин А.В., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В.,
Грамович В.В., Выборов О.Н., Драгнев А.Г., Арзамасцев Е.В.,
Ванин А.Ф.

Применение природного донора оксида азота в кардиологии

Атьков О.Ю., Горохова С.Г.

Циркадные гены и система кровообращения

Цинамдзгвршвили Б.В., Буркадзе Н.Н., Трапаидзе Д.Д.,
Абесадзе Т.Г.

Традиция изучения артериальной гипертензии в Грузии (1946—2018 гг.)

Мрочек А.Г., Бельская М.И., Пачеев А.В., Мацкевич С.А.

Белорусская кардиология: достижения, потенциал и пути развития

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Рябов В.В., Мочула О.В.,
Усов В.Ю., Марков В.А., Карпов Р.С.

Феномены микрососудистого повреждения миокарда при первичном инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Джумагулова А.С., Полупанов А.Г., Халматов А.Н.,
Алтымшьева А.Т., Маматов А.У., Романова Т.А.

Гендерные и этнические особенности распространенности ожирения среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской Республики (по данным исследования «Интерэпид»)

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ
МЕРОПРИЯТИЙ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

FRONT-PAGE ANNIVERSARY ARTICLE

4 Boytsov S.A., Skvortsov A.A.
On the 90th anniversary of Evgeny Ivanovich Chazov

REVIEW ARTICLES

8 Akchurin R.S., Shiryaev A.A., Lepilin M.G., Partigulov S.A.,
Imaev T.E., Sapelnikov O.V.
From start to long-term results: cardiovascular surgery at the Cardiology center

14 Chazova I.E., Karabasheva M.B., Danilov N.M., Matchin Yu.G.
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: modern view on the problem

24 Martynov A.I.
E.I. Chazov as a reformer of government medicine system

26 Kapelko V.I., Lakonkin V.L., Timoshin A.A., Rodnenkov O.V.,
Zorin A.V., Abramov A.A., Lukoshkova E.V., Ermishkin V.V.,
Gramovich V.V., Vyborov O.N., Dragnev A.G., Arzamastsev E.V.,
Vanin A.F.
Application of native NO-donor in cardiology

36 Atkov O.Yu., Gorokhova S.G.
Circadian genes and circulatory system

43 Tsinamdzgvrshvili B.V., Burkadze N.N., Trapaidze D.D.,
Abesadze T.G.
Tradition of arterial hypertension research in Georgia (1946—2018)

49 Mrochek A.G., Belskaya M.I., Paceev A.V., Matskevich S.A.
Belarusian cardiology: achievements, potential and ways of development

ORIGINAL ARTICLES

54 Alexeeva Ya.V., Vyshlov E.V., Ryabov V.V., Mochula O.V., Usov V.Yu.,
Markov V.A., Karpov R.S.
Phenomenons of microvascular injury in primary myocardial infarction with ST-segment elevation

61 Dzhumagulova A.S., Polupanov A.G., Khalmatov A.N.,
Altymysheva A.T., Mamatov A.U., Romanova T.A.
Gender and ethnic characteristics of the prevalence of obesity among residents of small towns and rural areas of the Kyrgyz Republic (according to the interepid study)

67 INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC
ACTIVITIES

69 INSTRUCTION FOR AUTHORS

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2019140214>

К 90-летию Евгения Ивановича Чазова

С.А. БОЙЦОВ, А.А. СКВОРЦОВ

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Сведения об авторах:

Бойцов Сергей Анатольевич — член-корр. РАН, д.м.н., проф., генеральный директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Скворцов Андрей Александрович — научный секретарь, профессор ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

10 июня 2019 г. исполняется 90 лет со дня рождения всемирно известного кардиолога, ученого, общественного деятеля, основоположника кардиологической службы в СССР и РФ, почетного директора ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, академика РАН Евгения Ивановича Чазова.

Известность и мировое признание Е.И. Чазову принесли его фундаментальные и клинические исследования в области сердечно-сосудистых заболеваний. Движение вперед, познание неизвестного, научные изыскания и постоянный поиск путей совершенствования в лечении и оказании медицинской помощи пациентам — именно эти принципы положены в основу его достижений, открытий, в процесс создания и становления ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, этапы развития которого неразделимо связаны и тесно переплетены с именем и деятельностью Евгения Ивановича (Институт терапии АМН СССР, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР, Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР, Российский кардиологический научно-производственный комплекс).

Становление Е.И. Чазова как ученого и врача-клинициста началось в 1953 г. Путь от институтской скамьи до Института терапии был коротким: после окончания в 1953 г. Киевского медицинского института Е.И. Чазов поступил в ординатуру 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова на кафедру госпитальной терапии, руководимую выдающимся советским кардиологом А.Л. Мясниковым, директором Института терапии АМН СССР. Уже спустя три года без прохождения аспирантуры состоялась защита кандидатской диссертации, после чего был двухлетний период работы врачом-терапевтом в 1-й больнице Четвертого главного управления при Минздраве СССР. Способного, инициативного, быстро прогрессирующего ординатора запомнил и отметил для себя А.Л. Мясников, и с января 1959 г. Е.И. Чазов по его приглашению приступил к работе в Институте терапии в должности старшего научного сотрудника.

А.Л. Мясников, выходец из виднейших терапевтических школ Д.Д. Плетнева и Г.Ф. Ланга, в годы становления Е.И. Чазова стал его учителем и жизненным наставником, во многом определившим дальнейшую судьбу Евгения Ивановича как ученого и врача.

А.Л. Мясников всецело поддержал научные устремления молодого ученого, и Е.И. Чазов приступил к изучению проблемы инфаркта миокарда с первых дней появления в

Институте терапии. Талант и трудолюбие, огромная работоспособность и требовательность к себе способствовали быстрому профессиональному росту, и уже в 1963 г., после защиты докторской диссертации, Евгений Иванович был назначен на должность заместителя директора Института терапии по науке. Спустя два года ему было присвоено звание профессора, а после внезапного и преждевременного ухода из жизни А.Л. Мясникова в 1965 г. Е.И. Чазов был назначен директором Института терапии АМН СССР, преобразованного в феврале 1967 г. в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР.

Быстрый профессиональный рост Е.И. Чазова как врача и ученого, его авторитет в научном мире, несмотря на относительно молодой возраст, во многом предопределили его дальнейшую судьбу. В 1967 г. по решению руководства СССР и совершенно неожиданно для него Евгений Иванович был назначен на должность начальника Четвертого главного управления при Министерстве здравоохранения СССР. Талант, высокая эрудиция, фундаментальные знания в области медицины, блестящие организаторские способности позволили Е.И. Чазову на протяжении более 20 лет успешно сочетать эту работу с руководством Кардиологического центра. В эти годы были сформированы принципы и заложены основы кардиологической службы страны, впоследствии получившей высочайшую оценку во всем мире.

В 70-х годах Евгений Иванович приступает к реализации одного из самых важных проектов своей жизни — созданию не имевшего мировых аналогов единого кардиологического комплекса, состоящего из институтов клинической, экспериментальной и профилактической кардиологии, а также собственного экспериментального производства, позволяющего воплотить самые смелые идеи от фундаментальных и клинических исследований до разработки и внедрения в клиническую практику лекарственных препаратов. По сути Е.И. Чазову уже в те годы удалось опередить время и создать признанный сегодня мировым сообществом инновационный принцип трансляционной медицины.

5 августа 1971 г. является ключевой датой в истории создания Кардиологического центра — Постановлением ЦК КПСС и Совета Министров СССР №548 было принято решение о строительстве на северо-западе Москвы Всесоюзного кардиологического научного центра (ВКНЦ) на средства, полученные от проведения в 1971 г. Всесоюзного коммунистического субботника.

На первом этапе, в декабре 1975 г., НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР был преобразован во Все-

союзный кардиологический научный центр АМН СССР (ВКНЦ АМН СССР), который переехал в новые корпуса в 1982 г. во время проведения в Москве IX Всемирного конгресса кардиологов. Одними из первых посетили построенный Кардиологический центр зарубежные коллеги и друзья Евгения Ивановича, ведущие мировые ученые-кардиологи, участвовавшие в работе IX Всемирного конгресса кардиологов — Б. Лаун, Ю. Браунвальд, Д. Стаммлер и другие, которые отмечали высокий медицинский и научный потенциал Кардиологического центра, отсутствие аналогов ему в мире, о чем впоследствии было подробно написано в журнале «Тайм» в статье «Городок кардиологии под Москвой».

В состав ВКНЦ АМН СССР в то время вошли три института: Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Институт экспериментальной кардиологии и Институт профилактической кардиологии. Окончательно задуманный проект по созданию головного кардиологического учреждения страны был реализован в 1987 г. после открытия собственного экспериментального производства медико-биологических препаратов, разрабатываемых в лабораториях Кардиологического центра. Создание такого мощного научного центра предопределило как дальнейшее успешное проведение и разработку клинических и фундаментальных исследований, так и развитие профилактического направления в советской кардиологии.

Являясь выдающимся организатором, Е.И. Чазов использовал все возможности занимаемых им высоких постов начальника Четвертого главного управления Министерства здравоохранения СССР (1967—1986 гг.) и Министра здравоохранения СССР (1987—1990 гг.) и хорошие деловые отношения с членами Политбюро ЦК КПСС и высшим руководством страны для создания кардиологической службы в СССР. ВКНЦ АМН СССР, являясь головным учреждением, должен был иметь опорные научно-практические центры в Союзных республиках страны, крупных городах, областях и краях СССР. По предложению Евгения Ивановича и благодаря его усилиям была создана сеть научно-исследовательских институтов кардиологии во всех бывших республиках СССР. Были открыты институты кардиологии в Ленинграде, Киеве, Минске, Кишиневе, Бишкеке, Тбилиси, Баку, Ереване, Алма-Ате, Саратове, республиках Прибалтики. Филиалы кардиоцентра появились в Томске и Тюмени, став в дальнейшем крупнейшими кардиологическими центрами Сибири.

В процессе организации кардиологической службы страны, по предложению Е.И. Чазова, параллельно была создана сеть республиканских диагностических центров практического здравоохранения, оснащенных самым передовым уникальным оборудованием (в те годы одновременно было выделено 200 млн долларов на закупку оборудования для этих центров), что позволяло проводить исследования прикладного характера, обследовать и лечить большинство кардиологических пациентов на самом высоком уровне на местах, без обращения в вышестоящие центры. Стройность и законченность системе придавало создание специализированных кардиологических бригад скорой помощи, открытие кардиологических отделений в крупных клиниках, кардиологических кабинетов в поликлиниках, отделений кардиологической реабилитации в санаториях. Создание кардиологической службы в рамках бывшего Советского Союза — это десятки, сотни тысяч больных, которым благодаря верному решению только организационных вопросов была сохранена жизнь.

Важнейшими заслугами Е.И. Чазова являются разработка и создание профилактической службы в СССР, что предусматривало создание научных основ организации работы учреждений и структур профилактики и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний, широкое внедрение этой практики в первичное звено здравоохранения и строительство целой сети новых уникальных клиничко-поликлинических и санаторных комплексов, центров реабилитации. «За разработку научно-организационных основ профилактики и диспансеризации» Е.И. Чазов в 1976 г. была присуждена Государственная премия СССР.

О признании заслуг отечественного здравоохранения в вопросах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и диспансеризации говорит тот факт, что Первая международная конференция по профилактической кардиологии была проведена в Москве в июне 1985 г., организатором и президентом которой являлся Е.И. Чазов. В те годы были подписаны соглашения о сотрудничестве в этой области с зарубежными коллегами, в том числе и с американскими кардиологами в лице ведущего института США — Института сердца, легких и крови.

В 1988 г., по инициативе Е.И. Чазова, на базе входившего в состав ВКНЦ АМН СССР Института профилактической кардиологии был создан Научно-исследовательский центр профилактической медицины Министерства здравоохранения СССР, что явилось признанием приоритета профилактики и ранней диагностики в снижении смертности населения страны от сердечно-сосудистых заболеваний. Именно на этот центр было возложено дальнейшее методическое руководство профилактической работой отечественной системы здравоохранения.

К моменту распада СССР в Советском Союзе функционировало 3000 отделений профилактики поликлиник, 1361 медсанчасть. Профилактическими осмотрами ежегодно были охвачены 130 млн человек, 65 млн взрослых и подростков находились на диспансерном наблюдении, 80% больных, перенесших инфаркт миокарда, возвращались к работе. На такие масштабы профилактики мы можем ориентироваться и в наши дни!

Главные направления научной деятельности и достижения Е.И. Чазова связаны с изучением механизмов тромбообразования и тромболитической терапии, патогенеза и лечения острого инфаркта миокарда. Евгений Иванович как истинный лидер всегда находился на передовом рубеже науки, предвидел будущее развития теоретической и практической кардиологии, проводил самостоятельно и всячески поддерживал фундаментальные исследования, являющиеся определяющей базой для постоянного движения вперед и достижения успехов. Ярким примером являются исследования, посвященные изучению роли коронарного атеросклероза и внутрисосудистого тромбоза в возникновении ишемии и острого инфаркта миокарда, и последующие приоритетные работы по тромболитической терапии инфаркта миокарда, которые признаны мировым сообществом бесценным вкладом Е.И. Чазова в повседневную практику кардиологии.

5 октября 1961 г. является датой фактического рождения нового направления в истории отечественной медицины — тромболитической терапии. Именно в этот день впервые Е.И. Чазов, предварительно испытав безопасность препарата на себе, вместе с коллегами успешно применил созданный в рекордные сроки отечественный препарат фибринолизин (Г.В. Андреев, Б.А. Кудряшов) для лечения артериальной эмболии сосудов правой голени у больного

с инфарктом миокарда недельной давности, осложненном фибрилляцией предсердий. Первоначально об этом событии было сообщено в короткой заметке в газете «Вечерняя Москва», а более подробно первый опыт применения фибринолизина для лечения тромбозов был представлен в 4-м номере журнала «Кардиология» весной 1962 г. Впоследствии, в 1967 г., за монографию «Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней» Е.И. Чазов был удостоен Премии АМН СССР им. С.П. Боткина.

Необходимость введения тромболитика для разрушения тромба больному с инфарктом миокарда максимально в более ранние сроки от его развития для восстановления коронарного кровотока с позиции современных представлений очевидна. Однако в начале 60-х годов для этого необходимо было сломать устоявшуюся систему и инструкции по организации лечения больных с инфарктом миокарда полным покоем, разработать и создать абсолютно новые принципы лечения больных с этой патологией, основанной на как можно более ранней госпитализации больных в специализированное отделение бригадами скорой помощи. А.Л. Мясников без колебаний оценил значимость этого предложения и всецело поддержал инициативу Е.И. Чазова в создании новой системы лечения инфаркта миокарда.

Колоссальным вкладом в развитие кардиологической службы в СССР и в мире явилось создание в 1963 г. при непосредственном участии и руководстве Е.И. Чазова специализированного отделения для лечения больных с острым инфарктом миокарда с палатой интенсивного наблюдения (Е.И. Чазов, А.П. Зыско, М.Я. Руда). В последующем была разработана и внедрена одна из первых в мировой практике система поэтапного лечения больных с острым инфарктом миокарда: специализированная бригада скорой медицинской помощи (догоспитальный этап) — блок интенсивной терапии — кардиологическое отделение — реабилитационные подразделения для больных с инфарктом миокарда в санаториях. В 1969 г. «За разработку и внедрение в практику системы лечения больных инфарктом миокарда» Е.И. Чазову была присуждена государственная премия СССР.

Выполненное впервые в мире 5 июня 1975 г. в отделе неотложной кардиологии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова интракоронарное лечение — успешное введение тромболитика (отечественного фибринолизина) больному с острым инфарктом миокарда (Е.И. Chazov, L.S. Matveeva, A.V. Mazaev, K.E. Sargin, G.V. Sadovskaia, M.I. Ruda *Intracoronary administration of fibrinolytic in acute myocardial infarct. Ter Arkh.* 1976;48:8-19.) включено в первую десятку основных достижений мировой кардиологии XX века («The History of Cardiology», 1994), поскольку таким образом была окончательно доказана тромботическая природа инфаркта миокарда.

Последующие работы в этом направлении, проведенные под руководством Е.И. Чазова в Кардиологическом центре (В.Н. Смирнов, В.П. Торчилин), привели к созданию, производству и внедрению в клиническую практику стрептодеказы (иммобилизованного тромболитического фермента для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, Ленинская премия 1982 г.), а впоследствии, уже с применением генно-инженерной технологии, современного тромболитического препарата нового, 3-го поколения — проурокиназы (Р.Ш. Бибилашвили).

Важнейшими достижениями в области фундаментальных исследований, выполненных в Кардиоцентре под ру-

ководством и с участием Е.И. Чазова, явились изучение функции и метаболизма миокарда и сосудистой стенки на клеточном и молекулярном уровне, определение креатин-фосфатного пути переноса энергии в мышце сердца (зарегистрировано как открытие с приоритетом от 06.11.73, №187 в реестре), создание лекарственных и диагностических препаратов (ниферидил, инграмон, юпикор, монофрам и др.), изучение нарушений функций мозга и роли стресса в генезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Руководить Министерством здравоохранения СССР Е.И. Чазову выпало в очень сложный период — с 1987 по 1990 г. В это непростое время благодаря выдающимся организаторским способностям Евгения Ивановича в СССР было завершено формирование системы кардиологической помощи, создана сеть диагностических центров, сформирована система борьбы с ВИЧ-инфекцией, пересмотрено законодательство по оказанию психиатрической помощи, создана сеть детских учреждений, обеспечивающих снижение смертности детей. На основе опыта ликвидации последствий жестоких событий для народа нашей страны конца 90-х годов — Чернобыльской катастрофы в апреле 1986 г. и декабрьского землетрясения 1988 г. в Армении — была организована специальная служба экстремальной медицины — медицина катастроф.

После ухода в 1990 г. с поста Министра здравоохранения Е.И. Чазов полностью посвящает себя работе на посту директора Кардиологического центра. Спустя год прекратил свое существование СССР, что сопровождалось разрушением созданной системы здравоохранения в условиях отсутствия достаточного финансирования и недостаточного внимания властных структур к проблемам и состоянию здравоохранения в Российской Федерации, обнищанием населения огромной страны и значительным ростом смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно среди мужчин трудоспособного возраста. В те годы кривая смертности от болезней сердца и сосудов от обычного для европейских стран уровня — 599 умерших на 100 000 населения — в 1990 г. достигла за короткий срок к 2002 г. неизвестной до того цифры смертности — 927 случаев на 100 000 населения. В этот крайне сложный для истории нашей страны период Е.И. Чазов вновь оказался на переднем крае борьбы за здоровье простых граждан своей страны. Были выступления и аналитические доклады в Минздраве России, Совете Федерации, Государственной думе, было написано письмо вновь избранному Президенту страны В.В. Путину с анализом сложившейся ситуации и предложениями по ее преодолению. В итоге, по просьбе бывшей в то время министром здравоохранения Т.А. Голиковой, Евгений Иванович занял должность главного внештатного специалиста-кардиолога Минздрава России.

Являясь Генеральным директором головного кардиологического центра страны, членом коллегии Минздрава России и его главным внештатным специалистом-кардиологом во взаимодействии с кардиологами регионов страны, Е.И. Чазов проводил огромную работу по разработке и реализации мер по снижению высокой смертности населения от заболеваний системы кровообращения. По его инициативе и при непосредственном участии, а также организационно-методическом руководстве Кардиоцентра была разработана и реализована Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» (2002—2012 гг.). Были подготовлены методические материалы и совместно с В.И. Скворцовой, в то время занимавшей должность заместителя ми-

нистра здравоохранения страны, с 2008 г. в рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» была начата реализация так называемой сосудистой программы в части совершенствования оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в сосудистых центрах, открытых к настоящему моменту практически во всех регионах страны. Под руководством Е.И. Чазова и сотрудников Кардиоцентра в 2008—2009 гг. были созданы и внедрены в работу лечебных организаций регистры артериальной гипертензии, острого коронарного синдрома, легочной гипертензии, семейной гиперхолестеринемии, сердечной недостаточности, позволившие в итоге выработать меры по пересмотру организации и оказанию медицинской помощи больным с этими видами патологии. Е.И. Чазов непосредственно руководил разработкой стандартов оказания специализированной медицинской помощи и диспансерного наблюдения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также клинических рекомендаций по диагностике и лечению основных видов сердечно-сосудистой патологии.

Все эти мероприятия позволили преодолеть критическую ситуацию, связанную с высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, сложившуюся в 1990-е и 2000-е годы у нас в стране, снизить ее более чем на 20% к 2013 г. с 927 до 729 случаев на 100 000 населения, в том числе на 28,4% у лиц трудоспособного возраста.

Научная и организационная деятельность Е.И. Чазова получила самую высокую оценку у нас в стране и за рубежом. В 1967 г. Евгений Иванович был избран членом корреспондентом, в 1971 г. — действительным членом АМН СССР и в 1979 г. — академиком АН СССР. Е.И. Чазов удостоен звания Героя Социалистического труда, является трижды лауреатом Государственной премии СССР и лауреатом Государственной премии РФ, лауреатом Ленинской премии. За выдающиеся заслуги в развитии здравоохранения и медицинской науки, многолетнюю добросовестную работу он награжден орденом «За заслуги перед отечеством» I, II и III степени, четырьмя орденами Ленина, Большой золотой медалью Российской академии наук им. М.В. Ломоносова, Золотой медалью им. И.П. Павлова, медалями им. С.П. Боткина и А.Л. Мясникова, международной премией Андрея Первозванного с вручением ордена «За Веру и Верность», Золотой медалью имени Альберта Швейцера, орденами и медалями Бельгии, Франции, Сербии и Черногории, Кубы, Монголии, ЧССР, Польши, Южной Кореи, стран СНГ и многими другими.

Евгений Иванович является выдающимся общественным деятелем, «человеком мира». Он удостоен званий почетного профессора, доктора и действительного и почет-

ного члена многочисленных зарубежных академий наук и университетов, различных научных обществ, члена экспертного совета ВОЗ. В 1997 г. Е.И. Чазов был награжден премией Фонда Леона Бернара с вручением медали «За выдающиеся заслуги в области общественной медицины». В непростые 70—80-е годы прошлого столетия Евгений Иванович совместно с Б. Лауном (США) явился инициатором создания и многие годы был сопредседателем международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». В 1985 г. этому движению была присуждена Нобелевская премия мира.

Очередным признанием выдающихся заслуг Евгения Ивановича Чазова в развитии кардиологии стало вручение ему в 2013 г. на Европейском конгрессе кардиологов в Амстердаме Золотой медали Европейского кардиологического общества.

Евгений Иванович — создатель общепризнанной школы кардиологов. Среди его учеников — академики, профессора и доктора наук, которые работают не только в Кардиологическом центре и различных регионах России, но и практически во всех бывших республиках СССР, Европе и США. Под руководством Е.И. Чазова защищено 32 докторских и 60 кандидатских диссертаций. Он является автором более 560 научных трудов, 21 книги и монографии, 6 из которых переведены на иностранные языки и изданы в США, ФРГ, Польше, Югославии.

Е.И. Чазов относится к созвездию отечественных ученых мирового масштаба, его вклад в современную кардиологию, ее поступательное движение по пути научного прогресса является бесценным, его мнение и авторитет как клинициста и ученого имеют колоссальное значение и вес в мировом кардиологическом сообществе.

В настоящее время Е.И. Чазов продолжает свою многолетнюю трудовую деятельность, является почетным директором ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Дорогой Евгений Иванович! От всех сотрудников Вашего Кардиоцентра позвольте пожелать Вам доброго здоровья и благополучия, нескончаемых сил и больших творческих успехов на благо Российской и мировой науки!

При подготовке статьи использованы материалы книги:

1. Чазов Е.И. «Жизнь прожить — не поле перейти» — Подмосковье, 2014 г.

2. Буклет: ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения Российской Федерации — ООО «Комплект Сервис», 2017 г.

Поступила 11.03.2019

Принята в печать 20.03.2019

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2019140218>

От начала к отдаленным результатам: сердечно-сосудистая хирургия в Кардиологическом центре

Р.С. АКЧУРИН, А.А. ШИРЯЕВ, М.Г. ЛЕПИЛИН, С.А. ПАРТИГУЛОВ, Т.Э. ИМАЕВ, О.В. САПЕЛЬНИКОВ

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Представлен обзор основных направлений работы отдела сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ кардиологии. Показаны развитие методов хирургического лечения ишемической болезни сердца, начиная с 80-х годов, приоритетное обоснование преимуществ использования аутоартериального коронарного шунтирования, микрохирургической техники. Становление и совершенствование подразделения анестезиологии и реанимации обеспечили внедрение наиболее обоснованных методик проведения пособий и интенсивного лечения в послеоперационном периоде. Опыт более 12 тыс. успешных операций с искусственным кровообращением свидетельствует о высоком уровне развития службы. Внедрение эндоваскулярной и гибридной хирургии клапанов сердца, аорты и магистральных артерий обозначило передовые тенденции в области реконструктивной хирургии с применением наиболее современных сосудистых и клапанных протезов. Эволюция электрокардиостимуляторов и вмешательств по поводу нарушений сердечного ритма позволяет успешно справляться с большинством жизненно опасных аритмий.

Ключевые слова: *отдел сердечно-сосудистой хирургии, коронарное шунтирование, анестезиология и реанимация, искусственное кровообращение, гибридная хирургия, инвазивное лечение нарушений ритма.*

From start to long-term results: cardiovascular surgery at the Cardiology center

R.S. AKCHURIN, A.A. SHIRYAEV, M.G. LEPILIN, S.A. PARTIGULOV, T.E. IMAEV, O.V. SAPELNIKOV

Institute of cardiology named after A.L. Myasnikov of National medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation

A review of the main scientific fields in the Cardiovascular Surgery Department of the Cardiology NMIC is presented. The development of methods for the surgical treatment of coronary artery disease has been shown since the 80s, the priority substantiation of using autoarterial bypasses and microsurgical techniques in coronary surgery. The formation and improvement of the anesthesiology and intensive care department ensured the introduction of the most reasonable anesthesiology methods and intensive treatment in the postoperative period. The experience of more than 12 thousand successful on-pump operations indicates a high level of artificial circulation laboratory. The introduction of endovascular and hybrid surgery of the valves of the heart, aorta, and main arteries has identified advanced trends in the field of reconstructive surgery using up-to-date vascular and valve prostheses. The evolution of pacemakers and interventions for cardiac rhythm disorders can successfully cope with most life-threatening arrhythmias.

Keywords: *department of cardiovascular surgery, coronary bypass surgery, anesthesiology and resuscitation, cardiopulmonary bypass, hybrid surgery, invasive treatment of rhythm disorders.*

Сведения об авторах:

Акчурин Ренат Сулейманович — акад. РАН, проф., зам. ген. директора по хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>

Ширяев Андрей Андреевич — д.м.н., проф., руководитель лаборатории микрохирургии сердца и сосудов отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-3325-9743>; e-mail: evsey101@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Лепилин Михаил Григорьевич — д.м.н., проф., зав. лаборатории анестезиологии и защиты миокарда отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-8767-730X>

Партигулов Станислав Александрович — д.м.н., руководитель лаборатории искусственного и вспомогательного кровообращения миокарда отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-4654-1702>

Имаев Тимур Эмвярович — д.м.н., руководитель лаборатории гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

Сапельников Олег Валерьевич — д.м.н., научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-5186-2474>

Современная клиническая кардиология в широком понимании включает и проблемы сердечно-сосудистой хирургии, так как эти области медицины неразрывно связаны этиологией, патогенезом заболеваний и преемственностью лечения. Внедрение новых технологий оперативного

лечения больных с патологией сердца и сосудов обусловило качественно новый уровень практически всех направлений кардиологии.

В 2019 г. исполняется 35 лет с тех пор, как в главном кардиологическом учреждении страны СССР — Всесоюзном кардиологическом научном центре — создан отдел

сердечно-сосудистой хирургии. Отдел был предназначен для разработки и внедрения новейших достижений науки и техники в современную кардиологию. Основная направленность практической и исследовательской работы отдела сформулирована директором Центра академиком Евгением Ивановичем Чазовым и обобщала хирургическое лечение ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклеротических поражений магистральных сосудов как основных причин смертности населения. Ведущие сотрудники отдела прошли специализацию в Бэйлорском колледже медицины (Техас, США), где под руководством проф. Дебэйки и его коллег освоили наиболее современные на то время технологии коронарного шунтирования (КШ) и сочетанных вмешательств на сердце, клапанах сердца и магистральных сосудах. Таким образом, было организовано одно из первых в стране отделений, в котором выполнялся весь спектр операций на сердце и сосудах у взрослых пациентов без подразделения на кардиохирургию и сосудистые операции.

Наиболее распространенными операциями этого периода при ИБС были аортокоронарные шунтирования аутовенозными трансплантатами из больших подкожных вен нижних конечностей. Однако, учитывая опыт пионера коронарной хирургии проф. В.И. Колесова, недостаточно оцененный отечественным здравоохранением, в ВКНЦ изначально было принято применение внутренних грудных артерий в качестве коронарных шунтов. В 80-х годах наилучшие отдаленные результаты хирургического лечения ИБС продемонстрировал проф. G. Green из США, выделивший применение микрохирургической техники как независимый фактор успеха операций [1]. В ВКНЦ впервые в России и Европе продемонстрирована высокая эффективность использования операционного микроскопа, микрохирургического инструментария и шовного материала, а также внутренних грудных артерий по сравнению со стандартными методами операций в коронарной хирургии. Выполнено более 7 тыс. операций КШ с микрохирургической техникой, со стабильно низкой летальностью менее 1% и отдаленными результатами — лучшими, чем при операциях без использования микрохирургии [2].

Широкое внедрение в клинику эндоваскулярной ангиопластики и коронарного стентирования привело к увеличению числа хирургических пациентов со множественным распространенным, окклюзирующим атеросклерозом коронарных артерий. В отделе изучены особенности коронарной хирургии у больных после чрескожных реконструкций коронарного русла, выявлено снижение эффективности операций КШ у пациентов с рецидивами стенокардии после множественного стентирования по сравнению с больными без ангиопластики в анамнезе [3].

Совершенствование хирургической техники, методов искусственного (ИК) и вспомогательного кровообращения, защиты миокарда позволило значительно расширить показания к операциям и существенно увеличить число оперируемых больных с обширным постинфарктным кардиосклерозом, сердечной недостаточностью, длительным сахарным диабетом, сочетанными поражениями клапанов сердца и магистральных артерий. Подобные тенденции развития коронарной хирургии определяют необходимость повышения качества реконструкции коронарных артерий, адекватной оценки техники и тактики операций, так как условия функционирования коронарных шунтов у указанных групп больных неблагоприятны.

При развитии недостаточности кровообращения в результате ИБС реконструкции левого желудочка сердца с удалением аневризмы, пластические операции и протезирование клапанов в сочетании с реваскуляризацией миокарда существенно улучшают течение и прогноз болезни. В отделе сердечно-сосудистой хирургии впервые разработаны и внедрены хордосохраняющие операции на митральном клапане при его ишемической дисфункции. Успешно применяются модифицированные аневризмэктомии с реконструкцией межжелудочковой перегородки [4].

Прогресс хирургической техники и создание оборудования для фиксации миокарда в операционном поле возродили интерес к КШ без ИК. В отделе разработана уникальная автономная система локальной стабилизации миокарда вакуумного и компрессионного типа «Космея», что позволило выполнять на работающем сердце шунтирование практически всех доступных ветвей коронарных артерий [5]. Сравнительная оценка КШ на работающем сердце и традиционных операций с использованием ИК в последнее время привлекает основное внимание специалистов.

Во многом благодаря исследованиям отдела в нашей стране доказана лучшая проходимость шунтов из внутренних грудных артерий по сравнению с аутовенами. С использованием фармакологической профилактики спазма реабилитированы лучевые артерии в качестве коронарных шунтов. Изучены особенности применения желудочно-сальниковых артерий в коронарной хирургии [6]. Тем не менее при общей тенденции к широкому внедрению аутоартериального КШ нет единого мнения по тактике и технике операций и множественное артериальное шунтирование все шире используется в наших наблюдениях на доказательной основе.

Остаются открытыми вопросы необходимости полной или неполной реваскуляризации миокарда, расширения показаний к шунтированию тонких (менее 1,5 мм) ветвей коронарных артерий или эндартерэктомии и еще целого ряда принципиальных проблем хирургического лечения ИБС. Микрохирургическая техника позволяет выполнить адекватные дистальные анастомозы шунтов с коронарным диаметром менее 1,5 мм, коронарную эндартерэктомию и пролонгированные коронарные реконструкции при диффузном поражении коронарного бассейна, что расширяет возможности КШ у пациентов, считавшихся неоперабельными. Малый диаметр пораженной коронарной артерии не должен быть абсолютным противопоказанием к КШ, и в случае технической возможности такие сосуды подлежат реваскуляризации в условиях высокого оптического увеличения. Опыт использования «микрохирургического» шовного материала подтвердил его безопасность и эффективность применения микрохирургических методов.

Техника коронарной хирургии совершенствуется, в последние 15—20 лет предпочтение отдается аутоартериальным шунтам, однако по-прежнему количество используемых аутовенозных трансплантатов больше, чем артериальных. В исследованиях было показано, что атеросклеротический процесс в аутовенозных шунтах значительно более агрессивен, чем в нативном артериальном русле, тем не менее изучение аутовенозных шунтов по-прежнему представляется очень важным, так как в последние годы продемонстрированы хорошие отдаленные результаты щадящих методов забора венозных трансплантатов [7].

Из основных достижений отдела в области коронарной хирургии следует особо отметить следующие: разработку специализированных отечественных инструментов

для выполнения операций КШ, доказательство преимуществ аутоартериальной реваскуляризации миокарда, внедрение методов КШ без ИК с оригинальными отечественными ранорасширителями и стабилизатором миокарда, разработку алгоритмов одномоментного радикального лечения больных, страдающих ИБС и онкозаболеваниями, обоснование хирургической тактики лечения рецидивов стенокардии после стентирования и при диффузных поражениях коронарных артерий. Указанные разработки и исследования отмечены рядом международных наград, а также Государственными премиями РФ и Республики Татарстан.

За 35 лет работы отдела сердечно-сосудистой хирургии выполнено около 13 тыс. операций на открытом сердце, более 6 тыс. открытых и эндоваскулярных вмешательств на сердце и сосудах, около 4 тыс. вмешательств при нарушениях ритма сердца.

Многие знакомы с новаторскими традициями отдела хирургии НМИЦ кардиологии, ряд вмешательств выполнен впервые в мире или стране, к ним относятся: микрохирургическое шунтирование коронарных артерий сложносоставными артериальными трансплантатами, лазерная ангиопластика коронарных артерий при ИБС, одномоментная трансплантация сердца и легких, свободная аутомиопластика миокарда, хордосохраняющее протезирование клапанов и др. Разработки гетеротопической пересадки сердца, комплекса сердце—легкие у экспериментальных животных обусловили новый этап фундаментальных исследований в кардиологии [8].

Основной составляющей деятельности любой хирургической клиники всегда была слаженная работа всех подразделений. Служба анестезиологии-реанимации впервые организована в Кардиоцентре (НМИЦ кардиологии МЗ РФ) одновременно с отделом сердечно-сосудистой хирургии в 1985 г. По мере развития хирургической службы Кардиоцентра увеличивался объем помощи пациентам, количество операций на открытом сердце, нарастали их разнообразие и сложность. С началом 2000-х годов к операциям с ИК добавились операции на работающем сердце, эндоваскулярные вмешательства, электрофизиологические вмешательства. Если в начале 80-х годов в Кардиоцентре проводилось около сотни общих анестезий в год, то сейчас их проводится более 1 тыс.

Научная работа в области анестезиологии-реанимации проводится по широкому кругу проблем, включающих патофизиологию коронарного и системного кровообращения, метаболизм миокарда, интраоперационную защиту миокарда от ишемии, терапию послеоперационной острой сердечной недостаточности, фармакологию общих анестетиков, совершенствование новых методов общей и регионарной анестезии у кардиологических больных. Впервые в стране разработаны методы исследования кровотока и метаболизма миокарда с помощью зондирования коронарного синуса, метод ретроградной перфузии миокарда во время операции, метод определения сердечного выброса с помощью внутривенной реографии [9].

В последнее десятилетие бурно развиваются эндоваскулярные методы хирургического лечения клапанов сердца, аорты и ее ветвей. Разработаны алгоритмы анестезиологического обеспечения различных видов транскатетерных операций, изучены различные методики анестезии, в том числе с использованием новых препаратов для седации, проводится исследовательская работа в области изучения внутрисердечной гемодинамики при операциях эн-

доваскулярного протезирования аортального клапана [10]. Совместно с лабораторией метаболизма миокарда Института экспериментальной кардиологии Кардиоцентра разработан и внедрен новый отечественный кардиоплегический раствор «Глутон» [11].

Впервые в стране исследован и верифицирован феномен «гибернации миокарда» у кардиохирургических больных, внедрено использование минералкортикоидов при послеоперационной сердечной недостаточности. За время работы лаборатории анестезиологии на ее базе подготовлены более 25 специалистов, они успешно работают во многих регионах России, а также в США, Испании, Франции, Маврикии, Болгарии и других странах.

Лабораторией искусственного и вспомогательного кровообращения разработаны и оптимизированы методики проведения ИК при различных видах операций на открытом сердце и сосудах: КШ, операциях на митральном и аортальном клапанах сердца, операциях на аорте, сочетанных операциях (КШ + операции на клапанах), легочной эндартерэктомии. Проведено более 12 тыс. операций с ИК. В зависимости от вида операций использовались различные температурные режимы: от глубокой и очень глубокой гипотермии с периодами остановки кровообращения (при легочной эндартерэктомии, операции Борста) до нормотермии, при непродолжительных операциях КШ.

Применялись различные методики защиты миокарда при операциях. Кардиоплегические растворы подавали как антеградно, так и ретроградно в зависимости от анатомических особенностей, степени поражения коронарных артерий и аортального клапана. Применяли внутриклеточный кристаллоидный раствор собственной рецептуры с высокой концентрацией K^+ и отсутствием содержания Ca^{++} . Опыт проведения более 7 тыс. операций с использованием указанного раствора показал быстрое самостоятельное восстановление сердечной деятельности после снятия поперечного зажима с аорты, редкое возникновение аритмий.

Освоена и усовершенствована методика перфузии при операциях легочной эндартерэктомии. С 2013 по 2018 г. проведено 54 операции с длительным этапом ИК в условиях глубокой гипотермии и периодами остановки кровообращения. В случаях с предоперационным повышенным содержанием гемоглобина осуществляли эвакуацию аутокрови в пластиковые контейнеры, с последующей реинфузией на этапе согревания [12].

Применение на протяжении многих лет различных систем аутогемотрансфузии, практически на всех операциях с ИК, обеспечило возможность осуществлять возврат пациенту обработанной на сепараторе аутокрови как в интра-, так и в послеоперационном периоде. Это позволило удалять продукты гемолиза, избежать излишнего использования донорской эритроцитарной массы, снизить риск трансфузионных осложнений, неспецифических воспалительных реакций.

Сотрудники лаборатории перфузиологии принимали активное участие в создании, внедрении и использовании первой отечественной системы аутогемотрансфузии «Агат» и его модификации. Показаны надежность аппарата, возможность быстрой обработки крови как во время операции, так и в отделении реанимации. Стоимость расходных материалов ниже, чем у зарубежных аналогов. Это внесло значительный вклад в программу импортозамещения.

Внедрены в клиническую практику современные методы вспомогательного кровообращения: обход желудочков, ЭКМО, синхронизированная контрпульсация роли-

ковым насосом, имплантация насоса Impella. Использование методик диагностики интраоперационной сердечной недостаточности и определение показаний к наиболее эффективному методу вспомогательного кровообращения позволили на 20% улучшить результаты операций при сердечной недостаточности.

Проведена оценка изменения уровня маркеров воспаления (ИЛ-6, α -ФНО и СРБ) при операциях на сердце с ИК. У всех больных после оперативного вмешательства отметили значительное повышение уровней маркеров воспаления, разработаны алгоритмы коррекции гомеостаза [13, 14].

С 2009 г. на базе лаборатории искусственного и вспомогательного кровообращения организовано проведение заместительной почечной терапии в случаях развития острой почечной недостаточности. Всего проведено более 240 процедур очистки крови. Это позволило снизить количество летальных исходов, длительность нахождения больных в отделении реанимации [15].

Важнейшая проблема атеросклеротических поражений пока не поддается решению с помощью медико-социальных программ и медикаментозной терапии. Применение на определенном этапе операций шунтирования, протезирования, эндартерэктомии, эндоваскулярной пластики и стентирования пораженных артерий в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения распространенного атеросклероза и его осложнений. Причем если в конце XX века предпочтение отдавалось сложным хирургическим вмешательствам, то последние десятилетия ознаменовались бурным развитием малоинвазивных эндоваскулярных методов, оставив для открытой хирургии наиболее тяжелые мультифокальные и окклюзирующие поражения. Агрессивное лечение ИБС со своевременным переходом от консервативного лечения к эндоваскулярным методам и шунтированию позволило снизить смертность и вернуть к социальной активности миллионы пациентов.

Широко известна эффективность реконструкции сосудов при вазоренальной гипертензии, поражениях экстракраниальных артерий, аорты и артерий конечностей, когда медикаментозно не удается компенсировать недостаточность кровоснабжения и предотвратить фатальные последствия.

Под руководством акад. РАН Е.И. Чазова и акад. РАН Р.С. Акчурина в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова «НМИЦ кардиологии» зародилась новая отрасль сердечно-сосудистой хирургии в Российской Федерации, которая получила название гибридной хирургии. В 2009 г. была выполнена первая в России гибридная операция радикальной хирургической коррекции у больной с расслоением аорты I типа [16]. Также в отделе сердечно-сосудистой хирургии впервые в России были выполнены такие операции, как гибридная операция полного протезирования дуги аорты (2010 г.), эндопротезирование брюшного отдела аорты с применением методики «дымоход» (2011 г.), эндопротезирование брюшной аорты фенестрированным эндопротезом (2011 г.), эндопротезирование дуги аорты с применением методики «дымоход» (2012 г.), трансаортальная имплантация транскатетерного биологического протеза аортального клапана (2012 г.), имплантация транскатетерного биологического протеза аортального клапана через артерии дуги аорты (2012 г.), эндопротезирование брюшного отдела аорты и подвздошных артерий с применением методики «сэндвич» (2012 г.), гибридная операция протезирования брюшного отдела аорты с применением методики «осьминог» (2013 г.), имплантация

транскатетерного биологического протеза аортального клапана по методике «клапан-в-клапан» (2014 г.) [17]. И сейчас Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии является экспертным центром по транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) в Российской Федерации с опытом более 1000 имплантаций, в том числе 15 имплантаций по методике «клапан-в-клапан» как в трикуспидальную, так и в митральную позицию [18]. Все процедуры ТИАК выполняются в условиях гибридной операционной, которая оснащена самым современным оборудованием и программным обеспечением последнего поколения (системы внутрисердечной и внутрисосудистой навигации), которые позволяют достичь максимальных результатов лечения с минимальными рисками осложнений. Специалисты отдела являются международными прокторами ведущих компаний-производителей транскатетерных биопротезов аортального клапана и выполняют процедуры ТИАК как в Российской Федерации, так и за рубежом.

Сегодня на базе лаборатории гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний проходят обучение российские специалисты, овладевающие данным методом лечения больных с аортальным стенозом. Работы сотрудников лаборатории легли в основу создания нового поколения транскатетерных протезов клапанов сердца, по своим показателям не уступающих зарубежным аналогам. В рамках научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ был разработан и внедрен в медицинскую практику первый отечественный протез аортального клапана сердца с транскатетерной транспикальной системой доставки «МедЛаб-КТ».

