

# ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: НАУКА И ПРАКТИКА

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 1  
сигнальный  
выпуск

2018



Межотраслевой  
Исследовательский  
Центр



ISBN 978-5-906731-52-4

Регистрационный номер  
01/01/2018-Р  
от 18.01.2018г.

Выходит раз в три месяца

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

#### **Заместители**

##### **главного редактора:**

д.м.н., проф. Алехнович А.В.  
д.м.н., проф. Кохан Е.П.

##### **Технический редактор:**

Савельева З.А.

e-mail: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

Отпечатано  
в ООО «Красногорская типография»  
143430, Моск. обл., г. Красногорск,  
Коммунальный кв., д.2  
Подписано в печать  
Печать с оригинала автора  
Заказ № 1183 . Тираж 900 экз.  
Формат 60x90/8  
Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>  
Объем 12 печ. л.

# ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: НАУКА И ПРАКТИКА

## HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

Выходит один раз в три месяца

Основан в 2018 г.

### Том 1 • **сигнальный** выпуск • 2018

Главный редактор д.м.н. Есипов А.В.

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

д.м.н. Алехнович А.В., д.м.н. Антонов Г.И., Апевалов С.И.,  
д.м.н. Афанасьев Б.Г., д.м.н. Бакшеев В.И., д.м.н. Белякин С.А.,  
к.м.н. Берлев О.В., д.м.н. Брескина Т.Н., д.м.н. Дмитрищенко А.А.,  
к.м.н. Долгих Р.Н., д.м.н. Есипов А.В., к.м.н. Зенин Р.В.,  
д.м.н. Зубарева И.С., д.м.н. Иванов В.А., к.м.н. Иволгин А.Ф.,  
д.м.н. Игонин В.А., д.м.н. Карандин В.И., д.м.н. Корниенко А.Н.,  
д.м.н. Кохан Е.П., д.м.н. Кочетов А.Г., д.м.н. Крашутский В.Н.,  
к.м.н. Леонов С.В., д.м.н. Лищук А.Н., к.м.н. Мурашко Д.А.,  
д.м.н. Немытин Ю.В., д.м.н. Ойноткинова О.Ш., д.м.н. Павлов А.И.,  
к.м.н. Паценко М.Б., к.м.н. Пешехонов Э.В., д.м.н. Пурескин Н.П.,  
д.м.н. Пырьев А.Н., Серебренников В.Н., к.м.н. Серик А.Н.,  
д.м.н. Ситников Н.В., д.м.н. Столярж А.Б., д.м.н. Фокин Ю.Н.,  
д.м.н. Хышов В.Б., д.м.н. Шарاپов Г.Н., к.м.н. Шкловский Б.Л.,  
д.м.н. Ямецков В.В.

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

д.м.н. Гладких В.Д., д.м.н. Гребенюк А.Н., акад. РАН Каприн А.Д.,  
д.м.н. Костин А.А., д.м.н. Турзин П.С., акад. РАН Ушаков И.Б.

---

Авторам, желающим опубликовать свои труды в данном журнале, статьи следует направлять по электронной почте на адрес: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

По вопросам размещения рекламы или рекламных статей обращаться в редакцию журнала

---



Межотраслевой  
Исследовательский  
Центр



ISBN 978-5-906731-52-4

Registration number  
01/01/2018-P  
from 18.01.2018.

Issued once every three months

Responsibility for the reliability  
of information contained in  
promotional materials is borne  
by advertisers.

**Alternates  
chief editor:**

MD, PhD, DSc, Prof. Alekhnovich A.V.  
MD, PhD, DSc, Prof. Kohan E.P.

**Technical Editor:**

Savelieva Z.A.

e-mail: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

Printed

in OOO «Krasnogorskaya printing house»  
143430, Moscow. region, the city of  
Krasnogorsk, Communal square, 2

Signed in print

Print from the original author

Order № 1183 . Edition 900 copies.

Format 60x90/8

Offset paper 80 g/m<sup>2</sup>

Volume 12 of the furnace. I.

# GOSPITALNAYA MEDICINA: NAUKA I PRACTIKA

**HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE**

Issued once every three months

Founded in 2018.

**Vol. 1 • signal  
release • 2018**

EDITOR-IN-CHIEF MD, PHD, DSC ESIPOV A.V.

