

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА

КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА

№ 3 (44) 2025



THE HOSPITAL

THEORETICAL AND PRACTICAL
JOURNAL OF FEDERAL MEDICAL-BIOLOGICAL AGENCY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА» – научный междисциплинарный рецензируемый журнал Федерального медико-биологического агентства.

УЧРЕДИТЕЛЬ – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР – Почетный президент ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор Я. А. Накатис.

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ – руководитель ФМБА России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор В. И. Скворцова.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ – президент ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Ю. В. Лобзин.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА – советник главного врача по диагностическим службам ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор С. В. Кузнецов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ: доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН С. С. Алексанин; доктор медицинских наук,

профессор, академик РАН С. Ф. Багненко; доктор медицинских наук, профессор В. Р. Рембовский; доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН А. С. Симбирцев; доктор медицинских наук, профессор Р. М. Тихилов; доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Г. Г. Хубулава; доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Ю. К. Янов.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ: доктор медицинских наук В. П. Акимов; доктор медицинских наук, профессор В. Ф. Беженарь; доктор медицинских наук Н. П. Ванчакова; доктор медицинских наук, профессор С. И. Горелов; доктор медицинских наук, профессор В. С. Гуревич; доктор медицинских наук А. В. Дячук; доктор медицинских наук А. П. Ельчанинов; доктор медицинских наук, профессор В. А. Кашченко; доктор медицинских наук С. О. Мазуренко; доктор медицинских наук, профессор Р. В. Орлова; доктор медицинских наук А. А. Пайвин; доктор медицинских наук, профессор В. Г. Пищик; доктор медицинских наук, профессор В. А. Ратников; доктор медицинских наук, профессор В. К. Рыжков; доктор медицинских наук, профессор Н. Ю. Семиголовский; доктор медицинских наук, профессор Л. А. Строкова; доктор медицинских наук, профессор Ю. С. Титков.

РЕДАКТОР – А. Е. Василевская.

КОРРЕКТОР – П. И. Сидорова.

THE HOSPITAL – THEORETICAL AND PRACTICAL JOURNAL OF FEDERAL MEDICAL-BIOLOGICAL AGENCY.

FOUNDER – North-West District Research Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency.

EDITOR-IN-CHIEF – Honorary President of the North-West District Research Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency, Honored Doctor of Russia, MD, Prof. Ya. A. Nakatis.

CHIEF SCIENTIFIC ADVISER – Head of the Federal Medical-Biological Agency, Corresponding Member of RAS, MD, Prof. V. I. Skvortsova.

CHAIRMAN of the EDITORIAL BOARD – President of the Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, Academician of RAS, MD, Prof. Yu. V. Lobzin.

CHAIRMAN of the EDITORIAL COUNCIL – Adviser to the Chief Physician for Diagnostic Services of the North-West District Research Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency, MD, Prof. S. V. Kuznetsov.

EDITORIAL BOARD – MD, Prof., Corresponding Member of RAS S. S. Aleksanin; MD, Prof., Academician of RAS S. F. Bagnenko; MD, Prof., Academician of RAS G. G. Khubulava; MD, Prof. V. R. Rembovskii; MD, Prof., Corresponding Member of RAS A. S. Simbirtsev; MD, Prof. R. M. Tikhilov; MD, Prof., Academician of RAS Yu. K. Yanov.

EDITORIAL COUNCIL – MD V. P. Akimov; MD, Prof. V. F. Bezhenar; MD A. V. Dyachuk; MD A. P. Elchaninov; MD, Prof. S. I. Gorelov; MD, Prof. V. S. Gurevich; MD, Prof. V. A. Kashchenko; MD S. O. Mazurenko; MD, Prof. R. V. Orlova; MD A. A. Payvin; MD, Prof. V. G. Pishchik; MD, Prof. V. A. Ratnikov; MD, Prof. V. K. Ryzhkov; MD, Prof. N. Yu. Semigolovskii; MD, Prof. L. A. Strokov; MD, Prof. Yu. S. Titkov; MD N. P. Vanchakova.

EDITOR – A. E. Vasilevskaya.

CORRECTOR – P. I. Sidorova.

Журнал «Клиническая больница» – периодическое научно-практическое рецензируемое издание.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-81135 от 17 мая 2021 г. Издаётся ежеквартально. Тираж 200 экз.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства.

Адрес редакции: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4, лит. А, тел./факс (812) 559-9724, e-mail: rapasea@med122.ru. Обложка: Владимир Золотухин «Левитация».

Изготовлено в ООО «БМН», 197229, г. Санкт-Петербург, МО «Лакhta-Ольгино», ул. Новая, д. 51, к. 10, пом. 54, тел. +7 (921) 942-8223. Отдано в печать 27.11.2025.

Номер заказа № 15837 от 25.11.2025 года.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

**ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И МЕДИЦИНА
ТРУДА****Суворова Ю. В., Першина Е. И., Неронова Е. Г.**РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ ВЕТЕРАНОВ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ
ОСОБОГО РИСКА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
РЕТРОСПЕКТИВНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ
ОЦЕНКИ ДОЗ ПОЛУЧЕННОГО РАДИА-
ЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ 6**PUBLIC HEALTH AND OCCUPATIONAL
MEDICINE****Suvorova Yu. V., Pershina E. I., Neronova E. G.**RESULTS OF A CYTOGENETIC STUDY
OF VETERANS OF SPECIAL-RISK UNITS
TO OBTAIN A RETROSPECTIVE BIOLOGICAL
ASSESSMENT OF THE RECEIVED RADIATION
EXPOSURE DOSES 6**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ****Бердикулова Т. Т., Семиголовский Н. Ю.,
Семенова И. Г., Козаев А. В., Гуслев А. Б.**АДЪЮВАНТНАЯ КАРДИОПРОТЕКЦИЯ
ЛЕВОКАРНИТИНОМ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО
ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ
СИНДРОМОМ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЧРЕСКОЖНЫХ
КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ 10**MODERN METHODS OF DIAGNOSIS
AND TREATMENTS****Berdikulova T. T., Semigolovskii N. Yu.,
Semenova I. G., Kozhaev A. V., Guslev A. B.**ADJUVANT CARDIOPROTECTION WITH
LEVOCARNITINE IN ELDERLY PATIENTS
WITH ACUTE CORONARY SYNDROME
DURING PERCUTANEOUS CORONARY
INTERVENTIONS 10**Семиголовский Н. Ю., Симутис И. С.,
Салыгина Д. С., Данилов М. С.**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИММУНОГЕННОЙ
РЕКОМБИНАНТНОЙ СТАФИЛОКИНАЗЫ
В ЛЕЧЕНИИ МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ
ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ 16**Semigolovskii N. Yu., Simutis I. S., Salygina D. S.,
Danilov M. S.**EXPERIENCE IN THE USE OF NON-IMMUNOGENIC
RECOMBINANT STAPHYLOKINASE
IN THE TREATMENT OF MASSIVE PULMONARY
EMBOLISM 16**Сыроватский А. А., Симутис И. С., Светликов А. В.,
Резничек Д. Е.**ГИПОТЕРМИЧЕСКАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ
В КАРОТИДНОЙ ХИРУРГИИ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД
НА ИЗВЕСТНЫЙ МЕТОД 25**Syrovatskii A. A., Simutis I. S., Svetlikov A. V.,
Reznichuk D. E.**HYPOTHERMIC NEUROPROTECTION IN CAROTID
SURGERY: A NEW LOOK AT A WELL-KNOWN
METHOD 25

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**Суворова Ю. В., Першина Е. И.**

РАДИАЦИОННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА СОСТОЯНИЕ
ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА И ВОЗМОЖНОСТИ
РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ДОЗЫ
У ВЕТЕРАНОВ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ ОСОБОГО
РИСКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 35

SCIENTIFIC REVIEWS AND LECTURES**Suvorova Yu. V., Pershina E. I.**

RADIATION EXPOSURE TO HUMAN HEALTH
AND RESULTS OF RETROSPECTIVE DOSE
ASSESSMENT IN VETERANS OF SPECIAL-RISK
UNITS. LITERATURE REVIEW 35

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**Гостимский В. А., Суворова Ю. В., Мельников В. М.**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОТКРЫТОГО
УШИВАНИЯ МЕСТА ПУНКЦИИ ПОСЛЕ
ОПЕРАЦИИ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ
АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА..... 44

CASE REPORTS**Gostimskii V. A., Suvorova Yu. V., Mel'nikov V. M.**

CLINICAL CASE OF OPEN SUTURING
OF THE PUNCTURE SITE AFTER TRANSCATHETER
IMPLANTATION OF THE AORTIC VALVE 44

РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВETERANОВ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ ОСОБОГО РИСКА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РЕТРОСПЕКТИВНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ДОЗ ПОЛУЧЕННОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

¹Ю. В. Суворова, ¹Е. И. Першина, ²Е. Г. Неронова

¹ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России

²ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России

¹Yu. V. Suvorova, ¹E. I. Pershina, ²E. G. Neronova

RESULTS OF A CYTOGENETIC STUDY OF VETERANS OF SPECIAL-RISK UNITS TO OBTAIN A RETROSPECTIVE BIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE RECEIVED RADIATION EXPOSURE DOSES

¹North-West District Research Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency

²The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of the Ministry
of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters

РЕФЕРАТ. ВВЕДЕНИЕ. Развитие проявлений хронической лучевой болезни связано с полученной дозой облучения. Отсутствие в официальных источниках сведений о лучевой нагрузке у большой группы лиц, подвергшихся радиационному воздействию в прошлом, свидетельствует о необходимости восстановления этой информации. Для цитогенетической ретроспективной оценки дозы на настоящий момент используют FISH-метод.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Проведена ретроспективная оценка доз радиационного воздействия, полученного ветеранами подразделений особого риска (ПОР) за период службы, FISH-методом. В исследуемую группу вошли 24 ветерана ПОР, мужчины от 53 до 92 лет составили 100%, средний возраст – 76,6 ± 9,4 года. Цитогенетические исследования FISH-методом были выполнены в лаборатории генетической диагностики и биодозиметрии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. У 22 из 24 (98%) обследованных ветеранов частота транслокаций в пробах крови составила от 1,9 до 35,7 транслокаций на 1000 клеток-эквивалентов. При этом у 14 (63,6%) из 22 число транслокаций находилось в диапазоне от 1,9 до 10,0, в оставшихся 8 (36,4%) наблюдениях частота транслокаций была от 13,0 до 35,7 (11,37 ± 6,53), что соответствовало дозе облучения, находившейся в диапазоне доз, не превышавших в среднем 0,71 ± 0,16 Гр (от 0,53 до 0,95 Гр), а средняя суммарная эффективная доза облучения, рассчитанная по сценарию однократного острого облучения, составила 0,36 ± 0,15 Гр (от 0,19 до 0,58 Гр). У одного из 24 ветеранов (4,0%) частота транслокаций имела значение 78,4 на 1000 клеток-эквивалентов, однако выявленные нарушения имели клональное происхождение, что не позволило провести оценку доз. Еще в одном наблюдении (4,0%) выявлены клетки с цитогенетическими маркерами радиационного воздействия (дигцентрическими хромосомами), частота и распределение которых свидетельствовали о местном воздействии ионизирующих излучений, в то время как FISH-метод рекомендован к применению в случаях общего облучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Клинические проявления воздействия ионизирующего излучения ядерных технологий на организм человека напрямую зависят от полученной дозы, однако сведения о до-

SUMMARY. INTRODUCTION. The development of diseases as manifestations of chronic radiation sickness is associated with the received radiation dose. The absence of information in official sources about the radiation load in a large group of people exposed to radiation in the past indicates the need to restore this information. The FISH method is currently used for cytogenetic retrospective dose assessment.

MATERIALS AND RESEARCH METHODS. A cytogenetic study was conducted to retrospectively assess the radiation doses of veterans of special risk units who served in units testing nuclear weapons. The study group included 24 special risk units veterans, 100% were men, aged 53 to 92 years, with an average age of 76.6 ± 9.4 years. Cytogenetic studies using the FISH method were performed in the Research Laboratory of Genetic Diagnostics and iodosimetry of the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of the Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequence of Natural Disasters.

RESULTS RESEARCH. In 22 of 24 (98.0%) examined veterans, the translocation frequency in blood samples ranged from 1.9 to 35.7 translocations per 1000 cell equivalents. In 14 of 22 (63.6%), the number of translocations was in the range of 1.9 to 10.0, in the remaining 8 (36.4%) observations, the translocation frequency was from 13.0 to 35.7 (11.37 ± 6.53), which corresponded to a radiation dose in the range of doses not exceeding an average of 0.71 ± 0.16 Gy (from 0.53 to 0.95 Gy), and the average total effective radiation dose calculated according to the scenario of a single acute irradiation was 0.36 ± 0.15 Gy (from 0.19 to 0.58 Gy). In one of the 24 veterans (4.0%), the translocation frequency was 78.4 per 1000 cell equivalents, but the detected abnormalities were of clonal origin, which did not allow dose assessment. In another observation (4.0%), cells with cytogenetic markers of radiation exposure (dicentric chromosomes) were detected, the frequency and distribution of which indicated local exposure to ionizing radiation, while the FISH method is recommended for use in cases of general irradiation.

CONCLUSION. Clinical manifestations of the effects of ionizing radiation from nuclear technologies on the human body directly depend on the dose received, however, information on doses of radiation exposure in the past is missing in some cases. The missing information can be replenished by conducting a cytogenetic

зах радиационного воздействия в прошлом в ряде случаев отсутствуют. Недостающая информация может быть восполнена путем проведения цитогенетического исследования. Около одной трети обследуемых имеют значимую частоту транслокаций, выявляемых с помощью FISH-метода. Это, в свою очередь, лишь подчеркивает необходимость дальнейших исследований и целесообразность использования метода цитогенетического анализа для ретроспективной оценки доз у ветеранов ПОР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ионизирующее излучение, ветераны подразделений особого риска, биологическая оценка дозы облучения, ретроспективная биодозиметрия, цитогенетическое исследование, FISH-метод.

Введение

За более чем полувековую историю использования ионизирующего излучения в качестве производственного фактора накоплен большой опыт по диагностике и лечению хронической лучевой болезни (ХЛБ) [2, 9, 13]. Как известно, ХЛБ – это заболевание, развивающееся при относительно равномерном, хроническом или фракционированном облучении в дозах, превышающих допустимые, и характеризующееся формированием комплекса синдромов, выраженность которых определяется мощностью дозы облучения и радиочувствительностью органов и тканей. При этом развитие заболеваний носит вероятностный характер и не всегда напрямую связано с полученной дозой облучения [12].

Авария на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) в 1986 году стала крупнейшей в мире ядерной аварией с большим числом ликвидаторов ее последствий. По мнению большинства исследователей, у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС отмечается существенное повышение риска возникновения злокачественных новообразований, ишемической болезни сердца с различными нарушениями ритма, артериальной гипертензии с осложнениями, снижения иммунитета, цереброваскулярной патологии и др. [1, 10]. Костномозговой синдром с цитопеническими проявлениями различной степени выраженности является ведущим синдромом ХЛБ в период ее формирования и во многом определяющим тяжесть течения заболевания. Основным фактором, влияющим на выраженность клинических проявлений, скорость и очередность их появления, является мощность дозы [3]. Также хорошо известно, что облучение повышает вероятность развития злокачественных опухолей. Канцерогенный эффект радиации доказан многочисленными экспериментальными и радиационно-эпидемиологическими исследованиями. При этом показано, что чем выше доза лучевого воздействия, тем больше вероятность развития онкологического процесса [11].

В последние десятилетия активно проводится исследование влияния радиационного воздействия на смертность от болезней системы кровообращения (БСК) во многих когортах и популяциях. Наличие связи уровней смерти от сердечно-сосудистых заболеваний отмечается среди ликвидаторов ЧАЭС и среди работников ПО «Маяк» на Южном Урале.

study. About one third of the subjects have a significant frequency of translocations detected using the FISH method. This, in turn, only emphasizes the need for further research and the feasibility of using the cytogenetic analysis method for retrospective assessment of doses in veterans of special risk units.

KEYWORDS: ionizing radiation, veterans of special risk units, biological assessment of radiation dose, retrospective biodosimetry, cytogenetic study, FISH method.

Однако остается открытым вопрос о воздействии доз ниже уровня 0,5 Гр на развитие БСК. А. Н. Котеровым и соавт. (2024) опубликован систематический обзор, посвященный изучению дозовой зависимости смертности от БСК у работников ядерной индустрии, сделан вывод об отсутствии эффекта малых доз и следует строго придерживаться установленной UNSCEAR и ICRP и подтвержденной в pooled-анализе величины порога в 0,5 Гр [4, 18, 19].

Отсутствие в официальных источниках сведений о лучевой нагрузке у большой группы лиц, подвергшихся радиационному воздействию в прошлом, свидетельствует о необходимости восстановления этой информации. Для цитогенетической ретроспективной оценки дозы на настоящий момент используют FISH-метод [8]. Метод FISH основан на свойстве двух комплементарных нитей ДНК разделяться при нагревании в соответствующем буфере и соединяться снова при охлаждении раствора за счет разрушения и восстановления водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями. Размеры ДНК-пробы (зондов) могут варьироваться в широких пределах: от 1000 пар нуклеотидов до миллионов пар нуклеотидов, при этом мишенью могут служить как отдельные гены, так и весь геном [7, 14, 17].

Частота появления аберраций и их сложность увеличиваются с дозой, особенно при ее уровнях больше 2,0 Гр, но и при дозах меньше 1,0 Гр и даже в необлученных контролях они могут встречаться [16]. Однако при низких дозах доля всех сложных обменов сравнительно невелика. Исходным принципом получения кривых «доза – эффект» для радиационно-индуцированных частот транслокаций, регистрируемых FISH-методом, является ее построение с помощью регрессионных методов. В основе такого подхода считается давно установленная одинаковая радиочувствительность хромосом лимфоцитов после воздействия на них ионизирующих излучений *in vivo* и *in vitro*. В текущее время для ретроспективной оценки дозы с помощью одноцветного FISH-метода обычно используют три пары больших хромосом (от 1 до 12), которые в целом представляют примерно 20% ДНК всего генома. Накопленный на данный момент опыт показывает, что для надежной оценки дозы в отдаленные сроки после облучения требуется 300–1000 полногеномных клеток, то есть необходимо проанализировать

примерно 1000–3000 метафаз с FISH-окрашенными тремя парами крупных хромосом.

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании проведено цитогенетическое исследование для ретроспективной оценки доз радиационного воздействия на ветеранов подразделений особого риска (ПОР), чья работа в прошлом была связана с испытанием ядерного оружия. В исследуемую группу вошли 24 ветерана ПОР, мужчины от 53 до 92 лет составили 100%, средний возраст – $76,6 \pm 9,4$ года.

При анализе заболеваемости выявлено, что ведущим недугом явилась патология сердечно-сосудистой системы (44,4%). Далее следуют: болезни органов пищеварения и костно-мышечной системы (по 11,1%), болезни глаза, доброкачественные новообразования, болезни нервной системы, болезни дыхательной системы. Злокачественные новообразования выявлены у двух ветеранов и составили 4,4%.

Все цитогенетические исследования проводились в лаборатории генетической диагностики и биодозиметрии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России. Материалом для цитогенетических исследований послужила кровь, взятая из кубитальной вены. После самопроизвольного осаждения эритроцитов лейкоцитарную пленку с частью плазмы (общий объем 1 мл) добавляли к 9 мл среды RPMI 1640 с GlutaMAXTM-I (Thermo Fisher Scientific, США), содержавшей также фитогемагглютинин в конечной концентрации 20 мкг/мл (ФГА-П, «ПанЭко», Россия) и антибиотики стрептомицин и пенициллин. Культивирование производили в стерильных культуральных флаконах в вертикальном положении, для того чтобы избежать появления в культурах существенного числа метафаз во втором митозе (время инкубации в термостате при 37 °C составило 48 часов). За 2,0–2,5 часа до его окончания в культуральную среду добавляли колхицин (0,5 мкг/мл) для остановки протекания митозов в стадии метафазы. Далее, готовили препараты хромосом. Для выполнения FISH-окрашивания хромосом использовали готовые наборы цельнохромосомных ДНК-зондов. Затем с помощью специальной системы автоматического поиска метафаз на разных препаратах осуществляли цитогенетическое исследование. Критериями отбора метафаз для анализа служило наличие в них квазидиплоидного числа хромосом (40–46) и полный набор всех FISH-окрашенных хромосом с учетом всей их суммарной длины. Перевод наблюдаемых частот транслокаций в геномные частоты с целью возможности их сравнения осуществляли с помощью соответствующих уравнений для одноцветного и трехцветного методов.

Результаты исследования

При молекулярно-цитогенетическом исследовании лимфоцитов периферической крови (FISH-анализ) с использованием полнохромосомных проб

к хромосомам 1, 2, 4 был выполнен анализ стабильных нарушений (транслокаций). У 22 из 24 (98,0%) обследованных ветеранов частота транслокаций в пробах крови составила от 1,9 до 35,7 транслокаций на 1000 клеток-эквивалентов. При этом у 14 (63,6%) из 22 число транслокаций находилось в диапазоне от 1,9 до 10,0, что не превышало контрольные показатели (2–10 транслокаций на 1000 клеток-эквивалентов). Отсутствие отличий от установленной частоты нарушений от контрольного уровня у этих ветеранов не позволило провести оценку дозы облучения. В оставшихся 8 (36,4%) наблюдениях частота транслокаций была от 13,0 до 35,7 ($11,37 \pm 6,53$) на 1000 клеток-эквивалентов, что соответствовало дозе облучения, установленной на основании частоты стабильных хромосомных aberrаций, находившейся в диапазоне доз, не превышающих в среднем $0,71 \pm 0,16$ Гр (от 0,53 до 0,95 Гр), а средняя суммарная эффективная доза облучения, рассчитанная по сценарию однократного острого облучения, составила $0,36 \pm 0,15$ Гр (от 0,19 до 0,58 Гр).

У одного из 24 ветеранов (4,0%) частота транслокаций имела значение 78,4 на 1000 клеток-эквивалентов, однако выявленные нарушения имели клональное происхождение, что не позволило провести оценку доз. Еще в одном наблюдении (4,0%) были обнаружены клетки с цитогенетическими маркерами радиационного воздействия (дицентрическими хромосомами), частота и распределение которых свидетельствовали о местном воздействии ионизирующих излучений, в то время как FISH-метод рекомендован к применению в случаях общего облучения.

Обсуждение

В нашем исследовании не выявлено значимых отличий в частоте транслокаций по сравнению с контрольными показателями. Таким образом, полученные результаты коррелируются с опубликованными в литературе сведениями о том, что чувствительность FISH-метода для ретроспективной оценки дозы радиационного воздействия зависит от интенсивности излучения, а частота выявляемых транслокаций не велика (от 17,0% до 34,0%) [15]. Согласно соответствующей шкале (очень малые дозы – 0–0,01 Гр, малые дозы – >0,01–0,1 Гр, средние дозы – >0,1–1,0 Гр и большие дозы – >1 Гр [5, 6]) у большинства обследованных нами ветеранов ПОР доза облучения находилась в диапазоне малых доз. Полученные результаты соответствовали данным анализа заболеваемости, при котором распределение выявленных заболеваний не отличалось от таковой в популяции в целом. Однако у одной трети обследованных полученная доза облучения находилась в диапазоне средних доз.