С 2009 по 2018 г. в отделе сердечно-сосудистой хирургии было выполнено более 500 операций эндоваскулярного лечения аневризмы аорты различной локализации [19]. В 40 случаях эндопротезирование выполнялось с применением техники параллельных графтов. С 2016 г. выполняются операции с использованием браншированных эндопротезов при торакоабдоминальной локализации аневризмы аорты и сложной анатомии подвздошных сосудов [20].

Учитывая накопленный опыт эндопротезирования аорты с использованием сложных техник, в 2018 г. НМИЦ кардиологии МЗ РФ стал единственным центром в России, включенным в международное исследование ENCHANT (ClinicalTrials.gov ID NCT03320252) — многоцентровое постмаркетинговое исследование по изучению эндоваскулярного протезирования аорты и почечных артерий с использованием метода параллельных графтов при юкстаренальных аневризмах аорты. В 2018 г. по количеству включенных пациентов клиника заняла 2-е место среди 25 европейских центров.

Гибридная сердечно-сосудистая хирургия, зарождающаяся на рубеже веков и являющаяся пример инновационного синтеза медицинских технологий, стала серьезной альтернативой традиционным методам хирургического лечения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Хирургические методы сыграли важную роль в лечении нарушений ритма. Эволюция электрокардиостимуляторов (ЭКС) позволила справиться с большинством жизненно опасных аритмий. Разработка электрофизиологических исследований сердца породила целые направления в кардиохирургии и интервенционной кардиологии, которые в свою очередь прошли развитие от сложнейших систем картирования и многочасовых травматических операций до программируемых малоинвазивных вмешательств. Им-

плантация ЭКС в отделе выполнялась с начального периода в объеме неотложных потребностей института. В 2007 г. на базе отдела сердечно-сосудистой хирургии была сформирована группа по хирургическому лечению нарушений ритма сердца. Врачи отделения владеют всеми методиками в этой области, и накоплен внушительный опыт по ряду направлений хирургического и интервенционного лечения аритмий.

Несмотря на то что работа в группе началась в 2007 г. с имплантации 30 ЭКС, уже в 2008 г. была осуществлена первая в НИИЦ имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД), а в 2009 г. — первая в клинике имплантация ЭКС с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии. В итоге к 2019 г. на базе отдела сердечно-сосудистой хирургии было выполнено более 1500 операций имплантации однокамерных и двухкамерных ЭКС, КВД, ресинхронизирующих устройств и модуляторов сердечной сократимости.

Активно развивается и катетерное лечение нарушений ритма сердца. В 2010 г. была выполнена первая в НИИЦ радиочастотная абляция фибрилляции предсердий (ФП). К настоящему моменту в отделе проведено более 1000 подобных процедур. Также методика катетерной радиочастотной абляции применяется для лечения типичного и атипичного трепетания предсердий, деструкции дополнительных путей предсердно-желудочкового проведения, лечения атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии и желудочковых нарушений ритма, в том числе жизнеугрожающих желудочковых тахикардий. Для лечения большинства нарушений ритма применяется система трехмерного навигационного картирования. Для инвазивного лечения ФП также широко применяются катетерная криоабляция, эндокардиальная криоабляция по схеме MAZE, торакокопическая абляция, используется гибридный подход [21].

В отделе внедрена и широко используется методика внутрисердечной эхокардиографии, что позволяет в режиме реального времени контролировать течение операции, уменьшая ее продолжительность, снижать лучевую нагрузку или даже вовсе ее исключить, а также достоверно снижать процент осложнений. Использование этой методики

позволило впервые в России выполнить катетерную абляцию у пациента с протезированным митральным клапаном и корригированным дефектом межпредсердной перегородки [22].

Параллельно развивается хирургическое и гибридное лечение ФП. Впервые в НИИЦ были выполнены: в 2008 г. — процедура MAZE — изоляция легочных вен с линией по крыше левого предсердия и абляцией митрального истмуса (техника изоляции задней стенки в комплексе с перимитральной областью получила название BOX-LESION+), в 2010 г. — торакокопическая абляция фибрилляции предсердий, а в 2012 г. — гибридная абляция фибрилляции предсердий. При гибридном подходе лечения ФП на первом этапе выполняется миниинвазивная торакотомическая абляция с видеоподдержкой в левом и правом предсердии с применением биполярной системы Cobra Fusion. На втором, катетерном, этапе выполняются проверка изоляции легочных вен, построение вольтажной карты предсердий, абляция каватрикуспидального истмуса. Изучение индекса фиброза по данным вольтажного картирования, а также неинвазивное картирование очагов роторной активности у пациентов с ФП являются эксклюзивными научными проектами. Годовая эффективность последней методики составляет 78% по данным имплантируемого петлевого регистратора ЭКГ [23, 24]. На базе отдела сердечно-сосудистой хирургии, в рамках аритмологического подразделения, выполняются уникальные операции по удалению длительно стоящих эндокардиальных электродов, по катетерным вмешательствам без использования рентгеноскопии. Все это открывает новые возможности в лечении нарушений ритма у различных категорий пациентов при наличии противопоказаний к использованию рентгеновского излучения.

Таким образом, сердечно-сосудистая хирургия обеспечивает комплексность лечения и поддержку большинства направлений кардиологии. Прогресс кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии основан на разработке новых методов и сравнении эффективности лечения, а залог успеха — в постоянной взаимопомощи и сотрудничестве.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Green GE. Use of Internal Thoracic Artery For Coronary artery grafting. *Circulation*. 1989;79(6):30-33.
2. Акчурин Р.С., Ширияев А.А. *Микрохирургия коронарных артерий*. М.: Геотар-Медиа; 2012. [Akchurin RS, Shiryayev AA. *Microsurgery of coronary arteries*. M.: Geotar-Media; 2012. (In Russ.)].
3. Акчурин Р.С., Ширияев А.А., Васильев В.П., Галаяудинов Д.М., Латыпов Р.С., Саличкин Д.В., Колегаев А.С., Емельянов А.В. Ранние и отдаленные результаты коронарного шунтирования у пациентов со стенозированием коронарных артерий в анамнезе. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016;9(4):11-16. [Akchurin RS, Shiryayev AA, Vasiliev VP, et al. Early and late coronary bypass surgery results in patients with previous coronary artery stenting. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya [Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery]*. 2016;9(4):11-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/kardio20169411-16>
4. Корней С.М., Ширияев А.А., Королев С.В., Водясов В.Д., Партигулов С.А., Акчурин Р.С. Сравнение методов хирургической коррекции функциональной митральной недостаточности ишемического генеза. *Сердце*. 2011;10(1):13-20. [Korney SM, Shiryayev AA, Korolev SV, Vodyasov VD, et al. Comparison of surgical correction methods of ischemic mitral insufficiency. *Serdce [Heart]*. 2011;10(1):13-20. (In Russ.)].
5. Акчурин Р.С., Беляев А.А., Ширияев А.А. Малоинвазивное коронарное шунтирование: операция по строгим показаниям, а не панацея. *Кардиология*. 1998;8:32-37. [Akchurin RS, Belyayev AA, Shiryayev AA. Minimal invasive coronary bypass: operation on strict indications but not panacea. *Kardiologiya [Cardiology]*. 1998;8:32-37. (In Russ.)].
6. Акчурин Р.С., Ширияев А.А., Лепилин М.Г. Современные тенденции развития коронарной хирургии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 1997;6:3. [Akchurin RS, Shiryayev AA, Lepilin MG. Modern trends in coronary surgery. *Grudnaya serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 1997;6:3. (In Russ.)].
7. Samano N, Geijer H, Liden M, Fremes S, Bodin L, Souza D. The no-touch saphenous vein for coronary artery bypass grafting maintains a patency, after 16 years, comparable to the left internal thoracic artery: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150(4):880-888. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.07.027>
8. Халатов В.Ю., Ширияев А.А., Акчурин Р.С. Внутривентрикулярная пересадка сердца у крысы. *Бюллетень ВКНЦ АМН СССР*. 1989;1:88-92. [Khalatov VYu, Shiryayev AA, Akchurin RS. Vnutrivyushnaya peresadka serdtsa u krysy. *Byulleten' VKNTS AMN SSSR*. 1989;1:88-92. (In Russ.)].
9. Марголина А.А., Груздев К.А., Имаев Т.Э., Лепилин М.Г., Акчурин Р.С. Мониторинг гемодинамики и функция аортального протеза

- при транскатетерном протезировании аортального клапана. Анестезиология и реаниматология. 2015;60(1):63-66. [Margolina AA, Gruzdev KA, Imaev TE, Lepilin MG, Akchurin RS. Monitoring of haemodynamics and function of the aortic prosthesis during transcatheter aortic valve replacement. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2015;60(1):63-66. (In Russ.)].
10. Марголина А.А., Груздев К.А., Лепилин М.Г., Имаев Т.Э., Акчурин Р.С. Седация дексмететомидином при операциях транскатетерного протезирования аортального клапана. *Анестезиология и реаниматология*. 2016;61(4):249-252. [Margolina AA, Gruzdev KA, Lepilin MG, Imaev TE, Akchurin RS. Dexmedetomidine sedation during transcatheter aortic valve implantation. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2016;61(4):249-252. (In Russ.)].
 11. Писаренко О.И., Шульженко В.С., Студнева И.М., Лепилин М.Г. Влияние метаболических субстратов и маннита на эффективность кардиоплегической защиты изолированного сердца крысы. *Кардиология*. 2003;43(1):71. [Pisarenko OI, Shulzhenko VS, Studneva IM, Lepilin MG. Effects of metabolic substrates and mannitol on efficiency of cardioplegic protection in isolated rat heart. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2003;43(1):71. (In Russ.)].
 12. Табакьян Е.А., Мершин К.В., Бурмистрова И.В., Марголина А.А., Байков Н.В., Партигулов С.А. Результаты легочной эндартерэктомии и развитие кардиоренального синдрома. *Медицинский альманах*. 2017;48(3):58-62. [Tabakian EA, Mershin KV, Burmistrova IV, Margolina AA, Baikov NV, Partigulov SA. Results of pulmonary endarterectomy and the development of cardiorenal syndrome. *Medicinskij al'manah*. 2017;48(3):58-62. (In Russ.)].
 13. Савушкина Т.Н., Табакьян Е.А., Федорова Т.В., Васильева О.А., Домогатский С.П., Лепилин М.Г. Оценка применимости маркеров системного воспаления — интерлейкина-6, А-фактора некроза опухоли и С-реактивного белка — для прогнозирования острого повреждения почек при операциях на сердце. *Кардиологический вестник*. 2010;5(2):16-21. [Savushkina TN, Tabakyan EA, Fedorova TV, Vasilyeva OA, Domogatsky SP, Lepilin MG. Assessment of the applicability of the systemic inflammation markers IL-6, TNF- α , C-reactive protein in the prediction of acute kidney injury during heart surgery. *Kardiologicheskij Vestnik [The Journal Russian Cardiology Bulletin]*. 2010;5(2):16-21. (In Russ.)].
 14. Табакьян Е.А., Мершин К.В., Марголина А.А., Бурмистрова И.В., Булдакова Н.А., Лепилин М.Г., Партигулов С.А. Результаты заместительной почечной терапии при острой почечной и полиорганной недостаточности после операций с искусственным кровообращением. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;11(5):76-81. [Tabakyan EA, Mershin KV, Margolina AA, Burmistrova IV, Buldakova NA, Lepilin MG, Partigulov SA. Renal replacement therapy for acute kidney injury and multiple organ failure after surgery under cardiopulmonary bypass. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya [Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery]*. 2018;11(5):76-81. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/kardio20181105176>
 15. Марголина А.А., Табакьян Е.А., Груздев К.А., Партигулов С.А., Лепилин М.Г. Острое повреждение почек после операций транскатетерного протезирования аортального клапана. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(5):88-93. [Margolina AA, Tabak'ian EA, Gruzdev KA, Partigulov SA, Lepilin MG. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya [Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery]*. 2014;7(5):88-93. (In Russ.)].
 16. Акчурин Р.С., Имаев Т.Э. *Аневризмы аорты*. Руководство по кардиологии. Т. 4. Род ред. Чазова Е.И. М.: Практика; 2014. [Akchurin RS, Imaev TE. *Aneurizmy aorty*. *Rukovodstvo po kardiologii*. Т. 4. Ed. Chazov E.I. M.: Praktika; 2014. (In Russ.)].
 17. Акчурин Р.С., Комлев А.Е. *Хирургическое лечение аортальных пороков сердца*. Руководство по кардиологии. Т. 4. Род ред. Чазова Е.И. М.: Практика; 2014. [Akchurin RS, Komlev AE. *Khirurgicheskoe lechenie aortal'nykh porokov serdtsa*. *Rukovodstvo po kardiologii*. Т. 4. Ed. Chazov E.I. M.: Praktika; 2014. (In Russ.)].
 18. Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Саидова М.А., Марголина А.А., Акчурин Р.С. Пятилетний опыт транскатетерной имплантации биопротезов аортального клапана в ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. *Consilium medicum*. 2015;17(10):67-72. [Imaev TE, Komlev AE, Saidova MA, Margolina AA, Akchurin RS. 5-year experience with transcatheter aortic bioprosthetic valve implantation in Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Consilium medicum*. 2015;17(10):67-72. (In Russ.)].
 19. Кучин И.В., Имаев Т.Э., Лепилин П.М., Колегаев А.С., Медведева И.С., Комлев А.Е., Терновой С.К., Акчурин Р.С. Современное состояние проблемы эндоваскулярного лечения аневризм брюшной аорты инфраренальной локализации. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(3):60-66. [Kuchin IV, Imaev TE, Lepilin PM, Kolegaev AS, Medvedeva IS, Komlev AE, Ternovoi SK, Akchurin RS. State of the art of the problem concerning endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms of infrarenal localization. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya [Angiology and vascular surgery]*. 2018;24(3):60-66. (In Russ.)].
 20. Имаев Т.Э., Кучин И.В., Лепилин П.М., Колегаев А.С., Медведева И.С., Комлев А.Е., Акчурин Р.С. Использование подвздошного браншированного эндопротеза при эндоваскулярном лечении аневризмы брюшной аорты и обеих общих подвздошных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(4):83-87. [Imaev TE, Kuchin IV, Lepilin PM, Kolegaev AS, Medvedeva IS, Komlev AE, Akchurin RS. Use of an iliac branched endoprosthesis in endovascular treatment for an abdominal aortic aneurysm combined with aneurysms of both common iliac arteries. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya [Angiology and vascular surgery]*. 2016;22(4):83-87. (In Russ.)].
 21. Сапельников О.В., Латыпов Р.С., Гришин И.Р., Партигулова А.С., Акчурин Р.С. Фибрилляция предсердий. Инвазивное лечение или фармакотерапия? *Доктор.Ру*. 2012;2(70):5-10. [Sapelnikov OV, Latypov RS, Grishin IR, Partigulova AS, Akchurin RS. Atrial Fibrillation: Invasive Treatment or Pharmacotherapy? *Doctor.Ru*. 2012;2(70):5-10. (In Russ.)].
 22. Сапельников О.В., Куликов А.А., Гришин И.Р., Черкашин Д.И., Партигулова А.С., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Катетерная криоабляция в лечении фибрилляции предсердий. Возможности и перспективы. *Кардиологический вестник*. 2017;12(3):84-94. [Sapelnikov OV, Kulikov AA, Grishin IR, Cherkashin DI, Partigulova AS, Shiryaev AA, Akchurin RS. Catheter cryoablation in treatment of atrial fibrillation. opportunities and prospects. *Kardiologicheskij Vestnik [The Journal Russian Cardiology Bulletin]*. 2017;12(3):84-94. (In Russ.)].
 23. Сапельников О.В., Шувалова Ю.А., Черкашин Д.И., Крупнов А.А., Партигулова А.С., Акчурин Р.С. Вольтажное картирование как способ оценки фиброза левого предсердия. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016;20(2):111-116. [Sapelnikov OV, Shuvalova YuA, Cherkashin DI, Krupnov AA, Partigulova AS, Akchurin RS. Voltage mapping as a method of left atrial fibrosis evaluation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya [Circulation Pathology and Cardiac Surgery]*. 2016;20(2):111-116. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2016-2-111-116>
 24. Сапельников О.В., Черкашин Д.И., Шлевков Н.Б., Николаева О.А., Жамбеев А.А., Салами Х.Ф., Партигулова А.С., Булдакова Н.А., Гришин И.Р., Ардус Д.Ф., Стукалова О.В., Ускач Т.М., Жиров И.В., Терешченко С.Н., Терновой С.К., Акчурин Р.С. Сравнительная эффективность изоляции легочных вен и абляции фокусов роторной активности у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий: среднеотдаленные результаты. *Кардиологический вестник*. 2017;12(4):38-43. [Sapelnikov OV, Cherkashin DI, Shlevkov NB, Nikolaeva OA, Zhambeev AA, Salami KhF, Partigulova AS, Buldakova NA, Grishin IR, Ardus DF, Stukalova OV, Uskach TM, Zhiron IV, Tereshchenko SN, Ternovoi SN, Akchurin RS. Comparative efficacy of pulmonary vein isolation vs rotor ablation in patients with persistent atrial fibrillation: mid-term results. *Kardiologicheskij Vestnik [The Journal Russian Cardiology Bulletin]*. 2017;12(4):38-43. (In Russ.)].

Поступила 28.01.19

Принята в печать 26.02.19

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: современный взгляд на проблему

И.Е. ЧАЗОВА, М.Б. КАРАБАШЕВА, Н.М. ДАНИЛОВ, Ю.Г. МАТЧИН

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», Москва, Россия

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия — редкое, тяжелое, потенциально излечимое заболевание, неуклонно прогрессирующее при отсутствии своевременного лечения, приводящее к увеличению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, с последующим развитием правожелудочковой сердечной недостаточности, с крайне неблагоприятным прогнозом. В данной обзорной статье рассматриваются все ключевые этапы патогенеза заболевания, описываются современные возможности диагностики и лечения.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, транслюминальная баллонная ангиопластика, тромбэндартерэктомия.

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: modern view on the problem

I.E. CHAZOVA, M.B. KARABASHEVA, N.M. DANILOV, YU.G. MATCHIN

Institute of the Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia
Institute of the Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension — a rare, severe, but potentially treatable disease — which, in the absence of timely treatment, progresses steadily, leading to an increase in pulmonary vascular resistance and pressure in the pulmonary artery, with the subsequent development of right ventricular heart failure and an extremely adverse prognosis. In this review article all of the key stages of the pathogenesis of the disease are considered, and the current diagnostic capabilities and potential treatments are described.

Keywords: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, thromboendarterectomy

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна — Заместитель Генерального директора, директор института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, академик РАН, профессор, д.м.н.

Карашева Мадина Борисовна — аспирант отдела гипертонии; e-mail: madi.karabasheva@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Данилов Николай Михайлович — д.м.н., ст. научный сотрудник отдела гипертонии

Матчин Юрий Георгиевич — д.м.н., руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях

Эпидемиология. Патогенез

Одним из важнейших направлений научных работ Е.И. Чазова было изучение тромбозов и эмболий, в частности тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В монографии «Очерки неотложной кардиологии» [1] Е.И. Чазов точно описывает картину этой болезни, используя яркие клинические примеры, определяет сложности дифференциальной диагностики ТЭЛА.

В книге «Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней» [2] Е.И. Чазов определяет тромбозы и эмболии легочной артерии как одну из актуальных проблем терапевтической клиники.

В работе приводятся эпидемиологические данные по ТЭЛА, описываются ее клиника и диагностика, упоминаются возможные механизмы развития болезни.

В монографии также ставится вопрос о связи ТЭЛА и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ): «В последнее время многие авторы интенсивно изучают проблемы возникновения легочного сердца и гипертонии малого круга кровообращения. Появляются со-

общения, что подобные состояния могут развиваться как хронический процесс в результате повторных эмболий или тромбозов в мелких ветвях легочной артерии. Возникает даже предположение, что этот процесс оказывает значительное влияние на возникновение и течение болезни Аэрца, одним из характерных симптомов которого является гипертония малого круга кровообращения... Мы полагаем, что тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии имеют известное значение для развития первичной легочной гипертонии, однако этот вопрос требует дальнейшего исследования».

Сейчас многие предположения и суждения, высказанные более 40 лет тому назад Е.И. Чазовым, представляются упрощенными. Но тот фундамент, который был заложен в этих работах, послужил основой дальнейших исследований в данном направлении.

Работы по ХТЭЛГ активно продолжаются в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ.

Далее приводится современное представление о ХТЭЛГ, ее эпидемиологии, патогенезе, диагностике и основных подходах к лечению.

ХТЭЛГ — прекапиллярная форма легочной гипертензии (ЛГ), которая согласно современной классификации наряду с другими обструкциями легочной артерии (опухоли, сосудистые аномалии, эмболы) относится к IV группе ЛГ [3].

Точных эпидемиологических данных о распространенности ХТЭЛГ как в нашей стране, так и в мире в настоящее время нет. Среди всех форм ЛГ форма ХТЭЛГ встречается в 1,5—3% случаев [3]. Уникальность ХТЭЛГ в том, что она является потенциально излечимой формой ЛГ, поскольку имеет хороший функциональный и гемодинамический эффект при своевременном и успешно проведенном хирургическом лечении.

Принято считать, что чаще всего ХТЭЛГ представляет собой позднее осложнение острой ТЭЛА. По данным международного исследования, у 75% пациентов с ХТЭЛГ имел место в анамнезе как минимум один эпизод зарегистрированной ТЭЛА [4]. В 56% случаев причиной острой ТЭЛА послужил тромбоз глубоких вен нижних конечностей [5]. В 50% случаев после перенесенной острой ТЭЛА, на фоне адекватной антикоагулянтной терапии полного лизирования тромботических масс не происходит, это подтверждается данными скинтиграфии легких, демонстрирующими наличие стойких дефектов перфузии [6]. Однако лишь у 0,1—9,1% пациентов в течение первых двух лет после эпизода перенесенной острой ТЭЛА развивается ХТЭЛГ [7—10].

Обструкция ветвей легочной артерии тромботическими массами и вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), что в свою очередь способствует развитию тяжелой дисфункции правых отделов сердца с формированием на начальных этапах изолированной правожелудочковой сердечной недостаточности, а при запущенном течении заболевания — бивентрикулярной сердечной недостаточности, которая и определяет крайне неблагоприятный прогноз у этой категории больных [11].

В большинстве исследований переоценивается встречаемость ХТЭЛГ после перенесенного эпизода острой ТЭЛА. Одной из причин такой переоценки является то, что многие пациенты на момент впервые диагностированного эпизода ТЭЛА уже имели ХТЭЛГ. Также в большинстве исследований ХТЭЛГ была диагностирована спустя несколько месяцев после эпизода острой ТЭЛА, что не характерно для данного заболевания, поскольку, как правило, ХТЭЛГ развивается после так называемого светлого промежутка — периода бессимптомного течения заболевания, который чаще всего длится несколько лет. Так, в исследовании L. Guérin и соавт. [12], в которое были включены 146 пациентов с диагнозом острой ТЭЛА, за время наблюдения (26 мес) у 8 была заподозрена ХТЭЛГ в связи с появлением типичных симптомов и эхокардиографических признаков. После проведения катетеризации правых отделов сердца (КПОС) диагноз был подтвержден у 7 (4,8%) из 8 пациентов. Однако во время зарегистрированного первого эпизода острой ТЭЛА только у 2 пациентов систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составило ниже 50 мм рт.ст., в остальных 5 случаях СДЛА — от 62 до 102 мм рт.ст., что нехарактерно для первого эпизода ТЭЛА. Это связано с тем, что неадаптированный правый желудочек, в силу своих анатомо-физиологических особенностей, не может справиться с остро возникшим повышением легочного давления выше 50 мм рт.ст. Поэтому, по мнению

авторов, вероятно, ХТЭЛГ присутствовала у этих больных и ранее. Таким образом, частота ХТЭЛГ после перенесенного острого эпизода ТЭЛА в исследовании L. Guérin и соавт. была не более 1,5%.

Согласно Европейскому регистру ХТЭЛГ в среднем от момента появления первых признаков заболевания до постановки диагноза проходит 1 год. В первую очередь это связано с неспецифичностью первых признаков заболевания: развивающаяся у пациента одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам могут быть проявлениями большого количества заболеваний, а отсутствие настоятельности врачей первого звена приводят к задержке в постановке правильного диагноза.

На сегодняшний день существует немалое количество теорий, пытающихся объяснить причину неполного лизирования тромботических масс, однако ни одна из них не может полностью раскрыть патогенез данного процесса [13, 14].

Известно, что при развитии определенных клинических состояний наблюдается повышение активности тромбобитов, что в свою очередь предрасполагает к патологическому тромбообразованию и формированию ХТЭЛГ. При сравнении 433 пациентов с ХТЭЛГ и 254 пациентов с другими формами ЛГ, такими как наличие внутрисердечных шунтов, инфицированные кардиостимуляторы, спленэктомия, предшествующий тромбоз вен нижних конечностей (особенно рецидивирующее течение), не 0(I) группа крови, наличие волчаночного антикоагулянта/антифосфолипидных антител, заместительная гормональная терапия щитовидной железы и наличие в анамнезе злокачественных новообразований, а также аутоиммунные заболевания и заболевания крови врожденного и приобретенного характера, были обозначены как факторы, повышающие риск развития ХТЭЛГ [15—17]. Также по результатам нескольких исследований было высказано предположение, что при эмболии крупными тромбоземболами, при рецидивирующей ТЭЛА происходит истощение физиологической фибринолитической системы, ее активности не хватает для полного лизирования сгустков [10, 18]. Такая своего рода неполноценность физиологической фибринолитической системы вызывает подозрение в отношении наличия врожденной склонности к гиперкоагуляционным состояниям вследствие врожденной патологии системы гемостаза. Однако известно, что такие классические тромбофилии, как дефицит протеина С, S и дефицит антитромбина III, а также мутации фактора V и II, у пациентов с ХТЭЛГ встречаются не чаще, чем в здоровой популяции [17]. Лишь повышенный уровень антифосфолипидных антител и волчаночного антикоагулянта были зарегистрированы у пациентов с ХТЭЛГ чаще, чем у пациентов с идиопатической ЛАГ. По данным других исследований, у 41% пациентов с ХТЭЛГ наблюдались повышенные уровни фактора свертывания VIII, фактора фон Виллебранда, адгезивного гликопротеина, который стабилизирует и активизирует фактор VIII [19]. Также при ХТЭЛГ, по-видимому, имеют место аномалии в строении молекул фибриногена [20—22], сопровождающиеся модификацией структуры фибрина и самого сгустка, что проявляется резистентностью к физиологическому тромболитису и, таким образом, замедляет процесс разрешения тромботических масс. В исследовании, в котором проводилось сравнение фибриногена больных ХТЭЛГ со здоровой группой контроля, было показано, что фибриноген больных ХТЭЛГ более резистентен к плазминопосредованному лизису. Исследователи предположили, что это

связано с измененной структурой фибрина и/или фибриногена. Помимо этого, измененная структура фибриногена была обнаружена и в сосудистой стенке легочной артерии, что, по мнению авторов, может влиять на переход острой ТЭЛА в ХЭТЛГ [22]. Еще в одном исследовании изучалась роль активируемого тромбином ингибитора фибринолиза. Уровень данного показателя был значительно повышен у пациентов с ХТЭЛГ, чем у больных легочной артериальной гипертензией и группой контроля, и коррелировал с резистентностью тромба к лизису, что демонстрирует значительную роль этого показателя в патогенезе заболевания [23].

Наряду с вышеперечисленным еще одним ключевым механизмом в разрешении тромботических масс является неоангиогенез. В образцах сгустков, полученных после тромбэндартерэктомии (ТЭЭ), было обнаружено, что ангиогенез у пациентов с ХТЭЛГ был неполноценным, что также было доказано на экспериментальных моделях [24, 25].

Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов малого круга кровообращения при ХТЭЛГ

Механическая окклюзия легочной артерии тромботическими массами — это не единственный механизм формирования ЛГ при ХТЭЛГ. У всех пациентов с ХТЭЛГ имеет место в разной степени выраженная микроваскулопатия, которая представляет собой своего рода диффузный спазм дистального легочного русла с диаметром артерии около 0,1—0,5 мм вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстрикторных и прокоагуляционных веществ [3]. Впервые данная патология была описана К. Moseg и С. Vloog при изучении гистологических образцов легочной ткани больных ЛГ. Исследователи наблюдали утолщение интимы и ремоделирование сосудов малого круга кровообращения в виде эксцентрического фиброза интимы, фиброзно-мышечной пролиферации интимы и плексиформные поражения [26, 27]. Такое же поражение было замечено ранее у пациентов с идиопатической ЛАГ, что и послужило основанием для использования препаратов, одобренных для лечения идиопатической ЛАГ при ХТЭЛГ.

В литературе такие изменения объясняются как результат перераспределения легочного кровотока между непораженными тромбами легочными артериями. Под действием непривычно высокого давления и напряжения возникают эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов малого круга кровообращения, что приводит к прогрессированию заболевания, постепенному увеличению ДЛА и ЛСС. Тем не менее эта микроваскулопатия наблюдается не только в непораженных областях легкого, но и в дистальных сегментах окклюзированных артерий, что нельзя объяснить простым перераспределением кровотока. В исследовании P. Dogfmüller и соавт. [28] обнаружили, что у пациентов с ЛГ существуют анастомозы между системным и легочным кругами кровообращения (через бронхиальные артерии). Исследователи предположили, что данный вид компенсации формируется для поддержания перфузии в ишемизированном участке (зона кровоснабжения тромбированной легочной артерии), а как было указано выше, воздействие высокого системного артериального давления на легочное сосудистое русло приводит к эндотелиальной дисфункции и ремоделированию сосудов малого круга кровообращения. Продолжающееся ремоделирование сосудов малого круга кровообращения в конечном счете может привести к тромбообразованию *in situ* [29].

Чаще всего тяжелое диффузное дистальное поражение легочного русла подозревается, когда степень механической непроходимости легочных артерий не соотносится с показателями ЛСС [30]. Такие больные имеют более высокий риск периоперационных и послеоперационных осложнений при проведении ТЭЭ из ветвей легочной артерии и большую вероятность сохранения резидуальной ЛГ [31—33].

Известно, что развитие выраженной микроваскулопатии ограничивает эффективность не только хирургического лечения, но также и эндоваскулярного лечения методом транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий (ТЛА).

Таким образом, для возможности контроля за течением заболевания необходимо выявлять и лечить ХТЭЛГ до развития необратимого ремоделирования дистального легочного русла.

Диагностика ХТЭЛГ

Для определения тактики лечения в первую очередь необходима правильная, своевременная диагностика [3] (рис. 1).

Диагноз ХЭТЛГ устанавливается при выявлении следующих показателей, полученных как минимум через 3 мес после начала оптимальной антикоагулянтной терапии, если:

1. Среднее давление в легочной артерии 25 мм рт.ст. и выше при давлении заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) 15 мм рт.ст. и ниже.

2. Легочное сосудистое сопротивление более 2 Ед. Вуда (160 дин. с/см⁵).

3. Как минимум один сегментарный дефект перфузии по данным вентилационно-перфузионной скintiграфии легких или обструкция ветвей легочной артерии по данным мультиспиральной компьютерной томографии ангиографии или инвазивной ангиопульмонографии, которая является «золотым стандартом» визуализации легочного артериального русла [3].

Характерными для ХТЭЛГ являются поражения легочных артерий в виде хронических окклюзий (мешотчатые и клиновидные поражения), кольцевидных стенозов, внутрисосудистых структур в виде мембран и перемычек. В зависимости от патологических изменений в легочном сосудистом русле поражение можно разделить на проксимальный тип — технически операбельная форма ХТЭЛГ, и дистальный тип — поражение на сегментарном уровне и микроваскулярное поражение, которые считаются неоперабельными [3].

Помимо преимущественной локализации тромботических масс в легочном сосудистом русле при определении операбельности пациента, чрезвычайно важным являются показатели центральной гемодинамики. Известно, что при ЛСС более 1200 дин. с/см⁵ операция двусторонней ТЭЭ сопровождается большей частотой осложнений и имеет более высокий риск летальности [30].

Оценка операбельности пациента должна проводиться в экспертном центре мультидисциплинарной комиссией с обязательным участием кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга, имеющего опыт проведения операций ТЭЭ, и специалиста по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению [3].

Молекулярные механизмы развития ХТЭЛГ. Точки воздействия патогенетической терапии

При изучении молекулярных механизмов развития ЛГ при ХТЭЛГ выявлено, что дефицит оксида азота (NO),



Рис. 1. Диагностический алгоритм при подозрении на наличие ХТЭЛГ.

простациклина, а также повышенная продукция эндотелина-1 являются основными звеньями патогенеза заболевания [31]. По результатам исследований одним из важных на сегодняшний день видится путь NO [34, 35]. Эндогенный NO образуется из L-аргинина при помощи кальций-зависимой NO-синтазы, под действием которой происходит окисление L-аргинина до L-цитруллина, NO и воды [36]. В здоровом организме NO играет ключевую роль в поддержании вентиляционно-перфузионного соотношения в легких за счет снижения уровня NO в областях с низкой вентиляцией, что приводит к вазоконстрикции и увеличению уровня NO в областях с повышенной вентиляцией, что приводит к вазодилатации. В конечном счете перераспределение кровотока в хорошо вентилируемые участки легкого обеспечивает эффективную оксигенацию. Известно, что NO регулирует расширение легочных сосудов, активируя растворимую гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках артерий и повышая уровень цГМФ, приводит к снижению тонуса сосудов. Помимо этого, цГМФ обладает антипролиферативными и антифиброзирующими эффектами [37].

Несмотря на достигнутые в лечении ЛГ успехи, применение аналогов простациклина, антагонистов рецептора эндотелина, ингибиторов фосфодиэстеразы (ИФЭС) 5-го типа и их комбинаций не позволило в полной мере контролировать течение заболевания, а применение вдыхаемого NO и его донаторов было малоэффективным для долгосрочной терапии ввиду быстрого разрушения и развития толерантности. Вот почему необходимость в селективном, не зависящем от уровня NO вазодилататоре была так очевидна.

ИФЭС 5-го типа силденафил увеличивает эффекты эндогенного NO, повышая уровни цГМФ, однако большая

часть пациентов с ЛГ не реагируют на лечение силденафиллом в связи с крайне низким уровнем эндогенного NO, который на таком уровне не может повлиять на цГМФ в достаточной степени [38].

Прямая NO-независимая стимуляция рГЦ была впервые продемонстрирована в 1994 г., когда Ф. Ко и соавт. сообщили о цГМФ-стимулирующих свойствах бензилиндазола YC-1. В последующем были разработаны более эффективные два класса стимуляторов цГМФ: стимуляторы гуанилатциклазы или гем-зависимые активаторы (BAУ 41-2272, BAУ 41-8543, BAУ 63-2521, риоцигуат) с пиразолопиридинилпиримидиновым ядром и стимуляторы гуанилатциклазы или гем-независимые активаторы (BAУ 58-2667, цинацигуат, HMR-1766, атацигуат) [39, 40]. Каждый из указанных классов лекарственных препаратов продемонстрировал позитивные эффекты на экспериментальных моделях ЛГ, однако различные фармакокинетические эффекты, например ингибирование и индукция изоферментов цитохрома P450, не позволили BAУ 41-2272 и BAУ 41-8543 пройти доклинические испытания. В настоящее время для пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ существует доказанная эффективная медикаментозная терапия. Препарат выбора риоцигуат повышает биосинтез цГМФ посредством прямой стимуляции и путем повышения чувствительности фермента в условиях низких концентраций эндогенного NO [41]. Наличие двойного действия в стимуляции рГЦ сделало риоцигуат более эффективным по сравнению с ИФДЭ-5. Другие классы препаратов, такие как ИФДЭ-5, антагонисты рецептора эндотелина и простаноиды, упоминаются в действующих рекомендациях с классом Ib [33]. В табл. 1 указан список исследований, посвященных изучению эффективности патогенетической терапии при ХТЭЛГ [42].

Таблица 1. Исследования, посвященные изучению эффективности патогенетической терапии при ХТЭЛГ

Исследование	Препарат	Дизайн исследования	Характеристика включенных в исследование пациентов	Первичная конечная точка	Вывод
CHEST-1	Риоцигуат	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	261 пациент с ЛГ ФК II—III, 72 пациента с резидуальной ЛГ после ТЭЭ	Изменения в Т6МХ за 16 нед	Увеличение в Т6МХ в среднем на 46 м, улучшение показателей ЛСС и СИ
CHEST-2	Риоцигуат	Продолжение исследования CHEST-1	237 пациентов, завершивших исследование CHEST-1		Увеличение дистанции в Т6МХ на 63 м от исходных значений исследования CHEST-1, улучшение ФК, увеличение СВ
BENEFIT	Бозентан	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	157 пациент с ХТЭЛГ, ФК II—IV, 41 пациент с резидуальной ЛГ после ТЭЭ	Изменения в Т6МХ, снижение ЛСС через 16 нед	Нет значимого увеличения дистанции в Т6МХ, выраженное снижение ЛСС (на 24% от исходных значений)
MERIT-1	Мацитентан	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование	80 пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ (исключены пациенты, принимающие риоцигуат, прошедшие ТЛА и ТЭЭ)	Изменения ЛСС через 16 нед	Значимое снижение ЛСС на 206 дин·с/см ⁵
J. Suntharalingam и соавт.	Силденафил	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	19 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ	Изменения в Т6МХ за 16 нед	Нет значимого увеличения дистанции в Т6МХ, ЛСС снизилось на 197 дин·с/см ⁵
C. Becattini и соавт.	Бозентан	Метаанализ	208 пациентов из 9 когортных исследований	Улучшение ФК, Т6МХ или гемодинамических показателей	25% улучшили ФК за 3—6 мес, увеличилась дистанция в Т6МХ на 35,9 м, улучшились показатели ЛСС и СИ
S. Cabrol и соавт.	Эпопростенол	Ретроспективное когортное исследование	27 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ	Улучшение ФК, Т6МХ или гемодинамических показателей	За 3 мес 48% улучшили ФК, увеличилась дистанция в Т6МХ на 66 м, снизилось срДЛА на 5 мм рт.ст.
N. Skoro-Sajer и соавт.	Трепростинил	Ретроспективное когортное исследование	25 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ	Улучшение ФК, Т6МХ или гемодинамических показателей в сравнении с 31 пациентом из группы контроля	Прибавка в дистанции 59 м, увеличение СИ без выраженного снижения срДЛА, выраженное увеличение 5-летней выживаемости (53% против 16%)
AIR trial	Ингаляционный илопрост	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	203 пациента с ЛГ, из них 57 с неоперабельной ХТЭЛГ	Улучшение ФК или 10% прирост в Т6МХ	16,8% достигли комбинированной первичной конечной точки, против 4,9% группы плацебо

Примечание. ФК — функциональный класс; СИ — сердечный индекс; СВ — сердечный выброс.

Современные методы лечения ХТЭЛГ

С начала 60-х годов XX века и по сегодняшний день «золотым стандартом» лечения ХТЭЛГ остается операция двусторонней ТЭЭ, которая при успешном выполнении, помимо нормализации гемодинамических параметров и улучшения функционального статуса, позволяет обеспечить 5-летнюю выживаемость на уровне 74—89% [42, 43]. По данным J. Lewczuk и соавт., 2-летняя выживаемость больных с ХТЭЛГ при срДЛА более 30 мм рт.ст., при отсутствии хирургического лечения составляет 12% [44].

Учитывая технические особенности операции, показатель смертности в центре, где проводятся подобного рода

вмешательства, не должен превышать 5% [43, 45]. К сожалению, не только недостаточные оснащенность и профессионализм специалистов центра являются ограничениями для проведения оперативного лечения. По данным международного регистра, только 63% пациентов с ХТЭЛГ признаются операбельными [46], оставшиеся 37% по решению междисциплинарной комиссии имеют неоперабельную форму, чаще всего к ним относят больных с дистальным типом поражения легочных сосудов, а также с тяжелой сопутствующей патологией [47, 48].

Высокий уровень смертности больных с ХТЭЛГ, признанных неоперабельными, и стремительное развитие эн-

доваскулярных методов лечения привели к появлению нового альтернативного метода лечения ХТЭЛГ — ТЛА. В 1988 г. Voorburg и соавт. впервые доложили об эффективном эндоваскулярном вмешательстве на легочных артериях у больного 30 лет с ХТЭЛГ. После поэтапной ангиопластики легочных артерий отмечалось снижение срДЛА с 46 до 35 мм рт.ст. В последующем к данному методу лечения вернулись лишь в 2001 г. Feinstein и соавт. Исследователи продемонстрировали хорошие результаты в улучшении гемодинамических параметров и функционального статуса у 18 пациентов с ХТЭЛГ. Однако количество жизнеугрожающих осложнений, таких как реперфузионный отек легких, который развился у 11 из 18 больных, и перфорация легочной артерии, приведшая к летальному исходу, не позволили методу на тот момент внедриться в повседневную клиническую практику. Спустя 10 лет японские ученые возродили данный метод лечения, усовершенствовав технику выполнения процедуры, разработав целый алгоритм подготовки больных перед эндоваскулярным лечением [49—51].

С 2015 г. Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом ТЛА при дистальном типе поражения введена в структуру алгоритма лечения ХТЭЛГ с классом рекомендаций Ib. На сегодняшний день во всем мире ежегодно выполняется большое количество эндоваскулярных вмешательств на легочных артериях. Список наиболее крупных исследований в период с 2001 по 2017 г. представлен в **табл. 2** [52].

Согласно данным литературы, количество периоперационных и послеоперационных осложнений при выполнении ТЛА в среднем составляет 10—52% [53]. Такое относительно немалое количество осложнений объясняется особенностью строения сосудистой стенки легочной артерии. Более тонкая и более растяжимая легочная артерия при неаккуратном манипулировании катетером или баллоном может перфорироваться, привести к реперфузионному отеку.

При анализе всех опубликованных на сегодняшний день результатов, 30-дневная смертность больных, прошедших процедуру ТЛА, составила от 0 до 14,3% [52]. Отдаленные результаты шести исследований показали, что показатели 2-летней выживаемости пациентов после ТЛА составили от 89 до 100%. По данным того же обзора, 2-летняя смертность пациентов, прошедших ТЛА, и пациентов на медикаментозной терапии составила 1,3% против 13,2% соответственно, при этом не было значительной разницы в 2-летней смертности пациентов, прошедших ТЛА и ТЭЭ (2,1% против 4,8% соответственно) [54, 55].

При изучении всех возникших при проведении ТЛА осложнений обнаружено, что кровоизлияния в паренхиму легких возникли в 17,8%, кровохарканье — в 14,0%, перфорация легочной артерии — в 2,9%. В 5,5% случаев пациенты нуждались в проведении инвазивной вентиляции легких [56—64].

По результатам многоцентрового ретроспективного анализа данных ТЛА в 7 лечебных учреждениях Японии (308 пациентов, 1408 сессий, в среднем одному пациенту было выполнено 4 вмешательства) гемодинамические показатели значительно улучшились у 249 пациентов [65]. По данным КПОС, достигнутые результаты сохранялись без отрицательной динамики и в отдаленном периоде (до ТЛА срДЛА составило $43,2 \pm 11,0$ мм рт.ст., после последней процедуры ТЛА — $24,3 \pm 6,4$ мм рт.ст., в отдаленном периоде — $22,5 \pm 5,4$ мм рт.ст.). В большинстве отчетов по ТЛА, в которые были включены более 10 пациентов, указывается,

что в среднем показатели срДЛА снижаются на 10—20 мм рт.ст. от исходного уровня после проведения 4—5 процедур ТЛА. Нельзя не отметить тот факт, что все пациенты получали как минимум один патогенетический препарат и терапию кислородом [65].