**EDITORIAL BOARD:**

MD, PhD, DSc Alekhnovich A.V., MD, PhD, DSc Antonov G.I., Apevalov S.I., MD, PhD, DSc Afanasyev B.G., MD, PhD, DSc Baksheev V.I., MD, PhD, DSc Belyakin S.A., Cand.Sc. Berlev O.V., MD, PhD, DSc Breskina T.N., MD, PhD, DSc Dmitrashchenko A.A., Cand.Sc. Dolgikh R.N., MD, PhD, DSc Esipov A.V., Cand.Sc. Zenin R.V., MD, PhD, DSc Zubareva I.S., MD, PhD, DSc Ivanov V.A., Cand.Sc. Ivogin A.F., MD, PhD, DSc Igonin V.A., MD, PhD, DSc Karandin V.I., MD, PhD, DSc Kornienko A.N., MD, PhD, DSc Kohan E.P., MD, PhD, DSc Kochetov A.G., MD, PhD, DSc Krasutsky V.N., Cand.Sc. Leonov S.V., MD, PhD, DSc Lishchuk A.N., Cand.Sc. Murashko D.A., MD, PhD, DSc Nemytin Yu.V., MD, PhD, DSc Oynotkinova O.Sh., MD, PhD, DSc Pavlov A.I., Cand.Sc. Patsenko M.B., Cand.Sc. Peshekhonov E.V., MD, PhD, DSc Pureskin N.P., MD, PhD, DSc Pyroev A.N., Serebrennikov V.N., Cand.Sc. Serik A.N., MD, PhD, DSc Sitnikov N.V., MD, PhD, DSc Stolyarzh A.B., MD, PhD, DSc Fokin Yu.N., MD, PhD, DSc Khyshov V.B., MD, PhD, DSc Sharapov G.N., Cand.Sc. Shklovsky B.L., MD, PhD, DSc Yametsky V.V.

**EDITORIAL COUNCIL:**

MD, PhD, DSc Gladkikh V.D., MD, PhD, DSc Grebenyuk A.N., acad. RAS, MD, PhD, DSc Kaprin A.D., MD, PhD, DSc Kostin A.A., MD, PhD, DSc Turzin, P.S., Acad. RAS, MD, PhD, DSc Ushakov I.B.

---

Authors wishing to publish their works in this journal, articles should  
be sent by e-mail to the address: [jornal\\_hospitalmed@mail.ru](mailto:jornal_hospitalmed@mail.ru)

On the placement of advertisements or promotional articles,  
contact the editorial office of the journal

---

УДК 614.39

*Есипов А.В., Абушинов В.В.*

## ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ВНУТРЕННЕГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

*ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневецкого» Минобороны России*

**Аннотация.** В статье с позиций современных представлений о менеджменте медицинских организаций рассмотрены существующие проблемы в организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации, а также содержание перспективных документов, разработанных Росздравнадзором РФ в целях формирования единой системы его осуществления. Отмечена актуальность и целесообразность выбранного подхода к разработке указанных документов. Указаны недостатки и возможные варианты улучшения структуры системы оценки состояния менеджмента медицинской организации и внедрения предложенной управленческой технологии.

**Ключевые слова:** менеджмент медицинской организации, внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности, управленческая технология.

*Esipov A.V., Abushinov V.V.*

## PROBLEMS OF THE ORGANIZATION OF INTERNAL QUALITY CONTROL AND SAFETY OF MEDICAL ACTIVITY IN MEDICAL ORGANIZATION

*FSBI "3 Central military clinical hospital named after AA Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk*

**Abstract.** The article from the standpoint of modern ideas about the management of healthcare organizations considers the existing problems in the organization of internal control of the quality and safety of medical activities in a medical organization as well as content perspective document developed by the health Ministry of the Russian Federation in order to create a unified system for its implementation in health care organizations. Relevance and appropriateness of the approach to the development of these documents. The drawbacks and possible improvements of the structure of the system assessment of the management of medical organization and implementation of the proposed management technology.

**Keywords:** management of medical organization, internal control of the quality and safety of medical practice management technology.

Сегодня, главным требованием к системам здравоохранения стало предоставление качественной медицинской помощи, обеспечивающей безопасность пациента. Поэтому действующим законодательством [1] предусмотрено, создание системы внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в каждой медицинской организации (независимо от ее ведомственной и имущественной принадлежности). Порядок построения и функционирования этой системы определяется руководителем медицинской организации, либо региональным (ведомственным) органом управления здравоохранением.