Заключение

Клинические проявления воздействия ионизирующего излучения ядерных технологий на организм человека напрямую зависят от полученной дозы, однако сведения о дозах радиационного воздей-

ствия в прошлом в ряде случаев отсутствуют. Недостоящая информация может быть восполнена путем проведения цитогенетического исследования. Около одной трети обследуемых имеют значимую частоту транслокаций, выявляемых с помощью

FISH-метода. Это, в свою очередь, лишь подчеркивает необходимость дальнейших исследований и целесообразность использования метода цитогенетического анализа для ретроспективной оценки доз у ветеранов ПОР.

Работа выполнена в рамках Государственного задания на проведение прикладной научно-исследовательской работы по теме: «Оценка результатов радиационного воздействия на состояние здоровья ветеранов подразделений особого риска с использованием методов цитогенетического исследования».

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова О. В., Королева Т. М., Шубик В. М. Некоторые показатели здоровья ликвидаторов Чернобыльской аварии (отдаленные последствия) // Радиационная гигиена. – 2012. – № 5 (2). – С. 20–25.
2. Гуськова А. К., Байсоголов Г. Д. Лучевая болезнь человека. – Москва: Медицина, 1971. – 384 с.
3. Динамика показателей периферической крови в различные периоды течения хронической лучевой болезни, вызванной радиационным воздействием с различной мощностью дозы / И. А. Галстян, А. Ю. Бушманов, Н. А. Метляева [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2023. – Т. 68, № 4. – С. 35–42.
4. Избыточный относительный риск смертности от болезней системы кровообращения после облучения. Сообщение 1. Обзор обзоров и мета-анализов, декларирующих эффекты малых доз / А. Н. Котеров, Л. Н. Ушенкова, А. А. Вайнсон [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2023. – Т. 63, № 1. – С. 3–33.
5. Котеров А. Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2013. – Т. 58, № 2. – С. 5–21.
6. Котеров А. Н., Вайнсон А. А. Конъюнктурный подход к понятию о диапазоне малых доз радиации с низкой ЛПЭ в зарубежных обзорных источниках: нет изменений за 18 лет // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 33–40.
7. Никоненко Т. А. Методы молекулярно-генетической диагностики сегодня // Лабораторная медицина. – 2008. – № 9. – С. 27–30.
8. Нугис В. Ю. FISH-метод: способ цитогенетической ретроспективной оценки дозы // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 671–678. – EDN YPYFKV.
9. Окладникова Н. Д. Хроническая лучевая болезнь человека, вызванная внешним или преимущественно внешним гамма-облучением // Радиационная медицина. – Москва: ИздАТ, 2001. – Т. 2. – С. 253–274.
10. Опыт наблюдения за состоянием здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / В. С. Богова, М. Н. Махонько, Т. В. Шелехова [и др.] // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2012. – Vol. 2, Is. 11. – С. 656.
11. Публикация 103 МКРЗ. Рекомендации 2007 года Международной комиссии по радиационной защите. – Москва, 2009. – 312 с.
12. Радиационная медицина: учеб. пособие / А. Н. Гребенюк, В. И. Легеза, В. И. Евдокимов [и др.]; под ред. С. С. Алексанина, А. Н. Гребенюка; Всерос. центр. экстрен. и радиац. медицины имени А. М. Никифорова МЧС России. – Санкт-Петербург: Политехника-сервис, 2013. – Ч. 2: Клиника, профилактика и лечение радиационных поражений. – 156 с.
13. Радиационные поражения человека / А. В. Барабанова, А. Е. Баранов, А. Ю. Бушманов [и др.]. – Москва: Слово, 2007. – С. 85–102.
14. Рубцов Н. Б. Гибридизация нуклеиновых кислот *in situ* в анализе хромосомных аномалий // Молекулярно-генетические методы в диагностике наследственных и онкологических заболеваний: введение в молекулярную диагностику. – Москва: Медицина, 2011. – Т. 2. – С. 100–136.
15. Цитогенетические исследования через 28–29 лет после аварии на Чернобыльской АЭС / В. Ю. Нугис, А. Ю. Бушманов, Е. Э. Западинская [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 35–42.
16. Цитогенетический анализ культур лимфоцитов периферической крови пациента в отдаленные сроки после аварийного облучения с помощью трехцветного Fish-метода / Е. Е. Ломоносова, В. Ю. Нугис, Г. П. Снигирева [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2022. – Т. 62, № 1. – С. 5–17.
17. Chudova I. Fluorescence *in situ* hybridization // Chromosomal alterations: methods, results and importance in human's health. – Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2007. – P. 285–299.
18. ICRP Publication 118: ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context / F. A. Stewart, A. V. Akleyev, M. Hauer-Jensen [et al.] // Annals of the ICRP. – 2012. – Vol. 41 (1–2). – P. 1–322.
19. NSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of selected health effects and inference of risk due to radiation exposure. – New York, 2020. – P. 21–192.

АДЬЮВАНТНАЯ КАРДИОПРОТЕКЦИЯ ЛЕВОКАРНИТИНОМ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

¹Т. Т. Бердикулова, ^{1,2,3}Н. Ю. Семиголовский, ³И. Г. Семенова, ³А. В. Козаев, ^{1,3}А. Б. Гуслев

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

²ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России

³ФГБУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук

¹T. T. Berdikulova, ^{1,2,3}N. Yu. Semigolovskii, ³I. G. Semenova, ³A. V. Kozaev, ^{1,3}A. B. Guslev

ADJUVANT CARDIOPROTECTION WITH LEVOCARNITINE IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME DURING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

¹Saint Petersburg State University

²North-West District Research Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency

³Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences

РЕФЕРАТ. Широкое распространение чрескожных коронарных вмешательств в лечении острого коронарного синдрома сталкивается с необходимостью дополнительной защиты больных высокого риска, в частности пациентов старческого возраста. Обследовано 80 пациентов старше 75 лет, которым вмешательство было проведено в среднем через 3,5 часа от появления симптомов. Больные рандомизированы случайным образом на две группы по 40 человек: основная – пациенты, получившие внутрикоронарно левокарнитин (1,0 г) с последующей внутривенной инфузией по 2,0 г/сут в течение 3 дней, и контрольная – получавшие стандартную терапию. Применение левокарнитина снижало повреждение миокарда (динамика уровня биомаркеров, ЭКГ и ЭхоКГ), частоту аритмий, средний койко-день и летальность в основной группе по сравнению с контрольной.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, старческий возраст, чрескожные коронарные вмешательства, адьювантная кардиопротекция, левокарнитин, внутрикоронарное введение.

Введение

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием пораженных артерий на сегодняшний день являются основным методом диагностики и лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), и в частности пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Вместе с тем, несмотря на многолетнее применение и достаточно хорошо разработанную технологию, во время процедуры могут развиваться серьезные осложнения и летальные исходы. Поэтому в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ОКС (2023) указывается, что средства дополнительной кардиопротекции в наши дни крайне востребованы, а «стратегии уменьшения ишемии и реперфузионного повреждения в целом остаются неудовлетворенной клинической потреб-

SUMMARY. The widespread use of percutaneous coronary interventions in the treatment of acute coronary syndrome faces the need for additional protection for high-risk patients, particularly elderly people. 80 patients over 75 years of age were examined, who underwent surgery an average of 3.5 hours after the onset of symptoms. The patients were randomly divided into two groups of 40 people: the main group consisted of patients who received intracoronary levocarnitine (1.0 g) followed by intravenous infusion of 2.0 g/day for 3 days, and the control group – those who received standard therapy. The use of levocarnitine reduced myocardial damage (dynamics of biomarker levels, ECG and EchoCG), frequency of arrhythmias, average bed-day and mortality in the main group compared with the control group.

KEYWORDS: ischemic heart disease, acute coronary syndrome, elderly, percutaneous coronary interventions, adjuvant cardioprotection, levocarnitine, intracoronary administration.

ностью» [9]. И в первую очередь в адьювантной кардиопротекции нуждаются пациенты высокого риска, к которым относят больных пожилого и старческого возраста, чаще имеющих многососудистое поражение, хронические окклюзии и отказ больного/консилиума от проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) [28].

Несмотря на выгоды ЧКВ, тактика ведения пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) пожилого и старческого возраста до сих пор остается дискуссионной ввиду отсутствия обширной доказательной базы [4]. Отчасти это связано с тем, что доля таких пациентов в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), как правило, незначительна для определения оптимальной тактики ведения

и составляет не более 20% от общего числа исследуемых [14].

В большинстве РКИ было показано, что пожилые пациенты с ОКС имели высокий уровень внутригоспитальных осложнений и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [16, 22, 27].

Одним из перспективных адъювантных кардиопротекторов является левокарнитин (ЛК), играющий важную роль в энергетическом обмене в миокарде: он переносит свободные жирные кислоты внутрь митохондрии и тем самым увеличивает доступность наиболее предпочтительного субстрата для окислительного метаболизма в сердце [25]. В условиях ишемии ЛК предотвращает накопление эфиров жирных кислот, которое может приводить к возникновению фатальных желудочковых аритмий [13]. Было многократно отмечено, что уровень ЛК снижается с возрастом, особенно в ишемизированном миокарде, при ОКС, кардиомиопатии и сердечной недостаточности (СН) различного генеза, а применение препаратов ЛК позволяет восстановить его необходимый уровень в сердечной мышце, что положительно влияет на метаболизм и функции миокарда [1, 5, 10, 12, 24].

Было установлено, что использование ЛК в терапии больных ИБС достоверно снижает постинфарктное ремоделирование [23], способствует повышению сократимости и проводимости миокарда при ОКС и остром инфаркте миокарда (ОИМ) [2, 7, 8].

Работ по внутрикоронарному применению ЛК для дополнительной кардиопротекции у пациентов старческого возраста в ходе выполнения ЧКВ в доступной литературе нами не обнаружено.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения острых форм ИБС у пациентов старческого возраста. Задача исследования – изучить эффективность применения ЛК для предотвращения осложнений в ходе ЧКВ при ОКС у пациентов старческого возраста. Работа выполнена в отделениях кардиологии и рентгенангиохирургии ФГБУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 80 пациентов старше 75 лет, рандомизированных случайным образом на две группы по 40 человек: основная – пациенты, получавшие внутрикоронарное введение ЛК (1,0 г) – препарат элькар (ПИК-ФАРМА, Москва) – с последующей внутривенной инфузией по 2,0 г/сут в течение 3 дней, и контрольная группа больных, получавших стандартную терапию. Все больные были госпитализированы с 2022 по 2025 год и имели диагноз нестабильных форм ИБС: ОИМ с подъемом/без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия. Диагноз устанавливался в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Всем

пациентам было проведено ЧКВ в среднем через 3,5 часа с момента появления симптомов радиальным доступом, который доказано безопаснее феморального у лиц старше 75 лет [29]. Определялись уровни МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) и тропонина I (ТрI) до и после ЧКВ. Оценивались течение послеоперационного периода, осложнения и исходы, ЭКГ и ЭхоКГ в динамике.

Результаты исследования

Как видно из таблицы 1, пациенты старческого возраста с ОКС в сравниваемых группах не отличались достоверно по половозрастным характеристикам, а также по таким показателям, как: средний индекс массы тела, доля курильщиков в группах, наличие постинфарктного кардиосклероза, частота сахарного диабета II типа и артериальной гипертензии, а также по частоте перенесенных в прошлом вмешательств на сердце (ЧКВ или АКШ), средней исходной фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), среднему уровню общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности, уровню креатинина. Сходной в исследованных группах была и терапия до ЧКВ – частота использования препаратов (антиагрегантов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина, а также кальциевых антагонистов, нитратов и статинов) достоверно не различалась.

Как видно из таблицы 2, исходный средний уровень высокочувствительного ТрI в основной группе был достоверно выше: он увеличивался после процедуры ЧКВ, но в среднем на 1-е и 3-и сутки после ЧКВ был достоверно ниже у пациентов, получавших ЛК, по сравнению с контрольной группой (рис. 1, 2). Анализ средних уровней КФК-МВ показал сходную тенденцию в группах, однако на 3-и сутки активность КФК-МВ была достоверно ниже контрольного уровня ($p < 0,008$) (рис. 3).

Таким образом, результаты исследования в целом продемонстрировали более благоприятную динамику сердечных биомаркеров в основной группе больных ОКС старческого возраста по сравнению с контрольной группой.

Многофакторный регрессионный анализ выявил, что применение ЛК является независимым предиктором снижения уровня КФК-МВ на 3-и сутки после ЧКВ ($r = 0,581$, $p < 0,01$).

Мониторинг сегмента ST во время и после ЧКВ показал значительно более выраженное и быстрое снижение подъема сегмента ST в основной группе по сравнению с контрольной, а учет количества аритмических эпизодов в ходе ЧКВ и послеоперационном периоде подтвердил тенденцию к их снижению в основной группе по сравнению с контрольной. При исходно достоверно более низкой средней ФВЛЖ в основной группе ($p < 0,023$) было отмечено достоверно более высокое ее значение

на 3-и сутки после ЧКВ по сравнению с группой контроля ($P < 0,001$).

Обнаружено также и достоверное сокращение среднего койко-дня, проведенного пациентами в стационаре: $7,16 \pm 4,08$ против $5,17 \pm 3,02$ ($p < 0,03$) при использовании ЛК.

За время наблюдения в стационаре умерло 4 пациента контрольной группы (10%), в основной группе смертей не наблюдалось.

Таким образом, адъювантная кардиопротекция внутрикоронарным введением ЛК при ЧКВ у больных ОКС старческого возраста сопровождается обнадеживающими результатами: положительной динамикой уровня биомаркеров, достоверно более выраженным ростом ФВЛЖ на 3-и сутки после ЧКВ, более благоприятной динамикой сегмента ST в послеоперационном периоде и тенденцией к сокращению в основной группе аритмических эпизодов, а также достоверным снижением среднего койко-дня и летальности.

Обсуждение

Среди лиц с самой опасной и распространенной патологией в мире – ИБС – выделяется группа особо высокого риска – пациенты старческого возраста. Именно они стали предметом настоящего исследования.

Общепризнано, что у лиц пожилого и старческого возраста повышается частота осложнений ЧКВ и ухудшаются исходы [18, 20, 26], отчего им, как правило, эти вмешательства выполняются реже [15, 17]. При этом, несмотря на совершенствование технического и фармакологического обеспечения ЧКВ, пожилой и особенно старческий возраст по-прежнему оказывает прямое влияние на клинические исходы [21]. Крупное исследование 1518 пациентов в возрасте 75 лет и старше с ИМбпST в 48 клиниках Соединенного Королевства показало 15,8%-ную летальность при ЧКВ и осложненное течение в 25,6% случаев [11]. На сегодняшний день с ростом количества ЧКВ по всему миру как основного метода реваскуля-

Таблица 1

Клиническая характеристика исследованных групп пациентов старческого возраста с ОКС

Показатель	Контрольная группа (n = 40)	Основная группа (n = 40)	Уровень p (контроль vs основная)
Мужчины, %	52,5	50,0	0,28
Возраст, лет	77 (75, 91)	78 (75, 93)	0,84
ИМТ, кг/м ²	29 (24, 37)	28 (25, 36)	0,83
Курение, %	35,0	37,5	0,78
ПИКС, %	55,0	60,0	0,45
Данные анамнеза			
Сахарный диабет, %	32,5	35,0	0,83
Артериальная гипертензия, %	82,5	85,0	0,92
ЧКВ/АКШ в анамнезе, %	47,5	52,5	0,64
Данные обследования (исходно)			
ФВЛЖ, %	51,8 (42, 60)	54,8 (40, 60)	0,82
Холестерин, ммоль/л	4,2 (3,2, 6,9)	4,4 (3,5, 6,7)	0,75
Триглицериды, ммоль/л	1,1 (0,6, 2,7)	1,3 (0,8, 3,2)	0,52
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,7, 1,5)	1,1 (0,8, 1,4)	0,72
ЛПНП, ммоль/л	2,5 (1,3, 4,2)	2,5 (1,2, 4,8)	0,80
Креатинин, ммоль/л	78 (60, 108)	82 (66, 100)	0,76
Терапия до ЧКВ, %			
Антиагреганты	95,0	92,5	0,92
БАБ	75,0	72,5	0,85
ИАПФ или БРА	62,5	65,0	0,83
АК	15,0	12,5	0,75
Нитраты	15,0	17,5	0,85
Статины	87,5	85,0	0,87
Исходы			
Умерло	4 (10,0%)	0 (0,0%)	0,001

Таблица 2

Динамика сердечных биомаркеров (до и после ЧКВ), ФВЛЖ в основной (ЛК внутрикоронарно) и контрольной группах пациентов старческого возраста

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Уровень, Р
Тропонин – до	456,05 ± 1126,56*	395,67 ± 867,82	0,0295
Тропонин – 1-е сут.	742,69 ± 1215,2	1195,68 ± 1608,21	0,9125
Тропонин – 3-и сут.	661,51 ± 985,7	1519,73 ± 1713,37	0,4235
КФК-МБ – до	41,0 ± 7,57	47,03 ± 96,96	0,7187
КФК-МБ – 1-е сут.	11,28 ± 6,54	88,42 ± 144,06	0,065
КФК-МБ – 3-и сут.	7,4 ± 0,55*	70,23 ± 101,32	0,0008
ФВ – до	45,82 ± 6,0*	50,48 ± 10,36	0,0232
ФВ – 3-и сут.	58,68 ± 6,6*	48,03 ± 12,03	<0,001

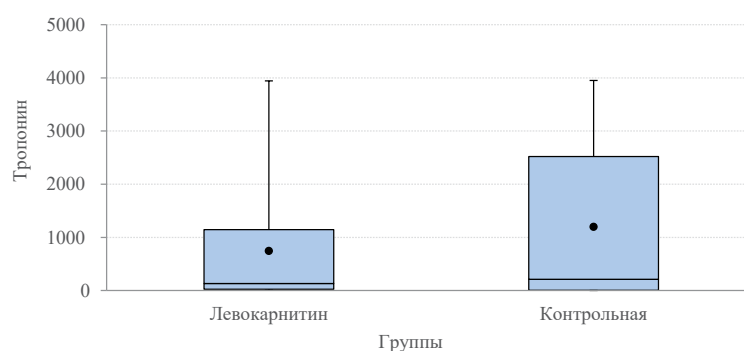


Рис. 1. Средний уровень тропонина I в первые сутки после ЧКВ

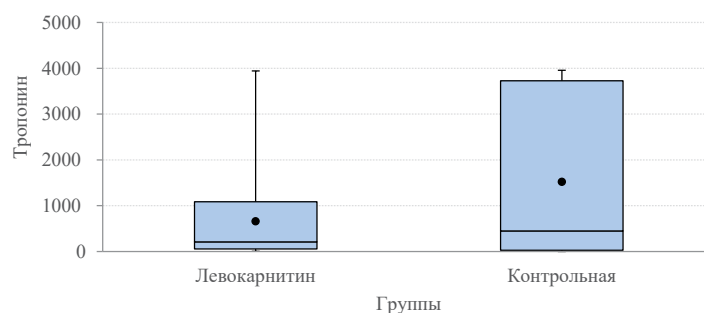


Рис. 2. Средний уровень тропонина I на 3-и сутки после ЧКВ

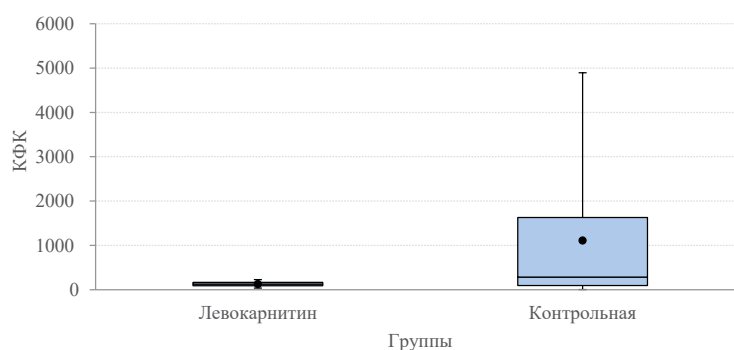


Рис. 3. Средний уровень КФК-МБ на 3-и сутки после ЧКВ

ризации миокарда (ежегодно проводится свыше 5 000 000 вмешательств, из них в России – 300 000) остро встала и проблема дополнительной защиты миокарда у пациентов высокого риска. Она является малоизученной и остается предметом перспективных исследований и активных обсуждений в научной литературе.

Изучение кардиопротективных свойств инновационной методики интракоронарного введения ЛК при ЧКВ у пациентов старческого возраста показало обнадеживающие результаты как в снижении пиков подъема кардиоспецифических маркеров повреждения (КФК-MB, TnI) в послеоперационном периоде, так и в защитном влиянии на сократительную функцию миокарда, определяемом эхокардиографически по динамике ФВЛЖ.

Были отмечены также более благоприятная динамика сегмента ST по ЭКГ и тенденция к сокращению в основной группе частоты аритмических эпизодов по сравнению с контрольной группой, что согласуется с данными литературы об антиаритмических свойствах ЛК [3, 6, 19].

Между тем малочисленность и неоднородность представленной выборки являются ограничением настоящей работы. Целесообразными представляются дальнейшие исследования для уточнения механизмов защитного действия ЛК, доз и схем применения препарата с целью снижения интра- и послеоперационных осложнений и повышения эффективности стентирования коронарных артерий у пациентов высокого риска.