Уменьшить количество наиболее частого осложнения — реперфузионного отека легких — удалось после разработки индекса PEPSI (Pulmonary Edema Predictive Scoring Index), расчет которого позволяет оценить риск реперфузионного отека в зависимости от количества открытых сосудов и степени улучшения кровотока по ним [67]. Индекс PEPSI является произведением исходного уровня ЛСС в единицах Вуда ($\text{дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5/80$) и степени ожидаемого прироста кровотока после ангиопластики каждой сегментарной артерии. Для обеспечения максимальной безопасности при каждом вмешательстве значение индекса PEPSI не должно превышать 35. Степень прироста кровотока (ΔPFG) аналогична оценке TIMI в коронарных артериях.

Согласно публикациям зарубежных исследователей, процедура ТЛА проводится чаще через бедренную вену. В России в ФГБУ НМИЦ кардиологии после разработки Н.М. Даниловым и соавт. [66] доступа через поверхностные вены предплечья для проведения диагностической КПОС и ТЛА используется только данный доступ. Важным преимуществом нового доступа является возможность проведения вмешательства при посттромбофлебитическом синдроме, установленном кава-фильтре и клипированной нижней полой вене.

За последние 5 лет в стратегии и технике проведения ТЛА произошла эволюция. Так, например, ранее японскими авторами рекомендовалось при выполнении процедуры для первого баллонирования использовать баллон, соответствующий размеру легочной артерии, что часто вызывало надрыв интимы легочной артерии с последующими осложнениями в виде кровохарканья. В настоящее время показано, что кровоток в достаточной степени восстанавливается после применения баллонов меньшего диаметра по сравнению с должным диаметром артерии [68]. Наряду с этим было показано, что диаметр баллонированного сосуда дополнительно увеличивается с течением времени и в конечном счете градиент давления по обе стороны от пораженного участка выравнивается [69].

Считается, что для повышения эффективности и безопасности ТЛА необходимо выбрать оптимальный субстрат (артерию), на котором будет проводиться вмешательство. Для этого была разработана ангиографическая классификация типов поражения легочных артерий (**рис. 2**) [64].

При изучении типов и характера поражения легочных артерий по данным инвазивной ангиопульмонографии и МСКТ-ангиопульмонографии выяснилось, что частота осложнений и частота успеха от вмешательства напрямую зависят от типа поражения выбранного целевого сосуда. Эффективность была выше, а уровень осложнений был ниже при типах поражения А и В (кольцеобразное поражение и поражение по типу сети). Ангиопластика тотально окклюзированных сосудов имела наименьший успех, а наибольшее количество осложнений развивалось при лечении субтотального поражения [64].

По мере накопления опыта расширяются и области применения ТЛА. Метод стал применяться у пациентов с резидуальной ЛГ, а также у больных с комбинированным поражением легочных сосудов (проксимальный и дистальный типы поражения легочных артерий). В практику уверенно входит гибридный подход лечения неоперабельной

Таблица 2. Список наиболее крупных исследований по изучению ТЛА

Первый автор	Показания для ТЛА	Количество процедур	2-летняя выживаемость, %	Снижение срДЛА, мм рт.ст.	Снижение ЛСС, Ед Вуд	Динамика Т6МХ (м)
J. Feinstein (n=18)	Тяжелая сопутствующая патология	2,6	89	С 42±12 до 33±10	С 22±9 до 17±8	С 191 до 454
K. Sugimura (n=12)	Дистальный тип поражения — 10, после ТЭЭ — 2	5	100	С 43,2±9,5 до 24,8±4,9	С 8,4±3,0 до 3,9±0,9	С 340±112 до 441±76
Andreasse (n=20)	Тяжелая сопутствующая патология, после ТЭЭ — 3	3,7	85	С 45±11 до 33±10	С 8,8±4,0 до 5,9±3,6	Нет данных
M. Taniguchi (n=29)	Нет данных	2,5	93	С 39±6,9 до 21,3±5,6	С 9,5±3,9 до 3,6±1,6	С 295±95 до 424±111
T. Inami (n=68)	Нет данных	2,5	98,5	С 41,9±11,8 до 25,0±6,1	С 11,4±5,3 до 6,2±2,6	С 349±130 до 424±111
M. Kimura (n=66)	Нет данных	6,6	Нет данных	С 39,2±10,5 до 20,9±5,4	С 9,5±6,8 до 3,8±1,8	Нет данных
T. Kawakami (n=97)	Неоперабельная форма — 87, после ТЭЭ — 10	5,2	Нет данных	С 45,1±10,8 до 23,3±6,4	С 12,0±5,7 до 3,9±1,9	С 276±123 до 359±92
A. Ogawa (n=308)	Неоперабельная форма — 234, после ТЭЭ — 14, отказавшиеся от ТЭЭ — 42, высокий оперативный риск — 18	4	96,8	С 43,2±11,0 до 24,3±6,4	С 10,7±5,6 до 4,5±2,8	С 318±122 до 401±105
T. Aoki (n=84)	Неоперабельная форма	5,0	98,4	С 38±10 до 25±6	С 7,3±3,2 до 3,8±1,0	С 380±138 до 486±112

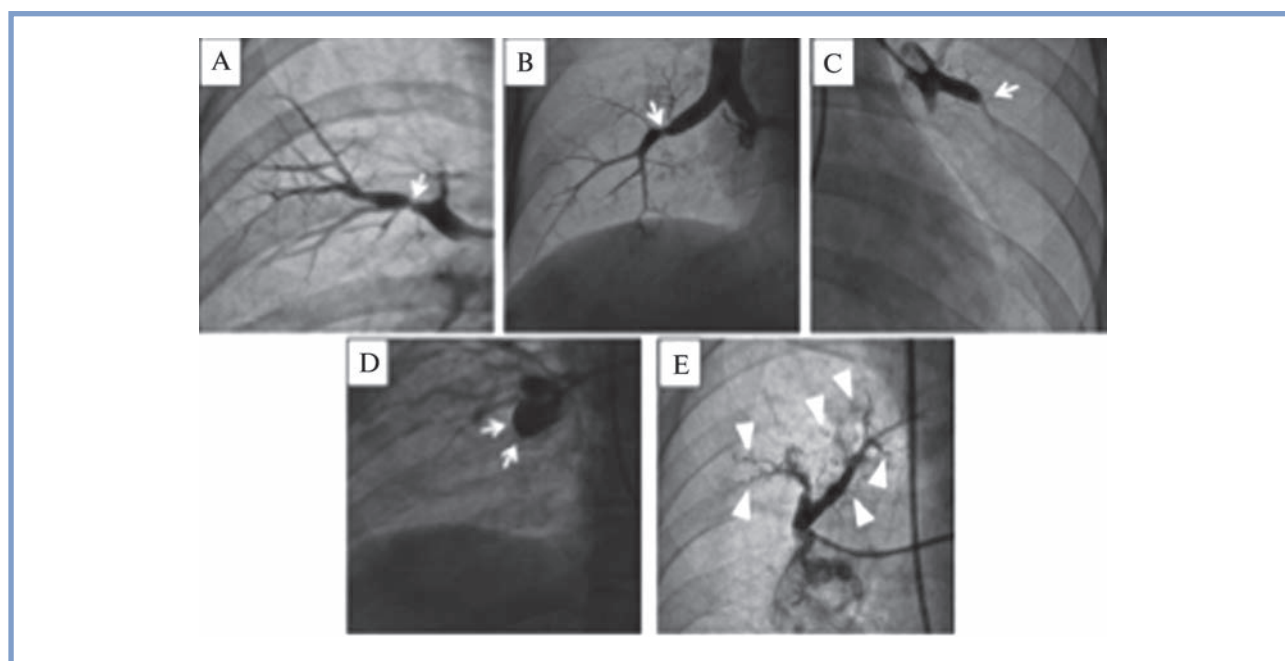


Рис. 2. Ангиографическая классификация по типу поражений легочных артерий.

Тип А — кольцообразное поражение; тип В — поражение по типу сети; тип С — субтотальное поражение; тип D — тотальная окклюзия; тип Е — выраженное дистальное поражение.

ХТЭЛГ, при котором оперативному лечению предшествует серия ТЛА до необходимого для хирургического вмешательства улучшения гемодинамических показателей. Дополнительными показаниями к ТЛА могут быть неэффективность или невозможность назначения патогенетической медикаментозной терапии. Противопоказаниями к ТЛА служит перечень состояний и сопутствующих заболеваний, лимитирующих любое эндоваскулярное вмешательство с использованием контрастных препаратов (тяжелая почеч-

ная недостаточность, аллергия на контрастный препарат, анемия, острый воспалительный процесс и др.). Следует подчеркнуть, что тяжелая ЛГ, высокое ЛСС, гипоксемия и сниженный сердечный выброс не являются противопоказаниями, а скорее делают ТЛА методом выбора [70].

Есть немногочисленные данные, сравнивающие различные методы лечения ХТЭЛГ: лекарственную терапию, ТЛА, ТЭЭ. Несмотря на изначально худшие показатели гемодинамики у пациентов, подвергшихся ТЭЭ или ТЛА, по

Таблица 3. Основные исследования, в которых сравнивали 3 метода лечения ХТЭЛГ

Первый автор	Описание групп	срДЛА	срДЛА	ЛСС	ЛСС	Т6МХ	Т6МХ
		перед ТЛА	после ТЛА	до ТЛА	после ТЛА	до ТЛА	после ТЛА
К. Sugimura, 2012	ТЛА 12	43,2±9,5	24,8±4,9	8,4±3,0	3,9±0,9	340±112	441±76
	Группа контроля (те же больные перед ТЛА) и 39 пациентов ретроспективно	47,8±11,6	43,2±9,5	12,1±6,3	8,4±3,0	350±105	340±112
Т. Inami, 2014	ТЛА — 68	41,9±11,8	25,0±6,1	11,4±5,3	6,2±2,6	349±130	424±111
	Группа контроля (терапевтическое лечение) — 29	38,4±9,7	33,8±11,9	12,7±8,1	9,3±7,7	Нет данных	Нет данных
У. Taniguchi, 2014	Группа ТЭЭ— 39	53,1	27,9	17,5	7,5	326±116	353±93
	ТЛА	39,4±6,9	21,3±5,6	9,5±3,9	3,6±1,6	295±95	397±117
Т. Aoki, 2017	Контроль ТЭЭ	44,4±11,0	21,6±6,7	9,8±3,5	3,2±1,6	Нет данных	Нет данных
	ТЛА — 77	38±10	25±6	7,3±3,2	3,8±1,0	380±138	486±112
	Группа контроля (те же больные перед ТЛА)	41±19	38±10	10±4,6	7,3±3,2	320±136	380±138
	Группа контроля на терапевтическом лечении (ретроспективно) — 20	41±8	Нет данных	10±4,5	Нет данных	280±166	Нет данных

результатам исследования больные имели значительно более высокую выживаемость в течение 5 лет, чем больные, получавшие только медикаментозную терапию (98% против 64% соответственно) [68].

В табл. 3 представлены основные исследования, в которых сравнивали 3 метода лечения ХТЭЛГ [52].

В дополнение к улучшениям в гемодинамике и функциональном статусе на сегодняшний день накоплены данные, указывающие, что ТЛА способствует обратному ремоделированию правых отделов сердца [71].

Таким образом, борьба с последствиями сосудистого тромбоза в малом круге кровообращения продолжается, появляются новые методы лечения и совершенствуются старые. Направление усилий по борьбе с ХТЭЛГ, более четкое понимание механизмов развития данного заболевания, заложенные Евгением Ивановичем Чазовым, позволяют всерьез надеяться на успех в сражении с грозным заболеванием.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазов Е.И. *Очерки неотложной кардиологии*. М.: Медицина; 1973. [Chazov EI. *Ocherki neotlozhnoy kardiologii*. Medicina. Moscow. 1973.]
2. Чазов Е.И. *Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней*. М.: Медицина; 1966. [Chazov EI. *Trombozi i embolii v klinike vnutrennih bolezney*. Medicina. Moscow. 1966.]
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2016;10: 63-72. [Chazov EI, Martynuk TV. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniu khronicheskoi legochnoi tromboembolicheskoi gipertenzii. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;10: 63-72.]
4. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4:306-322.
5. Lang IM, Dorfmueller P, Vonk Noordegraaf A. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(suppl 3):215-221.
6. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou Heparin Standard: Evaluation dans l'Embolie Pulmonaire Study. *J Nucl Med*. 2000;41:1043-1048.
7. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica*. 2010;95:970-975.
8. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev*. 2015;24:246-252.
9. Olsson KM, Meyer B, Hinrichs J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111:856-862.
10. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257-2264.
11. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, et al. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41:224-232.
12. Guérin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014;112:598-605.
13. Blauwet LA, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Surgical pathology of pulmonary thromboendarterectomy: a study of 54 cases from 1990 to 2001. *Hum Pathol*. 2003;34:1290-1298.
14. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest*. 1995; 107:10-17.
15. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:325-331.
16. Karimi M, Cohan N. Cancer-associated thrombosis. *Open Cardiovasc Med J*. 2010;4:78-82.
17. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2000;15:395-399.
18. Banks DA, Pretorius GV, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18:319-330.
19. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2003;90:372-376.
20. Suntharalingam J, Goldsmith K, van Marion V, et al. Fibrinogen Aα Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008;31:736-741.
21. Marsh JJ, Chiles PG, Liang NC, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-associated dysfibrinogenemias exhibit disorganized fibrin structure. *Thromb Res*. 2013;132:729-734.

22. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1270-1275.
23. Yaoita N, Satoh K, Satoh T, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:1293-1301.
24. Zabini D, Nagaraj C, Stacher E, et al. Angiostatic factors in the pulmonary endarterectomy material from chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients cause endothelial dysfunction. *PLoS One.* 2012;7:e43793.
25. Alias S, Redwan B, Panzenböck A, et al. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2014;34(4):810-819.
26. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1993;103:685-692.
27. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:25-32.
28. Dorfmueller P, Günther S, Ghigna MR, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J.* 2014;44:1275-1288.
29. Легочная гипертензия. Под ред. Чазовой И.Е., Мартынюк Т.В. М.: Практика; 2015. [*Legochnaya gipertenzija. Chazova IE, Martynuk TV. Praktika; 2015.*]
30. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:1203-1211.
31. Kim NH, Fesler P, Channick RN, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004;109:18-22.
32. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1.500 cases. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1457-1462.
33. 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. [Chazova IE, Avdeev SN, Careva NA, Martynuk TV, Volkov AV, Nakonchichikov SN. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu legochnoi gipertenzii. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014;9:4-23.]
34. Klinger JR, Abman SH, Gladwin MT. Nitric oxide deficiency and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:639-646.
35. Tonelli AR, Haserodt S, Aytakin M, et al. Nitric oxide deficiency in pulmonary hypertension: pathobiology and implications for therapy. *Pulm Circ.* 2013;3:20-30.
36. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A, et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1154-1160.
37. Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol.* 2013;218:279-313.
38. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S, Elangovan S, Jagannathan V, Subramaniam T, Alagesan R, Dorairajan S. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2005;99:91-95.
39. Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alij C. Discovery of Riociguat (BAY 63-2521): A Potent, Oral Stimulator of Soluble Guanylate Cyclase for the Treatment of Pulmonary Hypertension. *Chem. Med Chem.* 2009;4:5:853-865.
40. Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylatecyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33:785-792.
41. Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:383-387.
42. Timothy M. Fernandes, David S, William R. Auger. Treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the role of medical therapy and balloon pulmonary angioplasty. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2016;12(4): 205-212.
43. Jenkins D, Madani M, Fadel E., D'Armini A-M, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review.* 2017;26:160111.
44. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest.* 2001;119:818-823.
45. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Dartevelle P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:92-99.
46. D'Armini AM, Morsolini M, Mattiucci G, Grazioli V, Pin M, Valentini A, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:1005-1011; 1012.e1-e2; discussion 1011-1012.
47. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: Recent changes in a single institution's experience of more than 2.700 patients. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:97-103; discussion 103.
48. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011;124:1973-1981.
49. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:748-755.
50. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2012;76:485-488.
51. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:756-762.
52. Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, Matsubara H, Nakanishi N et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review. *Respiratory Investigation.* 2018;56:332-341.
53. Ogawa A, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty: a treatment option for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Front. Cardiovasc Med.* 2 (February-17-2015) (2014).
54. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:702-710.
55. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2012;76:485-488.
56. Pitton MB, Herber S, Mayer E, Thelen M. Pulmonary balloon angioplasty of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in surgically inaccessible cases. *Rofo.* 2003;175:631-634.
57. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Rened balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:748-755.
58. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2012;76:485-488.
59. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:756-762.
60. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart.* 2013;99:1415-1420.
61. Lang I, Meyer BC, Ogo T, Matsubara H, Kurzyna M, Ghofrani HA, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26:pii:160119.
62. Kurzyna M, Darocha S, Koteja A, Pietura R, Torbicki A. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* 2015;11:1-4.
63. Kimura M, Kohno T, Kawakami T, Kataoka M, Inohara T, Takei M, et al. Balloon pulmonary angioplasty attenuates ongoing myocardial damage in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2016;207:387-389.
64. Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, Mizoguchi H, Shimokawahara H, Naito T, et al. Novel angiographic classification of each vascular lesion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension based on selective angiogram and results of balloon pulmonary angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:e003318.
65. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hy-

- pertension: Results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e004029.
66. Danilov NM, Matchin YG et al. Antecubital venous access for balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2016;48:3596.
67. Takumi I, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEP-SI), a New Index to Predict Risk of Reperfusion Pulmonary Edema and Improvement of Hemodynamics in Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2013.6(7),725-736. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.03.09>
68. Nagayoshi S, Ogawa A, Matsubara H. Spontaneous enlargement of pulmonary artery after successful balloon pulmonary angioplasty in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *EuroIntervention*. 2016;12:e1435.
69. Kitani M, Ogawa A, Sarashina T, Yamadori I, Matsubara H. Histological changes of pulmonary arteries treated by balloon pulmonary angioplasty in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:857-859.
70. Inami T, Kataoka M, Ando M, et al. A new era of therapeutic strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *PLoS One*. 2014;9:e94587.
71. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, Sanda Y, Fukuda T, Yasuda S, Ogawa H, Nakanishi N. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J*. 2014;43:1394-1402.

Поступила 05.02.19

Принята в печать 18.02.19

Е.И. Чазов — реформатор системы государственной медицины

А.И. МАРТЫНОВ

Сведения об авторе:

Мартынов Анатолий Иванович — академик РАН, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент Российского научного медицинского общества терапевтов; e-mail: anatmartynov@mail.ru; тел.: +7(963)695-3633

В разные исторические отрезки времени и в разных странах всегда существовала государственная медицина, основной задачей которой было сохранение здоровья руководителей страны. Лечебно-санитарное управление Минздрава СССР, обеспечивающее медицинское наблюдение высших партийных и советских чиновников, было образовано в феврале 1919 г. наркомом здравоохранения Н.А. Семашко как Управление саннадзора Кремля (с 1928 г. — Лечсанупр Кремля). В 1953 г. Лечсанупр Кремля было реорганизовано в 4-е Главное управление при Министерстве здравоохранения СССР.

Отношение к государственной медицине всегда было двойным. Одни об этой системе говорили, что в ней «полы паркетные, врачи анкетные», другие видели в кремлевской медицине перспективу использования накопленного в ней научного и организационного опыта в «народном» здравоохранении. Е.И. Чазов возглавил 4-е Главное управление в возрасте 37 лет и проработал в должности его руководителя 23 года. А ведь кроме работы в управлении была еще и научная, и лечебная деятельность, которую Евгений Иванович не оставлял ни на один день.

В 1967—1970 гг. Евгений Иванович начал работу по совершенствованию этой системы. Формировалась она на ходу, так как работа шла своим чередом, со своими ежедневно возникающими проблемами. И прежде всего проблемами, связанными с больными, которых ему вместе с другими профессорами приходилось каждодневно консультировать. Евгений Иванович пишет в своих мемуарах: «Один из моментов, позволивших мне избежать трагических ошибок и утвердиться, заключался в том, что рядом со мной были ведущие ученые и клиницисты нашей страны: академики П.Е. Лукомский, Е.М. Тареев, В.Х. Василенко, Е.В. Шмидт, профессора В.С. Маят, А.Я. Абрамян, И.Л. Тагер, М.Л. Краснов, А.Е. Рабухин». Кроме них к работе привлекались академики А.И. Воробьев, А.Г. Чучалин, Н.А. Лопаткин и др. В качестве штатных сотрудников он привлек профессоров А.П. Голикова, В.С. Гасилина, В.Г. Попова, И.В. Мартынова, В.Г. Смагина, О.К. Скобелкина, В.В. Суру и др. В решении организационных вопросов многие годы ему очень помогал В.И. Шахматов.

Как начальник 4-го Главного управления Е.И. Чазов руководил лечением генеральных секретарей ЦК КПСС: Л.И. Брежнев, Ю.В. Андропова, К.У. Черненко и других высших руководителей СССР. Наряду с этим он осуществлял контроль лечения многих руководителей из Алжира, Анголы, Афганистана, Бангладеш, Болгарии, Венгрии, Вьетнама, ГДР, Египта, Северной Кореи, Йемена, Лаоса, Монголии, Польши, Сирии, Центрально-Африканской Республики, Эфиопии, не говоря уже о сотнях выдающихся политических и общественных деятелей, ученых, писа-

телей, деятелей искусств, таких как М. Келдыш, А. Туполев, М. Янгель, Д. Шостакович, Д. Ойстрах, М. Шолохов, К. Симонов, С. Лемешев и многих других.

«В первые годы работы в 4-м управлении, — пишет Е.И. Чазов, — мне проще было решать профессиональные, сугубо медицинские проблемы диагностики и врачевания, чем разбираться в хитросплетениях сложных политических и личностных взаимоотношений. Постепенно я набирал необходимый дипломатический опыт. При всем этом с первых дней я поставил себя вне всех подобных ситуаций, утверждая себя как независимый врач, выполняющий свой долг».

За годы руководства 4-м Главным управлением наряду с большой работой по подбору кадров Е.И. Чазов создал уникальное лечебно-профилактическое объединение, в недрах которого разрабатывались новые подходы к профилактике, диагностике, лечению и реабилитации больных с различной патологией. Многие его начинания через годы стали внедряться в медицинских учреждениях нашей страны. Е.И. Чазов начал работу в 4-м Главном управлении с анализа статистики заболеваний прикрепленных на медицинское обслуживание лиц и в дальнейшем строил свою работу в соответствии с полученными результатами. Им впервые была внедрена система «семейных врачей» и «мотивированной диспансеризации». В то время многие пытались скрыть свои недуги, которые на фоне напряженной работы нередко быстро прогрессировали. Семейные врачи при встречах с пациентами и беседах с членами семьи проводили разъяснительную работу и нередко добивались изменения отношения к здоровью. Евгений Иванович сумел убедить руководство и добился решения обязательного прохождения ежегодной диспансеризации (без нее не оформляли отпуск).

Под его руководством расширялись реализуемые в системе диагностические возможности. Совершенствовалась лабораторная служба, появлялись новые методы инструментальной диагностики. Так, например, впервые в стране в лечебных учреждениях Управления стали применяться пробы с физической нагрузкой для выявления ранних признаков ишемии миокарда, ультразвуковые и радионуклидные методы исследования и пр. Лечебные учреждения Управления (поликлиники, стационары и санатории) работали на уровне высокой преемственности. Каждый пациент имел единую историю болезни, которая следовала за ним в любое медицинское учреждение. Это сэкономило время врачей и помогало им избежать ошибок.

Большое внимание Е.И. Чазов уделил созданию блоков интенсивной терапии с внедрением современных видов оказания помощи. В первые годы их работы в Управлении удалось значительно снизить смертность от инфаркта миокарда и инсульта.

Была реорганизована работа скорой помощи. Станции скорой помощи были размещены в Москве с учетом необходимой близости к Кремлю, правительственным учреждениям и местам проживания контингента. Впервые в стране врачи скорой помощи получили разработанные специалистами Управления алгоритмы быстрой диагностики наиболее распространенных заболеваний и оказания неотложной помощи. Было оптимизировано оснащение бригад скорой помощи, созданы новые модели санитарного транспорта. В 4-м Главном управлении впервые были написаны и регулярно обновлялись Клинические рекомендации по диагностике и лечению различных заболеваний, что позволяло создать единую систему диагностических и лечебных мероприятий и повысить качество лечебной работы.

Большой заслугой Е.И. Чазова было создание первой в стране системы реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда и инсульт. Реабилитация как программа восстановления здоровья и работоспособности пациентов была разработана с большой тщательностью. Такого опыта ни у нас, ни за рубежом в то время не было. Евгений Иванович начал с ремонтов и оснащения необходимым оборудованием санаториев Управления, которые быстро стали лучшими в стране. В этот период было построено несколько новых санаториев и домов отдыха. В санаториях были созданы отделения и центры реабилитации. Большая работа была проведена по подбору и подготовке кадров. Постепенно был расширен перечень заболеваний, по которым проводилась реабилитация. Реабилитационные мероприятия осуществлялись по единой программе и давали хороший результат. В короткий отрезок времени существенно сократился срок пребывания этих пациентов на больничном листе и увеличилось возвращение «в строй» ценных и опытных государственных служащих. Этот опыт впоследствии был распространен на все здравоохранение страны.

Особое внимание было уделено созданию алгоритма ранней диагностики злокачественных новообразований. Статистика ранней диагностики этих заболеваний в Управлении была в то время сопоставима с данными врачей Японии, которые в то время были лидерами этого направления.

Евгений Иванович уделял большое внимание повышению квалификации врачей. Этому способствовали регулярные конференции, которые проводились в лечебных учреждениях с приглашением с докладами ведущих специалистов страны. В 4-м Главном управлении был создан учебный центр, на кафедрах которого циклы повышения квалификации проходили врачи системы. Был интересный и полезный опыт проведения конференций Правительственных больниц стран социалистического лагеря. Мне удалось принять участие в двух — в Монголии и на Кубе. Должен сказать, что для меня общение на этих конференциях с ведущими специалистами других стран было чрезвычайно интересным и полезным.

В системе 4-го Главного управления на разных должностях я проработал около 15 лет. Годы работы с Е.И. Чазовым для меня стали школой профессионализма и существенно повлияли на мою судьбу, за что я ему безмерно благодарен. Общение с ним многому учило. Приведу несколько примеров. Евгений Иванович был очень точным человеком. На консилиумы он приезжал не позже чем за 15 минут, вел себя уважительно, демократично и приглашал всех участников консилиума независимо от титулов и ученых степеней высказать свое мнение, а затем подводил

итоги с учетом прозвучавших мнений, формулировал диагноз и план ведения больного. В консилиумах иногда принимали участие до 20 ведущих специалистов страны. Эти консилиумы я называл «моими университетами». Я имел возможность не только услышать мнения корифеев, но прочувствовать глубину клинического мышления представителей разных специальностей применительно к сочетанию нескольких видов патологии у консультируемого пациента. Обсуждалась совместимость используемых лекарственных препаратов, что было очень важно в определении главного направления лечения. Такие консилиумы проходили, как правило, за чашкой чая, в дружественной и очень доверительной обстановке. Тон взаимного уважения и доверительности задавал Е.И. Чазов. Ответственность принимаемых решений была очень высока, участники консилиумов это всегда понимали и отдавали себе в этом отчет. Евгений Иванович в общении с подчиненными не повышал голос и всегда говорил спокойно, уважительно и конструктивно. Он старался избегать многословия и ценил краткие разговоры, которые приводили к принятию конкретного решения. Общение с Евгением Ивановичем давало много. Впечатляла его скромность, высокий профессионализм, потрясающая работоспособность и эрудиция. У Евгения Ивановича есть качество располагать к себе людей, и в то же время он очень быстро понимал, с кем имеет дело. Характеристики, которые он давал людям, всегда были краткими, точными и уважительными. В редких случаях, когда по различным причинам сотрудники управления уходили с работы, он помогал им трудоустроиться.

Работа Е.И. Чазова в 4-м Главном управлении получила высокую оценку правительства страны, что подтверждается наградами, званиями, премиями и последующим назначением Министром здравоохранения СССР.

За время работы в 4-м Главном управлении Е.И. Чазов не только проявил себя как вдумчивый и высококвалифицированный клиницист, но и вырос как организатор здравоохранения, изменив облик и содержание системы, которая в его годы стала моделью дальнейшего улучшения здравоохранения страны. Многие его идеи и начинания по прошествии лет уже реализуются в нашем здравоохранении или уже реализованы. 4-е Главное управление при Министерстве здравоохранения СССР в период работы в нем Е.И. Чазова стало центром разработки, апробации и внедрения передовых методов диагностики и лечения больных. Е.И. Чазов проявил себя прогрессивным реформатором системы, что позволяет ей и сегодня оставаться флагом отечественного здравоохранения.

Евгений Иванович Чазов — уникальный человек. Он сделал большой вклад в науку, создал свою школу и проявил себя как высококлассный клиницист. Работа в должности начальника 4-го Главного управления показала его способность быть результативным и эффективным организатором, создателем нового, что способствовало дальнейшему прогрессу медицины. Результаты его работы еще многие годы будут предметом изучения и внедрения в практику.

В дни юбилея вместе с ветеранами 4-го Главного управления я с большой теплотой и благодарностью вспоминаю годы совместной работы, опыт и школу, которые мы получили. Евгений Иванович является для нас образцом врача — клинициста, организатора здравоохранения, принципиального человека и патриота. Годы его работы в 4-м Главном управлении являются тому ярким и убедительным подтверждением.

Применение природного донора оксида азота в кардиологии

В.И. КАПЕЛЬКО^{1*}, В.Л. ЛАКОМКИН¹, А.А. ТИМОШИН¹, О.В. РОДНЕНКОВ¹, А.В. ЗОРИН¹,
А.А. АБРАМОВ¹, Е.В. ЛУКОШКОВА¹, В.В. ЕРМИШКИН¹, В.В. ГРАМОВИЧ¹, О.Н. ВЫБОРОВ¹,
А.Г. ДРАГНЕВ¹, Е.В. АРЗАМАСЦЕВ¹, А.Ф. ВАНИН^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия; ²ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, Москва, Россия; ³Институт регенеративной медицины, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

В обзоре рассмотрены экспериментальные и клинические данные применения стабильного донора нитроксида — динитрозильных комплексов железа, на основе которого в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ был создан препарат Оксаком. Его гипотензивный эффект в отличие от других доноров нитроксида имеет гораздо большую длительность — до 8—10 ч у людей — за счет постепенного освобождения нитроксида из комплексов. Препарат успешно прошел две фазы клинических испытаний. Показана также его способность снижать давление в малом круге у крыс с легочной гипертензией. Оксаком снижал тонус коронарных сосудов на изолированном сердце крыс, а в опытах *in vivo* повышал сократимость и «расслабимость» миокарда у крыс с хронической сердечной недостаточностью. Эта способность делает Оксаком перспективным препаратом для терапии патологий сердца, при которых снижена активность NO-синтаз миокарда.

Ключевые слова: оксид азота, динитрозильные комплексы железа, артериальная гипертензия, легочная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.

Application of native NO-donor in cardiology

V.I. KAPELKO¹, V.L. LAKOMKIN¹, A.A. TIMOSHIN¹, O.V. RODNENKOV¹, A.V. ZORIN¹, A.A. ABRAMOV¹,
E.V. LUKOSHKOVA¹, V.V. ERMISHKIN¹, V.V. GRAMOVICH¹, O.N. VYBOROV¹, A.G. DRAGNEV¹, E.V. ARZAMASTSEV¹,
A.F. VANIN^{2,3}

¹Federal State budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia; ²Semenov institute of chemical physics of the Russian academy of sciences, Moscow, Russia; ³Institute for regenerative medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The experimental and clinical data of usage of stable nitric oxide donor, dinitrosyl iron complexes, are considered. On the basis of this compound, the drug Oxacom was created in the National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Its hypotensive effect, unlike other nitric oxide donors, was much more prolonged — up to 8—10 hours in humans due to gradual release of nitric oxide from complexes. The drug successfully passed two phases of clinical trials. Oxacom also had ability to reduce the pressure in a small circle of rats with pulmonary hypertension. The drug reduced coronary tone in the isolated rat heart, and *in vivo* experiments increased myocardial contractility and relaxability in rats with CHF. This ability makes Oxacom a promising drug for the treatment of cardiac pathologies with reduced myocardial NO-synthase activity.

Keywords: nitric oxide, dinitrosyl iron complexes, arterial hypertension, pulmonary hypertension, chronic heart failure.

Сведения об авторах:

Капелько Валерий Игнатьевич — д.м.н., главный научный сотрудник, зав. лабораторией экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-3096-7434>

Лакомкин Владимир Леонидович — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии сердца ИЭК им. ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-5155-7699>

Абрамов Александр Александрович — научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-8294-8273>

Тимошин Александр Анатольевич — д.б.н., вед. научный сотрудник лаборатории физико-химических методов исследования НИИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-9688-8037>

Роденков Олег Владимирович — к.м.н., ст. научный сотрудник отделения легочной гипертензии и других заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Зорин Андрей Владимирович — к.м.н., научный сотрудник отделения легочной гипертензии и других заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Грамович Владимир Владимирович — к.м.н., ст. научный сотрудник отделения легочной гипертензии и других заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-3292-0912>

Выборов Олег Николаевич — к.м.н., научный сотрудник отделения легочной гипертензии и других заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Драгнев Анатолий Георгиевич — врач анестезиолог-реаниматолог отделения легочной гипертензии и других заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Лукошкова Елена Владимировна — д.б.н., вед. научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии сердца ИЭКФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-1564-3469>; тел.: +7(495)414-6751

Ермишкин Владимир Вячеславович — к.б.н., вед. научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии сердца ИЭК отделения легочной гипертензии и других заболеваний сердца ИКК им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-3965-0233>
Арзамасцев Евгений Вениаминович — д.б.н., гл. научный сотрудник, руководитель лаборатории лекарственной токсикологии отделения легочной гипертензии и других заболеваний сердца ИКК им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
Ванин Анатолий Федорович — д.б.н., гл. научный сотрудник, зав. лабораторией физической химии биополимеров «ФГБУН Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, гл. научный сотрудник Института регенеративной медицины Сеченовского университета
Место выполнения: лаборатория экспериментальной патологии сердца ИЭК, отделение легочной гипертензии и других заболеваний сердца ИКК им. А.А. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15, а

Контактная информация:

Капелько Валерий Игнатьевич — д.м.н., рук. лаб. экспериментальной патологии сердца; тел.: +7(495)414-6754; моб. тел.: +7(915)185-6032; e-mail: valk69@yandex.ru; Phone: +7(495)414-6754; fax.: +7(495)414-6699; e-mail: valk69@yandex.ru

Введение

В последние десятилетия оксид азота (NO) привлекает внимание очень широкого круга биологов, биохимиков, физиологов и клиницистов разных специальностей. Это обусловлено повсеместной распространенностью данной молекулы и ее участием во многих физиологических и патологических процессах. В системе кровообращения оксид азота играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов и является одним из важных модуляторов функции сердца.

Образование оксида азота и его роль в регуляции тонуса сосудов

Оксид азота является двухатомным свободным радикалом, имеющим непарный электрон, придающий данной молекуле высокую реактивную способность. В этом он сходен с другой активной формой кислорода — супероксидом, но в отличие от последнего, образующегося при многих окислительных процессах, оксид азота образуется специальным ферментом — оксид азотсинтазой (NOS). Нейтральный заряд оксида азота обеспечивает этой молекуле легкое проникновение через мембраны.

После связывания оксида азота с тиоловыми группами различных белков (S-нитрозилирование) он утрачивает подвижность и биологическую активность. Именно S-нитрозилирование тиоловых групп белков позволяет оксиду азота осуществлять биологическое действие на ионные каналы, образование внутриклеточных посредников и т.д. Кроме того, оксид азота, связываясь с глутатионом, образует S-нитрозоглутатион (GSNO). Повышенное сродство оксида азота к железу позволяет ему связываться с различными молекулами, содержащими гемовое и негемовое железо [1].

Известны 3 изоформы NOS: NOS1 (nNOS) — нейрональная, или конститутивная, NOS2 (iNOS) — индуцибельная и NOS3 (eNOS) — эндотелиальная. NOS1 и NOS3 локализованы в клетках, а NOS2 находится в крови и способна образовывать оксид азота в очень больших количествах, необходимых для борьбы с инфекцией. Изоформы NOS1 и NOS3 осуществляют регуляторную функцию в системе кровообращения, нитрозилируя мембранные и цитоплазматические белки. В миокарде NOS3 локализована главным образом в эндотелиальных и эндокардиальных клетках, а в кардиомиоцитах она располагается в плазмалемме и Т-тубулах. NOS1 локализована преимущественно внутри миоцитов — в мембранах саркоплазматического ретикула и митохондриях, она также широко представлена в адренергических и холинергических волокнах. В сосудах NOS3 локализована в эндотелии, она активируется главным образом под влиянием напряжения сдвига, повышающегося при ускорении потока крови [2]. Выделяемый оксид азота

снижает тонус сосуда, тем самым поддерживая нормальное артериальное давление.

Создание стабильного донора оксида азота

Нарушение NO-зависимого расслабления сосудов отмечается при широком спектре заболеваний системы кровообращения, а также при наличии факторов риска, в том числе при диабете, ожирении, гипокинезии, атеросклерозе, старении [3]. Обычно это состояние называют эндотелиальной дисфункцией, хотя данное понятие является более широким. Повышение сниженного уровня оксида азота может быть достигнуто как стимуляцией его синтеза, так и введением разнообразных нитросоединений, обладающих способностью высвобождать оксид азота. Органические нитраты оказывают самое быстрое и выраженное воздействие на стенокардию [4], они также незаменимы в случаях осложненных гипертонических кризов при наличии дисфункции или ишемии миокарда [5]. Механизм действия нитратов связан с их способностью расширять системные вены, артерии и артериолы и тем самым снижать нагрузку на сердце. Однако эффективность нитратов снижается при неоднократном или длительном применении — возникает состояние нитротолерантности, при которой снижается реакция сосудов на ацетилхолин. Толерантность к нитратам наблюдается при их регулярном приеме у 60–75% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [4], она исчезает после отмены препарата. Механизмы толерантности рассмотрены в обзоре [6].

В случае с нитратами проблема осложняется наличием у них разного механизма действия, хотя общей чертой является окисление тиоловых групп белков. Установлено, что вазодилатирующая способность нитратов примерно соответствует количеству нитратных групп в молекуле. Нитроглицерин и тетранитраты вызывают полумаксимальное расслабление в концентрациях менее 0,1 мкМ, в то время как аналогичная концентрация динитратов составляет около 10 мкМ, а моонитратов — более 100 мкМ [7].

Тиоловые доноры оксида азота представляют особый класс нитросоединений. Высокая реакционная способность оксида азота связываться с супероксидом или гемовым железом ограничивает его возможности выступать в качестве регулятора метаболических процессов. Связывание NO с тиолами позволяет не только сохранить молекулу NO, но и транспортировать ее внутри клетки или через мембраны, оказывая действие, подобное эндотелий-зависимому фактору расслабления [8]. Такими соединениями являются низкомолекулярные S-нитрозотиолы (RS-NO⁺) и более сложные динитрозильные комплексы негемового железа (ДНКЖ). Кроме того, эти соединения могут присоединяться к тиоловым группам белков, образуя сложные высокомолекулярные белковые комплексы.

ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами были открыты и идентифицированы А.Ф. Ваниным в тканях животных и микроорганизмах еще в 60-е годы [9, 10]. Свойство ДНКЖ и S-нитрозотиолов депонировать нитроксид и высвободить по мере снижения его содержания в клетках создает основу для использования ДНКЖ в качестве препарата пролонгированного действия в отличие от большинства органических нитратов, эффект которых является кратковременным. Изучение вазодилаторного действия ДНКЖ, начатое А.Ф. Ваниным около 20 лет назад [8], в течение длительного времени было затруднено крайней нестабильностью комплексов в естественных условиях, и лишь в последние годы благодаря разработке новой технологии синтеза удалось создать стабильную форму комплексов (патент РФ №2291880 от 01.12.05). На ее основе в РКНПК под руководством акад. Е.И. Чазова и проф. А.Ф. Ванина был синтезирован препарат Оксаком (оксида азота комплекс) и начаты его экспериментальные исследования.

Результаты исследований

Действие Оксакома на артериальное давление (АД)

Испытание данной формы у крыс и обезьян, проведенное в РКНПК под руководством акад. Е.И. Чазова [11, 12], показало наличие двухфазного действия. Быстрое снижение АД, наступавшее в течение 1–2 мин, по глубине и длительности было подобно эффекту нитропруссиды, оно обусловлено частичным освобождением NO из комплексов. Сниженный уровень АД почти восстанавливался через 3–4 мин после болюсного введения препарата, но после 5 мин наступала вторая фаза снижения АД, которая в зависимости от дозы введенного препарата могла длиться десятки минут (рис. 1). При этом выяснилось, что гипертензивные крысы, у которых исходный уровень АД был повышен в 1,5 раза, реагируют на введение ДНКЖ более глубокой и длительной гипотензией. При введении умеренных доз ДНКЖ длительность эффекта у крыс SHR была увеличена в 1,5–2 раза по сравнению с нормотензивными крысами Wistar [11]. Аналогичный результат был получен при введении Оксакома обезьянам [12].

Быстрая (2–3 мин) стадия характерна для действия всех доноров NO и скорее всего определяется появлением в крови NO в результате распада низкомолекулярных ДНКЖ на составляющие их компоненты. С этим согласуются результаты измерения содержания ДНКЖ при различных способах введения Оксакома крысам. Динамика ДНКЖ при внутривенном введении быстро достигает пика, что соответствует быстрой фазе снижения АД, и затем экспоненциально снижается (рис. 2), в то время как при подкожном или внутримышечном введении максимальный уровень ДНКЖ достигается постепенно, но зато удерживается на таком уровне более длительно. Внутривенное введение было менее эффективно, а ректальное — вообще неэффективно [13].

После необходимых доклинических исследований, выполненных под руководством проф. Е.В. Арзамасцева, препарат получил разрешение МЗ на проведение первой фазы клинических испытаний. Исследования были выполнены в отделении, руководимом акад. Е.И. Чазовым [14].

В клиническом испытании приняли участие 14 здоровых добровольцев, мужчин в возрасте от 21 года до 45 лет, средний возраст составил $33,6 \pm 2,0$ года. У всех добровольцев отсутствовали хронические заболевания, требовавшие постоянного приема каких-либо медикаментов. У 4 паци-

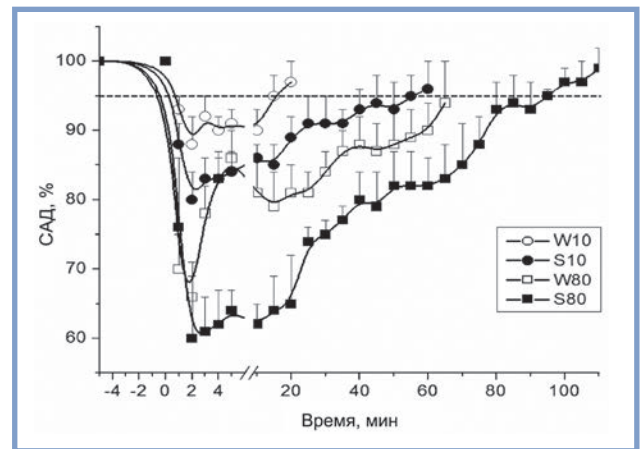


Рис. 1. Динамика среднего АД (САД, в %) у крыс Wistar (светлые символы) и SHR (темные символы) при действии ДНКЖ в дозах 10 мг/кг (W10 и S10) и 80 мг/кг (W80 и S80).