Вопрос создания такой системы является актуальным для руководителя медицинской организации, однако содержит ряд проблем. Здесь на первый план выступает отсутствие полноценной методики ее выстраивания. Трудности заключаются в том, что, во-первых – отсутствует единое понимание предмета контроля, вызванного тем, что существующие нормативные акты не содержат однозначных определений такого понятия как «безопасность медицинской деятельности», в связи с чем затруднена полная идентификация мероприятий контроля. Во-вторых, из теории управления известно, что контроль является одной из

управленческих функций и не может существовать изолированно от остальных составляющих процесса управления, поскольку качество не возникает в процессе контроля, а планируется и создается на каждом этапе производственного цикла. Оценка качества является лишь необходимым механизмом обратной связи в системе управления, а результаты такой оценки – выходными данными для принятия управленческих решений. На современном этапе вопросы обеспечения качественной продукции рассматриваются в аспекте управления качеством, а в развитии систем управления качеством доминирующие позиции занимает система менеджмента качества (СМК).

Отсутствие адекватного нормативного и методического обеспечения затрудняет полноценную организацию внутреннего контроля и может послужить почвой для неоднозначной его оценки представителями управленческих структур различных уровней и инстанций, осуществляющих внешний контроль и надзор.

В попытке создания некоторой определенности в этом вопросе разработано значительное количество региональных нормативно-правовых актов, устанавливающих в разных терминах примерно одинаковый порядок проведения внутреннего контроля. Анализ содержания наиболее типичного образца среди упомянутых документов (отменен 21 мая 2007 года) показывает, что органами управления здравоохранения субъектов положения законодательства о внутреннем контроле воспринято и транслировано на нижестоящий уровень как простое расширение объектов контроля по сравнению с ранее существовавшим контролем качества медицинской помощи. При этом расширение количества объектов контроля осуществлено за счет таких объектов как безопасность условий труда медицинских работников, применение и эксплуатация медицинских изделий, их утилизация (уничтожение), а также соблюдение установленных для медицинских и фармацевтических работников ограничений. Что касается контроля качества медицинской деятельности, то его предлагается осуществлять путем оценки конкретных случаев оказания медицинской помощи (их совокупности). То есть по этой позиции отсутствует даже расширение объектов контроля по сравнению с ранее действовавшим ведомственным контролем качества медицинской помощи на уровне медицинского учреждения. По большому счету, в этой части рассматриваемого документа, мы имеем дело с видоизмененной версией механизма, представленного в

совместном приказе Минздрава РФ и ФФОМС от 24 октября 1996 года № 363/77 «О совершенствовании контроля качества медицинской помощи населению Российской Федерации» [2]. К сожалению, не избежали вышеуказанных недостатков и составители Методических рекомендаций по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в военно-медицинских организациях, частях и подразделениях ВС РФ [3].

Таким образом, на региональном и ведомственном уровне директивно закрепляется устаревшая управленческая модель, предлагающая вместо установленного ранее контроля одного объекта (качества медицинской помощи) перейти к контролю нескольких параметров связанных с качеством медицинской помощи и безопасностью медицинской деятельности. Такая модель, во-первых, не охватывает всех объектов качества и безопасности медицинской деятельности. Во-вторых, она не отвечает современным тенденциям в развитии управленческих систем.

Руководителем Росздравнадзора РФ М. Мурашко, высказано следующее мнение: «Однозначно, что управление качеством медицинской помощи также должно идти через внедрение СМК и отработку стандартных операционных процедур для каждого этапа ее оказания... Но тут возникает вопрос – на соответствие каким требованиям строить эту систему? Международных стандартов ИСО 9001, JCI или каких-либо еще? Пока что каждый руководитель медицинской организации решает это сам» [4].

Так какую же управленческую линию поведения должен выбрать руководитель медицинской организации, чтобы решить проблемы организации внутреннего контроля?

В 2015 году ФГБУ «ЦМИКЭЭ» Росздравнадзора разработаны «Предложения по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре)» [5] (далее «Предложения»), в которых содержатся подходы к формированию и функционированию системы внутреннего контроля в медицинских организациях. В настоящее время они реализованы в пилотные проекты по внедрению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в ряде субъектов Российской Федерации.

На основании указанных Предложений подготовлен проект проверочных чек-листов (списков контрольных вопросов), для использования Федеральной службой по надзору в сфере здравоохра-

нения и ее территориальными органами при проведении плановых проверок при осуществлении государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности» [6].

Учитывая перспективу внедрения «Предложений» в качестве обязательного документа, способного обеспечить единые требования к организации внутреннего контроля целесообразно проанализировать его содержание на соответствие современным представлениям об управлении медицинской организацией.