Выводы

Интракоронарное введение ЛК при ЧКВ пациентам старческого возраста с ОКС сопровождается снижением степени прироста кардиомаркеров по сравнению с группой стандартного обеспечения ЧКВ. Отмечены также значительно более выраженная и быстрая положительная динамика ЭКГ, тенденция к снижению частоты аритмических эпизодов, уменьшение госпитальной летальности и достоверный рост ФВЛЖ через 3 суток после ЧКВ по сравнению с группой стандартной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А. Л. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты // Неврология и ревматология. Прил. – 2012. – № 1. – С. 83–86.
2. Влияние L-карнитина на эхокардиографические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом / М. Г. Глезер, А. Е. Киселева, Е. Б. Прокофьева [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 234–240.
3. Глезер М. Г., Киселева А. Е., Асташкин Е. И. Влияние L-карнитина на дисперсию интервала QT у пациентов с острым коронарным синдромом // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 3. – С. 4–9.
4. Зайнобидинов Ш. Ш., Хелимский Д. А., Баранов А. А. Особенности ведения пожилых пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST: анализ факторов риска, диагностика и тактика лечения // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38 (2). – С. 98–103. – DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-98-103>
5. Леонтьева И. В., Сухоруков В. С. Значение миопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2006. – № 2. – С. 12–14.
6. Патент № 2602685 Российская Федерация, МПК А61К 31/205 (2006.01) А61Р 9/06 (2006.01). Применение L-карнитина в качестве средства снижения риска развития фатальной аритмии : № 2015142418/15: заявл. 25.11.14: опубл. 20.11.2016 / Глезер М. Г., Асташкин Е. И., Киселева А. Е.; Патентообладат.: Общество с ограниченной ответственностью «Консорциум-ПИК» (RU). – 22 с.
7. Первый клинический опыт применения инфузионного отечественного препарата левокарнитина при синдроме малого выброса у больных инфарктом миокарда, тромбоэмболией легочной артерии и дилатационной кардиомиопатией / Н. Ю. Семиголовский, Е. К. Верцинский, Б. А. Азанов [и др.] // Эфферентная терапия. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 136–137.
8. Положительные инотропные свойства левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда / Н. Ю. Семиголовский, Е. К. Верцинский, Б. А. Азанов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 43–46.
9. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes / R. A. Byrne, X. Rossello, J. J. Coughlan // Eur. Heart J. – 2023. – Vol. 44 (38). – P. 3720–3826. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
10. Associations between acylcarnitine to free carnitine ratio and adverse prognosis in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction / A. Yoshihisa, S. Watanabe, T. Yokokawa [et al.] // ESC Heart Fail. – 2017. – Vol. 4 (3). – P. 360–364. – DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12176>

11. British Heart Foundation SENIOR-RITA Trial Team and Investigators. Invasive treatment strategy for older patients with myocardial infarction / V. Kunadian, H. Mossop, C. Shields [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2024. – Vol. 391 (18). – P. 1673–1684. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407791>
12. Buist N. R. Historical perspective on clinical trials of carnitine in children and adults // *Ann. Nutr. Metab.* – 2016. – Vol. 68 (Suppl. 3). – P. 1–4. – DOI: <https://doi.org/10.1159/000448320>
13. Changes in tissue levels of carnitine and metabolites during myocardial ischemia and anoxia / A. L. Shug, J. H. Thomsen, J. D. Folts [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1978. – Vol. 187 (1). – P. 25–33. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(78\)90003-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(78)90003-6)
14. Coronary revascularization in the elderly / J. Cockburn, D. Hildick-Smith, U. Trivedi [et al.] // *Heart.* – 2017. – Vol. 103 (4). – P. 16–324. – DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308999>
15. Effect of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention on clinical outcomes in elderly patients / H. P. Zhang, H. Ai, Y. Zhao [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 355 (2). – P. 174–182. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.09.007>
16. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative / K. P. Alexander, M. T. Roe, A. Y. Chen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46 (8). – P. 1479–1487. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.084>
17. Gnanenthiran S. R., Yong A., Lowe H. C. Coronary stenting in the elderly: Current status and future developments // *J. Geriatr. Med. Gerontol.* – 2016. – Vol. 2, Is.1. – P. 003. – DOI: <https://doi.org/10.23937/2469-5858/1510013>
18. Guo L., Lv H. C., Huang R. C. Percutaneous coronary intervention in elderly patients with coronary chronic total occlusions: Current evidence and future perspectives // *Clin. Interv. Aging.* – 2020. – Vol. 15. – P. 771–781. – DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA.S252318>
19. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: Metabolic and antiarrhythmic effects / P. Rizzon, G. Biasco, M. Di. Biase [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1989. – Vol. 10 (6). – P. 502–508.
20. Impact of age on procedural and 1-year outcome in percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report from the NHLBI Dynamic Registry / H. A. Cohen, D. O. Williams, D. R. Jr. Holmes [et al.] // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 146 (3). – P. 513–519. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00259-X](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00259-X)
21. Incremental age-related one-year MACCE after acute myocardial infarction in the drug-eluting stent era (from KAMIR-NIH registry) / D. W. Kim, S. H. Her, H. W. Park [et al.] // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2018. – Vol. 15 (9). – P. 574–584. – DOI: <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.09.005>
22. In-hospital mortality of acute coronary syndrome in elderly patients / O. E. Ahmed, S. I. Abohamr, S. A. Alharbi [et al.] // *Saudi. Med. J.* – 2019. – Vol. 40 (10). – P. 1003–1007. – DOI: <https://doi.org/10.15537/smj.2019.10.24583>
23. L-carnitine and cardiovascular disease: From basic science to clinical application / Y. Y. Bai, L. Sun, J. H. Liu [et al.] // *Cardiology.* – 2009. – Vol. 114 (1S). – P. 128. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.015>
24. Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction / L. G. Spagnoli, M. Corsi, S. Villaschi [et al.] // *Lancet.* – 1982. – Vol. 1 (8286). – P. 1419–1420. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)92540-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)92540-5)
25. Opie L. H. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium // *Am. Heart J.* – 1979. – Vol. 97. – P. 375–388. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(79\)90440-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(79)90440-x)
26. Patterns of comorbidity and multimorbidity in the oldest old: The Octabaix study / F. Formiga, A. Ferrer, H. Sanz [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 24 (1). – P. 40–44. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.11.003>
27. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: Prospective multinational observational study (GRACE) / K. A. Fox, O. H. Dabbous, R. J. Goldberg [et al.] // *BMJ.* – 2006. – Vol. 333 (7578). – P. 1091. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.38985.646481.55>
28. The impact of age on outcomes of coronary artery bypass grafting / A. Lemaire, C. Soto, L. Salgueiro [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2000. – Vol. 15. – P. 158. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01201-3>
29. Transradial versus transfemoral approach for coronary angiography and intervention in patients above 75 years of age / S. Achenbach, D. Ropers, L. Kallert [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2008. – Vol. 72 (5). – P. 629–635. – DOI: <https://doi.org/10.1002/ccd.21696>

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИММУНОГЕННОЙ РЕКОМБИНАНТНОЙ СТАФИЛОКИНАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

^{1,3}Н. Ю. Семиголовский, ^{1,2}И. С. Симутис, ¹Д. С. Салыгина, ^{1,2}М. С. Данилов

¹ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

^{1,3}N. Yu. Semigolovskii, ^{1,2}I. S. Simutis, ¹D. S. Salygina, ^{1,2}M. S. Danilov

EXPERIENCE IN THE USE OF NON-IMMUNOGENIC RECOMBINANT STAPHYLOKINASE IN THE TREATMENT OF MASSIVE PULMONARY EMBOLISM

¹North-West District Research Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency

²North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia

³Saint Petersburg State University

РЕФЕРАТ. Актуальность проблемы тромбоэмболии легочной артерии обусловлена широкой распространенностью этого осложнения с непредсказуемыми последствиями, включающими внезапную смерть, шок и инвалидизацию. Тромболитическая терапия проводится при тромбоэмболии легочной артерии высокого риска с гемодинамической нестабильностью пациента, однако не прекращается дискуссия о возможностях ее выполнения у нормотензивных больных при определенных условиях.

Представлены два клинических случая массивной тромбоэмболии легочной артерии, в лечении которых использовали отечественный тромболитик неиммунной стафилокиназы (фортелизин) – у нормотензивной больной с массивной тромбоэмболией легочной артерии и синкопальным состоянием в дебюте (в пределах 4 дней от ее начала с положительным эффектом), а также у пациентки с массивной тромбоэмболией легочной артерии, осложнившей послеоперационный период тиреоидэктомии и протекавшей с явлениями кардиогенного шока и клинической смертью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: венозная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, тромболитическая терапия, неиммуногенная стафилокиназа, кардиогенный шок, клинические случаи.

SUMMARY. The actuality of the problem of pulmonary embolism is due to the widespread occurrence of this complication with unpredictable consequences, including sudden death, shock and disability. Thrombolytic therapy is performed in high-risk pulmonary embolism with hemodynamic instability, however, there is ongoing discussion about the possibilities of its implementation in normotensive patients under certain conditions. Two clinical cases of massive pulmonary embolism are presented, in the treatment of which a domestic non-immune staphylokinase thrombolytic (fortelizine) was used – in a normotensive patient with massive pulmonary embolism and syncopal condition at the onset (within 4 days of pulmonary embolism start), and in case of massive pulmonary embolism, complicated the postoperative period of thyroidectomy and occurred with cardiogenic shock and clinical death.

KEYWORDS: venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, thrombolytic therapy, non-immunogenic staphylokinase, cardiogenic shock, clinical cases.

Введение

В настоящее время венозная тромбоэмболия (ВТЭ), включающая в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), является третьим по распространенности сердечно-сосудистым заболеванием с ежегодной встречаемостью 100–200 на 100 000 человек. Она может быть смертельной в острой фазе или вести к хроническому течению и инвалидности [17].

Об актуальности проблемы ТЭЛА говорит, в частности, непрерывный поиск новых методик и фармакологических средств ее терапии. Так, в начале 1990-х годов нами был разработан способ лечения гемодинамически незначимой ТЭЛА путем приме-

нения ультразвуковых ингаляций нефракционированного гепарина (УЗИГ) [5], а в 2004 году получен патент РФ на эту методику лечения [4], которая, кстати, весьма пригодилась в лечении пациентов с COVID-19 [10, 13, 14].

В 2010-х годах в практической медицине началось широкое использование новых пероральных антикоагулянтов (ОАК), а с 2019 года Гайдлайны Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом, ОАК рассматривают как препараты первой линии для антикоагулянтной терапии ТЭЛА [19], а также указывают, что «еще

предстоит определить оптимальную наиболее клинически значимую комбинацию (и пороговые уровни) клинических и биохимических предикторов ранней смерти у пациентов с легочной эмболией, особенно в отношении выявления возможных кандидатов на реперфузионное лечение среди пациентов с ТЭЛА промежуточного риска».

Тромболитическая терапия (ТЛТ) как средство реперфузионной терапии показана пациентам высокого и – реже – промежуточного риска ранней смерти при ТЭЛА. Обязательным и определяющим компонентом клинической картины указанной категории пациентов является нестабильность гемодинамики с наличием шока или артериальной гипотензии.

При этом проведение ТЛТ имеет максимальную эффективность в течение первых 48 часов с момента развития клинической картины ТЭЛА, но может оказаться эффективной при длительности симптомов 6–14 дней [8, 15, 19].

При ТЭЛА целью ТЛТ является уменьшение тромботической обструкции артериального русла легких, что может способствовать быстрому восстановлению функции правого желудочка [11].

ТЛТ у пациентов с ТЭЛА одобрена с использованием стрептокиназы, урокиназы или тканевого активатора плазминогена (альтеплазы) [9, 12, 19]. Проводились также исследования с применением ретеплазы, десмотеплазы, тенектеплазы [7], однако ни один из этих препаратов до сих пор не был одобрен к применению для пациентов с острой ТЭЛА. Так, в недавно завершеном исследовании PEITHO был применен «золотой стандарт» ТЛТ острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) – использование тенектеплазы у больных ТЭЛА промежуточного риска с признаками поражения правого желудочка по схеме однократного болюса. По результатам тенектеплаза продемонстрировала высокую эффективность. Однако было отмечено значительное (6,3%) число случаев геморрагического инсульта, что не позволило включить тенектеплазу в список рекомендуемых тромболитиков при ТЭЛА [16].

В конце 2023 года Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения РФ внесла новые показания по безопасности в инструкцию по медицинскому применению отечественного тромболитика – лекарственного препарата неиммунотенной стафилокиназы фортелизина (МНН – Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы), ранее уже применявшегося для лечения больных острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом. Таким новым показанием для фортелизина явилась ТЭЛА.

Фортелизин представляет собой инновационную молекулу рекомбинантной неиммунотенной стафилокиназы, полученную с помощью генно-инженерной технологии из *Escherichia coli*. В молекуле

стафилокиназы были заменены аминокислоты в иммунодоминантном эпитопе белка, в результате при повторном введении этого препарата антитела не образуются. Стафилокиназа относится к третьему поколению фибринолитиков и характеризуется рекордно высокой по сравнению с другими тромболитиками фибриноселективностью [20]. Недавнее сравнительное исследование препарата при ишемическом инсульте [1] выявило его преимущества перед актилизе в эффективности и побочных действиях (меньше кровотечений, нейротоксичности).

По данным клинического исследования ФОРПЕ [2], было установлено, что использование препарата у пациентов с массивной ТЭЛА очень высокого риска смертности (>30%) по шкале Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) способствует стабилизации гемодинамики, снижению легочной гипертензии и сокращению признаков дисфункции правого желудочка. Смертность от всех причин на 30-й день составила 4%, а применение фортелизина не сопровождалось развитием геморрагического инсульта и больших кровотечений. Было отмечено также, что применение фортелизина у лиц старше 80 лет способствовало снижению легочной гипертензии, сокращению признаков перегрузки правого желудочка и не сопровождалось развитием геморрагического инсульта, больших кровотечений и других тяжелых жизнеугрожающих состояний. Препарат вводят внутривенно за 10–15 секунд в дозе 15 мг, для чего перед введением содержимое трех флаконов по 5 мг (745 000 МЕ) разводится в 15 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида.

Ниже приводим два клинических примера успешного системного тромболизиса фортелизином при массивной ТЭЛА в подостром и острейшем периодах заболевания.

Наблюдение 1

Больная Н., 49 лет, была доставлена в стационар бригадой скорой медицинской помощи 17 февраля 2024 года с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, головокружение, выраженную слабость, малопродуктивный кашель. Наличие крови в стуле, моче отрицала. Считает себя больной с 10 февраля 2024 года, когда стала отмечать заметную одышку и слабость. В течение 7 дней одышка постепенно нарастала. 17 февраля 2024 года произошел кратковременный эпизод потери сознания.

Из анамнеза известно, что ранее (летом 2023 года) наблюдалась у гастроэнтеролога по поводу боли в эпигастриальной области. В ходе исследования были выявлены хронический атрофический гастрит, анемия средней степени тяжести. Получала амбулаторно париет с положительным эффектом. В декабре 2024 года перенесла ОРВИ с повышением температуры тела до 38,0 °С, но за медицинской помощью не обращалась, самостоятельно

Таблица 1

Лабораторные анализы пациентки Н.

Показатель	Норма	Дата						
		17 февраля 2024 г.	19 февраля 2024 г.	21 февраля 2024 г.	22 февраля 2024 г.	24 февраля 2024 г.	26 февраля 2024 г.	28 февраля 2024 г.
МНО	1–1	1,16	1,21	1,22	1,28	1,18	1,15	
Процент протромбина по Квику	70–120%	80	75	73	69	77	81	
Креатинин	0,044–0,097 ммоль/л	0,077	0,085	0,087	0,082	0,071	0,073	
АЛТ	20–40	24						
АСТ	20–40	22						
Фибриноген	2–4 г/л	4,99	5,09	5,92	3,51	5,13	4,70	
Общий белок	64–83 г/л	67	63	62				
АЧТВ	0,8–1,1	0,79	0,86	0,86	0,92	0,91	0,91	
Д-димер	0–250 нг/мл	790	1100	1360/ 69 347	12 817	935	868	
Креатинкиназа, изофермент МВ	0–25 Е/л	8		18		8		
Общее железо сыворотки крови	44,8–76,1 мкмоль/л		71,9					
СРБ	0–10 мг/л	27,4	37,9	51,3	55,2	29,2	13,5	7,60
Глюкоза	3,9–6,4 ммоль/л	6,6	6,2		4,6	4,8		
Ферритин	Ж 10–291 нг/мл	5,8						
Билирубин общий	3,4–17,0 мкмоль/л	18,5		37,1	34,6	20,9	19,3	
Билирубин прямой	0–3,4 мкмоль/л	3,5		7,4	7,6	4,4	3,5	
Тропонин I (сТnI)	0–0,5 нг/мл	0,02	0,07	0,03				
Эритроциты	Ж 3,9–4,7 × 10 ¹² /л	5,08	4,68	5,41	5,00		5,47	5,38
Тромбоциты	180–400 × 10 ⁹ /л	330	306	310	225		233	291
Гемоглобин	Ж 120–140 г/л	80	76	93	89		97	93
Гематокрит	Ж 36–42%	30,4	28,8	34,7	32,5		35,8	36,1
Средний объем эритроцита	80–100 фл	59,8	61,6	64,2	64,9		65,4	67,1
Лейкоциты	4–9 × 10 ⁹ /л	9,3	11,0	10,6	8,8		4,3	3,2
Эозинофилы (%)	0–5%	0,2	0,9	0,5	1,8		7,0	6,0
Моноциты (%)	3–11%	4,8	7,5	8,7	8,3		9,7	15,0
Базофилы (%)	0–1%	0,5	0,4	0,3	0,4		0,9	0,2
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	47–72%	79,2	69,6	69,0	63,2		48,5	46,0
Лимфоциты (%)	19–37%	15,3	21,6	21,5	26,3		33,9	31,0
Скорость оседания эритроцитов	Ж 2–20 мм/ч	16	–	12	–	–	–	8
Индекс анизотропии (RDW)	11,6–13,7%	19,3	20,1	22,6			24,7	26,9
Натрий (Na ⁺)	135–145 ммоль/л	141	138	140	140		141	
Калий (K ⁺)	3,5–5,0 ммоль/л	4,7	4,8	4,0	3,8		4,1	
Хлориды (Cl ⁻)	98–107 ммоль/л	107	108	106	106		106	
Гомоцистеин	3,4–13,8 мкмоль/л	–	–	–	–	–	–	4,1

принимала препарат тамифлю. По поводу ранее установленного диагноза «гипертоническая болезнь II степени» несколько лет получала базовую терапию конкором (2,5 мг /сут). Из перенесенных операций: кесарево сечение в 2006 году.

Состояние пациентки при поступлении было расценено как относительно удовлетворительное. Положение: активное. Сознание: ясное. Телосложение: нормостеник. Рост 1,62 м. Вес 100 кг. ИМТ 37,6. Температура тела 36,6 °С. Кожные покровы бледной окраски, нормальной температуры и влажности. Ритм сердца правильный, 95 уд/мин. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, шумов нет. Артериальное давление (АД) 140/80 мм рт. ст. Дыхание носовое свободное, смешанного типа. Частота дыхательных движений 19. Сатурация O_2 при вдыхании атмосферного воздуха – 95%. Перкуторно над всеми легочными полями определяется ясный легочный звук. Дыхание жесткое. Хрипы не выслушиваются. Язык влажный. По форме живот слегка увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. По ЭКГ от 17 февраля 2024 года ритм синусовый, ЧСС 95 уд/мин, нарушения процессов реполяризации в виде отрицательных зубцов Т в V_1 – V_6 .

В лабораторных показателях (см. табл. 1) при поступлении отмечено исходное снижение уровня гемоглобина до 80 г/л, повышения уровней Д-димера до 790 нг/мл и СРБ до 27,42 мг/л. В остальном без значимых отклонений от нормы. По данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) без контрастирования, признаков патологических изменений очагового и/или характера в легких не выявлено.

19 февраля 2024 года в связи с сохраняющейся слабостью, одышкой в покое (свыше 24 в мин.) выполнено дообследование.

По данным ЭхоКГ от 19 февраля 2024 года, локальных нарушений сократимости не выявлено. Глобальная сократительная способность сердца сохранена. Дилатация правых камер сердца с парадоксальным движением межжелудочковой перегородки. Тенденция к расширению легочной артерии (верхняя граница нормы). Нижняя полая вена (НПВ) расширена, практически не реагирует на вдох. Расчетное давление в легочной артерии значительно повышено (94 мм рт. ст.) – легочная гипертензия III степени.

По СКТ с контрастированием по сравнению с данными СКТ от 17 февраля 2024 года, отмечена инфильтрация в S2 правого легкого. Легочный ствол 34 мм. Правая легочная артерия (ЛА) – 21 мм, левая – 24 мм. Массивные дефекты контрастирования в дистальных отделах правой ЛА с переходом на долевыми артериями (верхняя, средняя и нижняя). Слева – массивные дефекты контрастирования в дистальных отделах ЛА с переходом на долевыми артериями (верхняя и нижняя). Заключение:

массивная двухсторонняя ТЭЛА. Инфаркт-пневмония в S2 справа.

ЭКГ от 19 февраля 2024 года регистрировала синусовый ритм, сохранялись изменения процессов реполяризации желудочков по типу субэпикардиальной ишемии передней стенки левого желудочка в виде глубоких отрицательных зубцов Т в отведениях V_1 – V_4 . По данным УЗДГ вен нижних конечностей от 19 февраля 2024 года, выявлены признаки неокклюзирующего тромбоза задних большеберцовых вен слева: в верхней трети голени стенки вен были нечетко контурированы, пристеночно (до 30–40% просвета сосуда) визуализировались тромботические массы средней и низкой эхогенности. Флотирующих фрагментов не обнаружено. Фиброгастродуоденоскопия от 21 февраля 2024 года значимой патологии не выявила.

С обнаружением ТЭЛА больная переведена в отделение реанимации, где по решению консилиума от 21 февраля 2024 года выполнена ТЛТ фортелизин 15 мг внутривенно. Состояние больной улучшилось, одышка минимизировалась. Далее, получала клексан 0,8 × 2 подкожно, с 24 февраля 2024 года в отделении кардиологии – эликвис 10 мг. 2. ЭхоКГ от 21 февраля 2024 года в динамике – незначительное уменьшение объема правого предсердия, снижение расчетного давления в ЛА (с 94 до 69 мм рт. ст.). Предположение о тромбофилии у больной (гипергомоцистеинемии) не подтвердилось (см. табл. 1).

После проведенного лечения на момент выписки пациентка отмечала заметное улучшение самочувствия. Аускультативно над легкими – везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 18. Тоны сердца ясные, ритмичная деятельность с ЧСС 80 уд/мин. УЗДГ вен нижних конечностей при выписке: острый тромбоз подвздошно-бедренно-подколенного сегмента справа в стадии реканализации.

Наблюдение 2

Больная И., 66 лет, была госпитализирована с диагнозом «папиллярная карцинома правой доли щитовидной железы (ЩЖ)» для планового хирургического лечения 28 апреля 2025 года с жалобами на дискомфорт в области шеи. Узлы в ЩЖ были обнаружены в марте 2025 года. В анамнезе – гипертоническая болезнь II степени, желчнокаменная болезнь (холецистэктомия в 2023 году), удаление липомы плеча в 2024 году. Питание избыточное, рост 158 см, масса тела 105 кг, ИМТ 42,06. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. Патологические высыпания не определяются. Цианоз отсутствует. Пульс ритмичный 60 уд/мин. АД 130/80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, акцент второго тона над аортой, шумов нет. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания 15 в мин.

29 апреля 2025 года, через 2 часа после операции «тиреоидэктомия с микрохирургической пласти-



Рис. 2. Экран прикроватного монитора с ЭКГ-кривой спустя час после сердечно-легочной реанимации по поводу массивной ТЭЛА и трендом неинвазивного АД. Видна динамика АД – от гипотензии при поступлении, последующего шока до стабилизации АД после успешных реанимационных мероприятий

седатирована, ей выполнена интубация трахеи. Начата респираторная поддержка: ИВЛ и микроинфузия норадреналина в дозе 0,5 мкг/кг/мин. Внутривенно введен фортелизин 15 мг. Данных о флеботромбозе глубоких вен и тромбофлебите

При срочной ЭхоКГ обнаружены перегрузка правых отделов сердца, легочная гипертензия (ЛГ) II степени (см. рис. 3).

Ввиду того, что самостоятельное дыхание было неэффективно (SpO_2 70% на инсуффляции O_2 трансназальным катетером 15 л/мин), больная была



Рис. 4. Снимки пациентки И. после проведения сердечно-легочной реанимации и ТЛТ (слева) и на 4-й день – перед снятием дыхательной поддержки аппаратом AIR VO₂ (справа) (фото публикуется с согласия пациентки)

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей пациентки И.