Пунктирная линия соответствует 95% уровню от исходной величины.

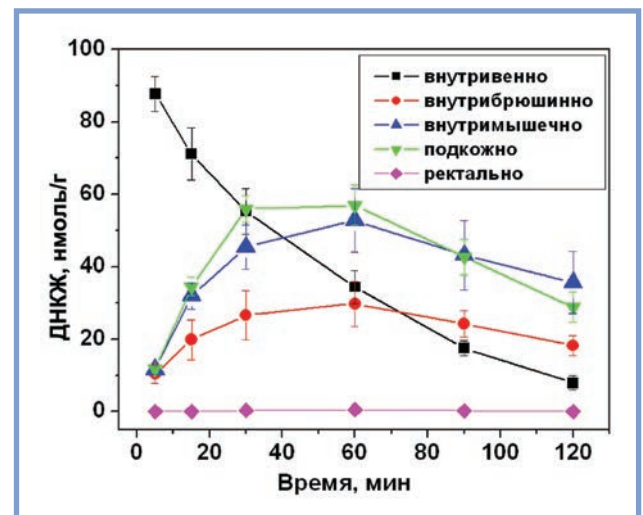


Рис. 2. Динамика содержания ДНКЖ (нмоль/г) в крови при различных способах введения [13].

ентов имелось указание в анамнезе на транзиторные подъемы АД $>140/80$ мм рт.ст., однако на момент обследования они являлись нормотониками. Никто из обследуемых ранее не пользовался гипотензивными препаратами. Оксаком, растворенный в физиологическом растворе, вводили внутривенно (5 мг/кг в течение 3 мин), после чего испытуемые находились в палате интенсивной терапии 24 ч под наблюдением врача, проводившего исследование, и врача блока интенсивной терапии.

Гемодинамические эффекты в ответ на введение препарата характеризовались снижением АД у всех пациентов и увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС). Снижение АД начиналось в ходе введения препарата, и наименьший его уровень наблюдался через 3–4 мин (рис. 3), т.е. к концу введения или сразу после него. При этом систолическое и диастолическое давление снижалось примерно одинаково — систолическое — с 137 ± 4 до 110 ± 4 мм рт.ст., а диастолическое — с 85 ± 2 до 61 ± 3 мм рт.ст. ЧСС быстро возрастала в ходе введения примерно на 32%, а затем воз-

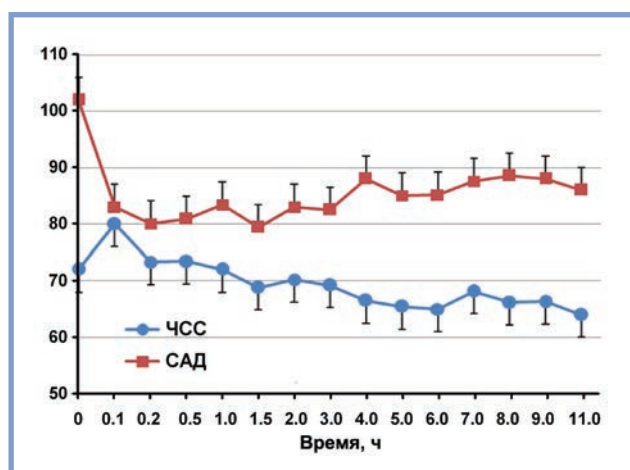


Рис. 3. Динамика ЧСС, уд/мин и среднего АД (САД, мм рт.ст.) при введении Оксакома здоровым добровольцам.

Средние данные $M \pm SE$ ($n=14$).

вращалась к исходному уровню через 7–10 мин (см. рис. 3), когда наступала стабилизация АД на целевом уровне (–20% от исходного). Мониторирование АД, проведенное у 11 испытуемых в течение 9 ч, а у 7 в течение 11 ч, показало, что эффект сохранялся вплоть до ночи. У некоторых испытуемых пониженный уровень АД сохранялся в течение суток.

Этот результат вполне соответствует полученным ранее на животных [11], за исключением того, что у крыс аналогичная степень снижения АД достигалась при дозе 20 мг/кг, оно происходило быстрее, и его длительность была значительно короче. Мы полагаем, что причиной этого различия является менее интенсивный окислительный метаболизм в организме человека. Действительно, длительность гипотензивного действия Оксакома у крыс, кроликов, обезьян-макак и человека была приблизительно пропорциональна массе тела. Известно, что основными эндогенными агентами, способными разрушать ДНКЖ, являются анионы супероксида. Их повышенное образование в организме животных вследствие интенсивных окислительных процессов и приводит, по-видимому, к быстрому распаду появляющихся ДНКЖ и тем самым к ускоренному восстановлению исходного уровня АД. Это предположение подтверждается замедленным распадом ДНКЖ в крови добровольцев (до 5 ч) по сравнению с крысами. Даже при введении ДНКЖ в дозе, превышающей более чем в 10 раз дозу для человека, комплексы в крови крыс исчезали в течение получаса [11].

В этой работе впервые было показано, что под влиянием Оксакома «изменяются параметры насосной функции сердца. Сама насосная функция (минутный объем, ударный объем, фракция выброса) оставалась неизменной, но наполнение левого желудочка (ЛЖ) через час после введения уменьшалось, о чем свидетельствует уменьшение конечного диастолического объема ЛЖ с 121 ± 6 до 87 ± 3 мм рт.ст. ($p < 0,01$). Это соответствует эффекту других нитратов [5]. Уменьшение притока к сердцу происходит за счет хорошо известного расслабляющего действия оксида азота на тонус артерий и вен. В этих условиях компенсация выброса может осуществляться за счет сниженного сопротивления, повышенной симпатической активации и лузитропного действия NO [15, 16], облегчающего наполнение ЛЖ.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что Оксаком по своим физиологическим свойствам может рассматриваться как перспективное гипотензивное лекарственное средство. Основное его достоинство состоит в способности вызывать у человека длительную гипотензию, обусловленную образованием в крови и тканях органов, стабильно связанных с белком ДНКЖ, которые при посредстве их низкомолекулярных аналогов обеспечивают поступление NO к сосудистым клеткам.

Далее была проведена вторая фаза клинических испытаний [17]. В исследование включили 30 больных мужского пола в возрасте от 35 до 73 лет (средний возраст $55,5 \pm 10,8$ года). У всех пациентов установлена эссенциальная или вторичная артериальная гипертензия (АГ) 2–3-й степени тяжести. У 13 (43,3%) больных наблюдали признаки гипертонических кризов. Исходный уровень систолического АД перед введением препарата составлял 185 ± 19 мм рт.ст., диастолического АД — 108 ± 14 мм рт.ст. У 60% больных АГ носила эссенциальный характер, а у 40% трактовалась как вторичная. Среди пациентов 40% не получали регулярной гипотензивной терапии, а 60% принимали различные гипотензивные препараты с недостаточным эффектом.

Пациенты были рандомизированы в две группы по 15 человек, в одной группе Оксаком вводили внутривенно в дозе 1,5 мг/кг в течение 3 мин, а в другой — в дозе 3 мг/кг в течение 5 мин. Целью введения было снижение АД не менее чем на 20% от исходного уровня в соответствии с общепринятыми международными рекомендациями. В ходе выполнения процедур в рамках протокола клинического исследования не зарегистрировано тяжелых побочных эффектов, связанных с введением препарата. Все больные во время введения препарата и в течение 10–20 мин после отмечали чувство жара, гиперемия лица.

Введение препарата у всех пациентов вызывало снижение АД и увеличение ЧСС. Снижение АД отмечали уже через несколько минут, пик снижения достигался через 20 мин, когда уровень АД снижался на 22%. Уровень АД оставался сниженным в течение 8 ч, его величина составляла 84% от исходного, конечные цифры составляли 152/90 мм рт.ст. ЧСС изменялась незначительно. Эффективность введения разных доз препарата была одинакова.

Большая длительность гипотензивного эффекта Оксакома и отсутствие побочных эффектов выгодно отличают его от других лекарственных средств, применяемых для купирования гипертонического криза. Так, нитропруссид натрия вызывает выраженный кратковременный эффект, прекращающийся с прекращением введения препарата. Клонидин оказывает выраженное влияние на мозговой кровоток, нифедипин у некоторых больных может вызывать интенсивную головную боль, а также неконтролируемую артериальную гипотонию (особенно в сочетании с магния сульфатом), гидралазин повышает внутричерепное давление и может ухудшить мозговое кровообращение вследствие появления зон высокого и низкого давления.

Действие Оксакома на миокард

Непосредственное действие Оксакома на сердце было изучено на модели изолированного сердца крыс, перфузируемого по методу Лангендорфа при постоянном давлении 80 мм рт.ст. раствором Кребса—Хензелейта при 37°C [18]. В ЛЖ вставляли латексный баллончик, объем которого поддерживали постоянным при диастолическом давлении около 6 мм рт.ст. Таким образом, ЛЖ сокращался в изоволюмическом режиме. В баллончике измеряли дав-

ление, максимальный уровень которого отражал максимальную силу сокращения. Рассчитывали показатель сократимости посредством деления максимальной скорости развития давления на величину давления в ЛЖ в момент максимума скорости, и индекс расслабления — отношение максимальной скорости снижения давления к величине развиваемого давления. В различных сериях Оксаком, вводимый в перфузионный раствор, поступающий в коронарные сосуды, использовали в диапазоне концентраций от 0,01 до 0,9 мкМ.

Наиболее ранним и отчетливым эффектом Оксакома было увеличение скорости коронарного потока, увеличение которой в условиях постоянного перфузионного давления свидетельствовало о снижении тонуса коронарных сосудов. Она достоверно возрастала, начиная с концентрации 0,03 мкМ, и сохранялась на этом уровне на протяжении по крайней мере 15 мин. Увеличение концентрации практически ничего не прибавляло — скорость коронарного потока оставалась повышенной на уровне 15—20%.

Изменения параметров сократительной функции миокарда были значительно меньше, чем реакция коронарных сосудов, но и там были отмечены концентрационные различия. Развиваемое давление и максимальная скорость развития давления вначале определенно снижались при действии низких концентраций Оксакома. Индекс сократимости вначале при действии низких концентраций (0,01—0,03 мкМ) снижался, а при более высоких (0,1—0,9 мкМ) повышался, изменения были порядка 10—15%, но затем происходила нормализация. Изоволюмический индекс расслабления вначале снижался, но быстро восстанавливался. Начальное диастолическое давление в ЛЖ изменялось противоположным образом.

Таким образом, эффект Оксакома проявлялся только на скорость коронарного потока, остальные параметры после первоначальных изменений быстро нормализовались.

Опыты *in vivo*. Опыты выполняли на самцах крыс Вистар (наркоз — кетамин 100 мг/кг) по методике, детально изложенной в работе [19]. Оксаком (10 мг/кг) быстро снижал АД, а ЧСС, напротив, возрастала (рис. 4). Соответственно снижению АД немного снижалось и систолическое, и диастолическое давление в ЛЖ, но показатели сократимости заметно возрастали. В отличие от этого расслабление замедлялось. Повышенные дозы Оксакома усиливали степень изменения параметров. Динамика изменений показателей расслабимости и сократимости была тесно связана с динамикой АД (рис. 5), что соответствует нашим данным на изолированном сердце, а также мнению других авторов, согласно которому доноры оксида азота не оказывают существенного влияния на сократительные свойства здорового сердца [15, 16]. Но в этих опытах АД изменялось несущественно, а при действии Оксакома снижение АД было весьма значимым, приток к сердцу уменьшался, о чем свидетельствовало снижение диастолического давления в ЛЖ (см. рис. 4), поэтому для сохранения прежнего ударного выброса происходило повышение сократимости миокарда.

Естественно предполагать, что ведущей причиной повышения сократимости при внезапном снижении АД является барорефлекс. В пользу этого свидетельствует компенсаторная активация частоты сокращений (см. рис. 3), которая могла быть частично обусловлена симпатической стимуляцией сердца. Однако блокада бета-адренорецепторов не повлияла на учащение сокращений при введении Оксакома [20] и лишь немного углубила снижение АД. Кроме того, для действия катехоламинов характерно повышение

и сократимости, и расслабимости миокарда. Однако результаты отчетливо показали быстрое снижение константы скорости расслабления, динамика которой близко совпадала с динамикой снижения АД.

Эти данные позволяют предполагать наличие прямого действия нитроксида на кардиомиоциты. Известно, что нитроксид вырабатывается в каждом сердечном цикле [21], поскольку NOS3 и NOS1 являются кальций-зависимыми ферментами и образование нитроксида возрастает при усилении сокращений. Эти ферменты оказывают разное действие. Активация NOS3, нитрозилируя тиоловые группы медленных кальциевых каналов, уменьшает вход Ca^{++} в кардиомиоциты и тем самым оказывает отрицательное инотропное действие [22]. Нитроксид, вырабатываемый в клетках изоферментом NOS1, действует двояко. Специфическое действие состоит в активации растворимой гуанилатциклазы, в результате из ГТФ получается цГМФ, который активирует протеинкиназу G; эта протеинкиназа снижает активность SERCA2 [23] — «кальциевого насоса» мембран саркоплазматического ретикула, в результате замедляется поглощение Ca^{++} .

Неспецифическое действие нитроксида состоит в нитрозировании тиоловых групп цистеинов, входящих в состав многих белков, что изменяет их функции. Именно этим объясняется множественность эффектов нитроксида. В частности, нитрозирование тиоловых участков цистеина на молекуле рианодинового рецептора RyR2 [24] способствует выходу Ca^{++} из саркоплазматического ретикула, что оказывает положительное инотропное действие. Также и донор нитроксида — S-нитрозоглутатин — дозозависимо активировал канал RyR2 и увеличивал выход Ca^{++} [25]. Таким образом, уменьшение входа внешнего Ca^{++} компенсируется усилением мобилизации внутреннего Ca^{++} . Отчетливый эффект Оксакома на миокард проявляется, в частности, потому что введение Оксакома повышало содержание нитроксида в сердце значительно больше, чем в других органах [26].

Эффекты Оксакома при патологии системы кровообращения

Действие Оксакома было изучено на двух экспериментальных моделях — хронической сердечной недостаточности [19] и легочной гипертензии [27]. Опыты выполняли на наркотизированных кетамин (100 мг/кг) самцах крыс Вистар массой 400—450 г. Крысам за 4 нед до опыта вводили двукратную дозу изопроterenолом 120 мг/кг. Инвазивное исследование показало наличие диастолической дисфункции — константа скорости изоволюмического расслабления была снижена почти вдвое, а конечное диастолическое давление повышено с 4 до 9 мм рт.ст. Оксаком вводили в яремную вену в дозе 10 мг/кг.

В контрольных опытах болюсное введение Оксакома оказывало немедленный эффект на гемодинамику — уже на первой минуте АД заметно снижалось, а ЧСС, напротив, возрастала (см. рис. 4). Систолическое и диастолическое давление в ЛЖ имело тенденцию к снижению, но $+dP/dt_{max}$, как и его производная — индекс сократимости, возросли на 30%, а константа изоволюмического расслабления снижалась на такую же величину. Изменения обоих параметров тесно связаны с динамикой снижения АД (см. рис. 5).

Введение Оксакома крысам, получавшим изопроterenол, вызывало подобные изменения. Давление в артерии и ЛЖ, ЧСС, а также индекс сократимости изменялись так

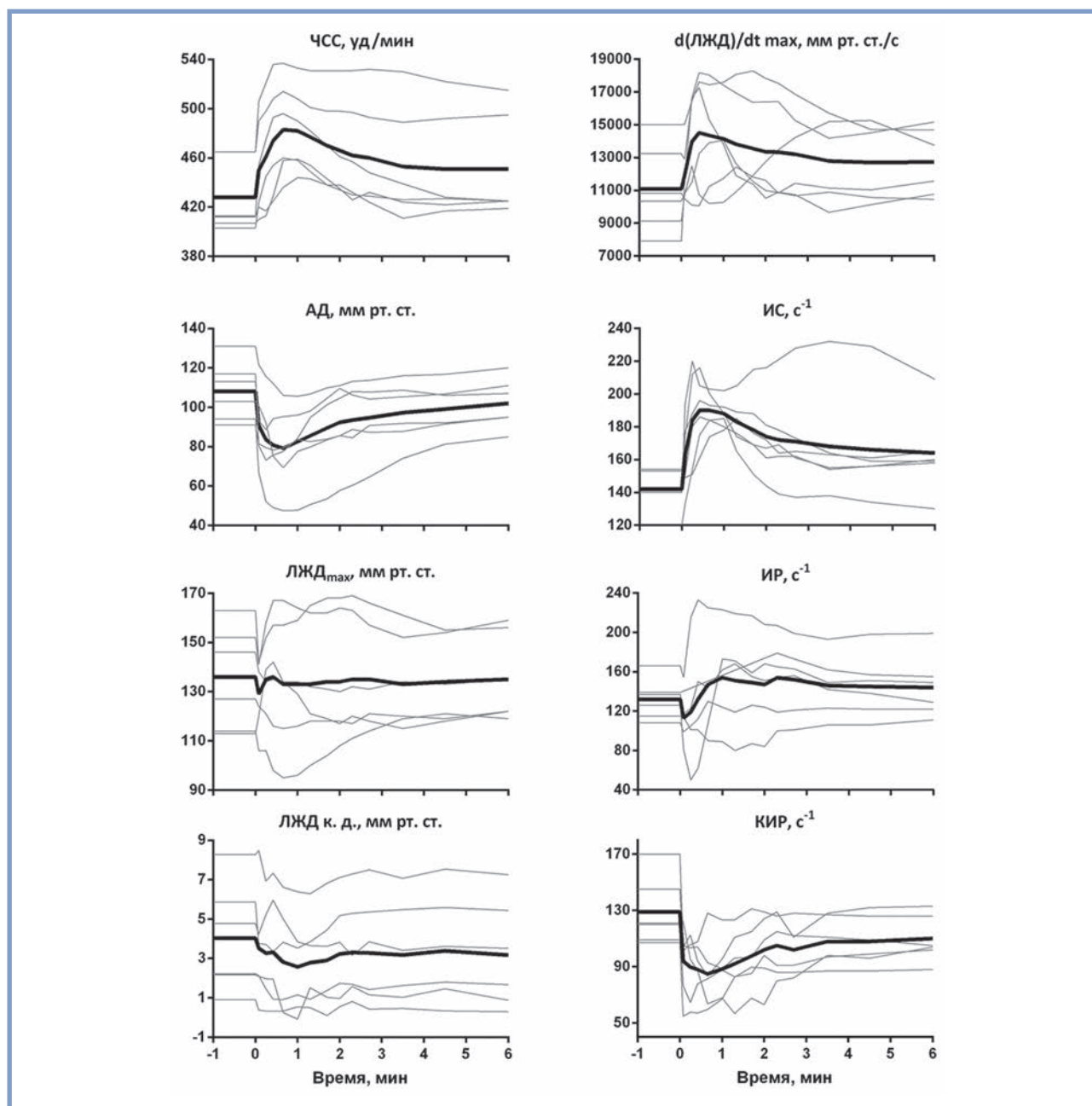


Рис. 4. Действие Оксакома на показатели сократительной функции сердца контрольных крыс *in vivo*.

Максимальное АД, развиваемое ЛЖ (ЛЖ макс), конечное диастолическое давление в ЛЖ (ЛЖД к.д.), максимальную скорость развития давления $d(\text{ЛЖД})/dt$, индекс сократимости (ИС = отношение максимальной скорости развития давления к величине давления в ЛЖ в момент максимума скорости), индекс расслабления (ИР = отношение максимальной скорости падения давления к величине давления в ЛЖ в момент максимума скорости), константа скорости изоволюмического расслабления (КИР). Тонкие линии показывают результаты отдельных опытов, жирные линии — средние реакции.

же, как и у животных контрольной группы (рис. 6), лишь константа изоволюмического расслабления продемонстрировала обратную динамику, т.е. не снижалась, а возрастала. Индекс сократимости и константа изоволюмического расслабления изменялись аналогичным образом, динамика роста обоих показателей практически совпадала, а максимальные изменения наблюдали через 60 с (рис. 7). Прирост константы изоволюмического расслабления в опытах на пораженных изопроterenолом сердцах был весьма заметным — в 1,5 раза. При этом наблюдалось отчетливое снижение конечного диастолического давления в ЛЖ с $9 \pm 0,9$ до $3 \pm 0,4$ мм рт.ст. через 1 мин. Его возвращение к ис-

ходному уровню было очень медленным, так что через 25 мин его уровень составлял $6 \pm 0,8$ мм рт.ст.

Таким образом, Оксаком оказывал положительное инотропное и лизитропное действие на миокард при диастолической дисфункции. Наиболее интересным является противоположное действие на «расслабимость» миокарда — снижение в контроле и повышение при хронической сердечной недостаточности (ХСН) (рис. 8). Подобный эффект — ускорение расслабления — наблюдали и при другой патологии — гипертонии, вызванной ангиотензином II [28].

Эти данные позволяют предположить, что действие нитрооксида на миокард зависит от состояния NO-синтаз.

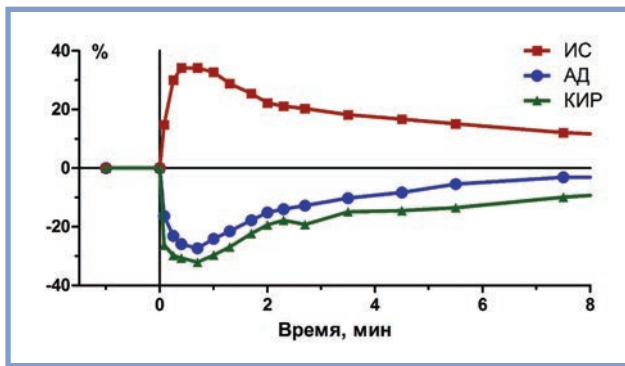


Рис. 5. Начальные изменения (в % к исходным величинам) АД, индекса сократимости (ИС) и константы скорости изоволюмического расслабления (КИР) при введении Оксакома в контрольных опытах.

График построен на основании средних величин из рис. 4.

Известно, что активность NO-синтаз снижена при разных видах патологии сердца [29, 30], а недостаточное S-нитрозилирование рианодинового рецептора приводило к накоплению Ca^{++} в миоплазме — кальциевой перегрузке [31], возможно, из-за сниженной функции кальциевой АТФазы ретикулула. В этих условиях экзогенный нитроксид может восстановить нужный уровень S-нитрозилирования, что сопровождается ускорением расслабления и облегчением наполнения ЛЖ [15, 16]. В работе [32], выполненной на сердцах здоровых молодых добровольцев, предварительное введение ингибитора NO-синтаз значительно увеличивало конечный систолический объем ЛЖ и уменьшало ударный объем. На этом фоне донор нитроксида S-нитрозоглутатион восстанавливал эти параметры и даже немно-

го повышал ударный объем. Следует отметить, что доза S-нитрозоглутатиона была столь мала, что не вызвала снижения АД и, следовательно, наблюдаемые эффекты были целиком обусловлены действием нитроксида на миокард.

Таким образом, можно полагать, что в наших опытах измененная реакция расслабимости миокарда при введении Оксакома при недостаточности сердца связана со снижением активности NO-синтаз миокарда. Одновременное повышение сократимости и расслабимости миокарда, не связанное с симпатической стимуляцией, делает препарат Оксаком перспективным для терапии ХСН.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — относительно редкое заболевание, но терапия его дорога и малоэффективна. Одним из важных механизмов патогенеза ЛАГ является сниженное образование оксида азота в эндотелиоцитах легочных сосудов. В нашей работе на модели ЛАГ, созданной введением монокроталина, мы поставили целью выяснить, способен ли Оксаком снизить давление в малом круге. Через 3 нед после введения монокроталина (60 мг/кг) у наркотизированных крыс (кетамин 100 мг/кг) катетеризировали правый желудочек через яремную вену и измеряли давление в нем. Одновременно регистрировали АД в бедренной артерии и ЭКГ.

Систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) у крыс, получивших монокроталин, возросло вдвое по сравнению с контрольной группой — с 35 до 70 мм рт.ст., но индекс сократимости миокарда снизился на 28%, увеличилась длительность комплекса QRS, возрос зубец T. Внутривенное введение Оксакома (40 мг/кг) этим животным быстро снижало СДПЖ в среднем на 12 ± 3 мм рт.ст., и этот уровень сохранялся на протяжении 1 ч наблюдения. У контрольных крыс такой эффект отсутствовал. АД в большом круге в обеих группах снижалось одинаково, причем степень его снижения через 1 ч (-18%) точно со-

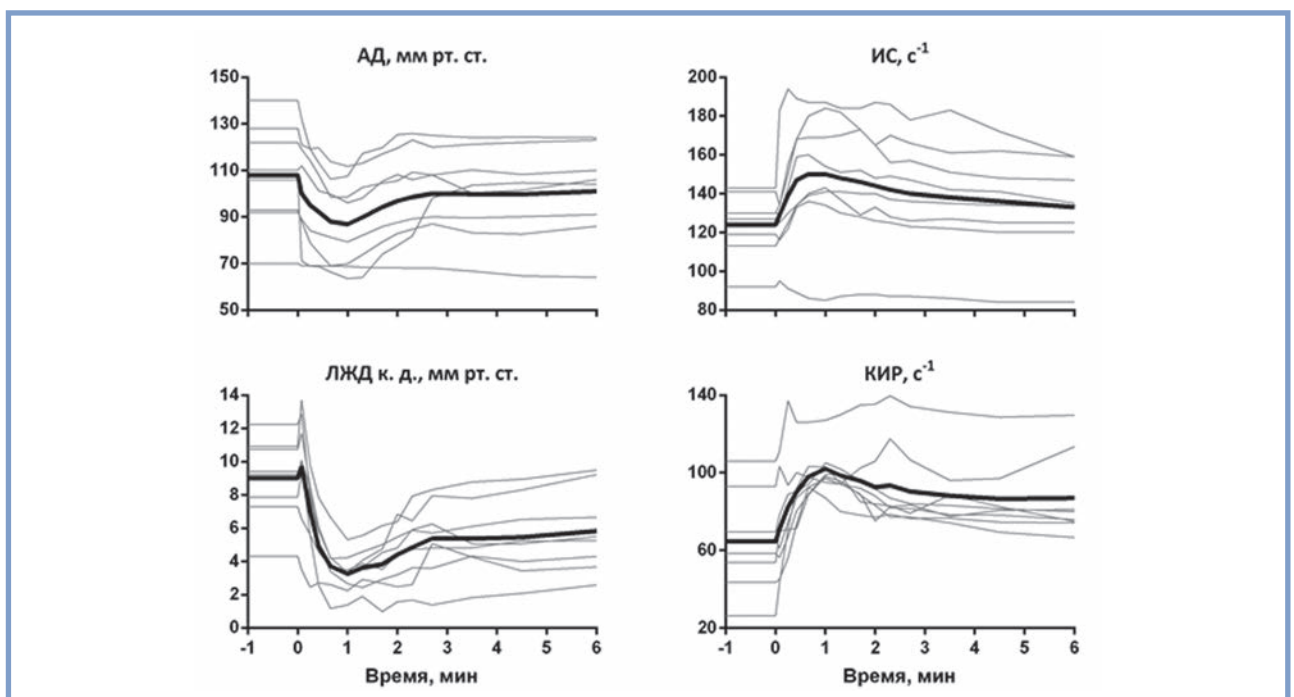


Рис. 6. Действие Оксакома на показатели сократительной функции сердца крыс с ХСН *in vivo*.

Тонкие линии — результаты отдельных опытов, жирные линии — средние величины. Обозначения те же, что и на рис. 4.

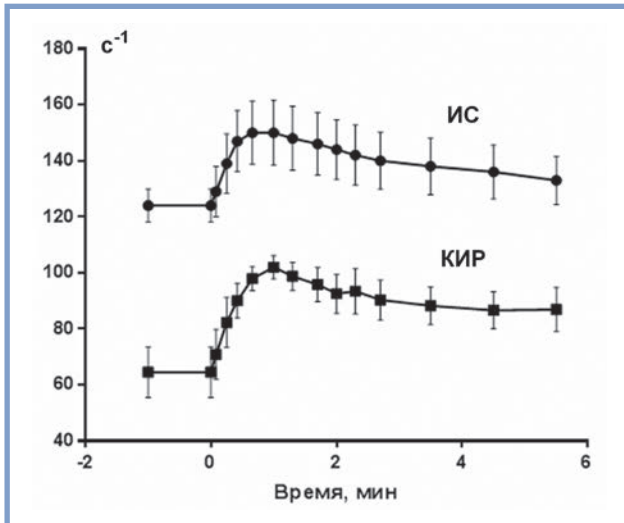


Рис. 7. Начальное действие Оксакома на индекс сократимости (ИС, верхняя кривая) и константу скорости изоволюмического расслабления (КИР, нижняя кривая) сердец крыс с XCH *in vivo* ($M \pm SE$).

График построен на основании средних величин из рис. 6.

впадала с гипотензивным эффектом Оксакома на систему малого круга. Следовательно, чувствительность сосудов малого круга к Оксакому при ЛАГ возрастала. Результаты показали, что Оксаком является перспективным средством для устойчивого снижения давления в малом круге при ЛАГ, но требуется дальнейшая работа по созданию модифицированной жирорастворимой ингаляцион-

ной формы Оксакома, способной проникать через слой сурфактанта легочных альвеол и оказывать длительное гипотензивное действие.

Заключение

Известно, что в системе кровообращения нитроксид (оксид азота, NO) играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов и является одним из важных модуляторов функции сердца. Однако гипотензивный эффект NO, образующегося после приема нитратов, кратковременен из-за быстрого исчезновения молекулы в кровотоке. Создание А.Ф. Ваниным устойчивого донора нитроксида — динитрозильных комплексов железа, и синтез препарата Оксаком позволили устойчиво снижать АД у животных и людей за счет постепенного освобождения оксида азота из комплексов, являющихся естественным депо оксида азота в клетках. S-нитрозирование тиоловых групп белков позволяет нитроксиду оказывать биологическое действие как на мембраны, так и на внутриклеточные белки, участвующие в транспорте ионов. Чувствительность сосудов к действию Оксакома возрастает при патологии, сочетающейся со снижением активности NO-синтаз — при гипертонии большого и малого круга. Действие Оксакома на изолированное сердце контрольных крыс проявлялось отчетливым снижением тонуса коронарных сосудов, изменения сократимости и расслабимости миокарда были невелики и кратковременны. В опытах *in vivo* сердца этих крыс реагировали отчетливым повышением сократимости и снижением расслабимости миокарда. Но в опытах на крысах с XCH, вызванной изопроterenолом, введение Оксакома ускорило процессы сокращения и расслабления миокарда, значительно снижало диастолическое давление в ЛЖ. Из дан-

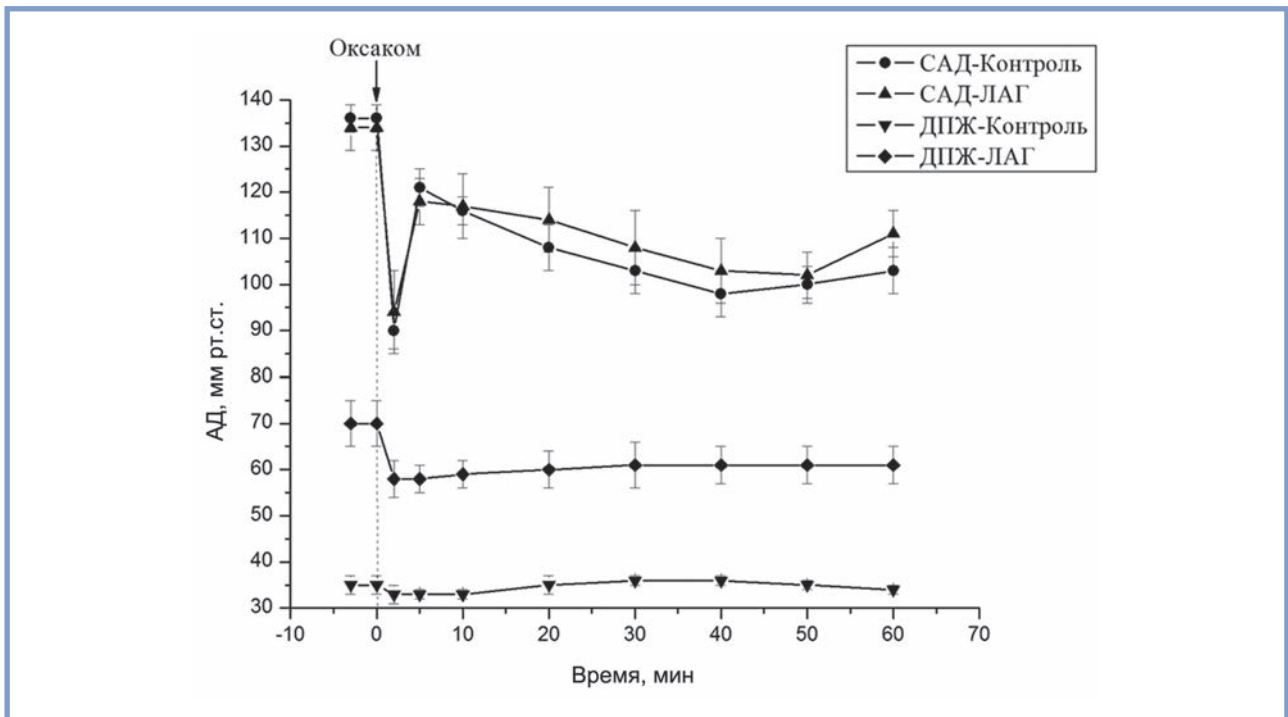


Рис. 8. Действие Оксакома на АД в большом (верхние кривые) и малом (нижние кривые) круге кровообращения у контрольных и получавших монокроталин крыс ($M \pm SE$).

ных литературы известно, что при ХСН снижена активность NO-синтазы миокарда, поэтому введение Оксакома восстанавливает модулирующее действие оксида азота на процессы ионного транспорта. Одновременное повышение сократимости и расслабимости миокарда делает препарат Оксаком перспективным для терапии ХСН.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клешев А.Л., Мордвинцев П.И., Ванин А.Ф. Роль оксида азота и железа в гипотензивном действии нитрозильных комплексов железа с различными анионными лигандами. *Studia Biophys.* 1985;105:93-102. [Kleshchev AL, Mordvintcev PI, Vanin AF. Role of nitric oxide and iron in hypotensive action of nitrosyl iron complexes with various anionic ligands. *Studia Biophys.* 1985;105:93-102. (In Russ.)].
2. Trochu J-N, Bouhour J-B, Kaley G, Hintze TH. Role of Endothelium-Derived Nitric Oxide in the Regulation of Cardiac Oxygen Metabolism: Implications in Health and Disease. *Circ Res.* 2000;87:1108-1117.
3. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология.* 2005;12:62-72. [Marcov HM. Molecular mechanisms of vascular endothelium dysfunction. *Kardiologiya.* 2005;12:62-72. (In Russ.)]. ISSN: 0022-9040.
4. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Роль нитратов в комплексном лечении стенокардии в эпоху «агрессивной» терапии коронарного атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2005;4(5):71-78. [Aronov DM, Lupanov VP. Nitrates in complex angina management during the age of aggressive coronary atherosclerosis treatment. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2005;4(5):71-78. (In Russ.)]. ISSN: 1728-8800.
5. Жиров И.В., Терещенко С.Н. Место внутривенных нитратов в современной кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2005;4(6):1:97-101. [Zhirov IV, Tereshchenko SN. Intravenous nitrates in modern cardiology. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2005;4(6-1):97-101. (In Russ.)]. ISSN: 1728-8800.
6. *Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы.* Под ред. Елисеева О.М. М.: Издательство Media Medica; 2009. [Serdechno-sosudistaia patologiya. *Sovremennoe sostoyanie problemi.* Pod red. Eliseeva O.M. M.: Izdatel'stvo Media Medica; 2009. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-903574-09-4.
7. Daiber A, Oelze M, Coldewey M, et al. Oxidative stress and mitochondrial aldehyde dehydrogenase activity: a comparison of pentaerythritol tetranitrate with other organic nitrates. *Mol Pharmacol.* 2004;66:1372-1382.
8. Vedernikov YP, Mordvintcev PI, Malenkova IV, Vanin AF. Similarity between the vasorelaxing activity of dinitrosyl iron cysteine complexes and endothelium-derived relaxing factor. *Eur J Pharmacol.* 1992;211(3):313-317. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90386-1](https://doi.org/10.1016/0014-2999(92)90386-1)
9. Vanin AF. Dinitrosyl-iron complexes with thiolate ligands: Physico-chemistry, biochemistry and physiology (Review). *Nitric Oxide Biol & Chem.* 2009;21:136-149. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2009.03.005>
10. Ванин А.Ф., Чазов Е.И. Перспективы создания на основе динитрозильных комплексов железа с тиол-содержащими лигандами лекарственных средств различного действия (обзор). *Биофизика.* 2011;56(2):304-315. [Vanin AF, Chazov EI. Prospects of designing medicines with diverse therapeutic activity on the basis of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands. *Biophysica.* 2011;56(2):304-315. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006350911020321>
11. Lakomkin VL, Vanin AF, Timoshin AA, Kapelko VI, Chazov EI. Long-lasting hypotensive action of stable preparations of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands in conscious normotensive and hypertensive rats. *Nitric Oxide.* 2007;16(4):413-418. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2007.03.002>
12. Лакомкин В.Л., Тимошин А.А., Орлова Ц.П., Губкина С.А., Сторожилова А.Н., Гвоздик Т.Е., Добровольский А.Б., Рууге Э.К., Ванин А.Ф., Капелько В.И., Лапин Б.А., Чазов Е.И. Действие динитрозильного комплекса железа с глутатионом — донора оксида азота — на систему кровообращения крыс и обезьян. *Кардиология.* 2009;49(5):53-60. [Lakomkin VL, Timoshin AA, Orlova TsR, Gubkina SA, Storozhilova AN, Gvozdk TE, Dobrovolsky AB, Ruuge EK, Vanin AF, Kapelko VI, Lapin BA, Chazov EI. Action of a Nitric Oxide Donor Dinitrosyl Complex of Iron With Glutathione on the Circulation in Rats and Monkeys. *Kardiologiya.* 2009;49(5):53-60. (In Russ.)]. ISSN: 0022-9040.
13. Timoshin AA, Lakomkin VL, Abramov AA, Ruuge EK, Kapel'ko VI, Chazov EI, Vanin AF. The hypotensive effect of the nitric monoxide donor Oxacom at different routes of its administration to experimental animals. *Eur J Pharmacol.* 2015;765:525-532. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.09.011>
14. Chazov EI, Rodnenkov OV, Zorin AV, Lakomkin VL, Gramovich VV, Vyborov ON, Dragnev AG, Timoshin AA, Buryachkovskaya LI, Abramov AA, Masenko VP, Arzamastsev EV, Kapelko VI, Vanin AF. Hypotensive effect of «oxacom» containing a dinitrosyl iron complex with glutathione: animal studies and clinical trials in healthy volunteers. *Nitric Oxide.* 2012;26(3):148-156. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2012.01.008>
15. Paulus WJ, Bronzwaer JG. Myocardial contractile effects of nitric oxide. *Heart Fail Rev.* 2002;7(4):371-383.
16. Massion PB, Feron O, Dessy C, Balligand J-L. Nitric Oxide and Cardiac Function: Ten Years After, and Continuing. *Circ Res.* 2003;93:388-398.
17. Гостеев А.Ю., Зорин А.В., Родненков О.В., Драгнев А.Г., Чазов Е.И. Гемодинамические эффекты синтетического аналога эндогенных донаторов оксида азота (II) — препарата динитрозильных комплексов железа у больных артериальной гипертензией с неосложненными гипертоническими кризами. *Терапевтический архив.* 2014;86(9):49-55. [Gosteev AYU, Zorin AV, Rodnenkov OV, Dragnev AG, Chazov EI. Hemodynamic effects of the synthetic analogue of endogenous nitric oxide (II) donors a dinitrosyl iron complex in hypertensive patients with uncomplicated hypertensive crisis. *Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic archive).* 2014;86(9):49-55. (In Russ.)]. ISSN: 0040-3660.
18. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Капелько В.И. Действие донора нитроксида на сократительные свойства сердца *ex vivo* и *in vivo*. *Российский физиологический журнал.* 2017;103(1):71-78. [Lakomkin VL, Abramov AA, Lukoshkova EV, Ermishkin VV, Kapelko VI. The influence of the nitric oxide donor on cardiac contractile properties *ex vivo* and *in vivo*. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova. Rossiiskaia akademiia nauk.* 2017;103(1):71-78. (In Russ.)]. ISSN: 0869-8139.
19. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Капелько В.И. Кардиотропное действие оксакома при экспериментальной сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2015;55(1):37-42. [Lakomkin VL, Abramov AA, Lukoshkova EV, Ermishkin VV, Kapelko VI. Cardiotropic Action of Oxacom in Experimental Heart Failure. *Kardiologiya.* 2015;55(1):37-42. (In Russ.)]. ISSN: 0022-9040.
20. Лакомкин В.Л., Орлова Ц.П., Абрамов А.А., Свириева И.В., Шумаев К.Б., Рууге Э.К., Ванин А.Ф., Капелько В.И. Хронотропная регуляция сердца при действии активных форм кислорода. *Кардиологический вестник.* 2011;6(1):53-59. [Lakomkin VL, Orlova TsR, Abramov AA, Sviraeva IV, Shumaev KB, Ruuge EK, Vanin AF, Kapelko VI. Chronotropic regulation of the heart at hypotensive effect induced reactive oxygen species. *Russian Cardiology Bulletin («Kardiologicheskij Vestnik»).* 2011;6(1):53-59. (In Russ.)]. ISSN: 2077-6764.
21. Pinsky DJ, Patton S, Mesaros S, Brovkovich V, Kubaszewski E, Grunfeld S, Malinski T. Mechanical transduction of nitric oxide synthesis in the beating heart. *Circ Res.* 1997;81(3):372-379.
22. Poteser M, Romanin C, Schreiber W, Mayer B, Groschner K. S-nitrosation controls gating and conductance of the alpha 1 subunit of class C L-type Ca(2+) channels. *J Biol Chem.* 2001;276:14797-14803. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008244200>
23. Filice EI, Angelone T, De Francesco EM, Pellegrino D, Maggiolini M, Cerra MC. Crucial role of phospholamban phosphorylation and S-nitrosylation in the negative lusitropism induced by 17β-estradiol in the male rat heart. *Cell Physiol Biochem.* 2011;28(1):41-52. <https://doi.org/10.1159/000317172>
24. Salama G, Menshikova EV, Abramson JJ. Molecular interaction between nitric oxide and ryanodine receptors of skeletal and cardiac sarcoplasmic reticulum. *Antioxid Redox Signal.* 2000;2(1):5-16. <https://doi.org/10.1089/ars.2000.2.1-5>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №18-015-00271.

Признательность. Авторский коллектив глубоко признателен академику Евгению Ивановичу Чазову, под руководством которого был создан препарат Оксаком и проведены клинические испытания.