Как отмечают сами разработчики «Предложений», при их подготовке был проанализирован, наряду с отечественным опытом в этой области, и опыт внедрения систем контроля и управления качества и безопасности в сфере здравоохранения в других странах. Судя по содержанию направлений, выделенных в Предложениях, и особенностям использованной терминологии – здесь чувствуется влияние зарубежных и международных систем аккредитации.

Как отмечают Г.Е. Ройтберг, Д.Н. Кушкин и Н.Г. Гончарова [7] международные нормы можно разделить на три группы:

1. Организационно-медицинские (применимые к процессу организации медицинской помощи).
2. Собственно медицинские (применимые к тактике обследования и лечения).
3. Управленческие (применимые к менеджменту организации).

Упомянутые авторы, приходят к выводу, что поскольку стратегическими целями ЛПУ являются обеспечение высокого качества медицинской помощи и оптимизация стоимости лечения случая заболевания для достижения этих целей наиболее целесообразен интегрированный подход к выбору соблюдаемых ЛПУ международных требований. Это требования для всех трех групп, ориентированных на деятельность всего учреждения (JCI, ISO), лечение заболеваний (протоколов ведения больных, рекомендаций профессиональных ассоциаций) и модели менеджмента (EFQM).

Как известно из работ по теории управления, социальные системы, к которым относятся и медицинские организации содержат три управленческих уровня:

- первый уровень (стратегический): макрофункции управления – это функции исключительно высшего менеджмента, направленные на самоорганизацию, самосовершенствование системы, осознанную и последовательную ее эволюцию;

- второй уровень (тактический): реализация общих функций управления, как средство реализации задач первого уровня – это функции преимущественно среднего звена управления, они как бы отражают технологический аспект управления, последовательную взаимосвязь управленческих действий от прогнозирования и планирования до контроля, учета и анализа характеристик объекта управления;

- третий уровень (оперативный): т.е. нижний уровень управления, непосредственно взаимодействующий с исполнителями и материализующий выше очерченные функции.

Различают также генеральный (общий) менеджмент – управление медицинской организацией в целом и функциональный (специальный) менеджмент – управление ее определенными сферами: инновационной, финансовой, производственной деятельностью, т.е. конкретными областями деятельности.

На определенном этапе развития управленческой деятельности управление качеством представляло собой ярко выраженную конкретную функцию управления, наряду с управлением материально-техническим снабжением, организацией работы с кадрами и пр. – т.е. структурно, организационно, ресурсно выделенную подсистему общего менеджмента.

Вместе с тем, в последние десятилетия развитие менеджмента качества шло опережающими темпами по сравнению с развитием общего менеджмента и, постепенно расширяясь, проблема управления качеством проникла во все сферы деятельности организации.

Эта тенденция находит отражение в эволюции стандартов системы менеджмента качества. Например, радикальным отличием новой версии стандарта системы менеджмента качества ISO 9001:2015 от предыдущей (ISO 9001:2008) является качественная эволюция стандарта от свода правил для контроля несоответствующей продукции и корректирующих действий до системы менеджмента предприятия в целом. При этом вопросы определения рисков в новом стандарте предлагается использовать как основу для планирования, что отражает применение риск-ориентированного мышления для планирования и внедрения процессов СМК.

Соответственно эволюцию в отечественном здравоохранительном законодательстве от контроля качества медицинской помощи к контролю качества и безопасности медицинской деятель-

ности можно рассматривать не только как расширение сферы управления на процессы среды организации, оказывающие влияние на конечный результат, определяющий ее деятельность, но и внедрение в управленческий процесс риск-ориентированного мышления.

СМК является частью системы менеджмента организации, которая направлена на достижение результатов в соответствии с целями в области качества, для удовлетворения потребностей, ожиданий и требований заинтересованных сторон. Цели в области качества дополняют другие цели организации, связанные с развитием, финансированием, рентабельностью, охраной окружающей среды, а также условия труда и безопасности персонала.

Поэтому целесообразно рассматривать вопросы управления медицинской организацией как менеджмент качества на основе стандартов ИСО, интегрированный в общий менеджмент организации. При этом менеджмент качества рассматривается не как отдельная система, а как основа единой системы менеджмента.