Показатель	Норма	Дата						
		30 апреля 2025 г.	1 мая 2025 г.	2 мая 2025 г.	3 мая 2025 г.	4 мая 2025 г.	5 мая 2025 г.	6 мая 2025 г.
Тропонин I (сТnI)	0–0,5 нг/мл	8,19	3,95		0,43			0,09
Креатинкиназа	40–170 Е/л	121			70			
Д-димер	0–250 нг/мл	5487	> 40 000	15 255	753		1656	2325
Протромбин (по Квику)	70–120%	95	70	74	86	90	92	81
МНО	1–1	1,03	1,27	1,22	1,09	1,05	1,03	1,17
Фибриноген	2–4 г/л	4,32	4,21		8,54	8,75		4,1
Билирубин прямой	0–3,4 мкмоль/л	4,5	6,1	4,9	4,6	4,4	4,5	4,1
АЛТ	20–40	287	269	193	165	102		37
АСТ	20–40	454	263	107	75	38		40
СРБ (высокочувствительный)	0–10 мг/л	4,29	19,36	26,85	66,53	36,58	27,26	58,61
Прокальцитонин	0–0,5 нг/мл					0,62		
Креатинин	0,044–0,097 ммоль/л	0,099	0,273	0,288	0,234	0,168	0,125	0,107
Мочевина	2,5–8,3 ммоль/л	5,4	14,1		15,2	12,1		6,1
Билирубин общий	3,4–17,0 мкмоль/л	23,2	26,2	24,1	25,2	21,7	23,9	21,2
Эритроциты	3,9–4,7 × 10 ¹² /л	4,99	4,48	4,15	4,13	3,62	3,67	3,82
Тромбоциты	180–400 × 10 ⁹ /л	212	121	111	140	141	151	193
Гемоглобин	120–140 г/л	151	133	122	122	106	110	114
Гематокрит	36,0–42,0%	45,1	39,2	37,0	37,6	33,4	33,9	34,7
Лейкоциты	4,0–9,0 × 10 ⁹ /л	13,1	10,0	8,6	7,4	6,2	8,6	9,1
Нейтрофилы (абс.)	2,0–5,5 × 10 ⁹ /л	7,65	8,17	6,57	5,48	4,32	6,15	6,48
Нейтрофилы	47,0–72,0%	80,1	81,7	76,5	74,1	69,8	71,5	71,2
Моноциты	3,0–11,0%	8,5	6,8	6,5	6,7	8,2	7,4	9,0
Эозинофилы (абс.)	0,2–0,3 × 10 ⁹ /л	0,01	0	0,01	0,01	0,02	0,1	0,12
Базофилы (абс.)	0–0,065 × 10 ⁹ /л	0,01	0	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Лимфоциты	19,0–37,0%	11,4	5,5	16,8	19,0	21,3	19,7	18,2
Лимфоциты (абс.)	1,2–3,0 × 10 ⁹ /л	4,78	1,14	1,44	1,4	1,32	1,69	1,65
Моноциты (абс.)	0,09–0,6 × 10 ⁹ /л	0,62	0,68	0,56	0,5	0,5	0,63	0,81
Лактат (Лас)	0,4–1,5 ммоль/л	6,6	1,6	1,7	1,3	1,5		1,0
Глюкоза	3,9–6,4 ммоль/л	12,7	7,1		5,5			6,4
ВЕ		12,3	0,8	4,8	6,6	3,3	2,1	2,4
Натрий (Na ⁺)	135–145 ммоль/л	142	134	146	145	138	135	138
Калий (K ⁺)	3,5–5,0 ммоль/л	4,5	3,4	3,2	3,8	3,8	3,8	3,6
Кальций ⁺⁺ (ионизированный)	1,15–1,27 ммоль/л	1,13	1,09	1,05			1,15	
Хлориды (Cl ⁻)	98–107 ммоль/л	111	96	102	101	99	98	100

подкожных вен нижних конечностей не выявлено. По данным ЭхоКГ от 1 мая 2025 года, глобальная сократительная способность правого желудочка снижена – 40%. НПВ расширена, по-прежнему слабо коллабирует на вдохе. Расчетное систолическое давление в легочной артерии повышено – 45, в динамике с уменьшением, признаки ЛГ I степени, TAPSE 12. В полости перикарда избытка жидкости нет.

По данным КТ грудной клетки от 1 мая 2025 года, в плевральных полостях визуализируется жидкость толщиной слоя справа до 18 мм, слева – до 11 мм. В S2, S6, S9, S10 правого легкого и S6, S9, S10 левого легкого обнаруживаются участки консолидации легочной ткани с видимыми просветами бронхов и участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» без четких контуров. Патологических изменений очагового характера в паренхиме легких нет. В зоне сканирования мягких тканей передней поверхности шеи, на уровне оперативного вмешательства, выявляются сливного характера участки плотностью до +72HU, общими размерами около 46 × 95 мм в аксиальной плоскости, справа видна дренажная трубка. Мягкие ткани грудной клетки без особенностей. КТ-признаки застойного характера двусторонней полисегментарной, преимущественно нижнедолевой, пневмонии. Двусторонний плевральный выпот. Со 2 мая 2025 года ввиду устойчивости гемодинамики снята вазопрессорная поддержка, экстубирована, респираторная поддержка продолжена аппаратом AIR VO₂ с потоком 50 л/мин, FiO₂ 30%, на этом фоне SpO₂ 97%.

По данным ЭхоКГ от 3 мая 2025 года по сравнению с данными ЭхоКГ от 1 мая 2025 года – положительная динамика: нормализация размеров правых камер сердца, улучшение сократимости правого желудочка, повышение глобальной сократимости левого желудочка, признаков ЛГ не выявлено. У больной на фоне проведенного тромболитика и антикоагулянтной терапии имеется гематома на передней поверхности шеи без признаков компрессии органов шеи. Проводилась антикоагулянтная терапия (эноксапарин натрия в лечебной дозе), антибиотико- и гипотензивная терапия.

4 мая 2025 года дыхательная поддержка прекращена по причине восстановления адекватного самостоятельного дыхания. 7 мая 2025 года переведена в профильное отделение (рис. 4).

Динамика лабораторных показателей представлена в таблице 2.

Как видно, и в этом случае не отмечалось резкого снижения уровня фибриногена, характерного для фортелизина, в отличие от иных тромболитиков первых поколений. Напротив, его уровень имел даже тенденцию к росту, нормализовавшись лишь к 6-му дню лечения ТЭЛА.

О массивности процесса свидетельствовали значительный рост тропонина I (в 16 раз в 1-е сутки),

трансаминаз (в 7–10 раз) и Д-димера, так и не достигшего нормализации в первую неделю лечения, что, вероятно, было обусловлено наличием гематомы в зоне операционной раны. К исходу недели стабилизировался уровень тромбоцитов, снижавшийся вдвое на высоте процесса, а также показатели трансаминазной активности и уровень креатинина (шоковая почка). О непродолжительности стресса может свидетельствовать и быстрая обратная динамика лимфопении.

Клинический диагноз: основной: папиллярная карцинома правой доли ЩЖ T1N × M0. Эутиреоз. Тиреоидэктомия с микрохирургической пластикой от 29 апреля 2025 года. Осложнения основного диагноза: массивная ТЭЛА без идентифицированного источника от 30 апреля 2025 года. Индекс Geneva 13 баллов. Wells' Criteria 11,5 балла. Шкала PESI 186 баллов. Клиническая смерть 30 апреля 2025 года. Успешная сердечно-легочная реанимация. Кардиогенный шок, купированный 30 апреля 2025 года. Постреанимационная болезнь. Внутрибольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония, неуточненная. Дыхательная недостаточность III степени. Двусторонний гидроторакс. Острая почечная недостаточность на фоне хронической, ХБП (СКФ 16,1 мл/мин / 1,73 м² (ХБП 4)). Синдром массивного цитолиза. Сопутствующие: ИБС. ГБ II степени. Риск ССО 4. ЖКБ, вне обострения. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии еще спустя неделю, 14 мая 2025 года, с рекомендациями по приему апиксабана, тироксина и наблюдению у онколога, эндокринолога и кардиолога.

Обсуждение

ТЛТ в первом случае была применена не сразу, а на 4-й день госпитализации, что было обусловлено изначально компенсированным состоянием больной с нормотензией и без существенной дыхательной недостаточности. Флотирующих тромбов при УЗИГ от 19 февраля 2024 года не обнаруживалось. Исходная сумма баллов по шкале PESI колебалась в первые дни от 49 до 69, что соответствовало разбросу рисков летального исхода от I класса (очень низкий риск) до II (низкий риск). Лишь к 4-м суткам пребывания в стационаре эта сумма достигла III класса (умеренный риск) в связи с постепенным нарастанием одышки и легкой гипотензии в отсутствие значимой тахикардии. Актуальный вопрос: возможно ли безопасное приращение ТЛТ у пациентов промежуточного и низкого риска осложнений при ТЭЛА отсроченно при наличии дополнительных показаний? Ответом на этот вопрос может служить исследование «СИРЕНА» (Российский РЕгистр пациеНтов с тромбозом легочной Артерии), изучившее особенности применения ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА в реальной клинической практике российских стационаров [6].

Исследование проводилось в 2018–2019 годах и было многоцентровым наблюдательным и проспективным. В регистр последовательно включались пациенты, госпитализированные с диагнозом ТЭЛА. Как показало исследование, у 101 пациента невысокого риска показаниями для проведения ТЛТ стали выраженная одышка/дыхательная недостаточность, массивный венозный тромбоз и признаки массивной/субмассивной ТЭЛА. В качестве показаний к ТЛТ также указывались подозрение на острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST – у 3 пациентов (2,9%), высокая легочная гипертензия – у 2 (2,0%) пациентов. Между тем у 46 (45,5%) пациентов в регистре не оказалось четких указаний на причины проведения ТЛТ.

Для изучения особенностей ведения пациентов с ТЭЛА невысокого риска, получавших ТЛТ (группа 1), был осуществлен подбор пар пациентов из регистра «СИРЕНА», сопоставимых по полу и возрасту, в соотношении 1:1 из пациентов с ТЭЛА невысокого риска, которым ТЛТ не выполнялась (группа 2). Госпитальная летальность составила в группе ТЛТ 4 (4,0%) пациента и 6 (5,9%) пациентов в группе 2 ($p = 0,748$). Как видно, ввиду немногочисленности анализируемых групп достоверного снижения летальности при использовании ТЛТ выявить пока не удалось.

Независимыми факторами, значимо влияющими на принятие врачом решения о выполнении ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска, по данным исследования, оказались: флотирующие тромбы в венах нижних конечностей, наличие синкоп в дебюте ТЭЛА, увеличение частоты дыхательных движений свыше 22/мин, систолическое давление в легочной артерии свыше 40 мм рт. ст., в то время как вероятность выполнения ТЛТ снижалась при наличии в анамнезе кровотечений, хронической болезни почек, перенесенной в предшествующие 12 месяцев до операции, увеличения размеров правого предсердия [6].

Применительно к нашей больной показаниями для проведения ТЛТ на 4-й день госпитализации явилась, с одной стороны, малая эффективность проводимой терапии, включавшей применение дезагрегантов, низкомолекулярного гепарина в лечебной дозе и антибиотика, начиная с момента выявления ТЭЛА. Значение в принятии консилиумом решения о назначении ТЛТ имело и синкопальное состояние в дебюте заболевания, и рост одышки с легкой гипотензией, и расширение левого предсердия, и существенное повышение давления в ЛА (96 мм рт. ст.). С другой стороны, останавливали отсутствие флотирующих тромбов имеющегося у пациентки ТГВ, а также исходная хроническая нежелезодефицитная анемия (80 г/л), потребовавшая коррекции проведением гемотрансфузии. Кстати, развитие кровотечений в течение госпитализации в регистре «СИРЕНА» было зафиксировано

у 9,9% пациентов группы ТЛТ (включая 2 пациентов с кровотечением III степени по шкале Bleeding Academic Research Consortium (BARC)). У пациентов без ТЛТ между тем достоверно чаще развивалась острая сердечная недостаточность (25,9% против 8,5%, $p = 0,043$). По результатам исследования отмечено, что в реальной клинической практике отмечается высокая частота проведения ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска [6].

Таким образом, отсроченное применение фортелизина в пограничной ситуации массивной ТЭЛА оказалось эффективным, безопасным и не привело к дополнительной анемизации. Низкий риск кровотечений при использовании препарата был отмечен и другими исследователями [1, 3]. Это отчасти обусловлено сохранением уровня фибриногена при использовании стафилокиназы, описанным в литературе [18], как это имело место и в рассмотренном наблюдении (см. табл. 1).

Второй случай – применение ТЛТ фортелизином у больной с кардиогенным шоком вследствие массивной ТЭЛА в послеоперационном периоде тиреоидэктомии по поводу карциномы – иллюстрирует стандартную ситуацию, где показания для ТЛТ вполне очевидны, а результат не всегда предсказуем, тем более что в данном наблюдении имелись и относительные противопоказания к ТЛТ: недавняя операция и проведение сердечно-легочной реанимации с непрямой массажем сердца. Как описано выше, гематома в зоне операции у пациентки действительно образовалась в районе шеи, но была немассивной и не потребовала дополнительного хирургического вмешательства. Массаж сердца мог также привести к формированию гематом в области передней грудной стенки вслед за ТЛТ, однако их не наблюдалось, вероятно, ввиду малотравматичности массажа в данном случае и в силу специфических свойств фортелизина, характеризующегося низким уровнем ассоциированных кровотечений, о чем уже упоминалось.

Выводы:

1. Описанные случаи успешной отсроченной ТЛТ у нормотензивной больной и ТЛТ в остром периоде массивной ТЭЛА, протекавшей с обструктивным шоком, свидетельствуют об эффективности и безопасности отечественного тромболитического препарата неиммунной стафилокиназы – фортелизина.
2. ТЛТ в обоих наблюдениях сопровождалась быстрым уменьшением дыхательной недостаточности, стабилизацией состояния и гемодинамики, снижением обструкции легочной артерии и давления в ней.
3. Применение фортелизина с учетом проведенных исследований и приведенных клинических наблюдений представляется удачным примером импортозамещения в медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неиммуногенная стафилокиназа – новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА) / Е. И. Гусев, М. Ю. Мартынов, Н. А. Шамалов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122 (7). – С. 56–65. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207156>
2. Неиммуногенная стафилокиназа в сравнении с алтеплазой у пациентов с массивной ТЭЛА: протокол многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования ФОРПЕ / А. И. Кириенко, Е. Б. Яровая, В. А. Куценко [и др.] // Флебология. – 2022. – Т. 16 (2). – Т. 114–121. – DOI: <https://doi.org/10.17116/lebo202216021114>
3. Опыт многоцентрового применения препарата фортелизин при проведении этапной реперфузионной терапии острого ишемического инсульта в каротидной системе / М. Ю. Володюхин, Д. Р. Хасанова, Л. В. Тимченко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2023. – Т. 123 (6). – С. 72–77. – DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202312306172>
4. Патент 2224525 Российская Федерация, МПК А61 Р9/00, А61М 15/00, А61К 31/727. Способ лечения тромбоэмболии легочной артерии: заявл. 29.07.2002; опубл. 27.02.2004 / Г. В. Гайденко, Н. А. Лосев, Н. Ю. Семиголовский; патентообладатель ГУ Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН. – 7 с. – URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2224525C1_20040227
5. Семиголовский Н. Ю., Титков Ю. С., Гайденко Г. В. Новое в интенсивной терапии тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии // IV Съезд анестезиологов и реаниматологов России: тезисы докладов. – Москва, 1994. – С. 267.
6. Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбоэмболией легочной артерии невысокого риска по данным регистра «СИРЕНА» / Н. А. Черепанова, И. С. Муллова, Т. В. Павлова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17 (3). – С. 401–407. – DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-06-11>
7. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / S. V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini [et al.] // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41, Is. 4. – P. 543–603. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>; // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25 (8). – P. 38–48. – DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3848>
8. An official American Thoracic Society / American College of Chest Physicians policy statement: the Choosing Wisely top five list in adult pulmonary medicine / R. S. Wiener, D. R. Ouellette, E. Diamond [et al.] // Chest. – 2014. – Vol. 145 (6). – P. 1383–1391. – DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.14-0670>
9. Association between computed tomography obstruction index and mortality in elderly patients with acute pulmonary embolism: A prospective validation study / M. Méan, T. Tritschler, A. Limacher [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12 (6). – e0179224. – DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179224>
10. Can nebulised HepArin Reduce morTality and time to Extubation in patients with COVID-19 Requiring invasive ventilation Meta-Trial (CHARTER-MT): Protocol and statistical analysis plan for an investigator-initiated international meta-trial of prospective randomized clinical studies / F. M. P. Van Haren, J. G. Laffey, A. Artigas [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2022. – Vol. 88 (7). – P. 3272–3287. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.15253>
11. Contemporary management of acute right ventricular failure: A statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology / V. P. Harjola, A. Mebazaa, J. Čelutkienė [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2016. – Vol. 18 (3). – P. 226–241. – DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.478>
12. Daley M. J., Murthy M. S., Peterson E. J. Bleeding risk with systemic thrombolytic therapy for pulmonary embolism: Scope of the problem // Ther. Adv. Drug Saf. – 2015. – Vol. 6 (2). – P. 57–66. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2042098615572333>
13. Nebulised heparin as a treatment for COVID-19: Scientific rationale and a call for randomized evidence / F. M. P. Van Haren, C. Page, J. G. Laffey [et al.] // Crit. Care. – 2020. – Vol. 24 (1). – P. 454. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03148-2>
14. Nebulized enriched heparin to treat no critical patients with Sars-Cov-2: Triple-blind clinical trial / M. Bertanha, L. D. S. Rodrigues, P. L. Mellucci Filho [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100 (51). – e28288. – DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028288>
15. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care / E. J. Lavonas, I. R. Drennan, A. Gabrielli [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 132 (18 Suppl 2). – S501–518. – DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000264>
16. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism / G. Meyer, E. Vicaut, T. Danays [et al.] // New Eng. J. Med. – 2014. – Vol. 370 (15). – P. 1402–1411. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302097>
17. Righini M., Robert-Ebadi H., Le Gal G. Diagnosis of pulmonary embolism // Presse Med. – 2015. – Vol. 44 (12 Pt 2). – e385–391. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.10.007>
18. Structural Biology and Protein Engineering of Thrombolytics / J. Mican, M. Toul, D. Bednar [et al.] // Comp. Struct. Biotech. J. – 2019. – Vol. 17. – P. 917–938. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.06.023>

19. Task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism / S. V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35 (43). – P. 3033–3069, 3069a–3069k. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>
20. Verstraete M. Third-generation thrombolytic drugs // Am. J. Med. – 2000. – Vol. 109 (1). – P. 52–58. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00380-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00380-6)

УДК 616.133-004.6-089

DOI 10.56547/22263071_2025_3_25

ГИПОТЕРМИЧЕСКАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ В КАРОТИДНОЙ ХИРУРГИИ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ИЗВЕСТНЫЙ МЕТОД

¹А. А. Сыроватский, ^{1,2}И. С. Симутис, ^{1,3}А. В. Светликов, ¹Д. Е. Резниченко¹ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»

Минздрава России

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»¹A. A. Syrovatskii, ^{1,2}I. S. Simutis, ^{1,3}A. V. Svetlikov, ¹D. E. Reznichuk

HYPOTHERMIC NEUROPROTECTION IN CAROTID SURGERY: A NEW LOOK AT A WELL-KNOWN METHOD

¹North-West District Research Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency²North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia³Saint Petersburg State University

РЕФЕРАТ. ВВЕДЕНИЕ. Предотвращение повреждений головного мозга во время операции каротидной эндартэктомии по-прежнему является важной задачей. Одним из способов защиты головного мозга в таких операциях может быть использование умеренной контролируемой общей гипотермии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить нейропротективные свойства умеренной системной гипотермии при каротидной эндартэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. В исследовании приняли участие 59 пациентов. Всем им была проведена каротидная эндартэктомия с использованием сочетанной анестезии. Участники были разделены на две группы: группа гипотермии (n = 33); группа нормотермии (n = 26). В обеих группах были приняты стандартные меры для профилактики ишемии головного мозга. В группе гипотермии дополнительно применяли умеренную системную гипотермию, поддерживая целевую температуру в диапазоне от 34 до 35 °C. Когнитивные функции пациентов оценивали до операции, а также на 2, 5 и 30-е сутки после операции с помощью нейрокогнитивных тестов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Анализ показал, что гипотермия обладает нейропротективными свойствами и снижает выраженность когнитивных нарушений у пациентов. В группе гипотермии частота когнитивных расстройств составила 21,1%, тогда как в группе нормотермии – 26,9%. В группе нормотермии чаще наблюдалось замедленное нейрокогнитивное восстановление: на 5-е сутки – у 15,38%, а на 30-е – у 11,5% (p < 0,05).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты исследования подтвердили нейропротективные свойства гипотермии, проявившиеся в снижении выраженности когнитивных расстройств у пациентов

SUMMARY. INTRODUCTION. Preventing brain damage during carotid endarterectomy remains an important task. One way to protect the brain may be to use moderate controlled general hypothermia.

PURPOSE OF THE STUDY. To study neuroprotective properties of moderate systemic hypothermia in carotid endarterectomy.

MATERIALS AND RESEARCH METHODS. The study included 59 patients. All of them underwent carotid endarterectomy with combined anesthesia. Patients were divided into two groups: hypothermia group (n = 33), where the temperature was maintained at 34–35 °C; normothermia group (n = 26), where the temperature was not controlled. Standard measures for the prevention of brain ischemia were used in all patients. Cognitive functions were assessed before surgery, and then on the 2nd, 5th, and 30th days after the intervention.

RESULTS OF THE STUDY. The analysis showed that hypothermia has neuroprotective properties, reducing the severity of cognitive impairment. In the hypothermia group, the incidence of cognitive disorders was 21.1%, in the normothermia group – 26.9%. Delayed neurocognitive recovery was observed more often in the normothermia group: on the 5th day – in 15.38%, on the 30th – in 11.5% (p < 0.05).

CONCLUSION. Results of the study confirmed the neuroprotective properties of hypothermia, manifested in reducing the severity of cognitive disorders in patients from the hypothermia group. Additional research is needed to determine the effectiveness of hypothermia in various patient groups and to develop optimal methods for its use.

KEYWORDS: brain injury during carotid endarterectomy, neuroprotection, therapeutic hypothermia, mild hypothermia.

из группы гипотермии. Необходимы дополнительные исследования для определения групп пациентов, у которых гипотермия будет наиболее эффективной, а также для разработки оптимальной методики ее применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: травма головного мозга во время каротидной эндартерэктомии, нейропротекция, терапевтическая гипотермия, умеренная гипотермия.

Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) продолжает занимать лидирующие позиции в общей структуре. Существенный вклад в причины развития инсультов вносят стенозы сонных артерий [2, 15, 20]. Основным методом вторичной профилактики инсультов признана каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) [14, 19]. Однако данное оперативное вмешательство не исключает риска развития осложнений и может спровоцировать нарушения мозгового кровообращения с развитием транзиторного или стойкого неврологического дефицита. Это обуславливает необходимость минимизации операционных рисков и повышения безопасности вмешательства [14, 19]. Помимо ОНМК, существуют менее тяжелые, но значимые для пациентов последствия операции и анестезии. Так, по имеющимся на сегодняшний день данным, до 25% пациентов, а по некоторым данным, и больше, сталкиваются с послеоперационными когнитивными расстройствами после КЭАЭ [13]. Этиология этих расстройств многофакторна и включает в себя в том числе интраоперационные причины развития когнитивных нарушений. Среди них может быть как собственно ишемия, произошедшая в ходе операции, так и транзиторная гипоперфузия, или микроэмболия, и тем более реперфузия после восстановления кровотока во внутренней сонной артерии [13]. Часто наблюдается сочетание нескольких факторов. Метаанализ 60 исследований с участием 4823 пациентов выявил связь между развитием когнитивной дисфункции и признаками гипо- и гиперперфузии во время обсуждаемой операции. Более длительный период пережатия внутренней сонной артерии также увеличивает риск когнитивных нарушений, что подтверждает имеющийся вклад особенностей проведения операции в развитие данного состояния [16]. Профилактика и устранение когнитивных расстройств в периоперационном периоде, вне зависимости от их причин, остаются приоритетной задачей анестезиолога [1, 3].