25. Xu L, Eu JP, Meissner G, Stamler JS. Activation of the cardiac calcium release channel (ryanodine receptor) by poly-S-nitrosylation. *Science*. 1998; 279:234-237. <https://doi.org/10.1126/science.279.5348.234>
26. Тимошин А.А., Лакомкин В.Л., Рууге Э.К., Ванин А.Ф. Фармакокинетика и распределение динитрозильных комплексов железа в тканях органов крыс. *Биофизика*. 2012;57(2):331-337. [Timoshin AA, Lakomkin VL, Ruuge EK, Vanin AF. Distribution and pharmacokinetics of dinitrosyl iron complexes in rat organs. *Biophysics*. 2012;57(2):331-337. (In Russ.)]. ISSN: 0006-3029.
27. Абрамов А.А., Лакомкин В.Л., Тимошин А.А., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Капелько В.И. Действие оксакома на давление в правом желудочке у крыс с ЛАГ, индуцированной монокроталином. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(5):412-420. [Abramov AA, Lakomkin VL, Timoshin AA, Lukoshkova EV, Ermishkin VV, Kapelko VI. Effect of oxacom on the right ventricular pressure in rats with monocrotalin-induced pulmonary. *Arterial hypertension*. 2017;23(5):412-420. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-5-412-420>
28. Zhang YH, Jin CZ, Jang JH, Wang Y. Molecular mechanisms of neuronal nitric oxide synthase in cardiac function and pathophysiology. *J Physiol*. 2014. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.270306>
29. Lima B, Forrester MT, Hess DT, Stamler JS. S-nitrosylation in cardiovascular signaling. *Circ Res*. 2010;106:633-646. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.207381>
30. Silberman GA, Fan TH, Liu H, et al. Uncoupled cardiac nitric oxide synthase mediates diastolic dysfunction. *Circulation*. 2010;121(4):519-28. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883777>
31. Gonzalez DR, Beigi F, Treuer AV, Hare JM. Deficient ryanodine receptor S-nitrosylation increases sarcoplasmic reticulum calcium leak and arrhythmogenesis in cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:20612-100617. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883777>
32. Rassaf T, Poll LW, Brouzos P, et al. Positive effects of nitric oxide on left ventricular function in humans. *European Heart Journal*. 2006;27:1699-1705.

Поступила 15.02.19

Принята в печать 21.02.19

Циркадные гены и система кровообращения

О.Ю. АТЬКОВ, С.Г. ГОРОХОВА

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Современные представления о функционировании сердечно-сосудистой системы подразумевают суточную ритмичность основных показателей, которая определяется молекулярно-генетическими биологическими часами. Их основа — это циркадные гены, которые локализованы в центральном отделе, представленном в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, и также в клетках всего организма, включая сердце и сосуды. Функциональное значение циркадных генов велико. Они регулируют изменения артериального давления, ритма сердца, системы гемостаза и других звеньев. Вместе с этим во многих исследованиях продемонстрированы плеiotропные эффекты циркадных генов и их контролирующее действие на большое число нециркадных генов. Ряд заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая артериальную гипертензию, инфаркт миокарда, кардиомиопатию, ассоциированы с мутациями в циркадных генах. Понимание роли циркадных генетических механизмов формирует новые возможности в решении сложных проблем, связанных с общими и индивидуализированными терапевтическими подходами к лечению заболеваний системы кровообращения.

Ключевые слова: циркадные гены, суточные ритмы, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, аритмии сердца, тромбоз.

Circadian genes and circulatory system

O.YU. ATKOV, S.G. GOROKHOVA

FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya ul., 125993 Moscow, Russian Federation

It is now assumed that the main parameters of cardiovascular system have diurnal rhythmicity, which is defined by molecular and genetic biological clock based on circadian genes that are found in suprachiasmatic nuclei of hypothalamus as well as in other parts of the body including heart and vessels. These circadian genes play an important role in regulation of blood pressure, heart rhythm, hemostatic systems, and in other processes. Many studies also demonstrated that circadian genes have a pleiotropic effect and control many non-circadian genes. Mutations in circadian genes are associated with a range of cardiovascular diseases including arterial hypertension, myocardial infarction, and cardiomyopathy. The clarification of the role of circadian genetic mechanisms presents a new opportunity to solve complex problems of general and individual therapeutic approaches to the treatment of cardiovascular diseases.

Keywords: circadian genes, circadian rhythm, hypertension, myocardial infarction, arrhythmogenesis, thrombosis.

Сведения об авторах:

Атьков Олег Юрьевич (Atkov O.Yu.) — д.м.н., проф., зав. кафедрой профпатологии и производственной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член-корр. РАН; e-mail: ppmrmaro@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5211-2560>

Горохова Светлана Георгиевна (Gorokhova S.G.) — д.м.н., профессор кафедры профпатологии и производственной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; e-mail: кафедра2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7087-8140> (автор, ответственный за переписку).

Современные представления о функционировании сердечно-сосудистой системы подразумевают циркадную, т.е. суточную, ритмичность основных показателей. Артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений, эндотелиальная функция, тонус сосудов, уровни циркулирующих гуморальных факторов — эти и другие характеристики демонстрируют околосуточный профиль ритмичных колебаний. Молекулярную регуляцию циркадных ритмов сердечно-сосудистой системы обеспечивает совокупность генов, запускающих и поддерживающих часовой механизм организма в целом. Взгляд на сердечно-сосудистую систему с точки зрения циркадных, или часовых, генов и их экспрессии представляет большой интерес, так как в этой зоне находятся новые возможности поиска решений сложных проблем, связанных с терапевтическими подходами к лечению заболеваний системы кровообращения. Фармакологические средства на основе достижений молекулярной генетики, генная терапия — «не столько в плане лечения

наследственных пороков, а как метод генной трансформации клеточных элементов» [1] — позволяют проводить высокоточную коррекцию нарушений и лечить не следствие, а причину болезни [2].

И в этом смысле весьма провидческими представляются работы, выполнявшиеся под руководством Е.И. Чазова в конце XX века в стенах ВКНЦ. Однако до настоящего времени единичные отечественные работы посвящены обсуждению генетики циркадных ритмов, и многие основные положения остаются мало известны кардиологам. В связи с этим в данной работе кратко обсуждаются некоторые базовые вопросы и доказанные положения участия циркадных генов как в нормальной физиологии сердца и сосудов, так и возникновении ряда патологических процессов.

Генетическая регуляция суточных биоритмов в живой природе в целом универсальна. Основой биоритмичности является цикл транскрипции-трансляции с участием комплекса циркадных генов, которые непосредственно регулируют клеточные, биологические функции на разных

временных уровнях (см. рисунок). Этот комплекс представляют гены, кодирующие так называемые петли обратной связи, и гены, кодирующие факторы, регулирующие стабильность циркадных механизмов. Основных петель обратной связи две: позитивная и отрицательная. Первичная позитивная петля образована генами *Clock/Npas2* и *Bmal1*, отрицательная петля — генами *Period (Per1, 2)* и *Cryptochrome (Cry1,2)*. В дополнение к первичной петле обратной связи существует вторичная цепь обратной связи, в которой транскрипция *Bmal1* регулируется белками ядерных рецепторов ROR- α и Rev-*erba*, кодируемых соответствующими генами. Эта вторичная петля, как полагают, добавляет устойчивость, точность ритмичности молекулярных биологических часов [3].

Принципиально то, что описанные петли являются взаимозависимыми, и гены экспрессируются ритмично таким образом, что пиковая активность (акрофаза) основных пар циркадных генов находится в противофазе. В дневное время в результате экспрессии генов происходит синтез белков PER1,2 и CRY1,2 и постепенное нарастание их концентрации в цитоплазме с формированием комплекса PER1,2:CRY1,2. Он переходит в клеточное ядро и там связывается с комплексом CLOCK:BMAL1, запуская транскрипцию генов *Clock/Bmal1* и одновременно подавляя транскрипцию генов *Per1,2* и *Cry1,2*. В течение ночи комплекс PER-CRY деградирует, уровень этих белков достигает минимума, параллельно нарастает уровень CLOCK:BMAL1. Утром вновь экспрессируются гены *Per* и *Cry*, и начинается новый клеточный цикл (рестарт) транскрипции-трансляции с волнообразным образованием мРНК и циркадных белков. Акрофаза синтезируемого Rev-*erba* определяется в середине дневного времени суток. При этом процесс транскрипции-трансляции с образованием белка CLOCK происходит непрерывно в течение суток. Каждый цикл занимает около 24 ч [3, 4].

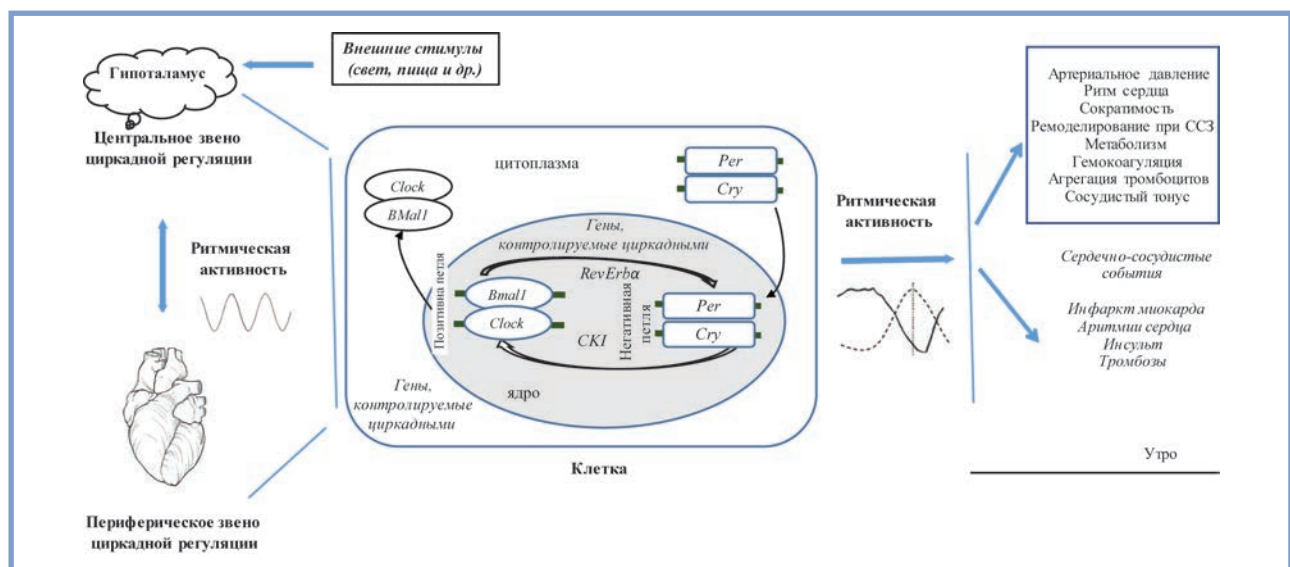
Циркадные гены в большей части обнаруживаются во всех органах и тканях организма человека. Центральное звено локализовано в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, периферическое — в сердце и сосудах, почках, печени, желудочно-кишечном тракте, клетках крови и т.д. Так, в кардиомиоцитах, фибробластах, эндотелиальных

клетках, гладкомышечных клетках сосудов (артерии, вены, сосуды микроциркуляторного русла) выявлена ритмичная экспрессия генов *Bmal1*, *Clock*, *Npas2*, *Per* и *Cry*, *Rev-erba*. По сути организм является мультиосцилляторной системой, в которой одновременно работает множество задавателей ритма (пейсмекеры). Функции этих пейсмекеров синхронизированы благодаря наличию строгой иерархии внутри системы [4, 5].

Существенным является то, что циркадные гены (*Per*, *Cry*, *Clock*, *Bmal1*, *RORa*) контролируют экспрессию многих генов, регулирующих самые различные физиологические процессы. Считается, что не меньше 10% всех генов в тканях организма проявляют 24-часовую ритмичность [4], и в сердце экспрессия около 10—15% всех генов миокарда ритмично колеблется в течение суток [6]. Гены, активность которых зависит от ключевых циркадных генов, называются *clock-controlled* гены (CCG). Они кодируют пептиды, клеточные ионные каналы, ферменты, киназы, транскрипционные факторы. При этом их не считают частью циркадных часов как таковых, но благодаря им метаболические и другие протекающие в организме процессы подстраиваются к повторяющимся средовым изменениям. Например, в клетках аорты и гладкомышечных клетках сосудов околосуточную ритмичность сократимости легкой цепи миозина, фосфорилирование и чувствительность к ионам Ca²⁺ поддерживает экспрессия ROR- α и ROCK2 [7].

Не менее, а возможно, и более важно, что ключевые циркадные гены обладают плеiotропными эффектами. В кардиомиоцитах экспрессия циркадных генов регулирует активность натрийуретического пептида, функционирование мембранных (в том числе калиевых) каналов, тромбообразование, жировой обмен [8]. Стоит также отметить, что с мутациями в циркадных генах связаны самые разные нециркадные патологические процессы в сердечно-сосудистой системе, а также опухолевый рост, метаболические расстройства (например, ожирение), депрессии и т.д.

Циркадный механизм работы генов сердечно-сосудистой системы определяет циркадную ритмичность синтеза белков и соответственно метаболических процессов, сократимости сердца [9, 10]. В этом есть биологическая целесообразность. Иллюстрацией ее является суточный ритм



Общая схема участия циркадных генов в регуляции функциональной биоритмичности сердечно-сосудистой системы.

уровня в крови катехоламинов (адреналин, норадреналин) с максимумом в дневные и минимумом в ночные часы, что отвечает требованиям ритма «активность—отдых» в условиях обычного распорядка в течение дня в здоровом организме. Согласованно с этим изменяется суточная ритмичность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, факторов свертывания крови, кортизола, мелатонина (последние являются биомаркерами центральных циркадных биоритмов) [11—13]. Генетические варианты и мутации в этих циркадных генах (*Bmal1*, *Clock*, *Per2* и др.) ассоциированы с разным циркадным поведением и нарушениями биоритмов [3]. При этом взаимосвязь циркадных и нециркадных генов может быть реципрокной. Так, молекула NO активирует *Per1*, и наоборот, экспрессия *Bmal1* увеличивает активность синтеза NO в эндотелиальных клетках [14]. При разрыве циркадных ритмов (циркадный десинхронизм) с изменением экспрессии циркадных генов выявляется нарушение эндотелиальной функции, эндотелий-зависимой релаксации микроциркуляции [8, 14].

Детальное изучение вопросов роли циркадных генов периферического отдела является предметом активных исследований. Значение, механизмы и функции циркадных генов в сердечно-сосудистой системе доказывают разными методами. Это и создание экспериментальных моделей, и нокаут генов, и изучение полиморфизмов.

Одной из первых моделей для определения роли молекулярных циркадных часов кардиомиоцитов стала линия мышей ССМ (Cardiomyocyte specied Clock Mutant mice) [15], у которых мутация в гене *Clock*^{Δ19} избирательно ограничена только кардиомиоцитами, вследствие чего возникают сверхэкспрессия соответствующего белка и нарушения нормального часового механизма. При этом экстракардиальные молекулярные часы у мышей ССМ функционируют соответственно обычному суточному ритму. Уже в ходе первых экспериментов на ССМ было определено, что если в норме одни циркадные гены кардиомиоцитов достигают пика активности при фазовом переходе от света к темноте, а другие — при фазовом переходе от темноты к свету, то в сердцах линии СКК они в первой ситуации хронически подавлены, а во второй хронически индуцированы. На модели ССМ было выявлено, что в результате повторных 12-часовых фазовых сдвигов «свет—темнота» (с частотой 1 раз в 2 нед) возникает экспрессия циркадных генов, приводящая к значительной гипертрофии миокарда [15]. В исследованиях внутриклеточного метаболизма кардиомиоцитов на мышцах ССМ обнаружено, что запасы гликогена и триглицеридов изменяются ритмически под влиянием периферических локальных циркадных генов [16].

Другая модель, используемая для изучения генетических циркадных механизмов сердечно-сосудистой системы, — хорошо известное поперечное сужение устья аорты (transaortic constriction, ТАС), которое создается хирургически путем наложения лигатуры перед первой бифуркацией или между первой и второй бифуркациями аорты для получения патологической гипертрофии левого желудочка. В серии работ, выполненных на этой модели, было выявлено, что экспрессия основных часовых генов (*Bmal1*, *clock*) в сердце сохраняется, но утрачивается экспрессия ряда генов, контролируемых циркадными генами. Было продемонстрировано важное значение нормального цикла свет—темнота при болезнях сердца и идентифицирован комплекс генов, ответственных за гипертрофию миокарда и ремоделирование сердца, экспрессируемых во время светового дня или, наоборот, в отсутствие света (ночью) [17]. Выяв-

лены белковые хронобиомаркеры, которые имеют характерные признаки заболевания [18]. Так, например, нарушение суточных ритмов усугубляет патологическое ремоделирование сердца у мышей ТАС по сравнению с контролем, причем, как обнаружено, изменяется циркадная картина экспрессии гена проопиомеланокортина (РОМС), который находится под нейроэндокринным контролем (допамин, тестостерон, эстрогены, кортикостероиды), что указывает на возможную роль нейропептидов в ремоделировании миокарда [19].

Нокаут генов — метод молекулярной генетики, при котором из организма удаляют или выключают (делают неработоспособными) определенные гены. Стандартной биологической моделью, для которой разработана методика, являются лабораторные мыши. Есть много примеров, демонстрирующих функцию локализованных в сердце циркадных генов при использовании нокаута. Например, при отсутствии гена *Bmal1* (*Bmal1*^{−/−}) развивается возраст-зависимая дилатационная кардиомиопатия, классические признаки которой выявляются при ЭхоКГ и подтверждаются гистологически [20]. Кроме того, в этих случаях наблюдаются диастолическая дисфункция левого желудочка, обратное ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, провоспалительные изменения, характерные для раннего старения в сердце [21].

Исследования на моделях с нокаутом миокардиального гена *CLOCK* доказывают его важную роль в регуляции метаболизма, необходимого для обеспечения нормальной сократимости сердца и ритм-контроля [22]. В ответ на диету с высоким содержанием жиров у *Bmal1*- и *CLOCK*-дефицитных мышей нарушается суточный цикл утилизации глюкозы и триглицеридов и возникает инсулинорезистентность [22].

Для клинической кардиологии важное значение имеют результаты исследований, доказывающие связь циркадных генов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В этом плане показательна артериальная гипертония. На сегодня установлено, что уровень и суточный ритм изменений АД, некоторые клинические варианты артериальной гипертонии связаны с циркадными генами *Cry1*, *Cry2*, *Bmal1*, *CLOCK*, *Per1* [23—25].

Так, установлено, что точечная делеция (потеря участка хромосомы) в *Bmal1* гладкомышечных клеток сосудов (модель SM-*Bmal1*—KO) вызывает изменения циркадного ритма АД и снижение АД за счет снижения выработки катехоламинов [26]. С мутациями в *Bmal1* связана эндотелиальная дисфункция с нарушениями процессов передачи сигнала посредством оксида азота [14]. В этом случае наблюдается увеличение продукции супероксида за счет экспрессии NADPH оксидазы [27]. Подобные изменения, возможно, являются возраст-зависимыми [28], что объясняют ролью *Bmal1* в атерогенезе [25]. Еще один механизм заключается в ассоциации экспрессии гена *Bmal1* с активацией GATA-связывающего белка 4 (GATA-4), который экспрессируется в клетках сердечно-сосудистой системы [29] и модулирует транскрипционную активацию рецептора ангиотензина II типа 1A и β-МНС при гипертрофии сердца, вызванной перегрузкой давлением, а также является важным звеном в ремоделировании гладкомышечных клеток (но не эндотелиальных клеток) сосудов [30]. Нарушение сайта связывания для GATA изменяет экспрессию *Bmal1* в ключевых органах, участвующих в регуляции АД [31].

Показано, что офисная гипертония ассоциирована с геном *Bmal1* (*rs6486121*, *rs3789327*, *rs969485*) [32]. С геном

Bmal1 связывают повышение АД при беременности, преэклампсии с ранним и поздним началом [33], гестационном диабете [34].

Механизм влияния гена *CLOCK* на АД довольно сложен и связан с его ролью в регуляции функции почек и метаболических процессов. Определено, что нокаут *CLOCK* сопровождается гипотонией, повышенной экскрецией натрия с мочой в результате изменения функции локализованных в нефронах натриевых каналов и снижения уровня 20-НЕТЕ (20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты), которая является вазоконстриктором прегломерулярных артерий и участвует в повышении АД. Описаны нарушения суточного ритма АД при мутациях в гене *CLOCK* [35]. Вместе с этим установлена связь мутаций и нарушения экспрессии гена *CLOCK* с гиперлипидемией, диабетом и ожирением, расстройствами сна, в том числе с синдромом апноэ сна, при которых закономерно наблюдается артериальная гипертензия.

Много данных накоплено об участии в регуляции АД генов криптохрома *Cry1* и *Cry2*. На модели двойного нокаута *Cry1/Cry2* продемонстрированы нарушения суточного ритма АД [36]. Скорость утреннего подъема АД выше у носителей аллеля *C*, чем у гомозигот *TT* полиморфизма rs180260 гена *CLOCK* [37]. В крупном финском исследовании, в которое были включены 5910 участников старше 30 лет, получены доказательства связи ряда полиморфизмов генов *Cry1* (rs4964513, rs11613557, rs59790130, rs4964518), *Cry2* (rs7121611, rs12821586, rs7945565) с артериальной гипертензией [37]. Результаты наших собственных исследований выявили достоверную связь полиморфизма rs8192440 гена *Cry1* с эссенциальной артериальной гипертензией у российских жителей [3].

Один из возможных механизмов заключается в том, что гены *Cry1*, *Cry2* регулируют суточный ритм уровня альдостерона в плазме крови. При мутации в *Cry1/Cry2* этот ритм нарушается и, кроме того, возникает гиперэкспрессия активности фермента, обеспечивающего синтез минералокортикоидов [38]. В результате возникает значительная гиперальдостеронемия, проявляющаяся артериальной гипертензией. Она поддается коррекции при приеме антагонистов альдостерона. Считают, что солезависимая гипертензия во многом связана с генами *Cry1,2* [8, 39].

Наличие нескольких мутаций, усиливающих друг друга (имеется в виду аддитивный эффект), может создавать определенный фенотип артериальной гипертензии. Например, пять циркадных генов (*Bmal1*, *NPAS2*, *PER2*, *ROR-β* и *ROR-α*), учитываемые вместе, вносят вклад в риск фенотипа «non-dipper» у молодых людей с гипертонической болезнью [40]. Риск почечной гипертензии возрастает при мутациях в генах *Clock*, *Per1*, при которых возможны нарушения экскреции натрия и канальцевой реабсорбции в почках [41].

Большой интерес представляют исследования, касающиеся связи нарушений ритма сердца и циркадных генов. Известно, что функция синусового узла, параметры ЭКГ (например, интервал *RR*, *QT*) имеют суточные вариации. Время возникновения желудочковых аритмий характеризуется определенным распределением во время суток: первый пик утром (с 07 до 11 ч), второй пик во второй половине дня. Наблюдаемое преимущественно утром возникновение желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и связанной с ними внезапной смерти объясняется типичным для ранних утренних часов укорочением рефрактерного периода желудочков сердца.

Определено, что гиперэкспрессия при мутации в гене *CLOCK* кардиомиоцитов сопряжена с изменением экспрессии генов в кардиомиоцитах предсердий и желудочков, сократительной функции и метаболизма. Миокардиальные циркадные гены регулируют экспрессию ряда калиевых каналов и реполяризацию желудочков [42]. При специфической для кардиомиоцитов делеции *Bmal1* у взрослых мышей нарушается передача сигналов внутри миокардиальных молекулярных часов, что вызывает потерю циркадной экспрессии гена Na^+ -канала *Scn5a* (*Nav1.5*), уменьшение макроскопического тока Na^+ (*INa*), брадикардию, приводя к более высокой восприимчивости к аритмогенным стимулам и увеличению частоты аритмий [43]. В то же время делеция *Bmal1* в кардиомиоцитах выявляет зависимое от времени дня удлинение интервала *QTc* во время светлой фазы суток. Предполагают, что молекулярные часы кардиомиоцитов функционируют как механизм адаптации ритма сердца к регулярным изменениям окружающей среды [43].

Установленным фактом является преимущественное развитие в ранние утренние часы наряду с желудочковыми аритмиями инфаркта миокарда и ишемического инсульта [44]. Детальный анализ доказывает отсутствие достоверной связи времени события с поведенческими или социальными факторами. В то же время расшифровка механизмов циркадной регуляции процессов коагуляции и фибринолиза исключают случайность их времени возникновения. Убедительно продемонстрировано, что высокий риск протромботических состояний утром связан с повышением уровня катехоламинов, повышением внутрисосудистого давления, более высокой агрегационной способности тромбоцитов, более низкой фибринолитической способности крови [11, 45].

Увеличение риска артериальных и венозных тромбозов в числе прочего связывают с геном *Bmal1*. Он контролирует как коагуляцию, так и фибринолиз, в том числе посредством регуляции экспрессии гена *t-PA* (тканевого активатора плазминогена). Нокаут *Bmal1* приводит к гиперкоагуляции, увеличению тромбогенности стенки сосудов [46]. В то же время определены мутации в *CLOCK*, играющие протективную роль, противодействующие тромбообразованию. В целом это отвечает, как упомянуто, биологической целесообразности. Однако несмотря на устойчивость молекулярных механизмов, при некоторых условиях они могут быть уязвимыми, и это приводит к нарушениям, которые возникают в определенное «временное окно».

Интересны данные, демонстрирующие разные молекулярные пути, задействованные при окклюзии коронарной артерии в дневное и ночное время [47]. При моделировании инфаркта миокарда у гомозиготных *Clock*-дефицитных мышей путем перевязки левой передней нисходящей коронарной артерии вскоре после включения или выключения света было обнаружено, что при сходном размере инфарцированной зоны и уровня тропонина выживаемость в острый и ранний постинфарктный период существенно различалась. Она была выше при инфаркте, возникшем в дневное время (период активности). Выявленный феномен объясняется характером экспрессии генов, задействованных в реакциях раннего ремоделирования сердца в первые часы после инфаркта. Обнаружено, что для инфаркта миокарда во время сна характерна ранняя экспрессия генов, контролируемых циркадными (CCG), которые связаны с воспалительными реакциями, тогда как для инфаркта миокарда в период активности — генов, связанных с метаболическими путями и транскрипцией/трансляцией.

То есть экспрессия в кардиомиоцитах специфических генов, подчиненных CLOCK или Bmal1 по-разному днем и ночью, определяет разное течение репаративных процессов, метаболизма миокарда [48] и соответственно исходы.

Нельзя не отметить, что довольно обширный, постоянно пополняющийся перечень генов, ассоциированных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и, в частности, инфаркта миокарда, включает гены, из которых одни связаны с дислипидемией, другие — с нарушениями коагуляции крови, воспалением и пр. [49]. Так, например, в рамках the Coronary Artery Disease Genome-wide Replication and Metaanalysis (CARDIoGRAM) consortium, в котором было исследовано 50 тыс. вариаций 2000 генов у 22 500 пациентов с установленным диагнозом ИБС и 75 000 здоровых лиц, было получено подтверждение связи с ИБС для 24 вариаций ранее уже звучавших в предыдущих исследованиях генов и обнаружено 5 новых вариаций, вносящих вклад в риск развития сердечно-сосудистой заболеваемости [50]. В серии работ выявлена генетическая предрасположенность к инфаркту миокарда при полиморфизмах циркадных генов *CRY2* и *PER2*, что объясняют их участием в регуляции обмена глюкозы, синтеза холестерина [51]. В разного рода экспериментальных исследованиях доказано, что абляция *Bmal1* вызывает нарушения функции контролируемых им генов *ApoE* и *Ldlr* с развитием гиперхолестеринемии и гиперплазии интимы артерий и атеросклероза. В проведенной нами работе выявлена ассоциация полиморфизма rs8192440 гена *CRY1* с высоким риском атеросклероза, гена *CLOCK* — с уровнем холестерина и липопротеидов низкой плотности, глюкозы, что опосредованно влияет на развитие атеросклеротического процесса [52, 53].

Так как ИБС характеризуется разнообразием клинических форм, правомерно предполагать, что в каждом конкретном случае заболевания есть один или несколько ведущих генетических факторов. При этом значение циркадных генов состоит не столько в локальном влиянии на частные механизмы, сколько в их координации, «дирижировании» всей совокупностью разноплановых и разноуровневых процессов. В связи с этим оказались показательными наши результаты, полученные при анализе с применением математического алгоритма randomforest данных генотипирования по комплексу циркадных генов, и генов, связанных с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям. При классификации генов во множестве решающих деревьев циркадные гены всегда занимают доминирующие позиции. Так, например, во всех полученных моделях гены *Clock*, *Cry1*, *Per2* иерархически выше генов, ответственных за регуляцию АД, липидного обмена.

Исходя из того, что метаболизм миокарда и сократимость сердца неразрывно взаимосвязаны, а циркадные гены регулируют обмен энергетического субстрата (жиры, углеводы — глюкоза, триглицериды, гликоген, лактат, пирuvat и др.; окисление с АТФ), становится понятным внимание к вопросу о регуляции циркадными генами функции сердца посредством модуляции метаболизма сердца. При этом основываются на том, что синтез субстрата должен ритмично повторяться, например в течение суток, а клетка способна его ритмично усваивать в зависимости от спроса и предложения. Подтверждением правильности такого подхода служат экспериментальные данные о том, что содержание гликогена в сердце крыс повышается во время фазы бодрствования и понижается во время сна [16]. В то же время избыток жирных кислот в определенное время

циркадных суток приводит к подавлению сократительной функции сердца [16]. Таким образом, логично предположение, что система циркадных генов оказывает влияние на метаболизм эндогенных энергетических запасов кардиомиоцитов (триглицериды и гликоген) [31].

Функция периферических циркадных часов, направленная на поддержание тканевого гомеостаза в сердце, исключительно важна. На модели ССМ продемонстрировано, что мутации в циркадных генах кардиомиоцитов сопряжены с глубокими изменениями в метаболической и физиологической функции органа. В зависимости от типа мутации в одних случаях возникает выраженное ожирение сердца, в других — устойчивость к ожирению. Кроме того, с циркадными генами связаны суточные колебания уровня глюкозы, жирных кислот и триглицеридов в кардиомиоцитах. Вследствие этого, нарушения в циркадном механизме на уровне кардиомиоцитов сопровождаются снижением эффективности сократимости сердца, толерантности к ишемии и реперфузии, увеличением потребления кислорода и окисления жирных кислот в изолированных перфузированных сердцах ССМ по сравнению с контрольными группами [16].

На основе знаний о регуляции циркадными генами патофизиологических процессов в сердечно-сосудистой системе разрабатываются новые подходы к лечению болезней системы кровообращения. Прежде всего, это хорошо зарекомендовавшая себя хронотерапия. В последние годы стало принятым назначение лекарственных средств — бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, антагонистов АТ-рецепторов, ацетилсалициловой кислоты и др. — с учетом потенциального максимального эффекта в определенное время суток. При этом для практикующих врачей остаются «за кадром» механизмы, обуславливающие суточную биоритмичность этих эффектов. Здесь в качестве примера стоит заметить, что эффективность вечернего приема ингибиторов АПФ обусловлена их влиянием на экспрессию циркадных генов [54], аспирина — на опосредованное действие CLOCK и Bmal2 — на ген *PAI-1* [18].

Понимание молекулярно-генетического механизма циркадных биоритмов и его роли в патологии сердечно-сосудистой системы не является чистой теорией. Оно важно с точки зрения формирования новых диагностических тестов (хронобиомаркеров), так же как терапевтических целей и способов их достижения. Уже сейчас используют хронотерапевтические режимы, модуляцию суточных ритмов. Более того, ведется разработка лекарственных средств, которые «работают» на уровне описанных молекулярных часов. Например, показана эффективность химических модуляторов казеинкиназы 1e/d (CK1e/d), агонистов REV-ERB и CRY на моделях метаболического синдрома.

Подводя итог, считаем необходимым отметить, что персонализированная медицина в первой четверти XXI века будет зиждиться на результатах генетических исследований, и изучение роли циркадных генов позволит в определенном смысле индивидуализировать подходы к терапии целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Участие авторов:

Концепция: О.А., С.Г.

Написание текста: С.Г., О.А.

Рисунок: С.Г.

Редактирование: С.Г., О.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазов Е.И. Место и роль высоких технологий в кардиологической практике. *Терапевтический архив*. 1999;6:10-16. [Chazov EI. Mesto i rol' vysokih tehnologij v kardiologicheskoj praktike. *Ter arhiv*. 1999;6:10-16. (In Russ.).]
2. Чазов Е.И., Ткачук В.А., Ширинский В.П. Перспективы генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник Российской академии наук*. 1999;69(1):16-31. [Chazov EI, Tkachuk VA, Shirinskij VP. Perspektivy gennoj terapii serdечно-sosudistyh zabolevanij. *Vestnik Rossijskoj Akademii Nauk*. 1999;69(1):16-31. (In Russ.).]
3. Атьков О.Ю., Цфасман А.З. и др. *Профессиональная биоритмология*. М.: Издательство Эксмо; 2019. [Atkov OYu, Tsfasman AZ. *Professional'nayabi oritmolohiya*. M.: Izdatel'stvo Eksmo; 2019. (In Russ.).]
4. Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet*. 2008;9(10):764-775. <https://doi.org/10.1038/nrg2430>
5. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:517-549. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135821>
6. Martino TA, Sole MJ. Molecular time: an often overlooked dimension to cardiovascular disease. *Circ Res*. 2009;105:1047-1061. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.206201>
7. Saito T, Hirano M, Ide T, Ichiki T, Koibuchi N, Sunagawa K, Hirano K. Pivotal role of Rho-associated kinase 2 in generating the intrinsic circadian rhythm of vascular contractility. *Circulation*. 2013;127:104-114. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.135608>
8. Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2011;57(3):249-256. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.02.006>
9. Podobed P, Pyle WG, Ackloo S, Alibhai FJ, Tsimakouridze EV, Ratcliffe WF, Mackay A, Simpson J, Wright DC, Kirby GM, Young ME, Martino TA. The day/night proteome in the murine heart. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307(2):121-137. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00011.2014>
10. Young ME, Brewer RA, Pelicari-Garcia RA, Collins HE, He L, Birky TL, Peden BW, Thompson EG, Ammons BJ, Bray MS, Chatham JC, Wende AR, Yang Q, Chow CW, Martino TA, Gamble KL. Cardiomyocyte-specific BMAL1 plays critical roles in metabolism, signaling, and maintenance of contractile function of the heart. *J Biol Rhythm*. 2014;29(4):257-276. <https://doi.org/10.1177/0748730414543141>
11. Scheer FA, Shea SA. Human circadian system causes a morning peak in prothrombotic plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) independent of the sleep/wake cycle. *Blood*. 2014;123(4):590-593. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-517060>
12. Scheer FA, Hu K, Evoniuk H, Kelly EE, Malhotra A, Hilton MF, Shea SA. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(47):20541-20546. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006749107>
13. Mavroudis PD, Scheff JD, Calvano SE, Lowry SF, Androulakis IP. Entrainment of peripheral clock genes by cortisol. *Physiol Genomics*. 2012;44(11):607-621. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00001.2012>
14. Anea CB, Cheng B, Sharma S, Kumar S, Caldwell RW, Yao L, Ali MI, Merloiu AM, Stepp DW, Black SM, Fulton DJ, Rudic RD. Increased superoxide and endothelial NO synthase uncoupling in blood vessels of Bmal1-knockout mice. *Circ Res*. 2012;111:1157-1165. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.261750>
15. Durgan DJ, Tsai JY, Grenett MH, Pat BM, Ratcliffe WF, Villegas-Montoya C, Garvey ME, Nagendran J, Dyck JR, Bray MS, Gamble KL, Gimble JM, Young ME. Evidence suggesting that the cardiomyocyte circadian clock modulates responsiveness of the heart to hypertrophic stimuli in mice. *Chronobiol Intern*. 2011;28(3):187-203. <https://doi.org/10.3109/07420528.2010.550406>
16. Bray MS, Shaw CA, Moore MW, Garcia RA, Zanquetta MM, Durgan DJ, Jeong WJ, Tsai JY, Bugger H, Zhang D, Rohrwasser A, Rennison JH, Dyck JR, Litwin SE, Hardin PE, Chow CW, Chandler MP, Abel ED, Young ME. Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(2):1036-1047. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01291.2007>
17. Tsimakouridze EV, Straume M, Podobed PS, Chin H, LaMarre J, Johnson R, Antenos M, Kirby GM, Mackay A, Huether P, Simpson JA, Sole M, Gadal G, Martino TA. Chronomics of pressure overload-induced cardiac hypertrophy in mice reveals altered day/night gene expression and biomarkers of heart disease. *Chronobiol Int*. 2012;29(7):810-821. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.691145>
18. Tsimakouridze E, Alibhai FJ, Martino TA. Therapeutic applications of circadian rhythms for the cardiovascular system. *Front Pharmacol*. 2015;6:77. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00077>
19. Martino TA, Sole MJ. Molecular time: an often overlooked dimension to cardiovascular disease. *Circ Res*. 2009;105:1047-1061. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.206201>
20. Lefta M, Campbell KS, Feng HZ, Jin JP, Esser KA. Development of dilated cardiomyopathy in Bmal1-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303(4):475-485. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00238.2012>
21. Ingle KA, Kain V, Goel M, Prabhu SD, Young ME, Halade GV. Cardiomyocyte-specific Bmal1 deletion in mice triggers diastolic dysfunction, extracellular matrix response, and impaired resolution of inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(11):1827-1836. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00608.2015>
22. Scott EM. Circadian clocks, obesity and cardiometabolic function. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(suppl 1):84-89. <https://doi.org/10.1111/dom.12518>
23. Sheng CS, Cheng YB, Wei FF, Yang WY, Guo QH, Li FK, Huang QF, Thijss L, Staessen JA, Wang JG, Li Y. Diurnal blood pressure rhythmicity in relation to environmental and genetic cues in untreated referred patients. *Hypertension*. 2017;69(1):128-135. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07958>
24. Stow LR, Richards J, Cheng KY, Lynch IJ, Jeffers LA, Greenlee MM, Cain BD, Wingo CS, Gumz ML. The circadian protein period 1 contributes to blood pressure control and coordinately regulates renal sodium transport genes. *Hypertension*. 2012;59:1151-1156. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.190892>
25. Richards J, Diaz AN, Gumz ML. Clockgenes in hypertension: novel insights from rodent models. *Blood Press Monit*. 2014;19(5):249-254. <https://doi.org/10.1097/MBP.000000000000060>
26. Xie Z, Su W, Liu S, Zhao G, Esser K, Schroder EA, Lefta M, Stauss HM, Guo Z, Gong MC. Smooth-muscle BMAL1 participates in blood pressure circadian rhythm regulation. *J Clin Invest*. 2015;125(1):324-336. <https://doi.org/10.1172/JCI76881>
27. Anea CB, Zhang M, Chen F, Ali MI, Hart CM, Stepp DW, Kovalenkov YO, Merloiu AM, Pati P, Fulton D, Rudic RD. Circadian clock control of nox4 and reactive oxygen species in the vasculature. *PLoSOne*. 2013;8:e78626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078626>
28. Kunieda T, Minamino T, Miura K, Katsuno T, Tateno K, Miyauchi H, Kaneko S, Bradfield CA, Fitzgerald GA, Komuro I. Reduced nitric oxide causes age-associated impairment of circadian rhythmicity. *Circ Res*. 2008;102:607-614. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.162230>
29. Woon PY, Kaisaki PJ, Braganca J, Bihoreau MT, Levy JC, Farrall M, Gauguier D. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(36):14412-14417. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703247104>
30. Ghantous CM, Kobeissy FH, Soudani N, Rahman FA, Al-Hariri M, Itani HA, Sabra R, Zeidan A. Mechanical stretch-induced vascular hypertrophy occurs through modulation of leptin synthesis-mediated ROS formation and GATA-4 nuclear translocation. *Front Pharmacol*. 2015;6:240. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00240>
31. Takeda N, Maemura K. Circadian clock and the onset of cardiovascular events. *Hypertens Res*. 2016;39(6):383-390. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.9>
32. Woon PY, Kaisaki PJ, Braganca J, Bihoreau MT, Levy JC, Farrall M, Gauguier D. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:14412-14417. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703247104>
33. van den Berg CB, Chaves I, Herzog EM, Willemsen SP, van der Horst GTJ, Steegers-Theunissen RPM. Early- and late-onset preeclampsia and the DNA methylation of circadian clock and clock-controlled genes in placental and newborn tissues. *Chronobiol Int*. 2017;34(7):921-932. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1326125>
34. Karoutsos D, Karoutsos P, Karoutsou E. The Biological Clock and Vascular Disease: Application to Pregnancy. *J Clin Epigenetics*. 2017;3(1):1-7. <https://doi.org/10.21767/2472-1158.100036>

35. Curtis AM, Cheng Y, Kapoor S, Reilly D, Price TS, Fitzgerald GA. Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:3450-3455. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611680104>
36. Oster H, Baeriswyl S, van der Horst GT, Albrecht U. Loss of circadian rhythmicity in aging mPer1^{-/-}-mCry2^{-/-} mutant mice. *Genes Dev*. 2003;17:1366-1379. <https://doi.org/10.1101/gad.256103>
37. Kovanen L, Donner K, Kaunisto M, Partonen T. CRY1, CRY2 and PRKCDBP genetic variants in metabolic syndrome. *Hypertens Res*. 2015;38:186-192. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.157>
38. Stow LR, Richards J, Cheng KY, Lynch IJ, Jeffers LA, Greenlee MM, Cain BD, Wingo CS, Gumz ML. The circadian protein period 1 contributes to blood pressure control and coordinately regulates renal sodium transport genes. *Hypertension*. 2012;59:1151-1156. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.190892>
39. Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, Yamazaki F, Yamada H, Haraguchi S, Emoto N, Okuno Y, Tsujimoto G, Kanematsu A, Ogawa O, Todo T, Tsutsui K, van der Horst GT, Okamura H. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry- null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nat Med*. 2010;16:67-74. <https://doi.org/10.1038/nm.2061>
40. Leu HB, Chung CM, Lin SJ, Chiang KM, Yang HC, Ho HY, Ting CT, Lin TH, Sheu SH, Tsai WC, Chen JH, Yin WH, Chiu TY, Chen CI, Fann CS, Chen YT, Pan WH, Chen JW. Association of circadian genes with diurnal blood pressure changes and non-dipper hypertension: a genetic association with young-onset hypertension. *Hypertens Res*. 2015;38(2):155-162. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.152>
41. Gumz ML, Stow LR, Lynch IJ, Greenlee MM, Rudin A, Cain BD, Weaver DR, Wingo CS. The circadian clock protein Period 1 regulates expression of the renalepithelial sodium channel in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(8):2423-2434. <https://doi.org/10.1172/JCI36908>
42. Jeyaraj D, Haldar SM, Wan X, McCauley MD, Ripperger JA, Hu K, Lu Y, Eapen BL, Sharma N, Ficker E, Cutler MJ, Gulick J, Sanbe A, Robbins J, Demolombe S, Kondratov RV, Shea SA, Albrecht U, Wehrens XH, Rosenbaum DS, Jain MK. Circadian rhythms govern cardiac repolarization and arrhythmogenesis. *Nature*. 2012;483:96-99. <https://doi.org/10.1038/nature10852>
43. Schroder EA, Burgess DE, Zhang X, Lefta M, Smith JL, Patwardhan A, Bartos DC, Elayi CS, Esser KA, Delisle BP. The cardiomyocyte molecular clock regulates the circadian expression of Kcnh2 and contributes to ventricular repolarization. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):1306-1314. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.02.019>
44. Mistry DA, Duong A, Kirshenbaum L, Martino TA. Cardiac Clocks and Preclinical Translation. *Heart Failure Clinics*. 2017;13(4):657-672. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.05.002>
45. Fournier S, Taffé P, Radovanovic D, Von Elm E, Morawiec B, Stauffer JC, Erne P, Beggah A, Monney P, Pascale P, Iglesias JF, Eeckhout E, Muller O. Myocardial infarct size and mortality depend on the time of day—a large multicenter study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119157>
46. Hemmeryckx B, Frederix L, Lijnen HR. Deficiency of Bmal1 disrupts the diurnal rhythm of haemostasis. *Exp Gerontol*. 2019;118:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.12.017>
47. Bennardo M, Alibhai F, Tsimakouridze E, Chinnappareddy N, Podobed P, Reitz C, Pyle WG, Simpson J, Martino TA. Day-night dependence of gene expression and inflammatory responses in the remodeling murine heart post-myocardial infarction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;311(6):1243-1254. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00200.2016>
48. Peden BW, Thompson EG, Ammons BJ, Bray MS, Chatham JC, Wende AR, Yang Q, Chow CW, Martino TA, Gamble KL. Cardiomyocyte-specific BMAL1 plays critical roles in metabolism, signaling, and maintenance of contractile function of the heart. *J Biol Rhythms*. 2014;29(4):257-276. <https://doi.org/10.1177/0748730414543141>
49. Roberts R, Stewart AFR. Genetics of Coronary Artery Disease in the 21st Century. *Clin Cardiol*. 2012;35(9):536-540. <https://doi.org/10.1002/clc.22002>
50. CARDIoGRAMplusC4D Consortium. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45(1):25-33. <https://doi.org/10.1038/ng.2480>
51. Škrlec I, Milic J, Heffer M, Peterlin B, Wagner J. Genetic variations in circadian rhythm genes and susceptibility for myocardial infarction. *Genet Mol Biol*. 2018;41(2):403-409. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2017-0147>
52. Naumov V, Gorokhova S, Atkov OY, Muraseeva EV, Babikiova EA, Generozov EV, Moroshkina SA, Zaharczevsckaya NB. Circadian genes in the regulation of lipids in coronary artery disease. *Cardiovascular Research*. 2014;103(suppl 1):558-559. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu091.11>
53. Gorokhova SG, Generozov EV, Atkov OYu, Muraseeva EV, Naumov VA, Babikova EA, Zaharczevsckaya NB, Prigorovskaya TS. Different association of CRY1 and CLOCK circadian genes with coronary atherosclerosis. *J Clin Exp Cardiol*. 2014;5:317. <https://doi.org/10.4172/2155-9880.1000317>
54. Paschos GK, Baggs JE, Hogenesch JB, Fitzgerald GA. The role of clock genes in pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:187-214. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.010909.105621>

Поступила 20.02.19

Принята в печать 28.02.19

Традиция изучения артериальной гипертензии в Грузии (1946—2018 гг.)