В современной практике применяются различные методы защиты мозга от ишемии и гипоперфузии: поддержание повышенного уровня артериального давления в момент пережатия внутренней сонной артерии (ВСА), поддержание высокой фракции кислорода в подаваемой дыхательной смеси (разумеется, в тех случаях, когда проводится об-

щая анестезия с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)), установка временного внутрипросветного шунта, применение метаболических средств нейропротекции и т. д. [21]. Однако эти методы не гарантируют полной защиты мозга и иногда могут повышать риск повреждений [29]. Дополнительным защитным методом может являться управляемая умеренная гипотермия. Гипотермия давно известна своими нейропротективными свойствами. Терапевтическая гипотермия успешно внедряется в таких направлениях, как: терапия постреанимационной болезни, терапия гипоксической энцефалопатии новорожденных, а также применение локальной гипотермии в комплексной терапии ишемического инсульта [5, 10]. Исследуются различные механизмы нейропротективного эффекта охлаждения в таких ситуациях [4]. Сообщалось об успешном опыте использования локальной церебральной гипотермии для снижения объема поражения головного мозга при ишемическом инсульте [5]. Кроме того, данный метод нейропротекции исследован при каротидной эндартерэктомии, который доказал свой нейропротективный вклад в метаболизм головного мозга при односторонней окклюзии ВСА. Однако в ходе оперативного вмешательства использование устройств для церебральной гипотермии может быть затруднено в силу технических особенностей проведения операции [8]. Перспективным направлением считается использование управляемой общей гипотермии в диапазоне 34,0–35,0 °C [22]. Тем не менее данные о ее защитных свойствах противоречивы, а оптимальные параметры и длительность применения требуют дальнейшего изучения [31, 32]. Не исключено, что в проведенных исследованиях положительное нейропротекторное влияние гипотермии могло нивелироваться нежелательными явлениями, связанными с глубиной гипотермии, сложностью и/или инвазивностью ее проведения и другими особенностями данного метода. Все это требует продолжения дальнейших исследований в данной области.

Материалы и методы исследования

Исследование применения общей гипотермии проводилось в ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России (г. Санкт-Петербург) с сентября 2022 года по ноябрь 2023 года. В рамках научной работы было организовано пилотное одноцентровое рандомизированное исследование. Оно было

Таблица 1

Критерии включения и исключения

Показатель	Показатель	Норма
- Пациенты с атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА), имеющие показания к проведению каротидной эндартерэктомии; - мужчины и женщины старше 18 лет; - согласие пациента на участие в исследовании	- Лица, неспособные понять цели и задачи исследования; - пациенты с выраженным неврологическим дефицитом, не позволяющим провести нейрокогнитивное тестирование; - пациенты с терминальными стадиями хронических заболеваний; - пациенты с критической ишемией нижних конечностей; - пациенты с ИМТ больше 30; - пациенты, участвующие в других исследованиях; - прием фармакологических нейропротекторов	- Отзыв пациентом информированного согласия; - отказ пациента от проведения дальнейших этапов нейрокогнитивного тестирования

одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России (протокол ЛЭК № 6 от 22 августа 2022 года).

Критерии включения, исключения и пострандомизационного исключения представлены в таблице 1.

По вышеуказанным критериям в исследование включили 59 пациентов, оперированных по поводу атеросклероза брахиоцефальных сосудов. Для предварительного расчета объема выборки использовалась следующая формула:

$$N = \frac{2 \times \left(\frac{Za}{2} + Zb \right)^2}{\left(\frac{d}{SD} \right)^2},$$

где N – рассчитываемый объем выборки, $Za/2$ и Zb – значения нормального распределения при вероятности $a/2$ и b соответственно, d – клинически значимая разность групповых средних значений, SD – среднеквадратическое отклонение.

Конечной точкой, для которой проводился расчет, являлась частота развития когнитивных нарушений в группах. Для получения достоверной разницы между группами, d/SD приняли равным 0,7 при уровне значимости 0,05 и мощности критерия 0,8. Объем выборки должен был составить 64 пациента.

Всем пациентам была выполнена КЭАЭ. Не включено 8 пациентов: 3 пациента отказались от участия в исследовании, 4 пациента отказались от проведения когнитивного тестирования, 1 пациент был выписан в день операции из-за развития острого респираторного заболевания. Рандомизация пациентов осуществлялась методом конвертов с двойным ослеплением на две группы: основную – группу умеренной общей гипотермии ($n = 33$) и группу сравнения ($n = 26$), в которой поддерживалась нор-

мотермия без термосберегающих воздействий. Блочная рандомизация не проводилась. Подробные характеристики групп представлены в таблице 2. Известно, что анестезия и фармакологическая нагрузка препаратами для анестезии могут способствовать ухудшению когнитивных функций [6, 12]. В связи с этим всем пациентам в нашей клинике КЭАЭ выполнялась в условиях сочетанной анестезии: промежуточной блокады шейного сплетения 0,5%-ным раствором ропивакаина под контролем УЗИ в сочетании с общей анестезией. Индукцию общей анестезии в обеих группах осуществляли рутинным способом: фентанилом 1,5–2,0 мкг/кг, пропофолом 1,5–2,0 мг/кг, миорелаксацию – рокуронием 0,6–0,8 мг/кг, поддержание анестезии осуществлялось севофлураном MAC 0,8–1,0 или пропофолом в дозировке 3,0–4,0 мг/кг/ч. Поскольку гипотермия может влиять на фармакокинетику пропофола и миорелаксантов, их дозировки в основной группе корректировались в зависимости от данных монитора глубины анестезии и нервно-мышечной проводимости.

Интраоперационный мониторинг в дополнение к Гарвардскому стандарту мониторинга включал инвазивное измерение артериального давления, мониторинг глубины угнетения сознания (GE Healthcare M-Entropy), мониторинг нейромышечной проводимости (NMT GE Healthcare), регистрацию данных церебральной оксиметрии при помощи инфракрасной спектроскопии в ближнем диапазоне (Somanetics Invos), параметры кислотно-основного состояния и газов крови на всех этапах проведения гипотермии (перед началом, на целевом уровне, перед началом согревания), состояние коагуляции (ACT), параметры ИВЛ. Термометрия осуществлялась с помощью датчиков, расположенных в ретроперикардальном сегменте пищевода и подмышечной впадине. Оценку пробуждения и восстановления пациентов

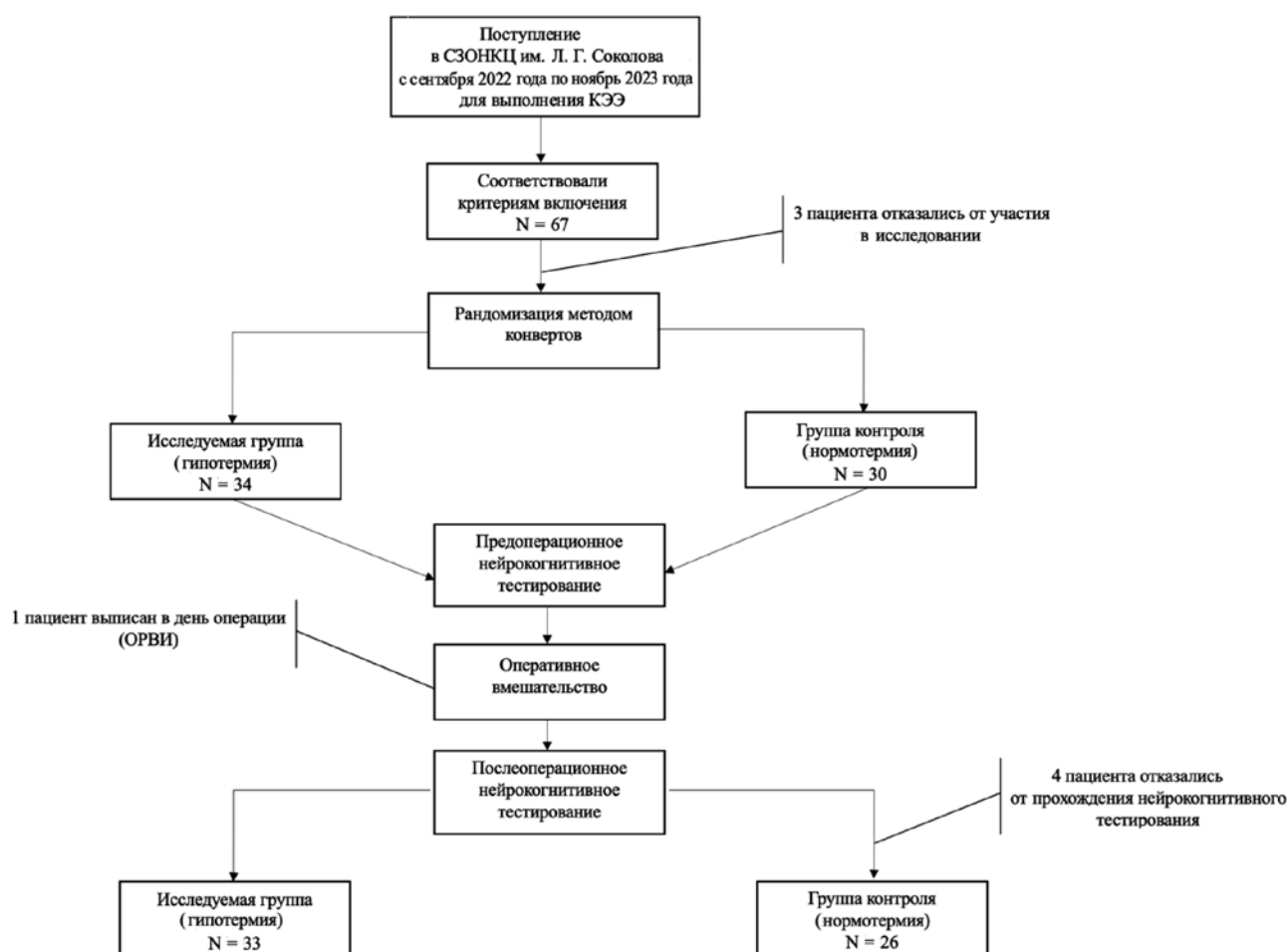


Рис. 1. Блок-схема исследования

после анестезии проводили по шкале Алдрете. Основные характеристики операции и анестезии в обеих группах отражены в таблице 3.

Описание методики гипотермии

В ходе исследования была разработана и реализована технология контролируемого снижения температуры тела. После вводной анестезии осуществлялась установка температурных датчиков в ретроперикардиальный сегмент пищевода и подмышечную впадину. Далее, в основной группе инициировали процесс управляемой гипотермии аппаратом Гипотерм (МедМос, Россия). Задачей было достижение и поддержание определенной температуры в диапазоне от 34,0 до 35,0 °С. Для этого применялись теплообменный матрас и одеяло. Система автоматически контролировала параметры теплоносителя и целевую температуру, прекращая охлаждение при достижении необходимых показателей. Поддержание гипотермии продолжалось до снятия зажима с внутренней сонной артерии. Параметры мониторинга проведения охлаждения (центральная и периферическая температура тела, температура теплоносителя, нежелательные явления) фиксировали в протоколе каждые 10 минут.

Методика гипотермии проводилась в соответствии с имеющимся отечественным и мировым опытом, описанным в литературе [10, 23]. После достижения терапевтического эффекта начинался этап постепенного согревания пациента. Целевой показатель устанавливался на отметке 36,0 °С. Повышение температуры происходило плавно, не более чем на 0,5 градуса в час. Завершающий этап согревания продолжался уже в отделении интенсивной терапии с применением специальных систем конвекционного обогрева.

Для защиты головного мозга от гипоперфузии в обеих группах использовался комплекс стандартных мер: поддержание системного артериального давления выше исходного уровня на 20–25%, повышение концентрации кислорода в подаваемой газовой смеси до FiO_2 0,9, установка временного внутрипросветного шунта при снижении значений церебральной оксигенации ниже 15% от исходного уровня. При возникновении сомнений дополнительно осуществляли контроль ретроградного давления в культе внутренней сонной артерии [21, 29]. Регистрировались нежелательные явления проведения гипотермии интраоперационно и в послеоперационном периоде (нарушения коагуляции,

электролитные расстройства, нарушения ритма сердца, послеоперационная дрожь, периоперационные инфекционные осложнения). Осложнения регистрировали в соответствии с принятым ESAIC перечнем осложнений периоперационного периода [30].

Для оценки когнитивной функции использовали стандартные шкалы MMSE, MoCA и TMT (тест прокладывания пути) исходно на 2, 5 и 30-е сутки послеоперационного периода. Оценку проводил ангионевролог, который не знал о принадлежности пациента к той или иной группе.

Для сравнения результатов тестирования использовали Z-оценку, так как тесты для оценки когнитивного статуса пациентов имеют разную размерность [11]. Было выполнено тестирование у пациентов той же возрастной группы, не подвергавшихся операции и анестезии – 3-я группа ($n = 30$), в те же сроки, что и у пациентов из контрольной группы и группы исследования.

Критерием развития послеоперационных когнитивных нарушений у пациента считали наличие показателей Z-оценки тестов, отклоняющихся на $-1,96$ SD и более от результатов исходного тестирования, не менее чем в двух тестах. При сохранении этих изменений свыше 30 дней говорили о наличии у пациента послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД), при диагностике в более ранние сроки – о замедленном нейрокогнитивном восстановлении [28]. Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS 26 с помощью методов непараметрической статистики. Результаты представлены в форме медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Для оценки количественных переменных между группами использовался критерий Краскела – Уоллиса. При сравнительном анализе двух независимых групп применяли U-критерий Манна – Уитни. Для анализа качественных показателей прибегали к критерию χ^2 Пирсона. Уровень статистической значимости устанавливался при $p < 0,05$. Использовалось двустороннее p-значение.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходная характеристика групп была однородной. Их характеристика приведена в таблице 2.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что системное охлаждение до целевой температуры $34,0\text{--}35,0^\circ\text{C}$, начатое до пережатия сонной артерии и поддерживаемое во время него, технически просто осуществимо и безопасно.

Длительность операций в обеих группах и время пережатия сонной артерии статистически значимо не различались: $120,0$ ($111,3\text{--}135,0$) минуты в группе сравнения, и $130,0$ ($107,5\text{--}145,0$) минуты в основной группе. Продолжительность пережатия ВСА в основной и группе сравнения составила $53,0$ ($38,8\text{--}61,3$) минуты и $40,0$ ($40,0\text{--}55,0$) минуты

($p = 0,78$) соответственно. Статистически значимой разницы между группами в дозе и длительности симпатомиметической поддержки не было. Среднее артериальное давление во время пережатия сонной артерии поддерживали выше исходного в обеих группах, учитывали данные церебральной оксиметрии. Ни у кого из исследуемых пациентов с использованием стандартного режима антибактериальной профилактики не было отмечено развития инфекционных осложнений.

У одного пациента в основной группе и у одного пациента из группы сравнения в раннем послеоперационном периоде зарегистрировали пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) на фоне ранее диагностированной пароксизмальной ФП. У одного пациента из группы сравнения была потребность в продленном введении норадреналина в связи с сохранявшейся гипотензией. В течение первых часов потребность в введении вазопрессоров прекратилась. Пятерым пациентам из общего числа потребовалось введение наркотических анальгетиков в первые сутки. Всем остальным проводили упреждающую анальгезию нестероидными противовоспалительными препаратами. В целом по стандартным критериям осложнений периоперационного периода существенных межгрупповых отличий не выявили. Однако обнаружили особенности, специфичные для проведения гипотермии. Частота развития послеоперационных когнитивных нарушений представлена на рисунке 2. В основном они проявлялись замедленным нейрокогнитивным восстановлением. Как видно из графика, чаще замедленное нейрокогнитивное восстановление наблюдали в группе нормотермии: на 5-е сутки – у $15,4\%$ пациентов ($p = 0,01$), а на 30-е – у $11,5\%$ ($p = 0,03$), что говорит о развитии у них послеоперационных нейрокогнитивных нарушений (ПНКН). Кроме того, через месяц после проведенного оперативного вмешательства в группе гипотермии у 4 пациентов ($12,1\%$) наблюдалось улучшение когнитивных функций, а в группе нормотермии – только у 1 ($3,8\%$).

Наши результаты оценки безопасности проведения контролируемой гипотермии при каротидной эндартерэктомии выглядят весьма обнадеживающими. Помимо этого, они соответствуют имеющимся литературным данным. Исследователи, изучавшие гипотермию в температурном диапазоне $34,5\text{--}35,0^\circ\text{C}$ с помощью устройства инвазивной терморегуляции, пришли к выводу, что данный температурный диапазон не вызывает клинически значимых нежелательных явлений, а дрожь легко купируется медикаментозными средствами. Такие же выводы получены при изучении применения легкой гипотермии в нейрохирургии [25]. Тем не менее есть и другие данные, говорящие о более частом развитии инфекций у пациентов, которым проводилась гипотермия. Однако исследователи

Таблица 2

Характеристика групп пациентов

Характеристика группы		Исследуемая	Контрольная	Контрольная группа (z-оценка)	p
Возраст, годы	Me (Q25–Q75)	67,4 (62,7–75,0)	69,1 (65,3–72,5)	69,0 (61,0–71,5)	0,644
Пол	муж.	23 (38,98%)	17 (28,81%)	17 (56,67%)	0,875
	жен.	10 (16,95%)	9 (15,25%)	13 (43,33%)	
Курильщики		16 (27,12%)	14 (23,73%)	18 (60,0%)	0,793
ОНМК/ТИА		11 (18,64%)	9 (15,25%)	7 (23,33%)	0,804
Сахарный диабет		6 (10,17%)	6 (10,17%)	9 (30,0%)	0,745
Артериальная гипертензия		30 (50,85%)	21 (35,59%)	25 (83,33%)	0,76
Гиперлипидемия		10 (16,95%)	14 (23,73%)	13 (43,33%)	0,462
ИБС		19 (32,2%)	12 (20,34%)	11 (36,67%)	0,33
Нарушения ритма		3 (5,08%)	2 (3,39%)	4 (13,33%)	0,570
Симптомный стеноз		10 (16,95%)	9 (15,25%)	1 (3,33%)	0,226
Неврологический дефицит		5 (8,47%)	4 (6,78%)	0 (0%)	0,274
Избыточный вес		3 (5,08%)	5 (8,47%)	10 (33,33%)	0,206

проводили охлаждение до 33,5 °С, что ниже целевого диапазона нашего исследования, а продолжительность гипотермического воздействия была выше, что тоже повышает риск осложнений и неблагоприятных явлений. Как показывают наши данные, управляемая гипотермия – довольно легко реализуемый метод нейропротекции в ходе КЭАЭ и его применение в ходе оперативного вмешательства фактически не ограничено. Продолжительность операции исключает чрезмерно длительный

период гипотермии, снижая возможные неблагоприятные явления.

При обсуждении клинических результатов этого исследования стоит отметить, что частота развития ПНКН среди наших пациентов сопоставима с данными других ученых. Так, по результатам крупного метаанализа общая частота развития ПНКН составила 14,1%, а частота замедленного когнитивного восстановления – 20,5%. Однако в отдельных работах, включенных в анализ, этот показатель был

Таблица 3

Характеристика проведенных операций и анестезий

Характеристика группы		Исследуемая группа	Контрольная группа	p*
Продолжительность операции, мин.	Me (Q25–Q75)	130,0 (107,5–145,0)	120,0 (111,3–135,0)	0,738
Продолжительность анестезии, мин.	Me (Q25–Q75)	220,0 (145,0–236,3)	200,0 (177,5–210,0)	0,289
Продолжительность пережатия ВСА, мин.	Me (Q25–Q75)	53,0 (38,8–61,3)	40,0 (40,0–55,0)	0,257
Использование ВВШ		3,0 (9,09%)	3,0 (11,54%)	0,655
Классическая техника КЭАЭ		3,0 (9,09%)	3,0 (11,54%)	0,705
Эверсионная техника КЭАЭ		30,0 (90,91%)	23,0 (88,46%)	0,299
Кровопотеря, мл		40,0 (30,0–50,0)	40,0 (30,0–50,0)	0,523
Балл по шкале Альдрета		9,0 (8,0–9,3)	9,0 (8,0–10,0)	0,894

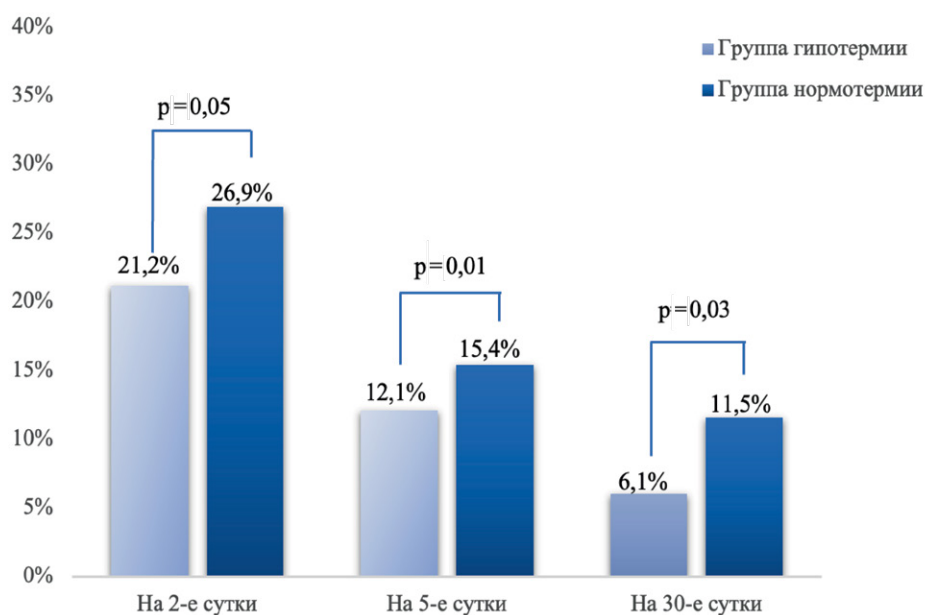


Рис. 2. Частота послеоперационных когнитивных нарушений

выше и достигал 45,0% [17]. Примечательно то, что частота встречаемости ПНКН через месяц после КЭАЭ, по нашим наблюдениям, ниже, чем в некоторых других. В исследовании K. Relander и соавт. когнитивный дефицит сохранялся спустя 3 месяца после операции у 44,0% пациентов [17]. Возможно, такой высокий процент выявления когнитивной дисфункции в данной работе связан с использованием более обширной панели нейропсихологического тестирования. Нельзя не отметить, что когнитивные нарушения у рассматриваемой категории пациентов связаны не только с интраоперационными факторами риска. Целый комплекс причин может способствовать развитию и усугублению ПНКН у обсуждаемых пациентов. Среди них такие факторы, как неоптимальная медикаментозная терапия атеросклероза и сопутствующих заболеваний, прогрессирование других серьезных системных заболеваний, наличие заболеваний центральной нервной системы и некоторые другие факторы [17]. Однако это не отменяет того, что необходима коррекция интраоперационных факторов. И это ярко демонстрируют результаты нашего исследования. Так, при использовании гипотермической нейропротекции в ходе операции в совокупности с другими общепринятыми методами защиты головного мозга от повреждения удалось снизить выраженность когнитивных нарушений по сравнению с группой нормотермии. Одной из важных и часто встречающихся причин когнитивных нарушений у рассматриваемой категории пациентов является наличие в анамнезе ОНМК. При анализе подгрупп симптомных и асимптомных пациентов нами было отмечено, что у асимптомных пациентов в группе нормотермии замедленное нейрокогнитивное вос-

становление отмечалось чаще, чем у симптомных пациентов. Чего нельзя сказать о группе гипотермии: различий в подгруппах симптомных и асимптомных пациентов не было. В исследовании T. R. Robison и соавт. ученые не находят различий в частоте развития когнитивных нарушений в подгруппах симптомных и асимптомных пациентов, однако отмечают, что у бессимптомных пациентов особенно заметно положительное влияние от применения статинов и аспирина в контексте развития послеоперационных когнитивных нарушений [23]. Высока вероятность того, что совокупность этих данных является показателем особой уязвимости асимптомных пациентов, что, в свою очередь, говорит о необходимости усиленной нейропротекции у этих пациентов. Это особенно важно, если учитывать тот факт, что хирургическое лечение асимптомных пациентов дает лучшие результаты в профилактике ишемического события, нежели у симптомных [7, 27]. Не проводя исходно рандомизацию по типу используемого анестетика, мы проанализировали подгруппы разных анестетиков – пропофола и севофлана – и заметили выше частоту развития ПНКН в подгруппе ингаляционного анестетика в обеих группах. Хотя наши данные и не имеют статистической значимости в силу небольшой выборки, они подтверждаются имеющейся информацией других исследователей. Так, в метаанализе, включающем в себя 34 исследования с участием 4314 пациентов пожилого возраста, частота развития ПНКН составила 16,8% в группе пропофола и 24,0% в группе ингаляционного анестетика [28].