Б.В. ЦИНАМДЗГВРИШВИЛИ^{1,2,3}, Н.Н. БУРКАДЗЕ², Д.Д. ТРАПАИДЗЕ^{1,2,3}, Т.Г. АБЕСАДЗЕ^{1,2}

¹Кардиологический центр им. акад. М.Д. Цинамдзгвривили, Тбилиси, Грузия; ²Грузинское общество по гипертензии, Тбилиси, Грузия; ³кафедра внутренних болезней Государственного университета им. Джавахишвили, Тбилиси, Грузия

Tradition of arterial hypertension research in Georgia (1946—2018)

B.V. TSINAMDZGVRISHVILI^{1,2,3}, N.N. BURKADZE², D.D. TRAPAI DZE^{1,2,3}, T.G. ABESADZE^{1,2}

¹M.D. Tsinamdzgvrishvili Cardiology Center, 2 Gudamakari str., 0141, Tbilisi, Georgia; ²Georgian Society of hypertension, 2 Gudamakari str., 0141, Tbilisi, Georgia; ³Department of Internal Diseases Tbilisi State University, Chavchavadze aven, 1, 0179, Tbilisi, Georgia

Сведения об авторах:

Цинамдзгвривили Бежан Вахтангович — директор Кардиологического центра им. акад. М.Д. Цинамдзгвривили, Президент Грузинского общества по гипертензии, заведующий Кафедрой внутренних болезней Государственного университета им. Джавахишвили

Буркадзе Н.Н. — руководитель группы превентивного направления Грузинского общества по гипертензии

Трапаидзе Дали Даниеловна — сотрудник Группы контроля качества Кардиологического центра им. акад. М.Д. Цинамдзгвривили, руководитель группы направления исследований Грузинского общества по гипертензии, сотрудник кафедры внутренних болезней Государственного университета им. Джавахишвили.

Абесадзе Тамара Георгиевна — сотрудник Группы контроля качества Кардиологического Центра им. акад. М.Д. Цинамдзгвривили, руководитель группы образовательного направления Грузинского общества по гипертензии, сотрудник кафедры внутренних болезней Государственного университета им. Джавахишвили.

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным, легко диагностируемым и обратимым фактором риска сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт головного мозга, расслоение аорты), фибрилляции предсердий. Прогнозируется рост превалентности АГ во всем мире. АГ остается ведущей причиной смерти и главной проблемой общественного здоровья. АГ является одним из главных приоритетов наблюдения в системе здравоохранения Грузии. Традиция изучения проблемы АГ в нашей стране имеет историю 70-летней давности. По личной инициативе основоположника кардиологической отрасли в Грузии акад. М.Д. Цинамдзгвривили, в феврале 1946 г. в системе Академии наук Грузинской ССР был создан сектор кардиологии, реорганизованный в том же году в Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной кардиологии.

Научные контакты кардиологических школ А.Л. Мясникова и М.Д. Цинамдзгвривили восходят к 40-м годам прошлого столетия. Неоценим вклад Евгения Ивановича Чазова, выдающегося кардиолога современности в создании единой системы кардиологической службы в СССР и в постсоветском пространстве.

Воспитанники Е.И. Чазова работали на ведущих позициях Института кардиологии им. акад. М.Д. Цинамдзгвривили. Под руководством Евгения Ивановича разрабатывались совместные научные проекты по приоритетным проблемам популяции.

Цель исследования — анализ проведенных исследований в Грузии по проблеме АГ (1946—2018 гг.).

Материал и методы

Обзор исследований, количественного и качественного характера, изучающих следующие вопросы: раннее выявление и оценка АГ, процесс диагностики, немедикаментозный подход, первичная и вторичная превенция и медикаментозное лечение в общей популяции страны и в отдельных популяционных группах.

Исследования сгруппированы в трех направлениях: распространенность АГ и конечных точек; оценка ведения клинического состояния; качество регистрации так называемых основных конечных точек как индикаторов исхода заболевания. Особое место в обзоре посвящено гипертоническому кризу (показателю тяжести клинического течения и одному из частых результатов неэффективного лечения АГ).

Направление: диагностическое обеспечение АГ и ее осложнений

Эффективность разных инноваций в области здравоохранения требует оценки статистической информации. Грузинское общество гипертензии и Национальный центр контроля заболеваний и общественного здоровья совместно работают в этом направлении.

Финансирование по нозологическому принципу в рамках Государственной программы всеобщего здравоохранения предопределило изменения формирования структуры диагнозов заболеваний.

При поддержке Всемирной организации здравоохранения в 2009 г. был создан документ: «Оценка механизмов превенции и контроля неинфекционных заболеваний в первичном звене здравоохранения» [1].

В перечне проблем, связанных с регистрацией клинических случаев, подчеркнуто, что главным барьером является нозологическое и программное финансирование. В главе, посвященной сердечно-сосудистым заболеваниям, основные причины смерти рассматриваются как фатальные конечные точки гипертензии. Делается вывод, что АГ должна фигурировать в структуре основного диагноза.

Этот вопрос актуален и по сей день. Исследования качественного дизайна дают возможность выявить дефекты рутинной статистики с целью улучшения ее качества.

Особо актуальна активность, направленная на усовершенствование информации о причинах смерти в стране. В этой связи главной проблемой является фактическое отсутствие патологоанатомических исследований с 2002 г.

В 2013—2015 гг. Грузинским обществом по гипертензии были проведены исследования этой проблемы. В тех случаях, когда была указана неизвестная причина смерти (ICD10 — код R99), приблизительно в 80% выявлена кардиологическая нозология — «Вербальная аутопсия».

Направление: изучение распространенности АГ, факторов риска и осложнений

Одним из создателей направления и соответствующей системы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является акад. Евгений Иванович Чазов.

Институт кардиологии им. акад. М.Д. Цинамдзгвришвили в течение многих лет активно сотрудничал с Институтом профилактической кардиологии ВКНЦ. В кооперативных исследованиях участвовали 15 советских республик.

Тематика исследований была многообразной, включая распространенность АГ и ишемической болезни сердца — ИБС (в том числе электрокардиографические формы болезни, диагностируемые кодированием по системе Миннесота), изучение особенностей питания (оценка 24-часового рациона муляжным методом), изучение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли.

Стандартная методика указанных выше исследований, стандартные инструменты, унифицированный протокол и единая система супервизирования давали возможность сравнения данных разных популяций и выработки соответствующих рекомендаций. Например, самый высокий порог вкусовой чувствительности имеется к поваренной соли, он определяет привычку избыточного потребления соли, исходя из особенностей грузинской национальной кухни, его учитывали при характеристике поведения в питании лиц с АГ.

Институтом кардиологии Минздрава ГССР в 1946 г. было начато изучение распространения сердечно-сосудистых заболеваний среди населения Грузии. В первое десятилетие деятельности института было проведено изучение распространения АГ и гипертонической болезни. Исследования вели бригады научных сотрудников в широком масштабе с применением сложной методики обследования. За этот период были обследованы до 40 000 населения разных районов Грузии. Собран уникальный материал, анализ которого выявил возрастные нормативы артериального давления (АД) населения республики (от детского до старческого возраста), степень распространения АГ и гипертонической болезни среди разных групп населения, характер течения в зависимости от различных факторов внешней и внутренней среды.

Руководителем Института академиком М.Д. Цинамдзгвришвили были разработаны специальный план и методика исследовательской работы, в которые входило деталь-

ное изучение анамнестических данных, бытовых и различных внешних факторов, состояния сердечно-сосудистой и почечной системы, клинические и лабораторно-инструментальные исследования, офтальмологические и капилляроскопические методы. Но, что самое важное, АД измеряли динамически, в течение 6 дней, утром и вечером, т.е. всего 12 раз.

Обследование населения Грузии вышеуказанным комплексным методом проведено пятью научными экспедициями. В каждую экспедицию входили: руководитель, врач-терапевты, офтальмолог. В 1947—1949 гг. в упомянутых районах были обследованы 8268 человек обоих полов, разных возрастов, с повторными (12 раз) измерениями АД, т.е. произведено было около 100 000 измерений АД. Наконец, следует отметить следующую, весьма важную повторную работу научных экспедиций. В 1952 г. были организованы специальные экспедиции для повторного обследования зарегистрированных ранее больных гипертонической болезнью в тех же районах Грузии, где экспедиционная работа проводилась 3 или 5 лет тому назад. Каждого больного обследовали теми же динамическими методами, что и в предыдущие годы.

Кроме того, для выявления и изучения гипертонических, вернее, прегипертонических состояний в юношеском возрасте специальные научные бригады обследовали 781 ученика в возрасте старше 13 лет в школах вышеуказанными методами.

С целью установления нормального уровня АД у детей и выявления истоков гипертонических (прегипертонических) состояний обследованы 1430 детей, причем оказалось, что распространенность прегипертонических состояний в детском возрасте составляла 0,5%.

Наконец, было проведено однократное измерение АД у рабочих и служащих разных предприятий с учетом профессии и возраста. Всего были обследованы 7297 человек.

При разработке накопившегося материала для установления гипертонии руководствовались нормой АД <140/90 мм рт.ст.

Гипертоническая болезнь была обнаружена у представителей обоего пола в 598 случаях, т.е. 7,23%; из них среди мужчин больные АГ составили 6,6% (196 человек), среди женщин — 7,4% (402 человека).



Рис. 1. Распространение АГ в популяционных группах Грузии (1950—2002 гг.).

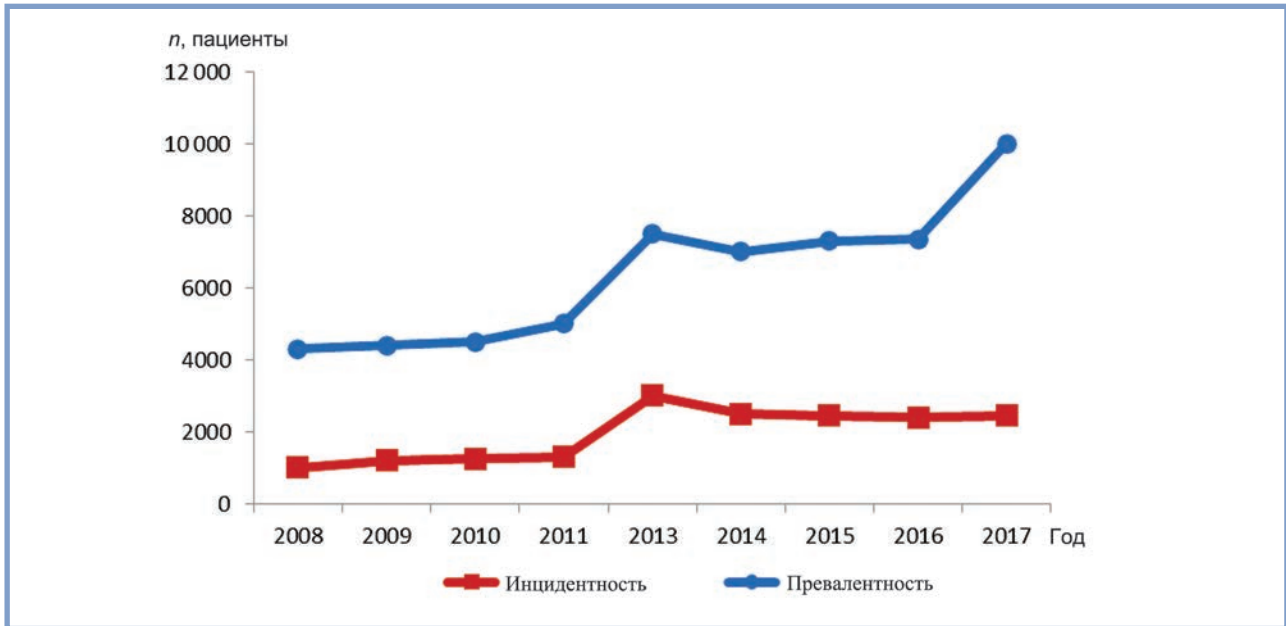


Рис. 2. Превалентность и инцидентность АГ на 100 000 населения.

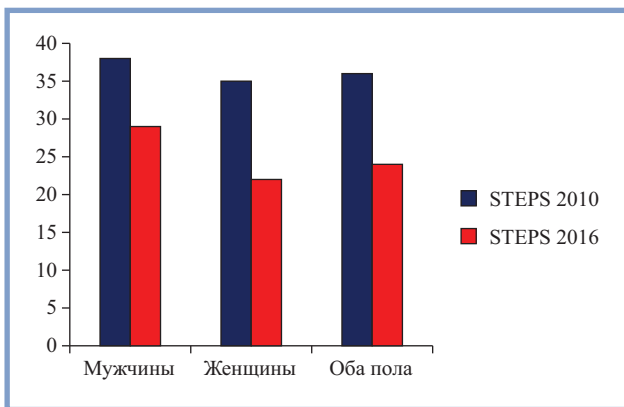


Рис. 3. Показатели АГ (в %) в популяции Грузии (18 лет—64 года). STEPS 2010—2016.

www.ncdc.ge

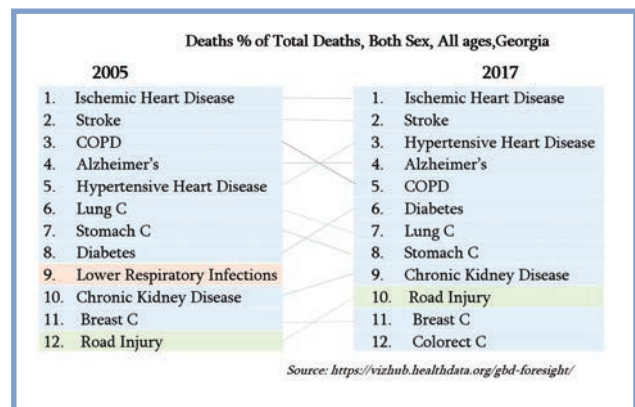


Рис. 4. Лидирующие причины смерти в Грузии в 2005 и 2017 г.

Были установлены интересные и важные факты. В 12% случаев (41 из 341 ранее зарегистрированного больного АГ) стойкая гипертония стала лабильной. Это сопровождалось значительным улучшением общего состояния больных. В других случаях больные, у которых в 1947—1949 гг. была выявлена поздняя стадия гипертонической болезни, в 1952 г. оказались клинически здоровыми и трудоспособными.

Эпидемиологические исследования, проведенные Институтом кардиологии им. акад. М.Д. Цинамдзгвривили в различных регионах Грузии в течение 70 лет, свидетельствуют о растущей тенденции превалентности АГ. Тенденцию роста этих показателей подтверждает также официальная статистика последнего десятилетия (рис. 1, 2).

С целью изучения факторов риска неинфекционных заболеваний в грузинской популяции дважды были проведены исследования STEPS. На рис. 3 приведены изменения в показателях распространения АГ в сравнимых возрастных группах населения страны (2010 г. — возрастной диапазон 18 лет—64 года, 2016 г. — 18—69 лет).

В 1996 г. вместе с CDC (Атланта, США) и Грузинским обществом по гипертонии было проведено исследование с целью изучения распространенности АГ и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Аджарском регионе. Кластерным методом обследовали 900 семей. Распространение АГ составило 26,9%.

В 2001 г. результаты исследования того же контингента автономной республики в рамках Государственной программы показали, что распространенность АГ составила 49,8%.

В 2016—2017 гг. Грузинским обществом по гипертонии вместе с Кардиологическим центром им. акад. М.Д. Цинамдзгвривили, который является университетской клиникой Тбилисского государственного университета им. Джавахишвили, было проведено 15—20-летнее динамическое исследование этих лиц в Аджарии. Показатель распространения АГ увеличился до 53,6%. В 2001 г. в 80% случаев причинами смерти явились сердечно-сосудистые заболевания, в том числе в 60% случаев — инсульт. Смертность от инсульта была обусловлена АГ в 100% случаев.

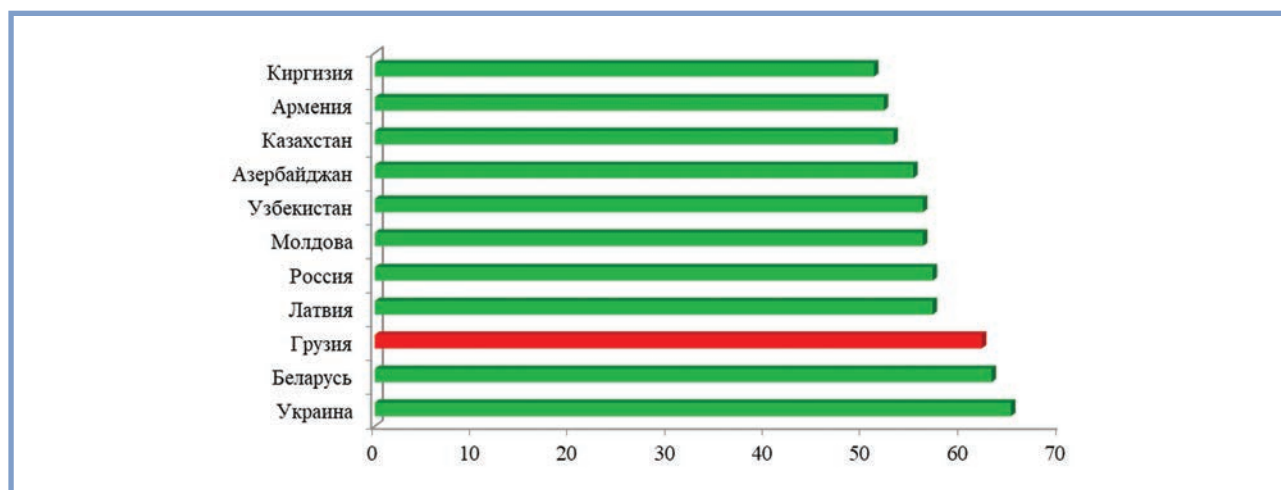


Рис. 5. Кардиоваскулярная смертность в структуре общей смертности в постсоветском пространстве, 2016. ИМБЕ. Global Burden of Disease.

Распространение ИБС, АГ и факторов риска в популяционных группах регионов Грузии

Регион	ИБС, %	АГ, %	Гиперхолестеринемия, %	Потребление табака, %	Ожирение, %	Потребление алкоголя, %
Западная Грузия						
организованная популяция (n=1344)	9,5	14,2	29,7	63,1	21,2	48,2
сельское население (n=2480)	7,5	9,8	18,2	57,1	18,3	49,3
Центральный регион						
городская организованная популяция (n=5513)	11,4	23,4	28,3	58,2	18,1	38,1
неорганизованная популяция (n=2628)	6,9	16,7	25,8	65,6	17,3	36,7
сельское население (n=678)	5,3	14,3	18,9	53,8	19,7	42,9
Восточная Грузия						
организованная популяция (n=400)	16,6	18,2	43,2	63,8	38,3	61,2
сельское население (n=578)	10,6	14,0	41,5	58,2	32,4	68,4

Одной из главных причин такого стремительного роста распространенности АГ особенно в последние годы является недостаточный контроль АГ в популяции. Не достигая адекватной дозы назначенного препарата, пациент меняет его на другой. Подобный процесс ведения АГ очень типичен из-за низкой осведомленности пациентов.

Надо отметить, что в структуре общей смертности АГ с пятой позиции в 2005 г. переместилась на третью в 2017 г. (рис. 4).

Таким образом, АГ и ее сосудистые осложнения занимают ведущие места в причинах общей смертности страны. Сказанное подтверждается сравнительными показателями кардиоваскулярной смертности в постсоветском пространстве (рис. 5).

Восьмидесятые годы прошлого столетия были отмечены высокой активностью Института кардиологии им. акад. М.Д. Цинамдзгвришвили, в частности Отделения профилактической кардиологии, в вопросе выявления превалентности АГ и различных форм ИБС в регионах Грузии.

Инструментами исследования являлись: эпидемиологический опросник, включая сегмент для диагностики сте-

нокардии напряжения, возможного инфаркта миокарда, перемежающейся хромоты (Rose, Bleackburn, 1968), антропометрия, измерение АД, ЭКГ-исследование в 12 стандартных отведениях, кодирование результатов с помощью системы кодирования Миннесота (см. таблицу).

Изучение ИБС (в частности, инфаркта миокарда) как основной формы конечных точек АГ являлось приоритетным клиническим направлением Института кардиологии Грузии. Открытие отделения инфаркта миокарда в Институте кардиологии было связано с инициативной активностью академика Е.И. Чазова.

Направление: оценка ведения клинического состояния АГ

Оценка персонального кардиоваскулярного риска подразумевает информирование пациента с целью улучшения качества медикаментозного лечения и коррекции образа жизни.

В рамках Государственной программы «Раннее выявление и превенция заболеваний», Грузинским обществом

по гипертензии было осуществлено исследование с целью выявления факторов риска ИБС [2].

В первичном звене здравоохранения были использованы 4 инструмента:

1. Вопросник для оценки медицинской документации.
2. Вопросник для пациента.
3. Путеводитель для углубленного интервью с медицинским персоналом.
4. Оценка врачебной консультации (5 As-модель).

Были выявлены слабая приверженность к лечению АГ, низкая информативность пациентов в сфере персонального кардиоваскулярного риска, недостаточное внимание к бессимптомным пациентам, необходимость дальнейшего обучения врачей в вопросах партнерского отношения с пациентами [3].

Проведенными фармакоэпидемиологическими исследованиями в 2008—2010 гг. были выявлены значительные дефекты медикаментозной терапии АГ: низкая приверженность к лечению, частая смена препаратов ввиду их неэффективности, перерывы в лечении, дефицит титрационных и так называемых follow-up визитов.

При оценке ведения АГ (2006—2016 гг. — 10-летняя динамика) выявлены следующие изменения: если при начале реформы первичного звена здравоохранения основной причиной неадекватного контроля АГ популяции считались финансовые проблемы, то при повторном опросе названа низкая осведомленность пациентов. Среди принимаемых антигипертензивных средств наиболее популярными оказались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Основным барьером слабого контроля АГ врачи сочли нерегулярность процесса лечения.

Эффективная имплементация методических рекомендаций требует новых познаний и навыков среди врачей, а также организационных изменений в системе.

Грузинским обществом по гипертензии была осуществлена оценка процесса внедрения клинических рекомендаций по лечению АГ (2010 г.). Был разработан специальный опросник с учетом доказательств, полученных в течение последних лет. Из опрошенных 80% считали, что процесс внедрения требует специальных образовательных мероприятий, которые должны ориентироваться на клиническую практику [4, 5].

Особенное значение имеет оценка ведения АГ как фактора риска и нозологии в популяционных группах специального риска.

В 2008 г. в стране был проведен GERAMOS-06 (Reproductive Age Mortality Survey) среди женщин репродуктивного возраста (15—49 лет). Среди причин смерти, на третьем месте, в 11,7% случаев оказались кардиоваскулярные заболевания, в структуре которых превалировал геморрагический инсульт на фоне плохо контролируемой гипертензии. Среди женщин этого контингента в 80% случаев персональный кардиоваскулярный риск не был известен ни в семье, ни в системе здравоохранения [6].

В 2011 г. в рамках Всемирного дня сердца «Одна вселенная, одна семья, одно сердце» был проведен скрининг в организованной популяции женщин (средний возраст составил 46 лет). Распространенность АГ составила 38%, распространенность ИБС, по данным анкеты Роуза и данным ЭКГ, — около 5% [7].

Оценка АГ и факторов риска среди детей и подростков была проведена Грузинским обществом по гипертензии в 2008 г. (Всемирная неделя соли — World Salt Awareness Week).

Показатель ювенильной гипертензии в популяционных группах страны составил 8—10%, чаще всего она была индуцирована ожирением и избыточным потреблением поваренной соли.

В 2017 г. инициативой Интернационального общества гипертензии (ISH) был проведен первый глобальный скрининг АГ «May Measurement Month».

В 80 странах мира (в том числе и в Грузии) в рамках оппортунистического скрининга были обследованы 1 201 570 взрослых лиц. Координатором кампании в Грузии было Грузинское общество по гипертензии вместе с постоянным партнером — Национальным центром контроля заболеваний и общественного здоровья.

Были обследованы 6144 человека. Распространение АГ в грузинской популяции составило 60,0% (среди женщин — 63,6%, мужчин — 36,4%). Особенно актуальной оказалась псевдорезистентность АГ, а показатель контроля гипертензии был низкий — 16,7%. Данные опубликованы в журнале «Lancet» в мае 2017 г. [8, 9].

В 2018 г. вторично был проведен скрининг. Размер выборки составил 11 202 пациента. В 2017 и 2018 г. в кампании на добровольной основе участвовали врачи и студенты медицинских вузов. Участие медицинского персонала позволило информировать опрошенных во время скрининга пациентов.

С целью оценки ведения гипертонического криза в популяции страны Грузинское общество по гипертензии проводило исследование в 2013—2018 гг.

С 2013 г. гипертонический криз был внесен в реестр неотложных амбулаторных клинических состояний, которые финансируются Программой всеобщего здравоохранения.

Инструментами исследования явились специально разработанный вопросник для оценки медицинской документации и путеводитель для углубленного интервью с медицинским персоналом.

Исследование включало 4 раунда по времени, а также по показателям поставки медицинских услуг на всех уровнях системы здравоохранения (госпитальный уровень, амбулаторные учреждения, сельские врачи, неотложная медицинская помощь). Важность этого клинического состояния была оценена результатами 5-летнего исследования.

На данном этапе исследования были получены следующие обобщающие результаты:

— Гипертонический криз преимущественно является результатом нерегулярного медикаментозного лечения.

— Алгоритм лечения гипертонического криза в отдельных случаях не соответствует современным стандартам — не учитывается оптимизация антигипертензивной терапии.

— Рекомендации при выписке пациента не учитывают специфику амбулаторного ведения пациентов в посткризовом периоде.

— Из-за отсутствия соответствующего статистического кода в классификаторе ICD10 гипертонический криз, как правило, кодируется как эссенциальная гипертензия (код I10), что искажает статистические данные по этому клиническому состоянию.

Заключение

Обзорная статья рассматривает проблему АГ в Грузии как фактор риска и нозологию.

Особую значимость приобретает преемственность изучения проблемы. Идентичность инструментов исследо-

ваний, их стандартный характер в течение многих лет дают возможность сравнивать полученные результаты распространения АГ среди популяционных групп. Результаты исследований национального масштаба (STEPS 2010, 2016) иллюстрируют тенденции эпидемической ситуации в стране.

Особенный интерес приобретает обзор новейших исследований качественного дизайна, которые демонстрируют дефекты ведения клинического состояния АГ. Доказательства, выявленные благодаря перманентной активности Грузинского общества по гипертензии, становятся основаниями для интервенций в этом направлении. Важен вклад со стороны государства в лечение хронических заболеваний. Финансированием обеспечения медикаментами

в целевых группах населения достигается доступность современных антигипертензивных препаратов.

Исходя из того что основными слабыми местами в этом процессе являются в первую очередь дефицит превентивной стратегии на первичном уровне здравоохранения, низкая обращаемость бессимптомных пациентов в медицинские учреждения, дефекты медикаментозного лечения АГ (частые перерывы, отсутствие титрационных визитов и т.д.), оперативной задачей остаются образовательные интервенции для двух основных участников процесса: врачей и пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tsinamdzgvrshvili B, Baramidze L, Sturua L, Trapaidze D. *Regional Office of WHO*. Assessment of ncd prevention and control in primary healthcare, Georgia. 2009. www.ncdc.ge 2010
2. Sturua L, Tsinamdzgvrshvili B, Trapaidze D, Abesadze T, Abesadze G, Tataradze R. Cardiovascular risk epidemiology in Georgian population. *Journal of Hypertension*. 2011;29:e429. <https://doi.org/10.1097/00004872-201106001-01280>
3. Trapaidze D, Tsinamdzgvrshvili B, Abesadze T, Mamamtavrishvili N. Doctor-Patient's Vision concerning Hypertension Control Issues in Georgia. *Journal of Hypertension*. 2018;36:e307. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000549253.31612.b6>
4. Tsinamdzgvrshvili B, Drapaidze D, Abesadze T, Sturua L, Baidauri M, Giuashvili N. Arterial hypertension management national guideline and protocols implementation process assessment in Georgia. *Journal of Hypertension*. 2010;28:e330-e331. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000379204.46282.b2>
5. Tsinamdzgvrshvili B. *Arterial hypertension management guideline and protocol, 2006*. www.moh.gov.ge
6. Trapaidze D, Tsinamdzgvrshvili B, Abesadze T, Sharashidze N, Shengelia L, Tsiklauri K. Arterial hypertension and its risk-factors in women population. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2015;64:67-68. [https://doi.org/10.1016/s0003-3928\(16\)30175-5](https://doi.org/10.1016/s0003-3928(16)30175-5)
7. Sturua L, Topuridze M, Trapaidze D, Shishniashvili M. Epidemiology and healthcare organization. *Journal of Hypertension*. 2015;15:29. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000468176.56046.16>
8. Poulter NR, Lackland DT. May Measurement Month: a global blood pressure campaign. *Lancet*. 2017;389(10080):1678-1680. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001346>
9. Trapaidze D, Tsinamdzgvrshvili B, Abesadze T, Gegenava V, Grdzeldze N, Odisharia N. Arterial Hypertension Prevalence Priority in the Population of Special Age. *Journal of Hypertension*. 2018;36:e307. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000549254.08741.b5>

Поступила 08.02.19

Принята в печать 18.02.19

Белорусская кардиология: достижения, потенциал и пути развития

А.Г. МРОЧЕК, М.И. БЕЛЬСКАЯ, А.В. ПАЦЕЕВ, С.А. МАЦКЕВИЧ

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

Развитие кардиологической и кардиохирургической служб в Республике Беларусь, обеспечение доступности и высокого качества медицинской помощи, научные исследования, разработка и внедрение инновационных технологий, обучение и обеспечение высокого уровня профессионализма специалистов — наши главные задачи. Для предупреждения сердечно-сосудистых катастроф необходимо не только обеспечить применение современных лечебных технологий, но и сформировать у пациента устойчивые практические навыки и привычки, из которых складывается здоровый образ жизни, помочь человеку сделать жизнь долгой, полноценной и гармоничной.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, кардиологическая служба республики Беларусь.

Belarusian cardiology: achievements, potential and ways of development

A.G. MROCZEK, M.I. BELSKAYA, A.V. PACEEV, S.A. MATSKEVICH

Republican Scientific and Practical Center «Cardiology» Ministry of Health Republic of Belarus, 110 B, R. Luxembourg street, 220036, Minsk, Belarus

The development of cardiological and cardiosurgical services in the Republic of Belarus, accessibility and high quality of medical care, research, development innovation, education and ensuring a high level of professionalism are our top priorities. To avoid cardiovascular catastrophes, the use of state-of-the-art treatment technologies seem more than necessary, as well as encouraging patients to develop steady skills and habits and promote healthy living. We want our patients to enjoy a long, full and balanced life.

Keywords: circulatory system diseases, cardiology service of the Republic of Belarus.

Сведения об авторах:

Бельская Маргарита Ивановна — к.м.н., заместитель директора по научной работе Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»; 220036, Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б; e-mail: forrit_bu@mail.ru; тел.: +7(375)29-698-6452 (автор, ответственный за переписку)

Мрочек Александр Геннадьевич — д.м.н., проф., академик НАН Беларуси, директор Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»; 220036, Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б

Пачеев Александр Владимирович — заместитель директора по организационно-методической работе Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»; 220036, Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б

Мацкевич Светлана Александровна — к.м.н., доцент, ученый секретарь Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»; 220036, Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б

В странах постсоветского пространства болезни системы кровообращения (БСК) традиционно занимают ведущее место в структуре смертности и инвалидности населения. Республика Беларусь не является исключением. В структуре общей смертности от всех причин в Республике Беларусь на долю БСК приходится 55—57%. Рост заболеваемости и смертности от БСК обусловлен объективными и субъективными факторами: старением населения, социально-экономической ситуацией, негативно сказывающейся на всех сторонах жизни населения, ростом психоэмоциональных нагрузок, урбанизацией, изменением характера питания, условий жизни, труда, значительной распространенностью у части жителей факторов риска развития БСК. Так, по данным республиканского эпидемиологического исследования STERs (2017), 27,1% респондентов в возрасте 18—69 лет ежедневно курят; 52,8% употребляют алкогольные напитки; 72,9% потребляют меньше пяти порций фруктов и овощей в день; 60,6% имеют избыточную массу тела, а 25,4% — ожирение; у 44,9% выявлена артериальная гипертензия; 7,6% имеют повышенный уровень глюкозы

крови; 13,4% лиц в возрасте 40—69 лет имеют 30% и более риск БСК в течение последующих 10 лет.

В последние десятилетия в республике, несмотря на интенсивный процесс демографического старения населения, достигнуты положительные результаты по снижению уровня смертности. Так, относительный показатель смертности от БСК снизился на 4,4% (с 729,5 на 100 тыс. населения в 2008 г. до 697,7 в 2017 г.), в том числе от cerebrovasкулярных заболеваний на 21,9% (с 176,2 до 137,5), от ишемической болезни сердца на 1,5% (с 501,0 до 508,8), от инфаркта миокарда на 9,0% (с 17,6 до 15,8). Более интенсивная динамика снижения отмечена по стандартизованному показателю смертности (евростандарт населения): по БСК — на 16,5% (586,9 и 490,0 на 100 тыс. населения в 2008 и 2017 г. соответственно), ишемической болезни сердца — на 11,8% (400,8 и 353,7), cerebrovasкулярным заболеваниям — на 31,3% (140,5 и 96,9), по инфаркту миокарда — на 17,8% (14,6 и 12,0).

Неоценимое значение в появлении положительных тенденций принадлежит организационным мерам, заложенным советскими учеными еще в 80-е годы XX века. Так, по инициативе и непосредственной поддержке д-ра



Рис. 1. Академик НАН СССР Е.И. Чазов и академик НАН Беларуси Г.И. Сидоренко.

мед. наук, проф., академика НАН СССР Евгения Ивановича Чазова на базе Проблемной научно-исследовательской лаборатории кибернетических методов диагностики и биоуправления Минского государственного медицинского института в 1977 г. создан Белорусский научно-исследовательский институт кардиологии (решение Государственного комитета Совета Министров СССР по науке и технике №36 и соответственно Постановление Совета Министров БССР от 29.07.77 №247) (рис. 1).

В 2000 г. БелНИИ кардиологии преобразован в высокоспециализированное учреждение Министерства здравоохранения Республики Беларусь — Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»» (Постановление Совета Министров Республики Беларусь №1384 от 05.09.2000 и приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №254 от 20.10.2000).

Первым директором БелНИИ кардиологии был д-р мед. наук, проф., академик НАН Беларуси Георгий Иванович Сидоренко, который возглавлял институт до 1993 г.

Одновременно с основанием института началась организация кардиологической службы в республике, создавались кардиологические диспансеры, реабилитационные центры и отделения для пациентов с инфарктом миокарда. Кроме того, при непосредственной поддержке акад. Е.И. Чазова на рубеже 70—80 годов XX века была организована кафедра кардиологии Белорусского государственного ордена Трудового Красного Знамени института усовершенствования врачей, что стало частью созданной в СССР специализированной службы по оказанию помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией.

В последнее десятилетие Министерством здравоохранения Республики Беларусь взят курс на развитие высокотехнологичной медицинской помощи в регионах, а не только на базе республиканских специализированных центров. Сегодня можно констатировать, что эта цель достигнута — созданы современные областные кардиологические центры, на базе всех областных больниц или кардиологических диспансеров/центров открыты кардиохирургические отделения. В настоящее время более 75% всех операций на сердце и крупных сосудах выполняется в регионах. Кардиохирургами республики освоено выполнение всего

спектра вмешательств на сердце и сосудах: аортокоронарное шунтирование (АКШ, МКШ), коррекция врожденных и приобретенных пороков сердца, протезирование и реконструкция клапанов сердца, протезирование артерий, аорты, трансплантация аорты, хирургические операции на венах, коррекция пороков с искусственным кровообращением из мини-доступов (министернотомия, миниторакотомия), операции по пересадке искусственного желудочка сердца, операции по имплантации стентграфтов при аневризмах аорты, трансплантация сердца, комплекса сердце—легкие и др. За последние пять лет количество операций на сердце и аорте в республике увеличилось на 32% при обеспечении низкого уровня хирургической летальности (в 2017 г. — 1,6%).

Созданная в республике система оказания помощи при остром коронарном синдроме (ИМ) получила высокую оценку Миссии ВОЗ еще в 2016 г. В настоящее время рентгенэндоваскулярная хирургия представлена в республиканском центре, во всех областных центрах и Минске, также открыты межрайонные и межрегиональные центры во многих городах Республики Беларусь. Работа отделений рентгенэндоваскулярной хирургии организована в круглосуточном режиме 7 дней в неделю. Активное развитие рентгенэндоваскулярной хирургии позволило достичь в 2017 г. высоких показателей доступности — более 2000 коронароангиографий на 1 млн населения, более 900 стентирований коронарных артерий на 1 млн населения; 70% стентирований проводятся при остром коронарном синдроме. Кроме того, выполняются другие интервенционные методы лечения. Внедрена в практику миниинвазивная операция по транскатетерной имплантации клапана (TAVI). Совместно с итальянскими коллегами проведены уникальные для республики операции по протезированию полностью биологического аортального полустентированного клапана Versaflex с применением миниинвазивного ретрактора. В 2018 г. рентгенэндоваскулярными хирургами республики внедрена миниинвазивная операция при поражении митрального клапана (MitraClip).

В настоящее время в республике создана стройная система оказания аритмологической помощи, что осуществляется путем создания центров во всех регионах республики, а также последовательной подготовки кадров.

Ведущее учреждение по разработке и внедрению новых инновационных методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и оказанию высокотехнологичных видов медицинской помощи в области кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии является высокоспециализированное учреждение Министерства здравоохранения Республики Беларусь — Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»». Центр является структурой, которая решает в рамках одного учреждения следующие задачи: проведение научных исследований в области кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии по разработке и внедрению новых инновационных методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и оказанию высокотехнологичных видов медицинской помощи в области кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии взрослому населению, подготовку кадров высшей квалификации, врачей-кардиологов и кардиохирургов для практического здравоохранения, координацию деятельности всех учреждений на республиканском уровне в решении проблем кардиологической службы.

С 2008 г. по настоящее время директором ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»»

является д-р мед. наук, проф., академик НАН Беларуси Александр Геннадьевич Мрочек.

Создание центра обеспечило более совершенный тип организации работы как научных сотрудников, так и специалистов клиники. Наличие собственного коечного фонда в распоряжении центра, объединение науки и практического здравоохранения расширили возможность научных исследований и позволили повысить доступность для населения республики высокоспециализированной медицинской помощи, ускорили внедрение в практическое здравоохранение научных разработок, а также достижений отечественной и зарубежной науки.

Вместе с тем актуальными остаются разработка и внедрение в практическое здравоохранение современных технологий первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, мотивация населения к здоровому образу жизни, заботе о собственном здоровье, обеспечивающие снижение заболеваемости артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сосудистыми поражениями мозга, уровня инвалидности и смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, повышение продолжительности и качества жизни населения Беларуси.

Возможности Центра позволяют проводить полноценное обследование и лечение кардиологических пациентов в минимальные сроки. Ежегодно в РНПЦ «Кардиология» проходят обследование и лечение около 6 тыс. человек, консультации у кардиологов и кардиохирургов более 35 тыс. человек. Ежегодно выполняется более 2,5 тыс. операций на сердце. В структуре операций: 40–45% — операции на открытом сердце, 20–25% — при нарушениях ритма сердца, 15–20% — рентгенэндоваскулярные операции, 10% — сосудистые операции.

За последние 5 лет РНПЦ «Кардиология» участвовал в реализации многих государственных научных, научно-технических и других программ. Например, Государственная научно-техническая программа «Новые методы оказания медицинской помощи» подпрограммы «Болезни системы кровообращения», «Хирургия», «Трансплантация клеток, тканей и органов», «Внутренние болезни»; Государственная программа научных исследований «Фундаментальные и прикладные науки — медицине»; Государственная программа «Инновационные биотехнологии»; Отраслевая научно-техническая программа «Медицинская экспертиза, реабилитация, качество оказания медицинской помощи»; инновационные проекты; научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы, направленные на обеспечение деятельности Министерства здравоохранения Республики Беларусь; научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы, финансируемые Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований; Национальная программа демографической безопасности на 2016–2020 гг.; Программа инновационного развития Республики Беларусь.

Центр являлся головной организацией-исполнителем подпрограммы «Болезни системы кровообращения» Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи».

Сотрудниками центра внедрена технология ортотопической трансплантации сердца у пациентов с терминальными стадиями сердечной недостаточности различной этиологии. С 2008 г. выполнено всего 319 трансплантаций сердца. В 2016 г. выполнены две комплексные трансплантации сердце—легкие. Выживаемость после транспланта-

ции сердца: 1-й год — 89,4%, 2-й год — 76,2%, 3-й год — 68,7%. Возвращение к труду — 60%.

За период с 2014 по 2018 г. получено 40 патентов на изобретения. Сделано 459 докладов на международных конференциях и съездах (за рубежом), сделано 618 докладов на международных конференциях (в Республике Беларусь). Достижения подпрограммы были представлены на 20 выставках с международным участием и 12 республиканского уровня.

Центр удостоен престижных наград международного уровня за значительный вклад в развитие кардиологии и трансплантологии, разработку и использование современных медицинских технологий и методов диагностики и лечения, а также Государственной премии Республики Беларусь «За разработку единичных клапанов сердца, внедрение в медицинскую практику и организацию серийного производства» (Указ Президента Республики Беларусь от 24 декабря 1996 г.); благодарности Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь за активное участие в развитии белорусско-китайского научно-технического сотрудничества и в связи с 20-летием подписания Соглашения между Правительством Республики Беларусь и Правительством Китайской Народной Республики о научно-техническом сотрудничестве.

Большое значение в развитии кардиохирургической службы в Республике Беларусь играет создание в 2008 г. кафедры кардиохирургии БелМАПО. Кафедра расположена на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»», заведующим кафедрой является д-р мед. наук, проф., академик НАН Беларуси Юрий Петрович Островский. На кафедре осуществляется подготовка специалистов по кардиохирургии, анестезиологии и реанимации, интервенционной кардиологии. Интеграция врачей всех специальностей позволила широко внедрить самые высокие передовые технологии и создать условия для трансплантации сердца.

Основными перспективными направлениями развития РНПЦ «Кардиология» и кардиологической службы республики являются: дальнейшее повышение качества и доступности кардиологической помощи; развитие профилактической кардиологии, разработка и осуществление профилактических мероприятий на популяционном уровне; ранняя диагностика заболеваний на стадии предболезни, своевременное выявление факторов риска для здоровья; дальнейшая разработка и внедрение новых технологий диагностики, лечения, профилактики и реабилитации пациентов с болезнями системы кровообращения; развитие фундаментальной кардиологической науки; разработка новых высокотехнологичных методов интервенционного и хирургического лечения сердечно-сосудистых заболеваний, новых видов клапанных протезов, коррекции врожденных пороков сердца, новых методов реваскуляризации миокарда; разработка новых технологий при лечении терминальных стадий сердечной недостаточности: имплантации искусственных желудочков сердца различных моделей, создание «моста» перед трансплантацией сердца; трансплантация сердца; разработка современных методов в использовании гибридных технологий в кардиохирургии и сосудистой хирургии; внутрисосудистое лечение патологии экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий; проведение интервенционной транскатетерной имплантации клапанов сердца; выполнение научных исследований и разработки в области информационных диагностических технологий на основе неинвазивных ме-



Рис. 2. Академик РАН Е.И. Чазов и белорусские ученые на открытии конгресса.



Рис. 4. Академик РАН И.Е. Чазова и академик НАН Беларуси А.Г. Мрочек на подписании договора о сотрудничестве.



Рис. 3. Академик РАН Е.И. Чазов и академик НАН Беларуси А.Г. Мрочек на открытии конгресса.

тодов контроля, компьютерной техники и специализированного программного обеспечения; создание импортозамещающих изделий медицинского назначения; обмен опытом, подготовка и переподготовка кадров по кардиологии и кардиохирургии для внедрения разработанных высокотехнологичных методов лечения; организация и обеспечение телекоммуникационной связи ведущих кардиологических центров государств.

12 декабря 1995 г. образовано Белорусское научное общество кардиологов (БНОК). В его составе более 650 членов. Председатель общества — д-р мед. наук, проф., академик НАН Беларуси А.Г. Мрочек, ответственный секретарь — канд. мед. наук А.Р. Часнойть.

В 2011 г. в Республике Беларусь проведены II Евразийский конгресс кардиологов и VI Национальный съезд кардиологов Республики Беларусь. В работе конгресса приняли участие 700 официальных участников, в том числе 400 участников из стран ближнего и дальнего зарубежья (Азербайджан, Армения, Россия, Казахстан, Киргизия, Туркменистан, Узбекистан, Украина, Молдова, Германия, Грузия, Литва, Латвия).

Высокий уровень мероприятий конгресса обеспечило участие в нем ведущих отечественных, российских и зарубежных ученых, клиницистов, талантливых педагогов, практиков и организаторов здравоохранения. На пленарном заседании во время открытия конгресса с докладами выступили академик РАН и РАМН Е.И. Чазов и академик РАН и РАМН А.И. Мартынов (рис. 2, 3).

Доклады участников были посвящены эффективным методам профилактики и ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, новым медицинским технологиям в кардиологии, современным подходам к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний, проблемам реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний, совершенствованию вопросов организации кардиологической службы. Состоялось два пленарных и 22 секционных заседания.

Акад. Е.И. Чазов стоял у истоков создания Евразийского сообщества кардиологов. Важным событием стало подписание договора о сотрудничестве между Евразийской ассоциацией кардиологов и Белорусским научным обществом кардиологов, которое состоялось на 2-м Белорусско-Российском саммите по артериальной гипертензии 7 сентября 2018 г. в Минске. Саммит проходил в тесном сотрудничестве специалистов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, Белорусской лиги по борьбе с высоким артериальным давлением и Белорусского научного общества кардиологов.

Свои подписи под документом поставили акад. А.Г. Мрочек и И.Е. Чазова. Сотрудничество белорусских и российских коллег было заложено давно, теперь это закреплено юридически (рис. 4).

Договор нацелен на долгосрочное взаимодействие, сформирован план мероприятий на ближайшие 5 лет. Основные направления включают создание и реализацию совместных программ по профилактике, диагностике и лечению болезней системы кровообращения, организацию международных научно-практических конференций, проведение исследований, написание совместных научных работ по эффективному лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы, в которой отразится опыт ведущих кардиологов двух стран. В договоре также закреплены вопросы взаимной поддержки в области подготовки и повышения квалификации практических врачей Евразийского региона.

В работе саммита приняли участие ведущие специалисты в области кардиологии Российской Федерации и Республики Беларусь. На саммите представлены Европейские рекомендации по артериальной гипертензии 2018, современные стратегии лечения артериальной гипертензии, результаты исследования STEPS, сообщения о современных методах лечения и профилактики артериальной гипертензии.

Среди российских докладчиков — почетный гость, президент Евразийской ассоциации кардиологов И.Е. Чазова — академик РАН, директор НИИКК им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии; проф. Ю.А. Карпов — д-р мед. наук, руководитель отдела ангиологии Национального медицинского исследовательского центра кардиологии, вице-президент Российского кардиологического общества; О.Д. Остроумова — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Врачи центра являются действительными членами Европейского общества кардиологов (ESC), Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA), Европейского общества кардиохирургов.

В 2008 г. вышел первый номер рецензируемого журнала «Кардиология в Беларуси». Учредители: общественное объединение «Белорусское научное общество кардиологов», издательство «Профессиональные издания».

Созданные в Республике Беларусь кардиологическая и кардиохирургическая службы успешно работают и развиваются. Отнесение их к приоритетным направлениям развития государственной системы здравоохранения является предпосылкой и необходимым условием их дальнейшего успешного совершенствования. Проводимые и планируемые научные исследования в области кардиологии и кардиохирургии также вселяют определенный оптимизм на будущее.

Поступила 06.02.19

Принята в печать 22.02.19

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20191402154>

Феномены микрососудистого повреждения миокарда при первичном инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Я.В. АЛЕКСЕЕВА¹, Е.В. ВЫШЛОВ^{1,2}, В.В. РЯБОВ^{1,2}, О.В. МОЧУЛА¹, В.Ю. УСОВ¹, В.А. МАРКОВ^{1,2}, Р.С. КАРПОВ^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ²ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Томск, Россия

В основе микрососудистого повреждения лежат два феномена: микроваскулярная обструкция (МВО) и геморрагическое пропитывание миокарда (ГПМ). Распространенность данных феноменов изучена недостаточно. **Цель исследования** — оценить частоту развития феноменов микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST), используя магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастным усилением. **Материал и методы.** В исследование последовательно включены 47 пациентов с первичным ИМпST, поступивших в первые 12 ч от начала заболевания. Критерии исключения: нестабильная гемодинамика, хроническая болезнь почек 4—5-й стадии (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), острые психические расстройства, тяжелая сопутствующая патология и противопоказания к выполнению МРТ миокарда. Всем пациентам была проведена реперфузионная терапия. На 2-е сутки после ИМ всем пациентам выполнено МРТ сердца с контрастированием гадолинийсодержащими препаратами. В T₂-режиме оценивали наличие феномена ГПМ. Для выявления МВО выполняли отсроченное контрастирование в режиме инверсия-восстановление с определением зон с гипointенсивным МР-сигналом. **Результаты.** У 33 (70,2%) пациентов с первичным ИМпST отмечено наличие феноменов микрососудистого повреждения. Сочетание МВО и ГПМ отмечено у 14 (29,8%) пациентов. При сравнении частоты встречаемости феноменов микрососудистого повреждения в зависимости от стратегии реперфузии комбинация феноменов чаще встречалась в группе первичного чрескожного вмешательства — ЧКВ (47% против 20%; $p=0,03$). **Вывод.** Феномены микрососудистого повреждения широко распространены с первичным ИМпST у обследованных пациентов. В группе первичного ЧКВ сочетание МВО с ГПМ развивается чаще, чем в группе фармакоинвазивной стратегии реперфузии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ИМпST, микрососудистое повреждение, микроваскулярная обструкция, феномен no-reflow, геморрагическое пропитывание миокарда.

Phenomenons of microvascular injury in primary myocardial infarction with ST-segment elevation

YA.V. ALEXEEVA¹, E.V. VYSHLOV^{1,2}, V.V. RYABOV^{1,2}, O.V. MOCHULA¹, V.YU. USOV¹, V.A. MARKOV^{1,2}, R.S. KARPOV^{1,2}

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, 111 «А», Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russia; ²Siberian State Medical University Moskovsky trakt 2, Tomsk, 634050, Tomsk, Russia

Intramyocardial haemorrhage (IMH) and microvascular obstruction (MVO) or no-reflow phenomenon represent components of reperfusion injury. There's not enough data on quota of these phenomena in patients with primary STEMI. **Purpose** — the purpose of the study was to evaluate the prevalence of IMH and MVO in patients with primary STEMI by CMR. **Materials and methods.** The study included 47 patients with primary STEMI in the first 12 hours after the onset of disease. Exclusion criteria: pulmonary edema, cardiogenic shock, creatinine clearance <30 mL/min or dialysis, severe comorbidity, acute psychotic disorders and inability to undergo or contra-indications for cardiac magnetic resonance (CMR). CMR imaging was performed at 2 day post-STEMI in everybody. MVO was imaged using late gadolinium enhancement and T₂-weighted CMR imaging for microvascular obstruction and IMH. **Results.** IMH and MVO were revealed in majority of the patients with primary STEMI (70.2%). The combination IMH with MVO were occurred in 14 patients (29.8%): in group of pharmaco-invasive strategy — 6 patients (20%) and in group of primary PCI — 8 patients (47%). The combination of IMH with MVO was presented also significantly more frequently in group of primary PCI ($p=0.03$). **Conclusion.** IMH and MVO were common findings in patients with primary STEMI different reperfusion strategies. combination of IMH with MVO were occurred more frequently among patients treated with primary PCI.

Keywords: myocardial infarction, STEMI, microvascular injuries, no-reflow phenomenon, intramyocardial haemorrhage.

Сведения об авторах:

Вышков Евгений Викторович — д.м.н., вед. научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ; доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; e-mail: evv@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3699-4807>

Рябов Вячеслав Валерьевич — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Мочула Ольга Витальевна — к.м.н., мл. научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ; e-mail: mochula.olga@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7502-7502>

Усов Владимир Юрьевич — д.м.н., проф., рук. отделения рентгеновских и томографических методов НИИ кардиологии Томского НИМЦ; e-mail: mritomsk@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7978-5514>

Марков Валентин Алексеевич — д.м.н., вед. научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ, проф. кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; e-mail: markov@cardio.tsu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5959-2771>

© Коллектив авторов, 2019

Карпов Ростислав Сергеевич — д.м.н., проф., акад. РАН, руководитель научного направления Томского НИМЦ, научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМ, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; e-mail: karpov@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8578-6636>

Алексеева Яна Валерьевна — аспирант отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; e-mail: marckova.yanochka@yandex.ru; тел.: +7(983)230-2617; <https://orcid.org/0000-0003-0903-0102> (автор, ответственный за переписку)

Достигнутый прогресс в лечении инфаркта миокарда (ИМ) привел к значимому снижению показателей смертности, вместе с тем увеличилось число пациентов с синдромом прогрессирующей сердечной недостаточности. Несмотря на выполнение реперфузионных мероприятий в рекомендованные сроки и назначение необходимой медикаментозной терапии, мы получаем разные клинические исходы у пациентов с сопоставимыми данными при поступлении. В связи с этим сохраняет свою актуальность вопрос, почему при применении единой стратегии лечения прогрессирование ремоделирования миокарда у разных пациентов протекает с разной скоростью и выраженностью [1]. Проведенные исследования продемонстрировали, что реперфузионная терапия способна приводить к эффекту, совершенно противоположному ожидаемому, вызывая развитие реперфузионно/ишемического повреждения [2]. Одним из значимых компонентов реперфузионной травмы является поражение микроциркуляторного русла, состоящего из двух феноменов: микровазкулярной обструкции (МВО), также известной как феномен no-reflow, и геморрагического пропитывания миокарда (ГПМ) [3–5].

Длительное время изучение феноменов повреждения микроциркуляции было сопряжено с трудностями диагностики. Если наличие феномена МВО оценивали, используя инвазивную коронарную ангиографию (КАГ), а также эхокардиографию с контрастированием, то феномен ГПМ определяли только по результатам аутопсии или в эксперименте [5, 6]. В связи с чем было выполнено достаточно работ по изучению МВО [4], в то время как распространенность ГПМ и его роль в процессах постинфарктного ремоделирования до последнего времени оставались неизученными [5]. Внедрение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастным усилением у пациентов с ИМ привело к появлению нового инструмента диагностики феноменов микрососудистого повреждения, позволяющего неинвазивно прижизненно визуализировать как МВО, так и ГПМ [7].

Цель исследования — оценить частоту развития феноменов микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), используя МРТ сердца с контрастным усилением.

Материал и методы

Проведено проспективное открытое одноцентровое нерандомизированное контролируемое исследование. За период с 03.18 по 12.18 в исследование последовательно включены 47 пациентов с первичным ИМпST, поступивших в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в первые 12 ч от начала заболевания. У всех пациентов диагноз острого ИМ был подтвержден закономерным повышением кардиомаркеров (КФК-МВ и тропонин I). Всем больным выполнили КАГ и всем, кроме 1 пациента, — стентирование коронарных артерий: как первичное чрескожное вмешательство, ЧКВ, ($n=17$) или после тромболитика ($n=30$). В анализ были включены значения кардиомаркеров на их «пике» (16–24 ч от начала заболевания). Критерии не включения:

отказ пациента, повторный ИМ, выполнение ранее реваскуляризации коронарных артерий, нестабильная гемодинамика (Killip III–IV), острые психические расстройства, тяжелая сопутствующая патология и противопоказания к выполнению МРТ миокарда. Все пациенты перед включением подписывали информированное добровольное согласие. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии. Исследование зарегистрировано на [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), идентификационный номер исследования NCT03677466.

На 2-е сутки после острого коронарного события всем обследуемым проводили МРТ сердца с парамагнитным контрастным усилением на томографе Toshiba Vantage Titan, с индукцией магнитного поля 1,5 Т. МРТ выполняли на основе базового кардиологического пакета Cardiac с получением изображений миокарда, синхронизированных с ЭКГ и дыханием. Для контрастного исследования был использован контрастный препарат на основе хелатов гадолиния (Гадовист/Омнискан из расчета 0,1/0,2 мл на 1 кг массы тела). Протокол МРТ сердца включал: стандартные импульсные последовательности (ИП TSE T₂-взвешенная последовательность «темная кровь», T₁-взвешенная последовательность с подавлением сигнала от жировой ткани) — по короткой оси в двухкамерной проекции; динамические последовательности (ИП GRE-SSFP «светлая кровь») — по короткой оси в двухкамерной проекции, по длинной оси в двух-, четырехкамерной проекции; МРТ с отсроченным контрастированием через 8–15 мин после внутривенного введения контрастного препарата (ИП GRE IR с подбором времени инверсии, TSE T1) — по короткой оси в двухкамерной проекции, по длинной оси в двух-, четырехкамерной проекции.

ИМ оценивали по следующим критериям: очаговое или диффузное усиление интенсивности сигнала на T₂-взвешенных изображениях, контрастирование миокарда в различной степени трансмуральности стенки левого желудочка (ЛЖ), на изображениях в отсроченную фазу контрастирования в последовательности «Inversion recovery». ГПМ визуализировалось как гипоинтенсивные участки на фоне миокарда с повышенной интенсивностью сигнала в T₂-взвешенном режиме. Микровазкулярная обструкция определялась как гипоинтенсивные участки МР-сигнала в отсроченную фазу контрастирования в последовательности «Inversion recovery». Объем поврежденного миокарда рассчитывали посегментарно, используя 17-сегментарную модель, а также в процентном отношении к объему ЛЖ.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10. Полученные значения представлены в виде медианы (Me) и 25 и 75% перцентилей (Q₂₅; Q₇₅). Статистическую значимость различий между двумя независимыми количественными переменными оценивали с помощью U критерия Манна–Уитни. Для определения значимости различий при множественном сравнении применяли критерий Kruskal–Wal-

lis. Статистическую значимость различий качественных признаков оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, F-критерия Фишера. Силу связи между изученными признаками определяли с помощью корреляционного анализа по R. Spearman. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от результатов МРТ сердца с контрастным усилением пациенты были разделены на четыре группы по наличию феноменов МВО и ГПМ. В 1-ю группу вошли 14 (29,8%) пациентов, у которых отсутствовали феномены микрососудистого повреждения. Во 2-ю группу включили 11 (23,4%) пациентов с повреждением микроциркуляции, представленным изолированным феноменом МВО. У 8 (17%) пациентов 3-й группы выявлен феномен ГПМ. В 4-ю группу вошли 14 (29,8%) пациентов с наличием сочетания МВО и ГПМ (рис. 1).

Клинико-anamnestические характеристики пациентов, включенных в исследование в зависимости от нали-

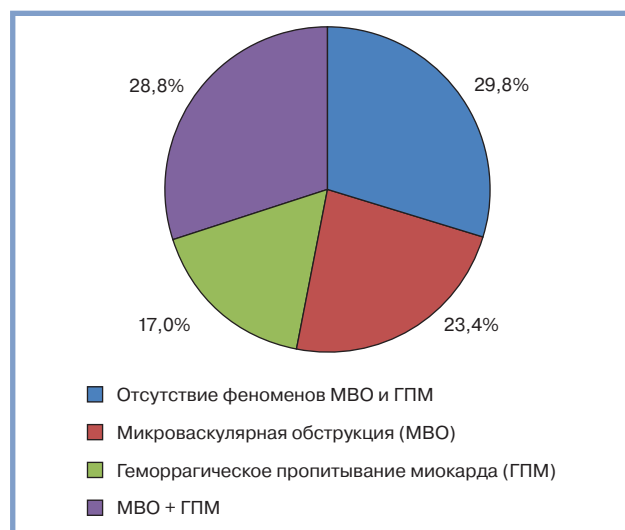


Рис. 1. Распространенность феноменов микрососудистого повреждения у пациентов с первичным STEMI.

Таблица 1. Клинико-anamnestические характеристики пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия феноменов микрососудистого повреждения

Характеристика	Отсутствие феноменов МВО и ГПМ (1-я группа, n=14)	Изолированный феномен МВО (2-я группа, n=11)	Изолированный феномен ГПМ (3-я группа, n=8)	Сочетание феноменов микрососудистого повреждения (4-я группа, n=14)
Возраст, годы	59 (58–62)	59 (47–67)	65 (62–69)	62 (55–65)
Пол, м/ж	11/3	11/0	6/2	10/4
Рост, см	170 (163–180)	170 (169–176)	169 (167–170)	172 (167–175)
Масса тела, кг	78 (74–95)	80 (75–100)	71 (61,5–1,0)	81 (72–92)
Индекс массы тела, кг/м ²	28 (23,5–32,1)	27,6 (25,1–34,6)	25,01 (21,5–29,05)	28,23 (26,7–31)
GRACE, %	2 (1–3)	2 (1–3)	4 (2–5,5)	2 (1–4)
Время боль—реперфузия, мин	130 (120–180)	210 (118–435)	100 (75–131,5)	148 (95–250)
Локализация ИМ, n (%)				
передний	7 (50)	5 (45,5)	3 (37,5)	8 (57,1)
нижний	7 (50)	6 (54,5)	5 (62,5)	6 (42,9)
Гипертоническая болезнь, n (%)	14 (100)	11 (100)	8 (100)	13 (92,8)
Сахарный диабет, n (%)	1 (7,1)	2 (18,1)	1 (12,5)	4 (28,5)*
Холестерин, ммоль/л	4,9 (4,35–6,3)	4,94 (4,03–5,5)	4,9 (4,4–5,9)	5,7 (3,5–6,4)
КФК, ед/л	456 (342–1034)	1873 (926–3483) [†]	316 (205–1300)	767 (411–1470)
КФК-МВ, ед/л	69 (38–114)	166 (108–351) [†]	50,5 (25,6–138)	99 (55–389)
Тропонин-I, нг/мл	7,33 (2,44–34,7)	91,5 (25,5–99) [†]	18,04 (8,35–62,1)	43 (13,2–56,82)
Killip, n (%)				
I	12 (85,7)	10 (90,9)	7 (87,5)	9 (64,3)
II	2 (14,3)	1 (9,1)	1 (12,5)	5 (35,7)
Кровоток по TIMI \leq 1 до ЧКВ, n (%)	—	5 (45,5)	2 (25)	2 (14,2)
No-reflow по КАГ после ЧКВ, n (%)	—	1 (9,09)	1 (12,5)	—
Объем поврежденной ткани по МРТ, %	12 (8–22)	15,5 (13–23,5)	17 (9–25)	21 (14–40)
Количество поврежденных сегментов по МТР	6 (4–7)	6 (4–7)	5 (3–7)	6 (4–8)
Индекс трансуральности по МРТ, %	65 (45–70)	75 (75–75) [†]	60 (27–70)	50 (50–75)

Примечание. [†] — $p < 0,05$ — различие между 1-й и 2-й группой ($p=0,02$); * — $p < 0,05$ — различие между 4-й и 1-й группой ($p=0,01$).

Таблица 2. Распределение встречаемости феноменов микрососудистого повреждения в зависимости от способа реперфузии

Характеристика	Фармакоинвазивная стратегия (n=30)		Первичное чрескожное коронарное вмешательство (n=17)		p
	абс.	%	абс.	%	
Изолированный феномен ГПМ (n=8)	6	20	2	11,8	0,82
Комбинация ГПМ с МВО (n=14)	6	20	8	47	0,03
Изолированный феномен МВО (n=1)	6	20	5	29,4	0,82
Отсутствие феноменов микрососудистого повреждения (n=14)	12	40	2	11,8	0,03

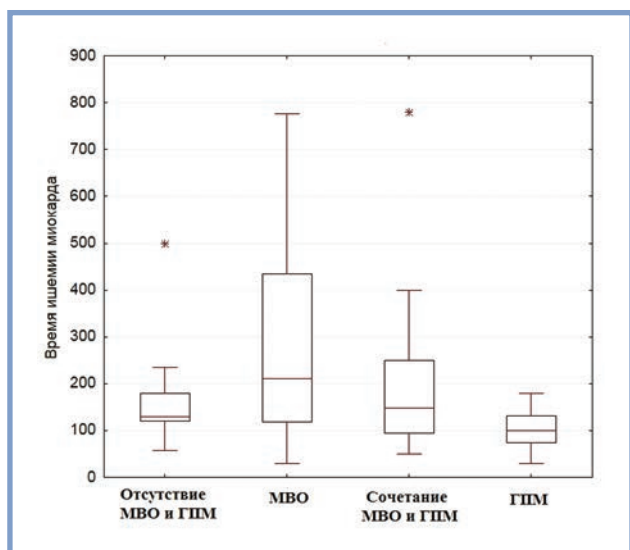


Рис. 2. Время ишемии миокарда у пациентов с первичным ИМпСТ в зависимости от наличия феноменов микрососудистого повреждения.

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

чия феноменов микрососудистого повреждения, представлены в табл. 1.

По основным представленным характеристикам различий между группами выявлено не было. Феномены микроциркуляторного повреждения регистрировались одинаково часто у пациентов разного возраста и пола. Отмечена явная тенденция к наличию более длительного периода ишемии в группе с изолированным феноменом МВО, чем в остальных группах (рис. 2). Число пациентов с передним и нижним ИМ было сопоставимым. При этом локализация индексного коронарного события не влияла на встречаемость феноменов микрососудистого повреждения — МВО, ГПМ и их сочетания обнаруживали с одинаковой частотой. Между отсутствием кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) до проведения ЧКВ, по данным КАГ с использованием классификации ТИМ1 (0—1) и делением на группы в зависимости от встречаемости феноменов повреждения микроциркуляции, различий не получено. Однако при объединении пациентов с наличием МВО и/или ГПМ в одну группу с последующим сравнением с группой пациентов с отсутствием феноменов повреждения микроциркуляции определяется статистически значимое различие (табл. 2).

Анализ объема повреждения миокарда, выраженный в процентном отношении к объему ЛЖ, а также в количестве пораженных сегментов, не показал различий между четырьмя группами. Однако отмечена тенденция к развитию большего объема повреждения миокарда при наличии комбинации феноменов микрососудистого повреждения в сравнении с группой пациентов без МВО и ГПМ: 21% (14—40) против 12% (8—22); $p_{1-4}=0,08$. У 42,8% пациентов с наличием феноменов микрососудистого повреждения определен индекс трансмуральности, равный 70% и более по данным МРТ, свидетельствующий о вовлечении в процесс повреждения всей толщи миокарда. Выявлена зависимость между глубиной повреждения миокарда и наличием МВО: 75% (75—75) против 65% (45—70); $p_{1-2}=0,02$.

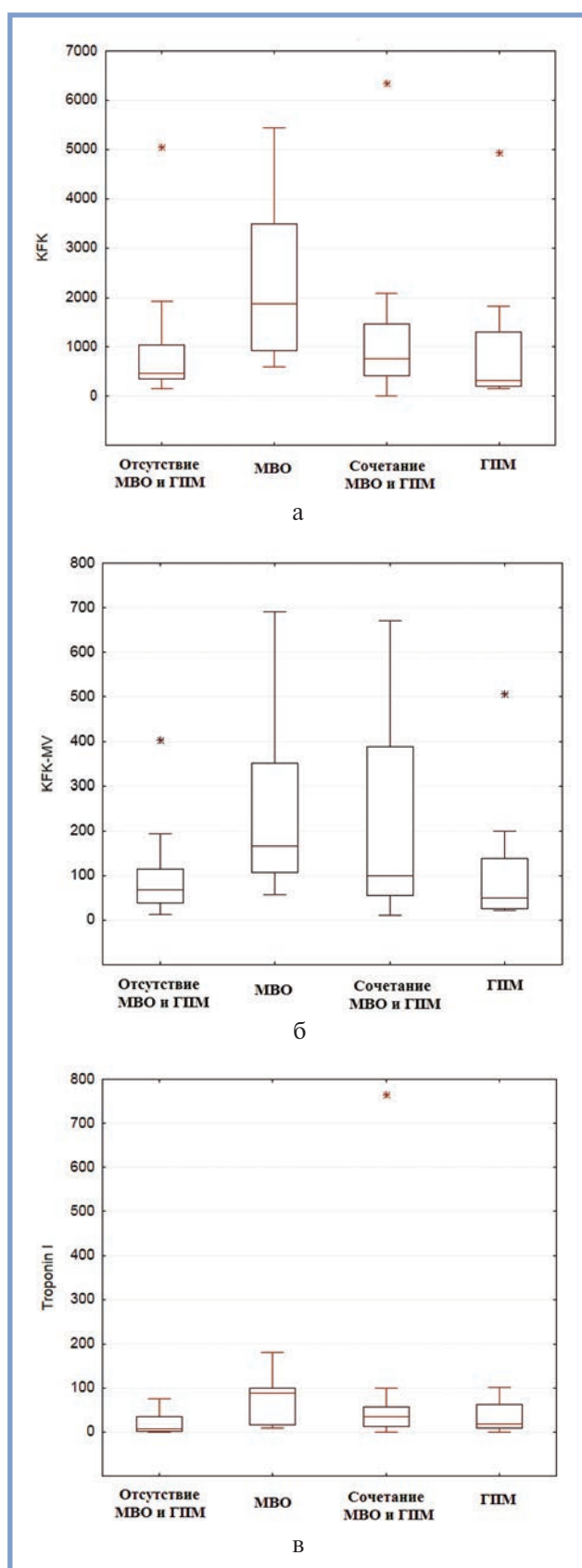


Рис. 3. Значения кардиоспецифических ферментов (КФК, КФК-МВ, тропонин-I) «на пике» у пациентов с первичным ИМпСТ в зависимости от наличия феноменов микрососудистого повреждения.

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

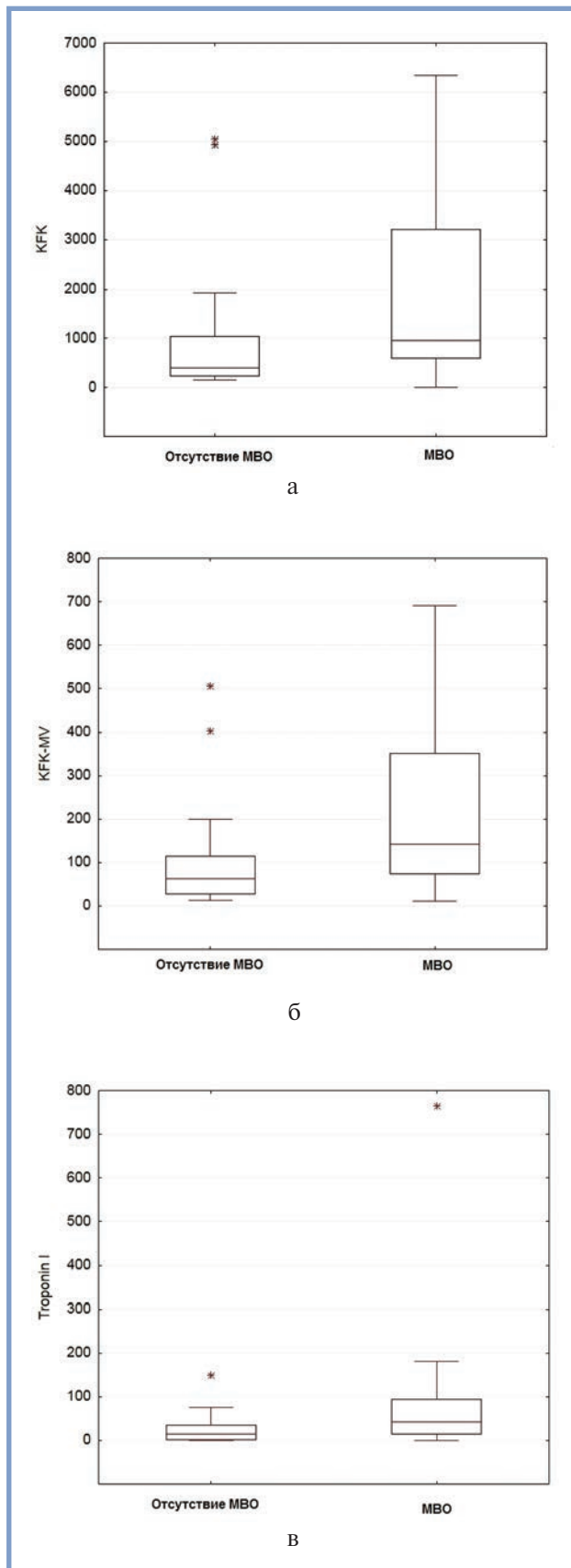


Рис. 4. Значения кардиоспецифических ферментов (КФК, КФК-МВ, тропонин-I) «на пике» у пациентов с первичным ИМпСТ в зависимости от наличия феномена МВО.

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

Феномен МВО развивался только при трансмуральном поражении.

Основываясь на проведении множественного сравнения (рис. 3, а—в), последующий попарный анализ лабораторных показателей выявил значимое повышение КФК в группе с изолированной МВО по сравнению с группой с отсутствием феноменов микрососудистого повреждения: 1873 (926—3483) против 456 (342—1034); $p=0,009$; КФК-МВ: 166 (108—351) против 69 (38—114); $p=0,008$; тропонин-I: 91,5 (25,5—99) против 7,33 (2,44—34,7); $p=0,005$ (см. табл. 2, рис. 4, а—в). У пациентов с сочетанием МВО и ГПМ была выявлена тенденция к более выраженному повышению миокардиальных ферментов по сравнению с группой с отсутствием микрососудистого повреждения. Подобной зависимости между изолированным наличием ГПМ и маркерами некроза миокарда не получено.

Одной из задач исследования была оценка различий между частотой встречаемости феноменов микрососудистого повреждения и выполненными стратегиями реперфузии. В связи с этим в зависимости от выбранной реперфузионной тактики пациенты были разделены на две группы. Больным 1-й группы ($n=30$) проводили фармакоинвазивную стратегию (ФИС). Во всех случаях тромболитическую терапию (ТЛТ) осуществляли на догоспитальном этапе. В качестве тромболитика использовали следующие препараты: стрептокиназу применяли у 5 (16,7%) пациентов, альтеплазу — у 4 (13,3%) и тенектеплазу — у 21 (70%). Пациентам 2-й группы ($n=17$) выполняли первичное ЧКВ. В этой группе только у 1 пациента был обнаружен пограничный стеноз 60% в ИСКА, в связи с чем стентирования не выполняли, в остальных случаях было проведено стентирование ИСКА. Всем пациентам назначали стандартную медикаментозную терапию согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ИМпСТ [8].

Анализ распространенности феноменов микроваскулярного повреждения у пациентов с разными способами реперфузии представлен в табл. 2.

Изучение данных показало, что в группе первичного ЧКВ по сравнению с ФИС достоверно чаще выявлялось сочетание феноменов МВО с ГПМ (47% против 20%; $p=0,03$). Напротив, в группе фармакоинвазивного подхода у большинства пациентов феномены микрососудистого повреждения отсутствовали (40% против 11,7%; $p=0,03$). Частота распространенности изолированного феномена МВО и ГПМ между группами не различалась.

Обсуждение

На сегодняшний день отсутствует единое мнение о частоте встречаемости феноменов микрососудистого повреждения, так как отмечается выраженная вариабельность значений по выявлению МВО и ГПМ от 5 до 80% [2]. Возможно, подобный разброс распространенности связан с применением различных методов визуализации. На сегодняшний день МРТ сердца с контрастированием обладает наибольшей чувствительностью к выявлению МВО, чем остальные методы [9]. Для ГПМ МРТ является единственным прижизненно возможным способом, позволяющим визуализировать данный феномен. Последние исследования описывают обнаружение как МВО, так и ГПМ у большинства пациентов с ИМ при использовании МРТ с контрастным усилением [10, 11]. В нашем исследовании феномены микрососудистого повреждения были визуализи-

зированы в 70,2% случаев, что подтверждает факт их широкой распространенности у пациентов с ИмпСТ.

Анализ частоты встречаемости каждого из феноменов нарушения микроциркуляции показал, что феномен ГПМ (изолированный и в комбинации с МВО) был установлен в 46,8% случаев, тогда как МВО (изолированный и в комбинации с МВО) несколько чаще — у 53,1% пациентов. Полученные результаты соответствуют проведенным исследованиям. Так, в работе D. Carrick и соавт. [11] феномен ГПМ у пациентов с ИМ встречался у 43%, а МВО — у 57%. В другом исследовании (S. Kaul и соавт.) распространенность ГПМ составила 50%, а МВО была визуализирована в 66% случаев [4]. При этом описана взаимосвязь наличия МВО и ГПМ [2–4, 12]. По нашим данным, сочетание МВО и ГПМ встречалось часто — в 29,8% случаев, однако различия между группами не были статистически значимыми.

Как и предполагалось, выявлена тенденция к повышенному развитию феноменов повреждения микроциркуляторного русла в зависимости от времени ишемии миокарда. Также обнаружена зависимость между отсутствием кровотока (TIMI 0–1) и появлением феноменов микрососудистого повреждения при анализе восстановления кровотока по шкале TIMI в ИСКА. Учитывая, что одним из основных механизмов, лежащим в основе МВО и ГПМ, является длительность окклюзии ИСКА, закономерным является более выраженное повреждение миокарда у пациентов с сочетанием феноменов микрососудистого повреждения. Представленный вывод подтверждает сравнительный анализ между наличием нарушений микроциркуляции и повышением кардиоспецифических маркеров. Принимая во внимание полученные результаты, в очередной раз находим подтверждение основной парадигме неотложной кардиологии «время—миокард».

Феномены микрососудистого повреждения наиболее исследованы у пациентов с первичной ангиопластикой. Упоминания о ТЛГ, в рамках новой концепции диагностики МВО и ГПМ, встречаются в нескольких исследованиях и на крайне малых выборках. Не проводилось изучения распространенности феноменов микрососудистого повреждения с использованием МРТ в группе ФИС, а также отсутствуют данные о сравнении частоты встречаемости МВО и ГПМ при разных стратегиях реперфузии. Только в работе D. Carrick и соавт. [11] были включены 16 пациентов с ФИС, однако они вошли в общую группу пациентов, которым была проведена первичная ЧКВ.

Полученные результаты продемонстрировали более частую встречаемость сочетания МВО с ГПМ в группе первичного ЧКВ. У пациентов с ФИС, напротив, в большем проценте случаев феномены микрососудистого повреждения отсутствовали. Распространенность изолированных феноменов МВО и ГПМ между группами была сопоставима. Объяснить полученные данные возможно с позиции патофизиологии феномена МВО. Вероятно, в момент выполнения реканализации ИСКА у всех пациентов с разной степенью выраженности развиваются фрагментация и дистальная эмболизация тромба. Проведенное ранее срав-

нение ФИС и первичного ЧКВ демонстрировало подобный результат. При сопоставлении групп по частоте развития феномена no-reflow значимо чаще данный феномен наблюдался в группе первичного ЧКВ (11,1%) по сравнению с ФИС (1,2%), $p < 0,05$ [13].

Принимая во внимание небольшую выборку, представляется интересным продолжить набор материала. Учитывая полученную информацию, необходимо более детально проанализировать распространенность МВО и ГПМ в зависимости от стратегии восстановления кровотока. В перспективе выявление феноменов микрососудистого повреждения, возможно, станет критерием эффективности реперфузионных мероприятий и прогностическим признаком отдаленных результатов.

Выводы

1. По данным МРТ миокарда у пациентов с первичным ИмпСТ, феномены микрососудистого повреждения широко распространены и встречаются у 70,2% обследованных пациентов.

2. Отмечена тенденция зависимости частоты развития изолированного феномена МВО и продолжительности коронарной окклюзии.

3. Частота развития феноменов микрососудистого повреждения миокарда прямо коррелирует с повышением маркеров некроза миокарда (КФК, КФК-МВ, тропонин-I).

4. В группе первичного ЧКВ сочетание МВО с ГПМ развивается чаще, чем в группе фармакоинвазивной стратегии реперфузии.

Благодарности

Авторы выражают благодарность и глубокую признательность к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ С.В. Демьянову, к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии Томского НИМЦ А.Е. Баеву, врачам палаты интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ, а также эндovasкулярным хирургам отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Участие авторов:

Сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста: Алексеева Я.В.

Разработка дизайна исследования, обработка материала, редактирование текста: Вышков Е.В.

Разработка концепции исследования, редактирование текста: Рябов В.В.

Выполнение МРТ-исследования: Мочула О.В.

Выполнение МРТ-исследования, редактирование текста: Усов В.Ю.

Редактирование текста: Марков В.А., Карпов Р.С.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Марков В.А., Рябов В.В., Вышков Е.В., Рябова Т.Р., Шурупов В.С., Оюнаров Э.О., Демьянов С.В., Максимов И.В. *Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации*. Т.: STT; 2015.

[Markov VA, Ryabov VV, Vyshlov EV, Ryabova TR, Shurupov VS, Oyunarov EO, Demyanov SV, Maksimov IV. *Postinfarction heart remodeling after acute myocardial infarction and pharmacoinvasive reperfusion and enhanced external counterpulsation*. T.: STT; 2015. (In Russ.)].