Помимо положительных воздействий, у гипотермии есть и неблагоприятные последствия. Дрожь является наиболее распространенным нежела-

тельным явлением при проведении управляемой гипотермии [24]. Наши данные подтверждают это. У 4 пациентов (12,0%) была зарегистрирована дрожь в раннем послеоперационном периоде сразу после пробуждения. У 2 из этих 4 пациентов регистрировалось избыточное (то есть выходящее за пределы целевых цифр) охлаждение в ходе операции (до 33,5 °C), что удлиняло процесс согревания. Избыточность охлаждения мы связывали с имеющейся инертностью используемого способа охлаждения. Это явление следует учитывать при проведении гипотермии и останавливать охлаждение раньше, чем будет достигнута целевая цифра температуры. Другие серьезные нежелательные явления, которые потенциально могли быть связаны с гипотермией, не были зарегистрированы. В литературе для снижения порога дрожи описано применение меперидина, магнезии, трамадола [25]. Для предотвращения неблагоприятного воздействия дрожи мы сразу же ее купировали медленным внутривенным введением 25,0%-ного раствора сульфата магния. Не менее важен при проведении гипотермической нейропротекции вопрос согревания пациента. Некоторые исследователи в своих работах пробуждали и экстубировали пациентов только после достижения нормотермии. Так, М. М. Todd и соавт. пробуждали и экстубировали пациентов через несколько часов в отделении реанимации и интенсивной терапии [26]. Это в том числе могло способствовать большей частоте инфекционных осложнений в их наблюдениях. Если следовать другой точке зрения, легкая гипотермия в заданном нами температурном диапазоне легко переносится пациентами и без наркоза: дискомфорт, вызываемый данным режимом, купируется умеренной седацией и упомянутыми выше препаратами, уменьшающими дрожь [25]. В обзорной статье S. Inoue, посвященной вопросу использования терапевтической гипотермии в интраоперационном периоде, автор заключает, что экстубировать пациентов при отсутствии других противопоказаний можно в операционной. При необходимости нужно продолжать седацию до полного согревания [24]. Мы в своем исследовании тоже не дожидались достижения нормотермии, а проводили пробуждение и экстубацию на фоне начатого плавного согревания. Остаточная седация, сохранявшаяся у пациентов после анестезии, нивелировала возможный субъективный дискомфорт, вызванный гипотермией. Не стоит забывать, что ключевым моментом при согревании является предотвращение развития гипертермии у пациентов в послеоперационном периоде. Даже незначительная гипертермия заметно усугубляет ишемические по-

вреждения головного мозга и потенциально может приводить к ухудшению результатов нейрокогнитивного тестирования [5]. Вероятно, такое низкое количество нежелательных явлений связано с легким режимом гипотермии и непродолжительным периодом ее воздействия. Кроме того, небольшая раневая поверхность и отсутствие существенной кровопотери в ходе операции делали процесс гипотермии хорошо управляемым и в большинстве случаев позволяли избегать чрезмерного охлаждения или длительного согревания.

Хотим отметить, что в настоящий момент гипотермическая нейропротекция существенно приблизилась к реализации в рутинной клинической практике. Наличие доступных средств технологической реализации процесса упрощает использование метода. Кроме того, было показано нами и другими исследователями, что для реализации защитных свойств гипотермии не требуется низких температур (32 °C и ниже), как это считалось раньше. Представление о том, что защитные свойства гипотермии реализуются лишь через снижение метаболизма головного мозга, пересматривается. Известно о существовании гуморальных механизмов реализации нейропротекции, для активации которых требуются температуры лишь незначительно ниже нормы [25]. Предстоит выяснить глубину гипотермии и ее продолжительность для достижения наилучших результатов в защите головного мозга от ишемического и реперфузионного повреждения.

Ограничением исследования является отсутствие зарегистрированного протокола в реестре. Несмотря на это, с целью минимизации риска субъективных изменений и интерпретаций мы строго придерживались протокола, согласованного до начала проведения клинического исследования.

Заключение

Управляемая гипотермия является безопасным и легковоспроизводимым методом нейропротекции при КЭАЭ с минимальным количеством нежелательных эффектов и может шире использоваться в рутинной клинической практике.

Использование управляемой гипотермии в совокупности с другими методами защиты и профилактики ишемического повреждения головного мозга снижает степень выраженности послеоперационных когнитивных нарушений.

Требуются дальнейшие исследования для определения оптимальной глубины и продолжительности гипотермии с целью получения наилучших результатов и выявления наиболее значимых групп риска, в которых использование данного метода нейропротекции приносило бы наибольший результат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Акименко Т. И., Пшениснов К. В. Послеоперационная когнитивная дисфункция – является ли она проблемой для анестезиолога-реаниматолога? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 5–11. – DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11>
2. Верещагин Н. В., Пирадов М. А., Суслина З. А. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Краткое руководство для врачей. – Москва: Интермедика, 2002. – 208 с.
3. Влияние метода анестезии на послеоперационные когнитивные нарушения при многократных оперативных вмешательствах у пациентов с тяжелой сочетанной травмой: пилотное исследование / А. В. Щеголев, Р. Е. Лахин, С. Н. Кучина [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2023. – № 6. – С. 29–35. – DOI: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202306129>
4. Возможность церебропротекции у детей в кардиохирургии (обзор литературы) / А. А. Ивкин, Д. Г. Балахин, Д. В. Борисенко [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 89–96. – DOI: <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-1-89-96>
5. Задворнов А. А., Григорьев Е. В. Целевое управление температурой у новорожденных при проведении общей терапевтической гипотермии // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 3. – С. 55–57. – DOI: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202203155>
6. Интраоперационная профилактика когнитивных нарушений при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста: рандомизированное клиническое исследование / А. В. Луговой, М. В. Пантелеева, Е. Д. Надькина [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2018. – № 4. – С. 57–64.
7. Каротидная эндартерэктомия и стентирование внутренней сонной артерии у пациентов старших возрастных групп (обзор литературы) / А. Д. Прямыков, А. Б. Миронков, Р. Ю. Лолуев [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2021. – Т. 85, № 1. – С. 113–117. – DOI: <https://doi.org/10.17116/neiro202185011113>
8. Кислородное обеспечение головного мозга в условиях краниocereбрального охлаждения на этапах операции каротидной эндартерэктомии / А. М. Чернявский, В. Н. Ломиворотов, М. Н. Дерягин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2003. – № 2. – С. 38–41.
9. Клыпа Т. В., Антонов И. О., Вавакин А. С. Динамика когнитивного статуса кардиохирургических больных и предикторы его нарушения // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Vol. 61 (1). – P. 18–23. – DOI: <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-1-18-23>
10. Механизмы нейропротекции при церебральной гипотермии (обзор) / О. А. Шевелев, М. В. Петрова, Ш. Х. Саидов [и др.] // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 94–114. – DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-6-94-114>
11. Некоторые аспекты формирования Z-счета для оценки когнитивных расстройств / В. В. Субботин, И. Н. Душин, С. А. Камнев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 25–30. – DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-5-25-30>
12. Сыроватский А. А., Сайганов С. А., Лебединский К. М. Мотивы выбора метода анестезии при выполнении каротидной эндартерэктомии // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 2. – С. 73–79. – DOI: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202202173>
13. A study of cognitive dysfunction in patients having carotid endarterectomy performed with regional anesthesia / E. J. Heyer, M. I. Gold, E. W. Kirby [et al.] // Anesth. Analg. – 2008. – Vol. 107 (2). – P. 636–642. – DOI: <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181770d84>
14. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis / North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators H. J. M. Barnett, D. W. Taylor, R. B. Haynes [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325 (7). – P. 445–453. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199108153250701>
15. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis / A. Rerkasem, S. Orrapin, D. P. Howard [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2020. – Vol. 9 (9). – CD001081. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001081.pub4>
16. Cognitive decline after carotid endarterectomy: Systematic review and meta-analysis / P. Aceto, C. Lai, F. De Crescenzo [et al.] // Eur. J. Anaesth. – 2020. – Vol. 37 (11). – P. 1066–1074. – DOI: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001130>
17. Cognitive dysfunction and mortality after carotid endarterectomy / K. Relander, M. Hietanen, K. Nuotio [et al.] // Front. Neurol. – 2021. – Vol. 11. – P. 593719. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.593719>
18. Easily screenable characteristics associated with cognitive improvement and dysfunction after carotid endarterectomy / T. R. Robinson, E. J. Heyer, S. Wang [et al.] // World Neurosurg. – 2019. – Vol. 121. – P. e200–e206. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.076>
19. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study // JAMA. – 1995. – Vol. 273 (18). – P. 1421–1428.
20. Grotta J. C. Clinical practice. Carotid stenosis // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369 (12). – P. 1143–1150. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcpr1214999>
21. Howell S. J. Carotid. Endarterectomy // Br. J. Anaesth. – 2007. – Vol. 99 (1). – P. 119–131. – DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aem137>

22. Hypothermia during carotid endarterectomy: A safety study / S. Candela, R. Dito, D. Casolla [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (4). – e0152658. – DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152658>
23. Inoue S. Temperature management for deliberate mild hypothermia during neurosurgical procedures // Fukushima J. Med. Sci. – 2022. – Vol. 68 (3). – P. 143–151. – DOI: <https://doi.org/10.5387/fms.2022-28>
24. Jackson T. C., Kochanek P. M. A new vision for therapeutic hypothermia in the era of targeted temperature management: A speculative synthesis // Ther. Hypoth. Temp. Manag. – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 13–47. – DOI: <https://doi.org/10.1089/ther.2019.0001>
25. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm / M. M. Todd, B. J. Hindman, W. R. Clarke [et al.]; Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352 (2). – P. 135–145.
26. Oh E. C., Sridharan N. D., Avgerinos E. D. Cognitive function after carotid endarterectomy in asymptomatic patients // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). – 2023. – Vol. 64 (3). – P. 317–321. – DOI: <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.23.12632-2>
27. Preventing postoperative cognitive dysfunction using anesthetic drugs in elderly patients undergoing non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis / K. Zeng, J. Long, Y. Li [et al.] // Int. J. Surg. – 2023. – Vol. 109 (1). – P. 21–31. – DOI: <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000001>
28. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery – 2018 / L. Evered, B. Silbert, D. S. Knopman [et al.]; Nomenclature Consensus Working Group // Br. J. Anaesth. – 2018. – Vol. 121 (5). – P. 1005–1012. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.087>
29. Simon M. V., Malcharek M., Ulkatan S. Monitoring in carotid endarterectomy // Handb. Clin. Neurol. – 2022. – Vol. 186. – P. 355–374. – DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819826-1.00015-6>
30. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: A statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures / I. Jammer, N. Wickboldt, M. Sander [et al.] // Eur. J. Anaesth. – 2015. – Vol. 32 (2). – P. 88–105. – DOI: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000118>
31. The effect of therapeutic hypothermia after cardiac arrest on the neurological outcome and survival: A systematic review of RCTs published between 2016 and 2020 / C. Colls Garrido, B. Riquelme Gallego, J. C. Sánchez García [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2021. – Vol. 18 (22). – P. 11817. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph182211817>
32. The protective effect of hypothermia on postoperative cognitive deficit may be attenuated by prolonged coronary artery bypass time: Meta-analysis and meta-regression / V. Habibi, M. R. Habibi, A. Habibi [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. – 2020. – Vol. 29 (10). – P. 1211–1219. – DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/121920>

РАДИАЦИОННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА И ВОЗМОЖНОСТИ РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ДОЗЫ У ВЕТЕРАНОВ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ ОСОБОГО РИСКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ю. В. Суворова, Е. И. Першина

ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России

Yu. V. Suvorova, E. I. Pershina

RADIATION EXPOSURE TO HUMAN HEALTH AND RESULTS OF RETROSPECTIVE DOSE ASSESSMENT IN VETERANS OF SPECIAL-RISK UNITS. LITERATURE REVIEW

North-West district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency

РЕФЕРАТ. В обзоре представлены описания влияния на организм человека ионизирующего излучения и различных проявлений хронической лучевой болезни, а также наиболее значимого метода ретроспективной оценки полученной дозы ионизирующего излучения. Показаны его возможности при обследовании людей, подвергшихся радиационному воздействию при различных аварийных и чрезвычайных ситуациях на объектах атомной промышленности, в частности у ветеранов подразделений особого риска. Сделан вывод о том, что клинические проявления воздействия ионизирующего излучения ядерных технологий на организм человека напрямую зависят от полученной дозы, однако сведения о дозах радиационного воздействия в прошлом в ряде случаев отсутствуют. Недостающая информация может быть восполнена путем проведения цитогенетического исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ионизирующее излучение, хроническая лучевая болезнь, биологическая дозиметрия, хромосомные aberrации, FISH-метод.

SUMMARY. This review describes the ionizing effects on the human body and various causes of early radiation sickness, as well as the most innovative method for retrospective assessment of received doses of ionizing radiation. Its capabilities are shown in examining people exposed to radiation in various emergency situations and nuclear industry facilities, in particular, veterans of special risk. It is concluded that the manifestations of the impact of the ionizing effects of nuclear technologies on the human body directly depend on the doses received, but there are data on doses of radiation exposure in the past in a number of cases. Insufficient information can be replenished by conducting a cytogenetic study.

KEYWORDS: ionizing irradiation, chronic radiation disease, biological dosimetry, chromosome aberrations, FISH method.

Введение

В настоящее время, в связи с постоянным развитием ядерных технологий, обеспечение радиационной безопасности всех категорий населения, в том числе персонала предприятий атомной промышленности и энергетики является приоритетной задачей научных исследований. Кроме того, остается актуальной тема оказания медицинской помощи как ветеранам подразделений особого риска, так и действующим работникам и служащим, связанным с деятельностью в зоне риска воздействия ионизирующего излучения. За более чем полувековую историю использования ионизирующего излучения в качестве производственного фактора накоплен большой опыт по диагностике и лечению хронической лучевой болезни (ХЛБ) [4, 16, 22]. Как известно, ХЛБ – это заболевание, развивающееся при относительно равномерном,

хроническом или фракционированном облучении в дозах, превышающих допустимые, и характеризующееся формированием комплекса синдромов, выраженность которых определяется мощностью дозы облучения и радиочувствительностью органов и тканей [16]. Уровень доз, необходимый для развития ХЛБ, должен превышать 0,1 Гр/год и суммарно достигать величины не менее 0,7–1,5 Гр. Сроки развития заболевания варьируют в пределах от 1–2 до 5–10 лет. Весьма характерной чертой ХЛБ является длительность и волнообразность течения, включающие как нарастание эффектов лучевого повреждения, так и полное восстановление с последующим клиническим выздоровлением [21]. Авария на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) в 1986 году стала крупнейшей в мире ядерной аварией с большим числом ликвидаторов

ее последствий. По мнению большинства исследователей, у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС отмечается существенное повышение риска возникновения цереброваскулярной патологии, снижение иммунитета, злокачественных новообразований. Также авторы отмечают высокую частоту встречаемости патологий сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной, пищеварительной, эндокринной и костно-мышечной систем. Отмечено увеличение частоты психоневрологических расстройств, проявляющихся астеническими, вегетативными, депрессивными симптомами, хронической ишемией головного мозга. Анализ состояния здоровья ликвидаторов показал рост ишемической болезни сердца с различными нарушениями ритма, артериальной гипертензии с осложнениями. Ведущими в структуре болезней органов дыхания занимают хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма [1, 17, 19].

Костномозговой синдром при ХЛБ

Костномозговой синдром (КМС) с цитопеническими проявлениями различной степени выраженности является ведущим синдромом ХЛБ в период ее формирования, во многом определяющим тяжесть течения заболевания. Он проявляется прежде всего уменьшением общего количества лейкоцитов, абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитов, снижением количества тромбоцитов, а в ряде случаев (при высокой мощности дозы) – и числа эритроцитов в периферической крови. Основным фактором, определяющим выраженность клинических проявлений, скорость и очередность их возникновения, является мощность дозы. Все это обуславливает необходимость изучения архивных материалов по формированию КМС ХЛБ при различных мощностях дозы гамма-излучения, имевших место на предприятии атомной промышленности в период работы с 1948 по 1957 год. Благодаря проведенным исследованиям известно, что при длительном облучении человека с мощностью дозы 0,008–0,07 Гр/сут и более, при накоплении суммарной дозы 1,7–9,6 Гр и длительности контакта 6–96 месяцев можно ожидать развития ХЛБ с КМС, проявляющимся поражением всех трех ростков кроветворения, развитием агранулоцитоза, анемии и, вероятно, в 60% наблюдений развития лейкоза с неблагоприятным прогнозом для жизни больного. При мощности дозы 0,003–0,007 Гр/сут (0,7–1,7 Гр/год) течение ХЛБ с развитием агранулоцитоза возможно в 25%, анемии – в 33% наблюдений. Наиболее вероятно такое течение заболевания при мощности дозы, приближающейся к верхней границе названного диапазона, и высоких суммарных дозах. В остальных случаях течение заболевания благоприятное. В отдаленном периоде возможны умеренные, преходящие лейко-, нейтро- и тромбоцитопении. При длительном облучении с мощно-

стью дозы менее 0,001 Гр/сут (0,25 Гр/год) течение заболевания относительно благоприятное с практически полным восстановлением кроветворения в отдаленном периоде [5].

Ионизирующее излучение и злокачественные новообразования

Хорошо известно, что облучение повышает вероятность развития злокачественных опухолей. Канцерогенный эффект радиации доказан многочисленными экспериментальными и радиационно-эпидемиологическими исследованиями. В многочисленных эпидемиологических исследованиях, проведенных среди различных групп лиц, подвергавшихся лучевой терапии, профессиональному облучению, облучению при испытании атомного оружия, в результате аварии на АЭС и других ядерных установках, показано, что ионизирующее излучение повышает риск заболеваемости и смертности от солидных раков, в том числе опухолей женских половых органов [42]. При этом отмечается, что чем выше доза лучевого воздействия, тем больше вероятность развития онкологического процесса. Однако даже малая по величине доза облучения может вызвать изменения генетического аппарата клетки, которые впоследствии способны привести к опухолевому перерождению. Исходя из этого, можно предположить, что злокачественный процесс любой локализации, развившейся у работника, подвергавшегося в производственных условиях облучению, является профессионально обусловленным. В противовес этому большинство крупных эпидемиологических исследований, в том числе проведенных среди работников предприятий атомной промышленности, не выявляет увеличения частоты злокачественных новообразований у лиц, подвергавшихся облучению в диапазоне доз до 0,1 Зв, по сравнению с необлученным населением той же возрастной категории [3, 20, 38].

Больные, подвергшиеся острому однократному облучению в дозах свыше 1 Гр, должны рассматриваться как имеющие предрасположенность к развитию множественных опухолей в отдаленные сроки. Так, по результатам исследования И. А. Галстян и соавт. (2021) у 8 из 164 больных, длительно наблюдавшихся после перенесенной острой лучевой болезни (ОЛБ), выявлены множественные онкологические заболевания [18]. В 2023 году опубликовано исследование, включившее 5689 женщин, работавших на первом в России ядерном комплексе (производственное объединение (ПО) «Маяк») оборонного назначения в период с 1948 по 1982 год и наблюдавшиеся до 31 декабря 2018 года, при этом 95% из них начали свою профессиональную деятельность в фертильном возрасте (от 18 до 45 лет, средний возраст – $28,7 \pm 7,7$ года) и во время профессионально-производственной деятельности подвергались хроническому облучению. В результате оценки дозы

профессионального облучения «Дозиметрической системы работников ПО Маяк – 2013» выявлено, что средняя доза внешнего гамма-излучения в матке составила $0,34 \pm 0,01$ Гр, а средняя доза внешнего гамма-излучения в яичниках – $0,34 \pm 0,01$ Гр. Заболеваемость злокачественными новообразованиями женских половых органов на 1000 человеко-лет наблюдения составила 134 случая. Было показано, что этот показатель зависел как от известных нерадиационных факторов (возраст, календарный период, наличие эндометриоза), так и от дозы профессионального хронического облучения [26]. В литературе имеются данные о влиянии высоких доз ионизирующего излучения на повышение риска развития злокачественных новообразований центральной нервной системы [7]. Однако метаанализ, выполненный по результатам исследований, проведенных до 2022 года, не выявил связи между воздействием низких и умеренных доз ионизирующего излучения и риском опухолей ЦНС у взрослых [39]. В структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований рак легкого по-прежнему занимает одну из ведущих позиций. Согласно литературным источникам, для установления диагноза профессионально обусловленного рака легкого у работников урановых шахт можно выделить следующие критерии: суммарная эффективная доза радиационного воздействия за период работы в подземных условиях более 200–250 мЗв (40–50 РУМ); стаж работы в подземных условиях не менее 10 лет; запыленность на рабочем месте – более 1 мг/м^3 ; гигиеническая оценка условий труда – 3-й класс, степень 3.2–3.4; латентный период развития опухоли – не менее 10 лет; развитие первично-множественного синхронного или метакронного рака легких. При установлении диагноза профессионального рака легкого также учитывается отягощенный легочный анамнез (частые бронхиты, пневмонии, хронический бронхит курильщика). В течение 2017–2018 годов в Центре профессиональной патологии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России были рассмотрены 6 случаев рака легкого, развившегося у работавших в подземных условиях на предприятии по добыче урановой руды. Анализ дозиметрических и клинических данных позволил на основе вышеназванных критериев в 5 случаях установить связь заболевания с профессией, в одном – отказать в установлении этой связи. В случае отказа в установлении связи развившегося рака легких с профессией одним из критериев, на которых базировалось это решение, была оценка уровня суммарной эффективной дозы, не достигавшей уровня 40–50 РУМ [3]. Таким образом, в приведенных исследованиях прослеживается прямая зависимость между возникновением злокачественного процесса и полученной дозой ионизирующего излучения.

Влияние ионизирующего излучения на когнитивное здоровье

Имеющиеся сведения о влиянии высоких доз ионизирующего излучения на центральную нервную систему человека указывают на развитие когнитивной дисфункции. В целом результаты экспериментальных и эпидемиологических работ, обобщенные в обзоре E. Pasqual и соавт. (2021), подтверждают возможность негативного влияния ионизирующего излучения на когнитивную функцию [7, 35]. Важно учитывать как возраст на момент облучения, так и возраст на момент обследования, поскольку одни эффекты проявляются сразу после облучения и постепенно угасают, а другие развиваются со временем. Данных о влиянии малых доз облучения, эффектах фракционированного и хронического облучения существенно меньше. Известно, что острое облучение в дозах порядка 0,1 Гр может оказывать разнонаправленное воздействие, вызывая как слабые неблагоприятные эффекты на высшую нервную деятельность и головной мозг, так и нейропротективное действие, в зависимости от возраста на момент облучения, времени после облучения и других факторов. Фракционированное рентгеновское облучение в дозах от 0,5–2,0 Гр также способно приводить к изменениям высшей нервной деятельности, при этом экспериментальных подтверждений воздействия малых доз в режиме пролонгированного ионизирующего излучения нет [7].