2. Hamirani YS, Wong A, Kramer CM, Salerno M. Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling and outcomes after myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):940-952. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.06.012>
3. Ma M, Diao K, Yang Z, Zhu Y, Guo Y, Yang M, Zhang Y, He Y. Clinical associations of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on cardiovascular magnetic resonance in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Medicine*. 2018;97(30):1-9. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011617>
4. Kaul S. The «no reflow» phenomenon following acute myocardial infarction: Mechanisms and treatment options. *Journal of Cardiology*. 2014;64(2):77-85. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2014.03.008>
5. Betgem RP, de Waard GA, Nijveldt R, Beek AM, Escaned J, van Royen N. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(3):156-167. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.188>
6. Sezer M, Van Royen N, Umman B, Bugra Z, Bulluck H, Hausenloy DJ, Umman S. Coronary microvascular injury in reperfused acute myocardial infarction: a view from an integrative perspective. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(21):1-16. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009949>
7. Kandler D, Lücke C, Grothoff M, Lehmkühl L, Nitzsche S, Riese F, Mende M, Waha S, Desch S, Lurz P, Eitel I, Gutberlet M. The relation between hypointense core, microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage in acute reperfused myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *European Radiology*. 2014;24(12):3277-3288. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3318-3>
8. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
9. Calvieri C, Masselli G, Monti R, Spreca M, Gualdi GF, Fedele F. Intramyocardial hemorrhage: an enigma for cardiac MRI? *Bio Med Research International*. 2015;1-8. <https://doi.org/10.1155/2015/859073>
10. Robbers LFHJ, Eerenberg ES, Teunissen PFA, Jansen MF, Hollander MR, Horrevoets AJ, Knaapen P, Nijveldt R, Heymans MW, Levi MM, Rossum AC, Niessen HWM, Marcu CB, Beek AM, Royen N. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and haemorrhage. *European Heart Journal*. 2013;34:2346-2353. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehh100>
11. Carrick D, Haig C, Ahmed N, Jansen MF, Hollander MR, Horrevoets AJ, Hood S, Watkins S, Lindsay MM, Davie A, Mahrous A, Mordi I, Rauhalmi S, Sattar N, Welsh P, Radjenovic A, Ford I, Oldroyd KG, Berry C. Myocardial hemorrhage after acute reperfused ST-Segment — Elevation myocardial infarction. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2016;9:2-59. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004148>
12. Waha S, Patel MR, Granger CB, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, Ben-Yehuda O, Jenkins P, Thiele H, Stone GW. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *European Heart Journal*. 2017;38(47):3502-3510. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx414>
13. Вышлов Е.В., Севастьянова Д.С., Крылов А.Л., Марков В.А. Первичная ангиопластика и фармакоинвазивная реперфузия при инфаркте миокарда: влияние на клинические исходы и феномен no-reflow. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):17-22. [Vyshlov EV, Sevastyanova DS, Krylov AL, Markov VA. Primary angioplastics and reperfusion in myocardial infarction: impact on clinical outcomes and no-reflow phenomenon. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):17-22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-17-22>

Поступила 31.01.19

Принята в печать 20.02.19

Гендерные и этнические особенности распространенности ожирения среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской Республики (по данным исследования «Интерэпид»)

А.С. ДЖУМАГУЛОВА¹, А.Г. ПОЛУПАНОВ¹, А.Н. ХАЛМАТОВ¹, А.Т. АЛТЫМЫШЕВА¹, А.У. МАМАТОВ², Т.А. РОМАНОВА¹

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения КР, Бишкек, Кыргызская Республика; ²Кыргызско-российский славянский университет им. Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

Цель исследования — изучение распространенности избыточной массы тела и ожирения среди сельских жителей Кыргызской Республики с анализом гендерных и этнических особенностей. **Материал и методы.** Данное исследование было проведено в рамках международного проекта «Интерэпид». Обследована представительная выборка населения северного региона Кыргызской Республики ($n=1330$) с откликом более 75%. Обследование включало опрос по специальной карте, состоящий из 9 модулей на основе адаптированных международных методик, объективные измерения (артериальное давление, рост, масса тела, пульс) и лабораторные анализы (липидный спектр, сахар, креатинин). Для оценки распространенности факторов риска использованы стандартные эпидемиологические методы. Для оценки избыточной массы тела рассчитывали индекс Кетле: масса тела (кг)/рост (м)². Наличие избыточной массы тела признавали при индексе массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², ожирения — при ИМТ 30 кг/м² и более. Абдоминальное ожирение диагностировали при окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин. **Результаты.** Распространенность ожирения в целом по группе составила 25,7% с преобладанием частоты его встречаемости у женщин (33,2% против 15,7%; $p<0,001$). Распространенность абдоминального ожирения составила 52,3%, при этом его частота также оказалась существенно выше у женщин по сравнению с мужчинами (68,2 и 31,0% соответственно; $p<0,001$). Выявлена линейная зависимость между частотой ожирения и возрастом как среди мужчин, так и женщин. Продемонстрированы этнические особенности в распространенности ожирения среди жителей республики. Показано, что кыргызы в целом существенно реже страдали ожирением, в том числе абдоминальным, чем русские респонденты (23,9% против 30,6%; $p<0,01$), что было характерно как для мужчин, так и женщин. Установлено, что ожирение наиболее тесно ассоциировано с наличием артериальной гипертензии (АГ), низким или средним уровнем образования, гиподинамией, а также такими компонентами метаболического синдрома, как гипертриглицеридемия и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. **Заключение.** В Кыргызской Республике отмечается высокая распространенность ожирения, с преобладанием частоты его встречаемости среди женщин и русских респондентов. Наличие ожирения наиболее тесно ассоциировано с наличием АГ, низким или средним уровнем образования и гиподинамией. Существующее положение дел требует комплексного подхода, основой которого должна быть государственная политика по контролю популяционных значений массы тела, начиная с детского возраста, с вовлечением средств массовой информации, региональных властей и производителей пищевой промышленности.

Ключевые слова: ожирение, распространенность, гендерные и этнические особенности, факторы риска.

Gender and ethnic characteristics of the prevalence of obesity among residents of small towns and rural areas of the Kyrgyz Republic (according to the interepid study)

A.S. DZHUMAGULOVA¹, A.G. POLUPANOV¹, A.N. KHALMATOV¹, A.T. ALTYMYSHEVA¹, A.U. MAMATOV², T.A. ROMANOVA¹

¹National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov (720040, 3, Togolok Moldo street, Bishkek, the Kyrgyz Republic); ²Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin (720000, 44g, Kiev street, Bishkek, the Kyrgyz Republic)

Objectives — to study the prevalence of overweight and obesity among rural residents of the Kyrgyz Republic with an analysis of gender and ethnic characteristics. **Material and methods.** This study was conducted in the framework of the international project «Interepid». A representative sample of the population of the northern region of the Kyrgyz Republic ($n=1330$) with a response of more than 75% was surveyed. The survey included a poll on a special map, including 9 modules based on adapted international methods, objective measurements (blood pressure, height, weight, pulse) and laboratory tests (lipid profile, fasting glucose, creatinine). Standard epidemiological methods were used to estimate the prevalence of risk factors. The Quetelet Index was calculated to assess overweight: weight (kg)/height (m)². The presence of overweight was recognized with a body mass index (BMI) of more than 25 kg/m², obesity — with a BMI of 30 kg/m² and more. Abdominal obesity was diagnosed with a waist circumference of more than 94 cm for men and more than 80 cm for women. **Results.** The prevalence of obesity in the group is 25.7% with the prevalence of its incidence for women (33.2% versus 15.7%; $p<0.001$). The prevalence of abdominal obesity is 52.3%, while its frequency was also higher for women compared to men (68.2% and 31.0%, respectively; $p<0.001$). A linear relationship was found between the frequency of obesity and age, both among men and women. Ethnic features in the prevalence of obesity among residents of the republic are highlighted. It is shown that Kyrgyz respondents suffer from obesity substantially less than Russian respondents (23.9% versus 30.6%, respectively, $p<0.01$), which was typical for both men and women. It has been established that obesity is closely associated with arterial hypertension, low or medium level of education, hypodynamia, and such components of metabolic syndrome as hyper-

triglyceridemia and low levels of HDL-C. **Conclusion.** The Kyrgyz Republic has a high prevalence of obesity, a frequency of occurrence among women and russian respondents. The presence of obesity is most associated with the presence of hypertension, low or medium level of education and hypodynamics. The current state of affairs requires an integrated approach, and it is necessary that government policies control of population body weight, starting from childhood, with the involvement of mass media, regional authorities and food producers

Keywords: obesity, prevalence, gender and ethnic characteristics, risk factors.

Сведения об авторах:

Джумагулова Айнагуль Сексеналиевна — д.м.н., проф., директор Национального центра кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при МЗ КР
Полупанов Андрей Геннадьевич — д.м.н., проф., вед. научный сотрудник Национального центра кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при МЗ КР; тел: +7(996)550-554598; <https://orcid.org/0000-0002-4621-3939>; e-mail: polupanov_72@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Халматов Абдимиталип Нышанбаевич — к.м.н., научный сотрудник Национального центра кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при МЗ КР
Алтымышева Алияна Тариеловна — к.м.н., представитель Регионального бюро ВОЗ

Маматов Азиз Умарович — аспирант Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина

Романова Татьяна Анатольевна — д.м.н., проф., зав. отделением артериальных гипертензий Национального центра кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при МЗ КР

Одними из самых серьезных проблем общественного здравоохранения в XXI веке во многих странах мира становятся ожирение и ассоциированные с ним сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, метаболические нарушения, а также почечная недостаточность. В 2010 г., по оценкам экспертов, избыточная масса тела и ожирение уже стали причиной 3,4 млн смертей, 3,9% потерянных лет жизни и 3,8% лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY) во всем мире [1]. По прогнозам, в 2020 г. 5 млн смертей будут связаны с ожирением и избыточной массой тела [2]. Исследования в США показали, что безудержный рост ожирения вполне может привести к будущему снижению ожидаемой продолжительности жизни [3].

Согласно данным ВОЗ, во всем мире доля взрослых с индексом массы тела (ИМТ) 25 кг/м² или выше увеличилась с 28,8% в 1980 г. до 36,9% в 2013 г. для мужчин и с 29,8 до 38,0% для женщин. Увеличение наблюдалось как в развитых, так и в развивающихся странах. В развитых странах наблюдается значительное увеличение распространенности среди детей и подростков: в 2013 г. 23,8% мальчиков и 22,6% девочек имели избыточную массу тела или ожирение. Распространенность избыточной массы тела и ожирения также растет среди детей и подростков в развивающихся странах, увеличившись с 8,1 до 12,9% в 2013 г. среди мальчиков и с 8,4 до 13,4% среди девочек [4]. S. Souza и соавт. [5] отмечают, что в 50% стран мира распространенность ожирения среди взрослых превышает 20%. Кроме того, анализ распределения распространенности ожирения по странам продемонстрировал более низкий уровень ожирения среди взрослых в странах Азии и Африки. Между тем, более высокие значения были обнаружены в странах Северной и Южной Америки и Европы [5].

Государства-члены Всемирной организации здравоохранения приняли добровольную цель — остановить рост ожирения к 2025 г. [6]. При этом многие авторы подчеркивают необходимость регулярного мониторинга изменений избыточной массы тела и распространенности ожирения в различных странах среди всех групп населения [7, 8]. В Кыргызской Республике распространенность ожирения изучали в рамках Всесоюзной программы «Эпидемиология ишемической болезни сердца и атеросклероза в различных регионах страны». При этом было показано, что частота избыточной массы тела и ожирения прогрессивно увеличивалась с возрастом и достигала 16,5% у коренного населения и 20,5% у некоренных жителей [9]. Последние

исследования по оценке частоты ожирения в нашей республике относятся к 2005—2007 гг. [10, 11].

Цель исследования — изучение распространенности избыточной массы тела и ожирения среди сельских жителей Кыргызской Республики с анализом ее гендерных и этнических особенностей.

Материал и методы

Данное исследование было проведено в рамках международного проекта «Интерэпид», проведенного в 2012 г. Это одномоментное эпидемиологическое исследование распространенности основных хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска среди жителей малых городов и сельской местности нескольких стран, выполняемое по единому протоколу.

На первом этапе исследования, на основании избирательных списков жителей двух населенных пунктов Кыргызстана — малого города и села, была сформирована случайная выборка, включавшая 1774 человека, репрезентативная по половозрастному составу населения. Обследованы 1330 человек, включенных в выборку, что составило 75% от общей численности выборки. Большинство обследованных нами лиц были кыргызы — 753 (56,6%) человека, русских — 477 (35,9%) человек. На долю остальных национальностей (казахи, немцы, корейцы, дунгане, татары, узбеки, уйгуры, украинцы, грузины, армяне, азербайджанцы, белорусы) приходилось 7,5%.

Обследование включало опрос по специальной карте, объективные измерения (артериальное давление — АД, рост, масса тела, пульс) и лабораторные анализы. «Карта профилактического обследования», разработанная Государственным научно-исследовательским центром профилактической медицины (Москва, Россия), включала 9 блоков информации, в том числе паспортную часть, вопросы по семейному и личному анамнезу, наличию факторов риска, включая данные по обращаемости за медицинской помощью, и нетрудоспособности, объективные данные, а также вопросники: Роузе, на наличие симптомов сердечной недостаточности, вопросник на уровень стресса (L. Reeder, 1973), вопросник по качеству жизни, а также госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS.

АД измеряли на обеих руках по методу Короткова с помощью анеиридного сфигмоманометра в положении испытуемого сидя, придерживаясь общепринятых правил из-

мерения давления (ВОЗ, 1986). Критериями артериальной гипертензии (АГ) служили: систолическое АД — 140 мм рт.ст. и выше и/или диастолическое АД — 90 мм рт.ст. и выше. При выявлении повышенного АД пациента осматривали повторно через 2—3 дня.

АГ определяли по критериям повышенного АД или при нормальном уровне АД на фоне приема антигипертензивных препаратов.

Отягощенная наследственность признавалась при наличии АГ, сахарного диабета и атеросклеротических заболеваний у родственников первой линии родства: у женщин в возрасте до 65 лет, у мужчин в возрасте до 55 лет.

Для оценки избыточной массы тела проводили измерение роста с помощью ростомера с точностью до 1 см и взвешивание на напольных медицинских весах с точностью до 100 г. Рассчитывали индекс Кетле: масса тела (кг)/рост (м)². Наличие избыточной массы тела признавали при ИМТ >25 кг/м², ожирения — при ИМТ 30 кг/м² и более. Для выявления лиц с абдоминальным ожирением измеряли окружность талии с точностью до 0,5 см на уровне середины расстояния между реберной дугой и гребнем подвздошной кости. При окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин диагностировали абдоминальное ожирение.

Низкую физическую активность признавали при сидении на работе 5 ч и более при отсутствии активного досуга (ходьба или занятия физическими упражнениями 30—40 мин в день не менее 4—5 раз в неделю).

Курение признавали в случае выкуривания в течение суток хотя бы одной сигареты (а также курение в анамнезе). Кроме того, оценивали наличие факта пассивного курения.

Под чрезмерным употреблением алкоголя принимали употребление в день более 30 мл этанола для мужчин и более 15 мл для женщин.

Кровь для исследования брали из локтевой вены в положении сидя утром натощак после 12-часового ночного перерыва в приеме пищи. Содержание сахара, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) определяли на биохимическом анализаторе Sinhron CX4-DELTA фирмы «Beckman» (США). Концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) вычисляли по формуле W. Friedewald (1972): ЛПНП=ОХС-(ТГ/2,2)-ЛПВП. Уровень не-ЛПВП ХС вычисляли по формуле: не-ЛПВП ХС=ОХС-ЛПВП ХС. Также определяли индекс атерогенности =ОХС/ЛПВП ХС.

Наличие гиперхолестеринемии признавали при уровне ОХС 5,0 ммоль/л и выше, гипертриглицеридемии — при уровне ТГ 1,7 ммоль/л и выше. Повышение ХС ЛПНП считали при его уровне выше 3,0 ммоль/л, снижение ХС

ЛПВП — при его уровне менее 1,29 ммоль/л у женщин и менее 1,03 ммоль/л у мужчин.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программ SPSS, BIOSTAT и статистической среды R (www.r-project.org). Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Z, критерия Манна—Уитни, а также параметрического *t*-критерия Стьюдента. Для оценки прогностической значимости ряда факторов в распространенности ожирения применяли метод логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Распространенность ожирения среди жителей Кыргызской Республики

Согласно нашим данным в обследованной выборке регистрировалась высокая частота нарушений жирового обмена. Так, избыточную массу тела (ИМТ=25,0—29,9 кг/м²) имели 409 (30,8%) респондентов, и еще 342 (25,7%) обследованных страдали ожирением. Таким образом, нарушения жирового обмена были выявлены нами у 56,5% респондентов (табл. 1).

Обращает на себя внимание тот факт, что частота ожирения у женщин более чем в 2 раза превышает значения аналогичного показателя у мужчин (33,2% против 15,7%; $p < 0,001$). Следует отметить, что высокие степени ожирения (ИМТ >35 кг/м²) зарегистрированы почти исключительно у женщин (см. табл. 1). Распространенность абдоминального ожирения оказалась еще выше и в среднем по группе составила 52,3%, при этом его частота также оказалась существенно выше у женщин по сравнению с мужчинами (68,2 и 31,0% соответственно; $p < 0,001$).

Половозрастная динамика распространенности ожирения среди жителей Кыргызской Республики

Частота встречаемости ожирения с учетом возраста и пола представлена на рис. 1. Как видно, распространенность ожирения прогрессивно нарастала с увеличением возраста. Так, если частота ожирения в возрасте до 30 лет составляла 4,0%, то в возрастной период 30—39 лет — 15,8%,

Таблица 1. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди обследованной популяции

Показатель	Всего		Мужчины		Женщины		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ИзМТ	409	30,8	185	32,6	224	29,4	нз
Ожирение:	342	25,7	89	15,7	253	33,2	<0,001
1-я степень	225	16,9	76	13,4	149	19,5	<0,01
2-я степень	80	6,0	9	1,6	71	9,3	<0,001
3-я степень	37	2,8	4	0,7	33	4,3	<0,001
АО	696	52,3	176	31,0	520	68,2	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: ИзМТ — избыточная масса тела; АО — абдоминальное ожирение; p — достоверность различий между группами; нз — различия незначимы.

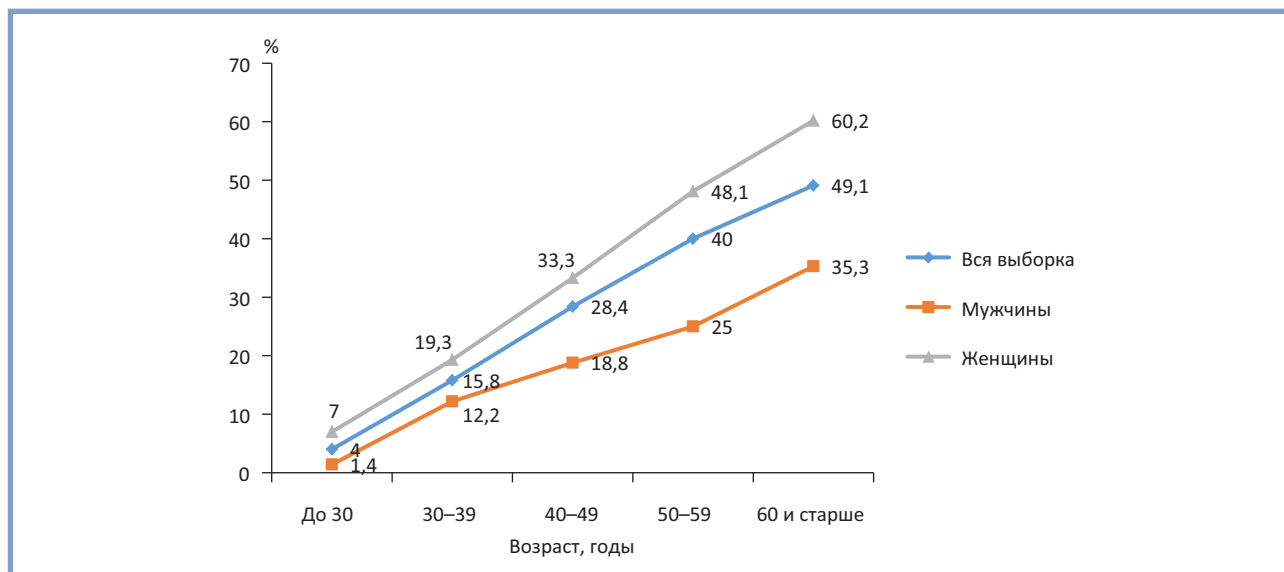


Рис. 1. Частота встречаемости ожирения с учетом пола и возраста.

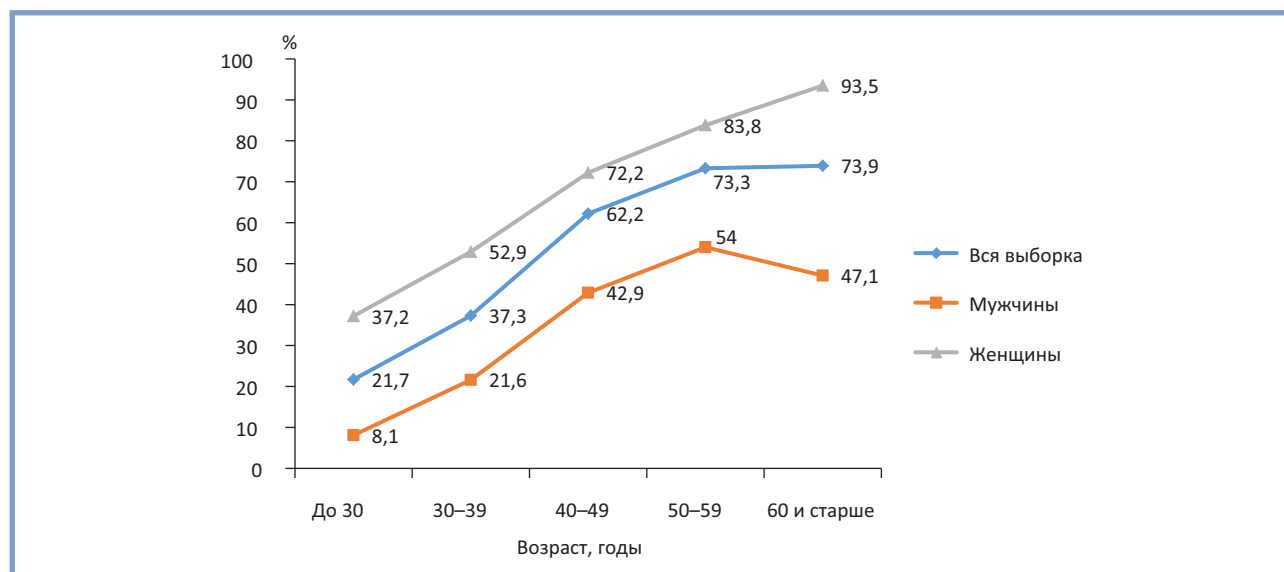


Рис. 2. Частота встречаемости абдоминального ожирения с учетом пола и возраста.

40—49 лет — 28,4%, 50—59 лет — 40,0%, а после 60-летнего возраста — 49,1%. Данную закономерность прослеживали как у мужчин, так и у женщин. Ассоциация ИМТ с возрастом описывалась следующими зависимостями: для общей популяции: $ИМТ=19,04+0,14 \cdot \text{возраст}$, для мужчин: $ИМТ=20,0+0,14 \cdot \text{возраст}$, для женщин: $ИМТ=18,7+0,21 \cdot \text{возраст}$. Из представленных формул видно, что коэффициент β оказался большим для женщин, чем для мужчин, что свидетельствует о преобладающем влиянии возраста на развитие ожирения у женщин, чем у мужчин.

Аналогичная ситуация отмечена в отношении распространенности абдоминального ожирения. На рис. 2 показано, что в среднем по группе имела место линейная зависимость между возрастом и частотой абдоминального ожирения. Лишь у мужчин старшей возрастной груп-

пы (старше 60 лет) отмечена тенденция к снижению распространенности АО с 54,0 до 47,1%. Зависимость объема талии (т.е. частоты АО) в исследуемой выборке описывалась следующими формулами: для всей популяции — $ОТ=65+0,5 \cdot \text{возраст}$; для мужчин: $ОТ=67,3+0,48 \cdot \text{возраст}$; для женщин: $ОТ=63,7+0,53 \cdot \text{возраст}$, т.е. взаимосвязь ОТ и возраста в большей степени проявлялась у женщин, чем у мужчин.

Этнические различия распространенности ожирения среди жителей Кыргызской Республики

Нами были выявлены этнические особенности в распространенности ожирения среди жителей республики. Так, кыргызы в целом существенно реже страдали ожирением, чем русские респонденты (23,9% против 30,6% со-

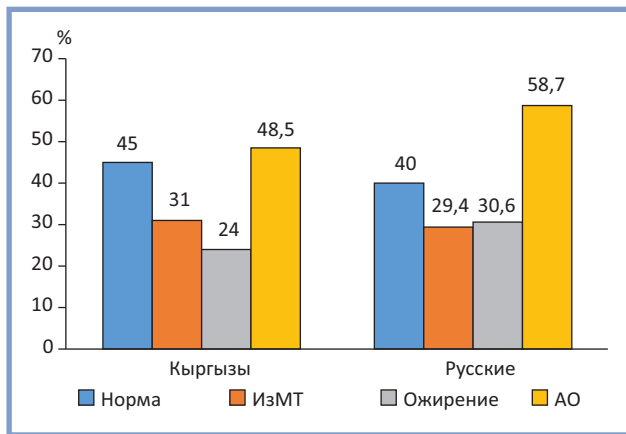


Рис. 3. Распространенность нарушений жирового обмена среди русских и кыргызов в обследованной популяции.

ответственно; $p < 0,01$). На рис. 3 показано, что сходная ситуация прослеживалась и в отношении абдоминального ожирения, частота которого среди кыргызов составляла 48,5%, что было значимо ниже в сравнении с аналогичным показателем в русской этнической группе (58,7%, $p < 0,001$).

Выявленная нами закономерность была характерна как для мужчин, так и для женщин. Так, распространенность ожирения среди мужчин-кыргызов составила 13,8%, что было существенно ниже в сравнении с русской группой (21,2%; $p < 0,05$). Кроме того, у мужчин-кыргызов отмечалась выраженная тенденция к уменьшению частоты и выраженности абдоминального ожирения по сравнению с русскими мужчинами (29,8 и 33,5% соответственно). Частота выявления ожирения среди женщин-кыргызок составила 31,8%, среди русских респонденток — 36,6%, абдоминального ожирения — 63,2 и 74,6% соответственно ($p < 0,001$) (табл. 2).

Факторы, ассоциированные с наличием ожирения среди жителей Кыргызской Республики

Для детального анализа ассоциации ожирения с детерминантами его развития нами была построена многофакторная модель отдельно для мужчин и женщин. Анализировали наличие любого типа ожирения (по ИМТ и абдоминального).

Как следует из данных табл. 3, нами были выявлены определенные гендерные различия факторов риска и социально-демографических параметров, ассоциированных с ожирением. Так, у мужчин наиболее значимые ассоциации с наличием ожирения продемонстрировали: наличие АГ (ОШ — 3,62 (1,96—6,69)), гиподинамия (ОШ — 2,85 (1,43—5,69)) и уровень образования (ОШ — 2,73 (1,48—5,03)). Кроме того, выявлена связь с возрастом и уровнем ТГ в крови. Высокий уровень ХС ЛПВП и статус курения, напротив, демонстрировали негативную взаимосвязь с наличием ожирения (см. табл. 3).

У женщин выявлена наиболее тесная взаимосвязь ожирения и уровня ТГ, наличия АГ и образования. Кроме того, наблюдали ассоциацию ожирения с возрастом и наличием депрессии. В то же время высокий уровень ХС ЛПВП негативно коррелировал с наличием ожирения (см. табл. 3).

Обсуждение

По данным Европейского общества кардиологов, избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25) отмечается у половины взрослого населения Европейского региона, т.е. у каждого второго, а ожирение (ИМТ ≥ 30) — у третьей части взрослого населения [12—14]. Исследования, выполненные в нашей республике в 80—90-е годы прошлого столетия, свидетельствуют о более низкой частоте нарушений жирового обмена. Так, в исследовании М.М. Миррахимова и Т.С. Мейманалиева [9] распространенность избыточной массы тела составила 16,3%. К.А. Айтбаев и соавт. [15] приводят сходные

Таблица 2. Этнические различия в распространенности нарушений жирового обмена среди жителей Кыргызской Республики с учетом пола

Показатель	Мужчины			Женщины		
	кыргызы	русские	<i>p</i>	кыргызы	русские	<i>p</i>
<i>n</i>	326	179	—	418	284	—
ИзМТ, %	33,4	29,1	нз	29,2	29,6	нз
Ожирение, %	13,8	21,2	<0,05	31,8	36,6	нз
АО, %	29,8	33,5	нз	63,2	74,6	<0,05

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с наличием ожирения среди мужчин и женщин (логистический регрессионный анализ)

Параметр	Мужчины		Женщины	
	ОШ, 95% ДИ	<i>p</i>	ОШ, 95% ДИ	<i>p</i>
Возраст	1,05 (1,02—1,08)	<0,001	1,05 (1,04—1,09)	<0,001
Гиподинамия	2,85 (1,43—5,69)	<0,01	—	нз
ЛПВП	0,18 (0,04—0,78)	<0,025	0,21 (0,09—0,47)	<0,001
ТГ	1,97 (1,35—2,90)	<0,001	1,72 (1,09—2,72)	<0,025
Депрессия	—	нз	1,07 (1,01—1,14)	<0,025
Курение	0,37 (0,21—0,68)	<0,001	—	нз
Наличие АГ	3,62 (1,96—6,69)	<0,001	1,66 (1,05—2,650)	<0,025
Образование среднее и ниже среднего	2,73 (1,48—5,03)	<0,001	1,55 (1,03—2,34)	<0,05

Примечание. *p* — достоверность различий; нз — различия незначимы.

данные о частоте ожирения, которая составляла в упомянутом исследовании 17,3%. Т.А. Романова и соавт. [11] при изучении распространенности сердечно-сосудистых факторов риска среди сельских жителей Кыргызстана выявили нарушения жирового обмена (ИМТ ≥ 30) в 19,6% случаев, в том числе у 10,8% мужчин и 24,8% женщин.

В нашем исследовании выявлена существенно большая частота избыточной массы тела и ожирения, составляющая 30,8 и 25,7% соответственно, т.е. за последние годы отмечается рост распространенности нарушений жирового обмена на 30—40%. Данное обстоятельство связано с увеличением калорийности потребляемой пищи и одновременным снижением уровня физической активности. Как и в предыдущих исследованиях [9, 15], нами выявлена большая частота ожирения среди женщин. Частота ожирения и избыточная масса тела закономерно нарастают с возрастом, о чем свидетельствуют и другие авторы [12, 16].

Известно, что наиболее неблагоприятным для здоровья является абдоминальное ожирение, при котором жир откладывается между внутренними органами в области талии. Нами продемонстрирована его высокая частота среди жителей нашей республики, которая достигает 31,0% у мужчин и 68,2% у женщин, причем распространенность

абдоминального ожирения в старших возрастных группах достигает 90%.

Вывод

Выявлены этнические различия в распространенности нарушений жирового обмена среди жителей республики. В частности, русские респонденты демонстрировали большую частоту ожирения, в том числе абдоминального, в сравнении с коренными жителями, причем выявленная закономерность прослеживалась как среди мужчин, так и среди женщин.

Проведенный нами анализ показал, что ожирение наиболее тесно ассоциировано с наличием АГ, низким или средним уровнем образования, а также такими компонентами метаболического синдрома, как гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС ЛПВП. Сходные сведения были получены Ю.А. Балановой и соавт. [16], которые при анализе данных исследования ЭССЕ-РФ выявили значимые ассоциации ожирения с АГ, злоупотреблением алкоголя и гипертриглицеридемией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380:2224–2260.
2. World Health Organization. Report. Preventing Risks, Promoting Healthy Life, 2002.
3. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershov RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, Hayflick L, Butler RN, Allison DB, Ludwig DS. A Potential Decline in Life Expectancy in the United States in the 21st Century. *N Engl J Med*. 2005; 352:1138–45.
4. Marie Ng, Tom Fleming, Margaret Robinson et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980–2013: A systematic analysis. *Lancet*. 2014;384(9945):766–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
5. Souza SA, Silva AB, Cavalcante UMB, Lima CMBL, Souza TC. Adult obesity in different countries: an analysis via beta regression models. *Cad Saude Publica*. 2018;34(8):e00161417. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00161417>
6. Follow-up to the Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases; Geneva, Switzerland: World Health Assembly; [accessed 26 Jan, 2014]. 2013. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-en.pdf
7. Gortmaker SL, Swinburn B, Levy D, Carter R, Mabry PL, Finegood D, Huang T, Marsh T, Moodie M. Changing the future of obesity: science, policy, and action. *The Lancet*. 2011;378:838–847.
8. Swinburn BA. Obesity prevention: the role of policies, laws and regulations. *Aust N Z Health Policy*. 2008;5:12.
9. Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. *Заключительный отчет НИР «Разработать предложения по улучшению и совершенствованию воспитания здорового образа жизни среди населения Кыргызской ССР»*. Фрунзе. 1990. [Mirrakhimov MM, Meimanaliev TS. *The final report of the research «Develop proposals for the improvement and enhancement the education of a healthy lifestyle among the population of the Kyrgyz SSR»*. Frunze. 1990. (In Russ.)].
10. Турсалиева Д.К. *Распространенность артериальной гипертензии и ее факторов риска у городского и сельского населения Кыргызстана с оценкой эффективности дифференцированных обучающих программ для вторичной профилактики*: Дис. ... канд. мед. наук. Бишкек. 2005. [Tursaliev D.K. *The prevalence of arterial hypertension and its risk factors for the urban and rural population of Kyrgyzstan with an assessment of the effectiveness of differentiated educational programs for secondary prevention*: Dis. ... канд. мед. наук. Bishkek. 2005. (In Russ.)].
11. Романова Т.А., Нышанова С.Т., Полупанов А.Г., Халматов А.Н. Распространенность артериальной гипертензии и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции сельских жителей Кыргызстана. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2007;3:14–17. [Romanova TA, Nyshanova ST, Polupanov AG, Khalmatov AN. Prevalence of arterial hypertension and other risk factors for cardiovascular diseases in the population of rural residents of Kyrgyzstan. *Disease prevention and health promotion*. 2007;3:14–17. (In Russ.)].
12. De Bacquer D, De Backer G, Cokkinos D, Keil U, Montaye M, Ostor E, Pyoral K, Sans S, for the EUROASPIRE II Study Group. Overweight and obesity in patients with coronary heart disease: are we meeting the challenge? *Eur Heart J*. 2004;25:121–128.
13. Scholte op Reinmer W, Gitt S, Boersma E, Simoons M. *Cardiovascular diseases in Europe*. Euro Heart Survey and National registries of cardiovascular diseases and patient management. European Society of cardiology. France. 2004.
14. Scholte op Reinmer W, Gitt S, Boersma E, Simoons M. *Cardiovascular diseases in Europe*. Euro Heart Survey. European Society of cardiology. France. 2006.
15. Айтбаев К.А., Хамзамулин Р.О., Мейманалиев Т.С. и др. *Эпидемиология ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии среди постоянных жителей высокогорья Тянь-Шаня и Памира. Актуальные проблемы кардиологии в зонах нового экономического освоения*. Иркутск. 1978. [Aitbaev KA, Khamzhamulin RO, Meimanaliev TS, et al. *Epidemiology of coronary heart disease and arterial hypertension among the permanent residents of the Tien Shan and Pamir highlands. Actual problems of cardiology in the new economic development areas*. Irkutsk. 1978. (In Russ.)].
16. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Е., Концевая А.В., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Драпкина О.М. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):123–130. [Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Imaeva AE, Kontsevaya AV, Muromtseva GA, Kapustina AV, Evstifeeva SE, Drapkina OM. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable disease risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):123–130. (In Russ.)].

Поступила 29.01.19

Принята в печать 11.02.19

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ 2019 г.

Information, schedule of scientific activities 2019

IV ВСЕРОССИЙСКИЙ САММИТ ПО КОРОНАРНЫМ ОСЛОЖНЕНИЯМ «САМКО 2019»

Россия, Москва

1—2 марта

Сайт мероприятия: samkosammit.ru

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ»

Калуга, Россия

5—6 марта

Сайт мероприятия: gipertonik.ru

XV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ — 2019»

Москва, Россия

13—14 марта

Сайт мероприятия: gipertonik.ru

ЕЖЕГОДНОЕ ЗАСЕДАНИЕ АМЕРИКАНСКОГО КОЛЛЕДЖА КАРДИОЛОГОВ (ACC 2019 ANNUAL MEETING)

Новый Орлеан, США

16—18 марта

Сайт мероприятия: accscientificsession.acc.org

4-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ И АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ (ФАКТ)

Москва, Россия

21—23 марта

Сайт мероприятия: anticoagulants.ru

XXVI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

Москва, Россия

8—11 апреля

Сайт мероприятия: chelovekilekarstvo.ru/conf2019

ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ 2019 (EUORPREVENT 2019)

Лиссабон, Португалия

11—13 апреля

Сайт мероприятия: escardio.org

VII ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

Узбекистан, Ташкент

17—18 мая

Сайт мероприятия: eurasian.cardioweb.ru

XIII РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ»

Нижний Новгород, Россия

21—22 мая

Сайт мероприятия: scardio.ru

ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (HEART FAILURE CONGRESS 2019)

Афины, Греция

25—28 мая

Сайт мероприятия: escardio.org

**87-Й КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА
(EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY 87TH CONGRESS)**

Маастрихт, Голландия
26—29 мая
Сайт мероприятия: eas2019.com

**ЮБИЛЕЙНАЯ ЕЖЕГОДНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ,
ОРГАНИЗОВАННАЯ КО ДНЮ 90-ЛЕТИЯ ПОЧЕТНОГО ДИРЕКТОРА ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ,
АКАДЕМИКА ЕВГЕНИЯ ИВАНОВИЧА ЧАЗОВА «СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ: БАЗОВЫЕ
ПРИНЦИПЫ И ПРОГРЕСС»**

Москва, Россия
5—7 июня
Сайт мероприятия: cardioweb.ru

КОНГРЕСС ПО ВИЗУАЛИЗАЦИИ PARIS-ECHO IMAGING 2019

Париж, Франция
12—14 июня
Сайт мероприятия: escardio.org

ЛЕТНЯЯ ШКОЛА ПО ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ НАУКЕ ЕОК

София-Антиполис, Франция
16—20 июня
Сайт мероприятия: scardio.ru

**ЕЖЕГОДНОЕ ЗАСЕДАНИЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (EUROPEAN
SOCIETY OF HYPERTENSION ANNUAL MEETING)**

Милан, Италия
21—24 июня
Сайт мероприятия: eshonline.org

КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (ESC CONGRESS)

Франция, Париж
31 августа — 4 сентября
Сайт мероприятия: escardio.org

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

Екатеринбург, Россия
24—26 сентября
Сайт мероприятия: scardio.ru

**XII ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ «ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ — 2019», ПОСВЯЩЕННЫЙ
120-ЛЕТИЮ А.Л. МЯСНИКОВА**

Москва, Россия
6—8 ноября
Сайт мероприятия: cardioweb.ru

**НАУЧНАЯ СЕССИЯ АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ПРОБЛЕМАМ СЕРДЦА
(AMERICAN HEART ASSOCIATION'S SCIENTIFIC SESSIONS)**

Филадельфия, США
16—18 ноября
Сайт мероприятия: professional.heart.org

VI ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Москва, Россия
10—11 декабря
Сайт мероприятия: gipertonik.ru

ПРАВИЛА

ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Полную версию правил для авторов с примерами оформления списка литературы можно найти по адресу:
<https://www.cochrane.ru/>

Журнал «Кардиологический вестник» входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных, в соответствии с требованиями которых авторы должны соблюдать следующие правила.

1. Редакционная этика и конфликт интересов. Оригинальная статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Нельзя направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

Информированное согласие. Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал (дали) на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

Права человека и животных. Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

2. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается время поступления окончательного (перерабо-

танного в соответствии с замечаниями редколлегии или рецензента) варианта статьи.

3. Плата за публикацию рукописей не взимается.

4. Отправка статей осуществляется через сайт электронной редакции <https://www.cochrane.ru>. Для отправки статьи через электронную редакцию требуется подготовить следующие файлы:

— весь текстовый материал статьи (рисунки и таблицы с подписями, сведения о каждом авторе, участие авторов) одним файлом в формате Microsoft Word (файл doc, docx, rtf);

— рисунки отдельными файлами (все рисунки одной архивной папкой zip или rar);

— отсканированную форму направления с визой руководителя (файл pdf).

Перед отправкой статьи в связи с необходимостью сбора полных и корректных метаданных:

1) **Обязательно** указывать идентификатор **ORCID** для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи.

2) Верификация англоязычных названий учреждений. Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>

5. Требования к рисункам. Иллюстрации в тексте должны быть пронумерованы и иметь подрисуночные подписи. В тексте на рисунки должны быть ссылки. Нумерация рисунков сквозная. Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах WORD, POWER POINT), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc, docx, ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: Рис. 1, Рис. 2а, Рис. 2б и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку **zip** или **rar**.

Кроме этого, подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки. В подпи-

сях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение. Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение (>300 dpi), а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале. Если в рукописи приводятся рисунки, ранее опубликованные в других изданиях (даже если их элементы переведены с иностранного на русский язык), автор обязан предоставить в редакцию разрешение правообладателя на публикацию данного изображения в журнале «Кардиологический вестник», в противном случае это будет считаться плагиатом.

6. Требования к тексту статьи. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, с 1,5 интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле — 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

Объем статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений — 3 страниц.

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) полный адрес учреждения, город, почтовый индекс, страну; 5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языке. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BSI (British Standards Institution). На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов). Для **корреспонденции** указать координаты ответственного автора (звание, должность, место работы, адрес электронной почты; номер мобильного телефона для редакции).

Дальнейший **план построения** оригинальных статей должен быть следующим: 1) резюме (250—300 слов, на русском и английском языках); 2) ключевые слова (3—10 слов, на русском и английском языках); 3) краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи; 4) цель настоящего исследования; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) выводы по пунктам или заключение; 9) список литературы. Рукопись может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении).

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измере-

ния и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

7. Оформление таблиц: необходимо обозначить номер таблицы и ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

8. Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). **В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15.** Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Недопустимо сокращать название статьи.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и соответственно должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

Единственно правильное оформление ссылки DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для загрузки в международные индексы цитирования

Журнальные статьи: Открыть квадратные скобки и далее: Фамилии и инициалы всех авторов в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита), а название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания за квадратными скобками помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

Пример:

Статьи:

1. Медведев Б.И., Сяндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):4-8. [Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(1):4-8. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush20151514-8>

Книги:

1. Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevskii SR. *Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. М.: Media Sfera; 2008. (In Russ.)].

Часть книги:

1. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007:11-33. [*Infektsii, peredavaemye polovym putem*. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. М.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.)].

Договор публичной оферты*

г. Москва

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Данный договор является договором публичной оферты. Если **Лицензиар** (автор) предоставляет **Лицензиату** (издатель) свое произведение для публикации любым из возможных способов, т.е. в рукописной/печатной/электронной версии, **Лицензиар** автоматически принимает условия данного договора.

1.2. По настоящему договору **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату неисключительные права** на использование своего произведения в обусловленных договором пределах и на определенный договором срок.

1.3. **Лицензиар** гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемое **Лицензиату** произведение.

2. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** на срок до десяти лет следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение произведения (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр произведения должен содержать имя **автора** произведения;

2.1.2. Право на распространение произведения любым способом;

2.1.3. Право на переработку произведения (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение в произведение изменений, не представляющих собой его переработку;

2.1.4. Право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;

2.1.5. Право на доведение до всеобщего сведения;

2.1.6. Право частично или полностью переуступить на договорных условиях полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты **Лицензиару** вознаграждения, а также право на перевод на иностранные языки с размещением в иностранных изданиях.

2.2. **Лицензиар** гарантирует, что произведение, права на использование которого переданы **Лицензиату** по настоящему договору, является оригинальным произведением.

2.3. **Лицензиар** гарантирует, что данное произведение никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавалось для воспроизведения и иного использования. Если произведение уже было опубликовано, **Лицензиар** должен уведомить об этом **Лицензиата**.

2.4. **Лицензиар** передает права **Лицензиату** по настоящему договору на основе неисключительной лицензии.

2.5. **Лицензиат** обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права **Лицензиара**, а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

2.6. Территория, на которой допускается использование прав на произведение, не ограничена.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. **Лицензиар** и **Лицензиат** несут в соответствии с действующим законодательством РФ имущественную и иную юридическую ответственность за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору.

3.2. Сторона, ненадлежащим образом исполнившая или не исполнившая свои обязанности по настоящему договору, обязана возместить убытки, причиненные другой стороне, включая упущенную выгоду.

4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Все споры и разногласия сторон, вытекающие из условий настоящего договора, подлежат урегулированию путем переговоров, а в случае их безрезультатности, указанные споры подлежат разрешению в суде в соответствии с действующим законодательством РФ.

4.2. Расторжение настоящего договора возможно в любое время по обоюдному согласию сторон с обязательным подписанием сторонами соответствующего соглашения об этом.

4.3. Расторжение настоящего договора в одностороннем порядке возможно в случаях, предусмотренных действующим законодательством, либо по решению суда.

4.4. Во всем, что не предусмотрено настоящим договором, стороны руководствуются нормами действующего законодательства РФ.

*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Архив патологии; 2. Вестник оториноларингологии; 3. Вестник офтальмологии; 4. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 5. Доказательная гастроэнтерология; 6. Доказательная кардиология; 7. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 8. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 9. Кардиологический вестник; 10. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 11. Клиническая дерматология и венерология; 12. Лабораторная служба; 13. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 14. Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал) 15. Проблемы репродукции; 16. Проблемы эндокринологии; 17. Профилактическая медицина; 18. Российская ринология; 19. Российская стоматология; 20. Российский вестник акушера-гинеколога; 21. Стоматология; 22. Судебно-медицинская экспертиза; 23. Флебология; 24. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 25. Эндоскопическая хирургия.