Влияние радиационного воздействия на смертность от болезней системы кровообращения

Исследования влияния радиационного воздействия на смертность от болезней системы кровообращения (БСК) в последние десятилетия активно проводятся во многих когортах и популяциях. Наиболее известные детальные исследования были проведены в когорте выживших после атомной бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки, показавшие наличие дозовой зависимости уровня смертности от всех болезней сердца и ишемической болезни сердца (ИБС) в диапазоне доз от 0 до 4 Гр, но не было получено четкого доказательства зависимости при дозах ниже 0,5 Гр [41, 45]. Наличие связи уровней смерти от сердечно-сосудистых заболеваний отмечается и среди ликвидаторов ЧАЭС, и среди работников ПО «Маяк» на Южном Урале, и в других исследованиях [8, 32, 40, 43]. Изучение смертности в когорте реки Течи (КРТ), охватывавшее период с 1950 по 2003 год, продемонстрировало увеличение риска смерти от ИБС и всех БСК при минимальном латентном 15-летнем периоде, связанное с воздействием дозы. В дальнейших исследованиях радиационных эффектов во вновь сформированной когорте, объединявшей население, облученное в период с 1950 по 1960 год в двух радиационных инцидентах на Южном Ура-

ле, для анализа были использованы дозы, рассчитанные по новой дозиметрической системе 2016, накопленные в мышечной ткани за весь период наблюдения (с 1950 по 2015 год). По данным приведенных расчетов, максимальная доза на мышечную ткань увеличилась с 510 мГр в КРТ (по TRDS-2009) до 995 мГр (TRDS-2016), при этом средняя доза не изменилась [12, 33]. Численность объединенной когорты увеличилась по сравнению с КРТ в два раза и составила 60 205 человек, соответственно, в 2 раза увеличилось число смертей от всех БСК и составило 14 830, из них от ИБС – 6163, от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) – 4388. При анализе выявлено линейное увеличение риска смерти облученных лиц от всех БСК и ИБС на единицу дозы при 15-летнем латентном периоде. Избыточный относительный риск (ИОР) на 100 мГр для всех БСК составил 3%, для ИБС ИОР на 100 мГр – 9,2%. Не получено доказательств статистически достоверного увеличения смертности от ЦВЗ за 65-летний период. Наблюдается также тенденция к уменьшению риска смерти от ИБС при увеличении возраста начала облучения и достигнутого возраста, тогда как для всех БСК такая тенденция наблюдается только для возраста начала облучения [24].

Согласно данным Научного комитета ООН по действию атомной радиации (НКДАР ООН, UNSCEAR) и Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ, ICRP), действие радиации на систему кровообращения рассматривается как тканевые реакции, характеризующиеся порогом в 0,5 Гр и на основе исследований японской когорты LSS это положение остается неизменным, по крайней мере, последние 16 лет [31, 38, 49, 50]. Остается открытым вопрос о воздействии доз ниже этого уровня на развитие БСК. Согласно соответствующей шкале, диапазон очень малых доз составляет 0–0,01 Гр, малых доз – > 0,01–0,1 Гр, средних доз – > 0,1–1,0 Гр и больших доз – >1 Гр [9, 10]. За последние 18 лет опубликовано множество обзоров, систематических обзоров и метаанализов по смертности от БСК после облучения малыми дозами [11]. В литературе опубликовано исследование А. Н. Котерова и соавт. (2024), посвященное изучению дозовой зависимости смертности от БСК у работников ядерной индустрии и сделан вывод об отсутствии эффекта малых доз [6].

Как следует из вышеизложенного, клинические проявления влияния ионизирующего излучения ядерных технологий (ВИИЯТ) на организм человека напрямую зависят от полученной дозы.

Подразделения особого риска

10 мая 1990 года в Ленинграде участниками I конференции ветеранов подразделений особого риска (ПОР) было принято решение о создании Комитета. С выходом Постановления Верховного Совета Российской Федерации от 27 декабря 1991 года

№ 2123-1 «О распространении действия закона РСФСР "О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС" на граждан из подразделений особого риска» Комитет приобрел статус государственно-общественной организации. Согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 11 декабря 1992 года № 958 «О мерах по обеспечению социальной защиты граждан из подразделений особого риска» (в редакции Постановлений Правительства РФ от 26 января 2007 года № 46, от 24 декабря 2008 года № 1002), к гражданам из подразделений особого риска относятся лица из числа военнослужащих и гражданского персонала войсковых частей, военных учреждений, отдельных кораблей, самолетов и вертолетов, оптовых судов Вооруженных Сил Российской Федерации, войск и органов Министерства безопасности Российской Федерации, внутренних войск, Службы внешней разведки Российской Федерации, Федерального агентства правительственной связи и информации при Президенте Российской Федерации, Главного управления охраны Российской Федерации, Федерального управления железнодорожных войск при Министерстве путей сообщения Российской Федерации, других воинских формирований, начальствующий и рядовой состав органов внутренних дел, принимавшие непосредственное участие в испытаниях ядерного оружия в атмосфере, под землей (в том числе в условиях нештатных ситуаций и действия других поражающих факторов ядерного оружия), боевых радиоактивных веществ и учениях с применением такого оружия, в ликвидации радиационных аварий на ядерных установках надводных и подводных кораблей и других военных объектах, а также личный состав отдельных подразделений по сборке ядерных зарядов из числа военнослужащих, проведении и обеспечении работ по сбору и захоронению радиоактивных веществ.

Оказание медицинской помощи ветеранам ПОР является на настоящий момент актуальной задачей, в том числе составление прогнозов индивидуальных рисков развития заболеваний, связанных с радиационным воздействием, а для этого необходима информация о дозах ионизирующего воздействия, полученных ветеранами в период их службы.

Ретроспективная оценка доз ионизирующего излучения

Известно, что в прошлом при возникновении ситуации, когда работники сферы ядерных технологий могли быть подвержены воздействию ионизирующего излучения, не всегда имелись требуемые измерительные приборы, и доза излучения остается неизвестной. Основные сведения о полученных дозах внешнего облучения у ЛПА на ЧАЭС имеются в базе Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР), который был создан

для наблюдения за состоянием здоровья, оказания адресной медицинской помощи и прогнозирования медицинских радиологических последствий у граждан, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения [13]. Однако в ряде случаев информация о дозе внешнего облучения у ЛПА на ЧАЭС отсутствует. Так, по данным Северо-Западного регионального центра НРЭР, не имеется сведений о лучевой нагрузке у 32,8% зарегистрированных в базе ЛПА на ЧАЭС; по данным Всеармейского регистра, сформированного в 1986 году, нет официально зарегистрированной дозы у 11,1% ЛПА на ЧАЭС [23]. Отсутствие в официальных источниках сведений о лучевой нагрузке у большой группы ЛПА на ЧАЭС свидетельствует о необходимости восстановления информации о полученных дозах облучения для этой категории граждан. Восстановление информации о дозах, полученной в прошлом облучении необходима всем ветеранам подразделений особого риска для установления причинно-следственной связи ущерба здоровью у данной категории лиц и ВИИЯТ, а также прогнозирования возникновения ряда заболеваний в дальнейшем.

В опубликованных на настоящий момент исследованиях неоднократно были продемонстрированы возможности биологической цитогенетической дозиметрии, которая позволяет оценить дозу облучения не только в ближайшее время после ВИИЯТ, но и проводить оценку доз облучения ретроспективно [2, 36].

FISH-метод цитогенетической ретроспективной оценки дозы

Метод FISH основан на свойстве двух комплементарных нитей ДНК разделяться при нагревании в соответствующем буфере и соединяться снова при охлаждении раствора за счет разрушения и восстановления водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями [15]. Размеры ДНК-пробы (зондов) могут варьироваться в широких пределах: от 1000 пар нуклеотидов до миллионов пар нуклеотидов, при этом мишенью могут служить как отдельные гены, так и весь геном [14, 46]. Первой задачей при осуществлении FISH-анализа является получение самих хромосомоспецифических последовательностей ДНК. Обычно используется проточная цитофлуориметрия в комбинации с сортером, что дает возможность выделять индивидуальные хромосомы из их метафазной смеси. При работе данного комплекса приборов происходит идентификация окрашенной флуорохромами (Hoechst 33258, хромомицин А3) хромосомы по уровню ее свечения, вызванному облучением лазерами, и направлению электрически заряженной микрокапли, в которой она находится, по заданной траектории в соответствующий приемник. Для перевода выделенной ДНК отдельных хромосом во фрагменты длиной от 200 до нескольких тысяч пар оснований использу-

ются определенные рестриктазы. К полученным фрагментам ДНК присоединяют универсальный праймер – синтетические олигонуклеотиды, комплементарные определенным консервативным последовательностям ДНК, с последующей амплификацией полученного материала в стандартной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Такой метод дает возможность полногеномной амплификации ДНК даже при использовании одной клетки [15]. Для выявления фрагментов ДНК под флуоресцентным микроскопом необходимо присоединение к ним флуоресцирующих молекул – флуорохромов (флуоресцеинизотиоционата (FITC), родамина, аминотетилкумарина (AMCA), цианиновых красителей и т. д.) [25]. На настоящий момент имеются две основные технологии: не прямое и прямое мечение. При не прямом мечении пробы ДНК соединяются с репортерными молекулами, что достигается синтезом комплементарных участков нити ДНК в присутствии нуклеотидов, связанных с этими химическими структурами. Далее, осуществляется связывание пробы со специфическими антителами, несущими молекулы флуоресцентной краски [34]. Основным преимуществом этой методики является усиление сигнала, обусловленное наличием нескольких флуорохромов на репортерной молекуле, что особенно важно для небольших проб (несколько тысяч пар нуклеотидов). Недостатком не прямого мечения является большая трудоемкость после гибридизации. К более простой и удобной процедуре относится метод прямого мечения, при котором флуоресцентные молекулы прямо ковалентно связываются с нуклеотидами ДНК.

Для описания FISH-регистрируемых хромосомных aberrаций независимо друг от друга разработаны две номенклатурные системы. Одна из них (PAINT – Protocol for Aberration Identification and Nomenclature Terminology) включает только описательное представление каждого аномального FISH-окрашенного объекта в метафазе индивидуально, без какой-либо связи с другими aberrантными структурами в клетке [30]. Каждый цвет обозначается буквой (в алфавитном порядке) с контрастирующей окраской. Заглавная буква обозначает компонент, который несет центромеру. Таким образом, при одноцветном окрашивании t (Ab) представляет собой двухцветный объект, состоящий из центромерного куска контрокрашенной хромосомы и бесцентромерного куска FISH-окрашенной хромосомы, а t (Ba) является объектом, где центромера находится на FISH-окрашенном компоненте. J. R. Savage и P. Simpson (1994) предложили другую номенклатуру (S&S) с уникальными буквенно-цифровыми кодами для каждого обмена. Цифры относятся к числу объектов, содержащих окрашенный материал, а алфавитный порядок букв отражает предполагаемую перестройку как целое. Эта система наиболее применима в исследованиях механизмов

образования аберраций и в понимании возникновения сложных перестроек [44].

Может применяться и более традиционная терминология с обозначением транслокаций как реципрокных (полных, двухсторонних), терминальных (нереципрокных, неполных или односторонних) или интерстициальных (инверсий и вставок) [36]. Противоположные понятия – «полная – неполная» или «реципрокная – терминальная» – связаны с концепциями механизмов образования транслокаций. Аберрации считаются завершенными (полными), когда все отломанные куски воссоединились (хотя бы и неправильно), и неполными, когда один или несколько участков остаются невоссоединенными. Долгое время хромосомные обмены, включая транслокации, рассматривались как результат взаимодействия только двух хромосом. Однако на настоящий момент известно, что сложные аберрации, при образовании которых происходят три или более разрывов в двух или более хромосомах, являются достаточно распространенными [47, 48]. Частота их появления и сложность увеличиваются с дозой, особенно при ее уровнях больше 2 Гр, но и при дозах меньше 1 Гр и даже в необлученных контролях они могут встречаться [29]. Однако при низких дозах доля всех сложных обменов сравнительно невелика.

Исходным принципом получения кривых «доза – эффект» для радиационно-индуцированных частот транслокаций, регистрируемых FISH-методом, является ее построение с помощью регрессионных методов по результатам облучения полученной путем венопункции крови здоровых доноров. В основе такого подхода – давно установленная одинаковая радиочувствительность хромосом лимфоцитов после воздействия на них ионизирующих излучений *in vivo* и *in vitro*. На сегодняшний день для ретроспективной оценки дозы с помощью одноцветного FISH-метода обычно используют три пары больших хромосом (от 1 до 12), которые в целом представляют примерно 20% ДНК всего генома. Накопленный на текущий момент опыт показывает, что для надежной оценки дозы в отдаленные сроки после облучения требуется 300–1000 полногеномных клеток, то есть необходимо проанализировать примерно 1000–3000 метафаз с FISH-окрашенными тремя парами крупных хромосом [15].

При анализе данных многие исследователи указывают на отсутствие значимых отличий транслокаций у лиц, подвергнутых радиационному воздействию, в отличие от контрольных показателей. Так в работе В. Ю. Нугиса и соавт. частота FISH-регистрируемых транслокаций в исследуемых группах превышала фоновые уровни у 15 из 58 человек, из них у 12 из 41 ликвидаторов и у 3 из 17 жителей загрязненных территорий, что составило 25,8%, 29,3% и 17,6% соответственно. Дозы у ликвидаторов и жителей варьировали

от 180 до 480 и от 200 до 240 мЗв соответственно. При этом доля выявленных значимых транслокаций была выше в группе ликвидаторов. Однако достоверного различия между обеими группами по числу лиц с цитогенетически оцененной дозой ($p = 0,178$, точный критерий Фишера) выявлено не было. Авторы отметили, что при физических оценках доз в диапазоне 12–186 мЗв (6 человек) частоты FISH-транслокаций не отличались от возрастного контроля. Только в диапазоне 220–310 мЗв у 3 из 8 индивидуумов цитогенетическая оценка дозы оказалась значимой (от 210 до 340 мЗв) и близкой к физической оценке. Одним из выводов приведенного исследования явилось заключение о том, что для ЛПА на ЧАЭС и жителей загрязненных территорий характерно обнаружение в культурах лимфоцитов периферической крови единичных сильноаберрантных клеток, по-видимому, связанных с действием α -излучающих радионуклидов, дозиметрическая трактовка которых остается неясной [28]. В последующей работе у 17 из 56 (30,4%) обследованных ЛПА на ЧАЭС частоты FISH-регистрируемых транслокаций были существенно выше фоновых уровней и варьировали в дозе от 172 до 624 мЗв. При объединении данных двух исследований авторами указано, что оцененные дозы у ликвидаторов и жителей колебались от 172 до 624 и от 200 до 240 мЗв соответственно. Также было отмечено, что у 47 человек были получены дозовые оценки, выполненные расчетным методом или определенные по показаниям дозиметров. При этом у 31 человека с физическими оценками доз в диапазоне 0,4–320,0 мЗв частоты FISH-транслокаций значимо не отличались от возрастного контроля. Цитогенетическая оценка дозы оказалась существенной (от 172 до 556 мЗв) у 16 человек, для которых физическая оценка колебалась от 11 до 400 мЗв. Проверка по критерию Колмогорова – Смирнова показала, что в группе с рассчитанной цитогенетической оценкой физические показатели ($216,8 \pm 4,8$ мЗв) были выше на грани значимости ($p = 0,04999$), чем в группе с нулевой цитогенетической оценкой ($152,8 \pm 89,2$ мЗв). В статье сделан вывод о том, что точность черномыльских документально зарегистрированных физических доз сомнительна [27]. Это, в свою очередь, лишь подчеркивает необходимость дальнейших исследований и целесообразность использования метода цитогенетического анализа для ретроспективной оценки доз у ветеранов ПОР.

Выводы

Анализ данных литературы показал, что клинические проявления воздействия ионизирующего излучения ядерных технологий на организм человека напрямую зависят от полученной дозы. Однако сведения о полученных дозах радиаци-

онного воздействия в прошлом в ряде случаев отсутствуют. Недостающие данные могут быть восполнены путем проведения цитогенетического исследования.

Работа выполнена в рамках Государственного задания на проведение прикладной научно-исследовательской работы по теме: «Оценка результатов радиационного воздействия на состояние здоровья ветеранов подразделений особого риска с использованием методов цитогенетического исследования».

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова О. В., Королева Т. М., Шубик В. М. Некоторые показатели здоровья ликвидаторов Чернобыльской аварии (отдаленные последствия) // Радиационная гигиена. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 20–25. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_18765307_12380959.pdf
2. Биологическая индикация радиационного воздействия на организм человека с использованием цитогенетических методов: мед. технология № ФС-2007/015-У / Г. П. Снигирева, А. Н. Богомазова, Н. Н. Новицкая [и др.]. – Москва, 2007. – 29 с. – URL: <http://www.rncrr.ru/diagnostika/laboratornye-issledovaniya/laboratoriya-molekulyarnoy-biologii-i-tsitogenetiki/>
3. Возможные критерии установления диагноза профессионального рака легкого у работников урановых шахт / И. А. Галстян, А. С. Кретов, Л. А. Мерзликин [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 26–30. – DOI: https://doi.org/10.12737/article_5c55fb303a76b7.90880128
4. Гуськова А. К., Байсоголов Г. Д. Лучевая болезнь человека. – Москва: Медицина, 1971. – 391 с.
5. Динамика показателей периферической крови в различные периоды течения хронической лучевой болезни, вызванной радиационным воздействием с различной мощностью дозы / И. А. Галстян, А. Ю. Бушманов, Н. А. Метляева [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2023. – Т. 68, № 4. – С. 35–42. – DOI: <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-4-35-42>
6. Дозовая зависимость смертности от болезней системы кровообращения у работников ядерной индустрии (систематический обзор и pooled-анализ): отсутствие эффекта малых доз и подтверждение порога, установленного НКДАР и МКРЗ при 0,5 Гр / А. Н. Котеров, Л. Н. Ушенкова, А. А. Вайнсон [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2024. – Т. 69, № 2. – С. 38–48. – DOI: <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2024-69-2-38-48>
7. Духовная Н. И. Влияние средних и малых доз ионизирующего излучения на высшую нервную деятельность человека и животных // Медицина экстремальных ситуаций. – 2023. – Т. 25, № 3. – С. 5–11. – DOI: <https://doi.org/10.47183/mes.2023.029>
8. Здоровье населения, проживающего на радиоактивных территориях Уральского региона / А. В. Аклеев, М. М. Косенко, Л. Ю. Крестинина [и др.]; под ред. проф. А. В. Аклеева. – Москва: РАДЭКОН, 2001. – 194 с.
9. Котеров А. Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2013. – Т. 58, № 2. – С. 5–21. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21357349_25174538.pdf
10. Котеров А. Н., Вайнсон А. А. Конъюнктурный подход к понятию о диапазоне малых доз радиации с низкой ЛПЭ в зарубежных обзорных источниках: нет изменений за 18 лет // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 33–40. – DOI: <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2022-67-5-33-40>
11. Котеров А. Н., Ушенкова Л. Н., Вайнсон А. А. Избыточный относительный риск смертности от болезней системы кровообращения после облучения. Сообщение 1. Обзор обзоров и метаанализов, декларирующих эффекты малых доз // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2023. – Т. 63, № 1. – С. 3–33. – DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869803123010095>
12. Крестинина Л. Ю., Аклеев А. В. Отдаленные соматико-стохастические эффекты // Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / под ред. Аклеева А. В. – Челябинск, 2016.
13. Неронова Е. Г., Саблина А. О., Алексанин С. С. Возможности реконструкции доз внешнего облучения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции цитогенетическими методами // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2019. – № 4. – С. 70–78. – DOI: <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2019-0-4-70-78>
14. Никоненко Т. А. Методы молекулярно-генетической диагностики сегодня // Лабораторная медицина. – 2008. – № 9. – С. 27–30. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_53974523_21551797.pdf
15. Нугис В. Ю. FISH-метод: способ цитогенетической ретроспективной оценки дозы // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 671–678. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29243315_20075509.pdf
16. Окладникова Н. Д. Хроническая лучевая болезнь человека, вызванная внешним, или преимущественно внешним, гамма-облучением // Радиационная медицина. – Москва: ИздАТ, 2001. – Т. 2. – С. 253–274.

17. Опыт наблюдения за состоянием здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / В. С. Богова, М. Н. Маханько, Т. В. Шелехова [и др.] // *Bulletin of Medical Internet Conferences*. – 2012. – Т. 2 (11). – С. 956. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_18314733_30614144.pdf
18. Оценка вклада облучения в развитие множественных онкологических заболеваний в отдаленном периоде острой лучевой болезни / И. А. Галстян, М. В. Кончаловский, М. Г. Козлова [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2021. – Т. 66, № 1. – С. 44–48. – DOI: <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2021-66-1-44-48>
19. Оценка здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС – работников атомной промышленности России и жителей Московской области / А. Р. Туков, О. Н. Прохорова, Ю. В. Орлов [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 17–21.
20. Публикация 103 МКРЗ. Рекомендации 2007 года Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ): пер. с англ. / под общей ред. М. Ф. Киселева, Н. К. Шандалы. – Москва: Изд-во «ООО ПКФ «Алана», 2009. – 343 с.
21. Радиационная медицина: учеб. пособие / А. Н. Гребенюк, В. И. Легеза, В. И. Евдокимов [и др.]; под ред. А. Н. Гребенюка; Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины имени А. М. Никифорова МЧС России. – Санкт-Петербург: Политехника-сервис, 2013. – Ч. 2: Клиника, профилактика и лечение радиационных поражений. – 156 с.
22. Радиационные поражения человека / А. В. Барабанова, А. Е. Баранов, А. Ю. Бушманов [и др.]. – Москва: Слово, 2007. – 171 с.
23. Реконструкция доз облучения участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с оценкой дозозависимых эффектов (по материалам ведомственного и национального регистра): монография / С. С. Алексанин, И. И. Шантырь, О. М. Астафьев [и др.]. – Санкт-Петербург, 2017. – 208 с.
24. Риск смерти от болезней системы кровообращения в Уральской когорте аварийно-облученного населения за 1950–2015 годы / Л. Ю. Крестинина, С. С. Силкин, М. О. Дегтева [и др.] // *Радиационная гигиена*. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 53–61. – DOI: <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2019-12-1-52-61>
25. Рубцов Н. Б. Гибридизация нуклеиновых кислот in situ в анализе хромосомных аномалий // Введение в молекулярную диагностику. Молекулярно-генетические методы в диагностике наследственных и онкологических заболеваний / под ред. М. А. Пальцева. – Москва: Медицина, 2011. – Т. 2. – С. 100–136.
26. Румянцева А. В., Азизова Т. В., Банникова М. В. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов в когорте женщин, подвергшихся профессиональному облучению // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2023. – Т. 68, № 3. – С. 33–38. – DOI: <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-3-33-38>
27. Цитогенетическая индексация дозы облучения примерно через 30 лет после аварии на Чернобыльской АЭС / В. Ю. Нугис, А. Ю. Бушманова, М. Г. Козлова [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 26–32. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29430454_37866494.pdf
28. Цитогенетические исследования через 28–29 лет после аварии на Чернобыльской АЭС / В. Ю. Нугис, А. Ю. Бушманов, Е. Э. Западская [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 35–42. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_26460427_53968331.pdf
29. Цитогенетический анализ культур лимфоцитов периферической крови пациента в отдаленные сроки после аварийного облучения с помощью трехцветного fish-метода / Е. Е. Ломоносова, В. Ю. Нугис, Г. П. Снигирева [и др.] // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 2022. – Т. 62, №1. – С. 5–17. – DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869803122010064>
30. A proposed system for scoring structural aberrations detected by chromosome painting. *Cytogenet* / J. D. Tucker, W. F. Morgan, A. A. Awa [et al.] // *Cell. Genet.* – 1995. – Vol. 68 (3–4). – P. 211–221. – DOI: <https://doi.org/10.1159/000133916>
31. Annex B. Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure // *UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes*. – New York: United Nations, 2008. – Vol. I. – P. 323–377. – URL: <https://www.unscear.org/unscear/uploads/documents/unscear>
32. Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958 / T. V. Azizova, C. R. Muirhead, M. B. Druzhinina [et al.] // *Radiat. Res.* – 2010. – Vol. 174 (2). – P. 155–168. – DOI: <https://doi.org/10.1667/rr1789.1>
33. Chronic low-dose exposure in the Techa River Cohort: risk of mortality from circulatory diseases / L. Y. Krestinina, S. Epifanova, S. Silkin [et al.] // *Radiat. Environ. Biophys.* – 2013. – Vol. 52 (1). – P. 47–57. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00411-012-0438-5>
34. Chudova I. Fluorescence in situ hybridization // *Chromosomal alterations: methods, results and importance in human's health*. – Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2007. – P. 285–299.
35. Cognitive effects of low dose of ionizing radiation – Lessons learned and research gaps from epidemiological and biological studies / E. Pasqual, F. Boussin, D. Bazyka [et al.] // *Environ. Int.* – 2021. – Vol. (147). – P. 106295. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106295>
36. Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies / International Atomic Energy Agency. – Vienna, 2011. – 247 p.

37. Epidemiological studies of radiation and cancer // United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 54 session. – Vienna, 2006. – Vol. 1. – P. 13–322. – URL: https://www.unscear.org/unscear/uploads/documents/unscear-reports/UNSCEAR_2006_Report_Vol.I.pdf
38. ICRP Publication 118. ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context // Ann. ICRP. – 2012. – Vol. 41 (1–2). – P. 1–322. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2012.02.001>
39. Ionizing radiation exposure during adulthood and risk of developing central nervous system tumors: systematic review and meta-analysis / J. Lopes, C. Baudin, K. Leuraud [et al.] // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12 (1). – P. 16209. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-20462-7>
40. Ivanov V. K. Late cancer and non-cancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia // Health Phys. – 2007. – Vol. 93 (5). – P. 470–479. – DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hp.0000282195.34508.b0>
41. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003 / Y. U. Shimizu, K. Kodama, N. Nishi [et al.] // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – P. 5349. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.b5349>
42. Radiation risk of ovarian cancer in atomic bomb survivors: 1958–2009 / M. Utada, A. V. Brenner, D. L. Preston [et al.] // Radiation Res. – 2020. – Vol. 195 (1). – P. 60–65. – DOI: <http://doi.org/10.1667/RADE-20-00170.1>
43. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low or moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms / M. P. Little, E. J. Tawn, I. Tzoulaki [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. – 2010. – Vol. 49 (2). – P. 139–153. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00411-009-0250-z>
44. Savage J. R., Simpson P. On the scoring of FISH-“painting” chromosome-type exchange aberrations // Mutat. Res. – 1994. – Vol. 307 (1). – P. 345–353. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(94\)90308-5](https://doi.org/10.1016/0027-5107(94)90308-5)
45. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and non-cancer disease mortality: 1950–1997 / D. L. Preston, Y. Shimizu, D. A. Pierce [et al.] // Radiat. Res. – 2003. – Vol. 160 (4). – P. 381–407. – DOI: <https://doi.org/10.1667/RR3049>
46. Trask B. J. Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting // Nat. Rev. Genet. – 2002. – Vol. 3 (10). – P. 769–778. – DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg905>
47. Tucker J. D. Low-dose ionizing radiation and chromosome translocations: A review of the major considerations for human biological dosimetry // Mutat. Res. – 2008. – Vol. 659 (3). – P. 211–220. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2008.04.001>
48. Tucker J. D., Ramsey M. J., Lee D. A. Validation of chromosome painting as a biodosimeter in human peripheral blood lymphocytes following acute exposure to ionizing radiation in vitro // Int. J. Radiat. Biol. – 1993. – Vol. 64 (1). – P. 127–137. – DOI: <https://doi.org/10.1080/09553009314551081>
49. UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation 2010. Fifty-seventh session, includes Scientific Report: summary of low-dose radiation effects on health. – New York: United Nations, 2011. – 106 p. – URL: <https://www.unscear.org/unscear/publications/2010.html>
50. UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of selected health effects and inference of risk due to radiation exposure. – New York, 2020. – 312 p. – URL: https://www.unscear.org/unscear/uploads/documents/unscear-reports/UNSCEAR_2019_Report-CORR.pdf

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОТКРЫТОГО УШИВАНИЯ МЕСТА ПУНКЦИИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

В. А. Гостимский, Ю. В. Суворова, В. М. Мельников

ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России

V. A. Gostimskii, Yu. V. Suvorova, V. M. Mel'nikov

CLINICAL CASE OF OPEN SUTURING OF THE PUNCTURE SITE AFTER TRANSCATHETER IMPLANTATION OF THE AORTIC VALVE

North-West District Scientific and Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency

РЕФЕРАТ. В настоящий момент операции транскатетерной имплантации аортального клапана все чаще применяются в клинической практике. В статье представлен клинический случай несрабатывания ушивающего устройства после транскатетерной имплантации аортального клапана.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стеноз аортального клапана, транскатетерная имплантация аортального клапана.

SUMMARY. Currently, transcatheter aortic valve implantation operations are increasingly used in clinical practice. The article presents a clinical case of failure of the suturing device after transcatheter implantation of the aortic valve.

KEYWORDS: aortic valve stenosis, transcatheter implantation of the aortic valve.

Введение

У пациентов старческого и пожилого возраста аортальный стеноз является наиболее распространенным заболеванием среди клапанных пороков [1]. После внедрения в хирургическую практику транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) в 2002 году у пациентов высокого хирургического риска появилась альтернатива открытой операции на сердце, с каждым годом количество данных операций увеличивается [5]. Для чрескожной имплантации клапана чаще всего применяют доступ через общую бедренную артерию, реже используют трансапикальный, трансаксиллярный/подключичный или прямой трансаортальный доступы [9]. С увеличением количества данных операций растет и число нежелательных явлений, связанных с ТИАК. Valve Academic Research Consortium 3 стандартизовали следующие послеоперационные осложнения. К наиболее серьезным осложнениям после ТИАК относят: неправильное положение и миграция протеза, инсульт, инфаркт миокарда, перекрытие устьем коронарных артерий, необходимость имплантации постоянного кардиостимулятора из-за нарушений атриовентрикулярной системы, кровотечение из места доступа [6, 8].

Мы представляем клинический случай, при котором имело место осложнение, связанное с артерией доступа.

Клинический случай

Пациентка, 80 лет, поступила в ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр

имени Л. Г. Соколова» ФМБА России с диагнозом «комбинированный порок сердца: аортальный стеноз III степени, аортальная недостаточность II степени» для оперативного лечения. На момент госпитализации о пороке аортального клапана было известно около 20 лет. Ранее пациентке была выполнена реваскуляризация миокарда (стентирование передней межжелудочковой артерии). Из сопутствующей патологии обращало на себя внимание ожирение III степени (рост 147 см, вес 83 кг, ИМТ 38,41). По данным предоперационной ЭхоКГ, максимальный градиент на аортальном клапане – 68 мм рт. ст., средний – 44 мм рт. ст. Площадь аортального отверстия (АО) – 0,6 см × 2. Выводной тракт левого желудочка (ЛЖ) – 16 мм. Фракция выброса (ФВ) – 65%.

Пациентка была проконсультирована кардиологом и кардиохирургом, рекомендовано транскатетерное протезирование аортального клапана (STS-PROM – 9,99%, Euroscore II – 2,36%).

Под эндотрахеальным наркозом пунктирована правая общая бедренная артерия (ОБА), выполнено ее предушивание двумя ушивающими устройствами. Имплантирован протез аортального клапана. При контрольном интраоперационном чреспищеводном ЭхоКГ отмечены: максимальный градиент давления – 10 мм рт. ст., средний – 5 мм рт. ст., обструкции выводящего тракта ЛЖ не выявлено. После затягивания швов в правой общей бедренной артерии обратило на себя внимание выраженное поступление крови из пункционного отверстия. Выполнен внутрисосудистый гемостаз баллоном 8 × 60 мм. В операционную

вызван сосудистый хирург. Доступом в верхней трети правого бедра выделена правая ОБА в области пункционного отверстия. Место пункции ушито, пульсация на артерии не определяется. При контрольной ангиографии визуализирована кровоток-лимитирующая диссекция правой наружной подвздошной артерии (НПА), в зону диссекции имплантирован периферический стент 7×80 мм, однако кровоток по правой ОБА не восстановился. В связи с этим выполнена продольная артериотомия, визуализированы нитки от ушивающего устройства, перфорирующие заднюю стенку и перекрывающие просвет артерии. Нитки иссечены, выявлена диссекция правой ОБА, интима подшита. При контрольной ангиографии – кровоток по артериям правой нижней конечности до стопы. Пациентка переведена в отделение реанимации. Кровопотеря составила около 2 литров.

ЭхоКГ через 2 часа после операции показала уменьшение объемов полостей, обструкцию выводящего тракта ЛЖ и внутрижелудочковую обструкцию на всем протяжении, градиент давления в области верхушки ЛЖ – 50–60 мм рт. ст., в выводном тракте ЛЖ – 47 мм рт. ст.

Отмечалось снижение уровня гемоглобина со 130 г/л до 55 г/л. В условиях операционной и реанимации выполнена трансфузия 4 доз эритроцитарной взвеси и 4 доз свежезамороженной плазмы (гемоглобин – 106 г/л, тромбоциты – 88×10^9 /л). В течение первых суток после операции гемодинамика поддерживалась инфузией норадреналина в максимальной дозировке 0,44 мкг/кг/мин. Пациентка экстубирована через 16 часов после операции.

ЭхоКГ-контроль (через 24 часа после операции) – увеличение объемов полостей, обструкция выводящего тракта ЛЖ и внутрижелудочковая обструкция менее выражены, градиент давления в области верхушки ЛЖ – до 35 мм рт. ст., в выводном тракте ЛЖ – 28 мм рт. ст., максимальный на протезе – 17 мм рт. ст., средний на протезе – 7 мм рт. ст.

УЗДГ артерий правой нижней конечности (через 24 часа после операции) – кровоток в НПА, ОБА магистрального типа.

На 2-е сутки после операции переведена в отделение кардиологии. Выписана на 13-е сутки после операции. При выписке: гемоглобин – 94 г/л, тромбоциты – 143×10^9 /л, ЭхоКГ – внутрижелудочковая обструкция отсутствует, градиент давления в выводящем тракте ЛЖ – 23 мм рт. ст., максимальный на протезе – 12 мм рт. ст., средний на протезе – 6 мм рт. ст.

Обсуждение

В исследовании 2011 года среди осложнений после ТАИК наиболее часто встречаются сосудистые осложнения, кровотечения, нарушения ритма сердца и острые нарушения мозгового кровообращения [7]. По различным данным, кровотечение из места доступа наблюдается в 12,0–16,5% от всех случаев [2–4].

В нашем случае предиктором послужило несколько моментов:

- 1) несработавшее ушивающее устройство;
- 2) высокий индекс массы тела, что не позволило сразу оценить развившееся кровотечение.

По нашему мнению, планирование хирургического доступа должно осуществляться с участием сердечно-сосудистых хирургов и в случае выявления предикторов осложнений, связанных с наличием атеросклеротических изменений в стенке артерии доступа, ожирения высокой степени, для осуществления операции можно рассмотреть не пункционный доступ, а артериотомию.

Выводы:

1. У пациентов с высоким индексом массы тела целесообразно рассматривать открытый доступ к общей бедренной артерии, а не пункционный.
2. Успешность операций по транскатетерной имплантации аортального клапана заключается в тесной работе между всеми смежными специалистами, к которым, помимо кардиологов, кардиохирургов и рентгенэндоваскулярных хирургов, должны относиться и сосудистые хирурги.

ЛИТЕРАТУРА

1. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of patients with valvular heart disease: executive summary: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R. A. Nishimura, C. M. Otto, R. O. Bonow [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129 (23). – P. 2440–2492. – DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000029>
2. Leon M. B. Transcatheter aortic valve replacement compared with surgery in intermediate-risk patients with aortic stenosis: final results from the Randomized Placement of Aortic Transcatheter Valves 2 Study // *American College of Cardiology (ACC) Scientific Sessions*, IL, USA. April 2–4.
3. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis / G. C. Siontis, P. Jüni, T. Pilgrim [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64 (2). – P. 129–140. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.033>

4. Safety of transcatheter aortic valve implantation in a hospital with visiting onsite cardiac surgery / S. Gafoor, M. Sirotina, M. Doss [et al.] // J. Interv. Cardiol. – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 76–81. – DOI: <https://doi.org/10.1111/joic.12176>
5. Temporal trends in adoption and outcomes of transcatheter aortic valve implantation: a SwissTAVI Registry analysis / S. Stortecky, A. Franzone, D. Heg [et al.] // Eur. Heart J. Qual Care Clin. Outcomes. – 2019. – Vol. 5 (3). – P. 242–251. – DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcy048>
6. Transapical versus transfemoral aortic valve implantation: A comparison of survival and safety / M. Johansson, S. Nozohoor, P. O. Kimblad [et al.] // Annals of Thoracic Surgery. – 2011. – Vol. 91 (1). – P. 57–63. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.07.072>
7. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients / C. R. Smith, M. B. Leon, M. J. Mack [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364 (23). – P. 2187–2198. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510>
8. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research / P. Génèreux, N. Piazza, M. C. Alu [et al.] // Eur. Heart J. – 2021. – Vol. 42 (19). – P. 1825–1857. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa799>
9. Vascular approaches for transcatheter aortic valve implantation / I. Pascual, A. Carro, P. Avanzas [et al.] // J. Thorac. Dis. – 2017. – Vol. 9 (Suppl. 6). – S478–S487. – DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.05.73>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

1. Бердикулова Тахмина Таштемировна, врач-терапевт, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199106, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, 21-я линия В. О., д. 8а, e-mail: berdikulovatahmina690@gmail.com
2. Гостимский Вадим Александрович, сердечно-сосудистый хирург, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4, лит. А, тел. +7 (921) 986-89-31, e-mail: gostimsky@gmail.com
3. Гуслев Александр Борисович, к. м. н., доцент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199106, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, 21-я линия В. О., д. 8а; заместитель главного врача по науке, ФГБУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук, 194017, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Тореца, д. 72, e-mail: aguslev@mail.ru
4. Данилов Марк Самуилович, к. м. н., анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4, лит. А; ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии имени В. Л. Ваневского, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, 195067, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, Пискаревский пр., д. 47
5. Козаев Андрей Викентиевич, рентгенангиохирург, заведующий отделением эндоваскулярной хирургии, ФГБУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук, 194017, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Тореца, д. 72, e-mail: andrei_kozaev@mail.ru
6. Мельников Виктор Михайлович, к. м. н., сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4, лит. А, e-mail: victorsurgdoc@gmail.com, ORCID 0000-0003-2153-7256
7. Неронова Елизавета Геннадьевна, к. б. н., заведующая научно-исследовательской лаборатории генетической диагностики и биодозиметрии, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России, 194044, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ул. Академика Лебедева, д. 4/2, лит. А, e-mail: neliner@yandex.ru
8. Першина Елена Игоревна, к. м. н., главный врач Центра промышленной и морской медицины, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4, лит. А, e-mail: pershina.ei@inbox.ru
9. Резничек Дарья Евгеньевна, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4, лит. А
10. Салыгина Дарья Сергеевна, старший ординатор отделения реанимации, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4, лит. А
11. Светликов Алексей Владимирович, д. м. н., заведующий отделением сосудистой и эндоваскулярной хирургии, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4, лит. А; профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, Университетская наб., д. 7–9, e-mail: asvetlikov@mail.ru, ORCID 0000-0001-8652-8778
12. Семенова Ирина Германовна, к. м. н., заведующая кардиологическим отделением, ФГБУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук, 194017, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Тореца, д. 72, e-mail: ira2@list.ru
13. Семиголовский Никита Юрьевич, д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, Университетская наб., д. 7–9; врач отделения реанимации, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4, лит. А, тел. +7 (921) 931-79-62, e-mail: semigolovski@yandex.ru, ORCID 0000-0003-4168-1853, AuthorID 432950, SPIN-код 7086-7666
14. Симутис Ионас Стасио, д. м. н., заведующий отделением реанимации, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4, лит. А; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии имени В. Л. Ваневского, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, 195067, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, Пискаревский пр., д. 47, e-mail: simutis@mail.ru, ORCID 0000-0002-2537-0142

15. Суворова Юлия Владимировна, д. м. н., начальник научно-образовательного управления, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4, лит. А, e-mail: juliavsuvorova@mail.ru
16. Сыроватский Алексей Андреевич, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4, лит. А, ORCID 0000-0002-4768-8856, SPIN-код 9144-7847

DATA ON AUTHORS

1. Berdikulova T. T., therapist, postgraduate student of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Saint Petersburg State University, dom 8a, 21-ya liniya V. O., SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 199106, e-mail: berdikulovatahmina690@gmail.com
2. Danilov M. S., PhD, anesthesiologist-resuscitator of the Intensive Care Unit, North-West Regional Scientific and Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency, liter A, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291; assistant of the Department of Anesthesiology and Resuscitation named after V. L. Vanevskii, North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia, dom 47, Piskarevskii pr., SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 195067
3. Gostimskii V. A., cardiovascular surgeon, doctor for X-ray endovascular diagnostics and treatment of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment, North-West District Research Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency, liter A, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, +7 (921) 986-89-31, e-mail: gostimsky@gmail.com
4. Guslev A. B., PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, Saint Petersburg State University, dom 8a, 21-ya liniya V. O., SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 199106; deputy chief physician for science, Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, dom 72, pr. Toreza, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194017, e-mail: aguslev@mail.ru
5. Kozaev A. V., X-ray angiosurgeon, Head of the Department of Endovascular Surgery, Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, dom 72, pr. Toreza, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194017, e-mail: andrei_kozaev@mail.ru
6. Mel'nikov V. M., PhD, cardiovascular surgeon, North-West District Research Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency, liter A, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, e-mail: victorsurgdoc@gmail.com, ORCID 0000-0003-2153-7256
7. Neronova E. G., Cand. of Biol. Sci., Head of the Research Laboratory of Genetic Diagnostics and Biodosimetry, Russian Center of Emergency and Radiation Medicine named after A. M. Nikiforov of the Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, liter A, dom 4/2, ulitsa Akademika Lebedeva, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194044, e-mail: neliner@yandex.ru
8. Pershina E. I., PhD, chief physician of the Center for Industrial and Marine Medicine, North-West District Research Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency, liter A, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, e-mail: pershina.ei@inbox.ru
9. Reznichuk D. E., anesthesiologist-resuscitator of the Anesthesiology and Resuscitation Department, North-West District Scientific and Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, liter A, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291
10. Salygina D. S., senior resident of the Intensive Care Unit, North-West Regional Scientific and Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency, liter A, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291
11. Semenova I. G., PhD, Head of the Cardiology Department, Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, dom 72, pr. Toreza, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194017, e-mail: ira2@list.ru
12. Semigolovskii N. Yu., MD, PhD, Professor of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Saint Petersburg State University, dom 7–9, Universitetskaya naberezhnaya, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 199034; doctor of the Intensive Care Unit, North-West Regional Scientific and Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency, liter A, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, +7 (921) 931-79-62, e-mail: semigolovski@yandex.ru, ORCID 0000-0003-4168-1853, AuthorID 432950, SPIN-code 7086-7666
13. Simutis I. S., MD, PhD, Head of the Intensive Care Unit, North-West Regional Scientific and Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency, liter A, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291; Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation named after V. L. Vanevskii, North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia, dom 47, Piskarevskii pr., SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 195067, e-mail: simutis@mail.ru, ORCID 0000-0002-2537-0142
14. Suvorova Yu. V., MD, Head of the Scientific and Educational Department, North-West District Research Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency, liter A, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, e-mail: juliavsuvorova@mail.ru

15. Svetlikov A. V., MD, Head of the Department of Vascular and Endovascular Surgery, North-West District Research Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency, liter A, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291; Professor of the Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State University, dom 7–9, Universitetskaya naberezhnaya, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 199034, e-mail: asvetlikov@mail.ru, ORCID 0000-0001-8652-8778
16. Syrovatskii A. A., Head of the Anesthesiology and Resuscitation Department, North-West District Scientific and Clinical Center named after L. G. Sokolov of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, liter A, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, ORCID 0000-0002-4768-8856, SPIN-code 9144-7847

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Клиническая больница» ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России выпускается ежеквартально.

В журнал принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, лечебно-профилактической и клинической, а также учебной и учебно-методической работы.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии со следующими требованиями:

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа формата А4, с полуторным интервалом между строчками, со стандартными полями (слева – 3 см, справа – 1 см, сверху и снизу – 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Текст необходимо печатать в редакторе Word версии до 2003 включительно шрифтом Times New Roman, 14 кеглем, без переносов.

2. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц печатного текста, оригинальных исследований, исторических статей – 10 страниц, включая список литературы.

3. Присылать следует 1 распечатанный экземпляр, подписанный на титульном листе всеми авторами с указанием даты, и электронный вариант на электронном носителе. В начале первой страницы указываются инициалы и фамилии авторов, название статьи, наименование учреждения*, где выполнена работа (на русском и английском языках), краткие сведения об авторах, а также должность, телефонный номер и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией.

4. Первая страница должна содержать реферат на русском и английском языках (объемом не более 100 слов). В реферате должны быть изложены основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Реферат не должен содержать аббревиатур. Далее, должны быть приведены ключевые слова на русском и английском языках (не более 10 слов).

5. Текст статьи должен быть тщательно выверен и не должен содержать смысловых, орфографических, пунктуационных и стилистических ошибок.

6. Особенно тщательно следует описывать материалы и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму-изготовителя и страну происхождения.

7. Не допустимо использовать в статье фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

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

9. Все иллюстрации должны быть предоставлены отдельными файлами в CMYK-модели, в формате TIFF либо EPS (без использования JPG-компрессии) с разрешением не меньше 300 dpi в масштабе 1:1. Название приложенного файла должно соответствовать порядку нумерации рисунка в тексте. Подписи к иллюстрациям должны быть размещены в основном тексте. На каждый рисунок, диаграмму или таблицу в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть выполнены в программе Excel и приложены отдельным файлом.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках и соответствовать списку литературы в конце статьи. В начале списка в алфавитном порядке указываются отечественные авторы, затем – зарубежные, также в алфавитном порядке. Общий объем ссылок – не более 15.

11. Библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ Р 7.0-100-2018 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления», ГОСТ 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования к правилам составления».

12. Не принимаются работы, ранее опубликованные в других изданиях.

13. Редакция имеет право требовать от авторов уточнений, изменений, а также сокращения объема материала.

14. Материалы, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

15. Присланные материалы по усмотрению редколлегии направляются для рецензирования членам редакционного совета.

Примечание

* – Указывается полное название организации, учреждения, как в учредительных документах.