Как нам представляется с перечисленных выше позиций и следует рассмотреть содержание «Предложений по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре)». Следует сразу сказать, что в целом идея создания единого отраслевого документа с целью обеспечить стандартизацию требований к организации внутреннего контроля весьма востребована и актуальна. Замысел и продемонстрированный подход к разработке, в целом, по нашему мнению, является перспективным и соответствующим современным представлениям о менеджменте медицинской организации. Однако представляется, что при внедрении такого документа в широкую практику целесообразно было учесть и замечания от будущих исполнителей этой концепции – представителей практического звена здравоохранения. Из этих соображений позволим себе изложить некоторые из замеченных нами недостатков, присутствующих документу, а также предложения по их устранению, с теоретическим обоснованием последних.

Что касается общего восприятия структуры разделов «Предложений», остается впечатление асистемности, поскольку выделение разделов не сопровождается их упорядочением в соответствии со структурой, выделяющей вопросы, отмеченные выше в источниках. Напомним, что это вопросы менеджмента организации в целом (или страте-

гический уровень управления), вопросы применимые к процессу организации медицинской помощи (или тактический уровень управления) и вопросы применимые к тактике обследования и лечения (или оперативный уровень управления).

Среди выделенных 11 направлений деятельности четыре можно отнести к вопросам управления качеством (6, 7 и 10, 11 направления), а семь остальных – к вопросам, выделенным по принципу риск-менеджмента в области безопасности медицинской деятельности (нумерация направлений приводится по тексту первоисточника). При этом все направления деятельности по управлению качеством выстроены применительно к процессу оказания медицинской помощи (его организации, а также тактике обследования и лечения). Между тем, упущены вопросы, имеющие отношение к управлению медицинской организацией на стратегическом уровне, где собственно на принципах менеджмента качества закладывается фундамент управления в отношении ее деятельности в целом. Ведь именно в этом заключается менеджмент на основе качества. Отсюда вытекает пробел в установлении целей, и задач в отношении высшего руководства медицинской организации. Система направлений деятельности предстает как бы «обезглавленной», между тем, именно с вопросов стратегического планирования начинается внедрение СМК.

Целесообразно было бы базовый перечень направлений внутреннего контроля дополнить разделом, отражающим генеральные цели и задачи медицинской организации с учетом ее ориентации на получение качественного результата деятельности. **На стратегическом уровне управления** это вопросы, касающиеся интеграции системы управления качеством в общую модель управления организацией: используемая модель управления, состав стандартов управленческого процесса (как правило, базовой СМК, и дополнительных систем, обеспечивающих управление инфраструктурой). Критерии обязательств высшего руководства медицинской организации по разработке и внедрению СМК посредством осуществления принципов «лидерства» или «роли руководства» должны быть представлены в виде:

- разработки политики в области качества, основанной на выполнении установленных требований к его обеспечению, а также с учетом требований потребителей и ожиданий заинтересованных сторон;
- разработки целей в области качества;

– положений о системе управления качеством и процесса ее внедрения;

– организации регулярного анализа результативности и эффективности СМК.

Эти критерии должны отражать наличие:

– миссии, содержащей общественное предназначение, смысл и главную содержательную цель медицинской организации, конкретные конечные цели к которым она стремиться;

– декомпозиции целей по конкретным видам деятельности организации, построение иерархии целей и «дерева целей», служащих базой для разработки стратегий направленных на реализацию миссии и целей организации.

– наличие общей стратегии организации, которая определяет траекторию движения медицинской организации и указывает, каким образом будет реализована миссия.

– наличие комплекса функциональных стратегий медицинской организации, среди которых стратегия качества является одной из важнейших функциональных стратегий и разрабатываться в виде неотъемлемой части общей стратегии организации;

Примеры разработки миссии и главных целей и построения «дерева целей» и общей стратегии медицинской организации приводилось нами в прежней работе [8].

В целом первый уровень системы управления следует рассматривать как механизм создания концептуальной модели эффективно функционирующей медицинской организации, приспособленной к экономическому и социально-культурному окружению.

Эта модель, должна представлять собой систему документов, которая описывает деятельность медицинской организации в соответствии с требованиями международных и российских стандартов серии ИСО. При создании системы документов следует ориентироваться на новый международный ISO 9001:2015 (аналог национальный стандарт ГОСТ Р ИСО 9001-2015). В ходе создания этой версии стандарта эксперты ИСО отказались от излишних директивных указаний, сосредоточившись только на необходимых требованиях, которые действительно влияют на достижение целей качества. Организациям предоставлена свобода действий в выборе способа внедрять и исполнять требования. Они сами могут определять, какие документы необходимы для стабильной и эффективной системы качества. В частности, в новом стандарте прои-

зошел переход от понятий «документ» и «записи» к понятию «документированная информация», что позволило отказаться от жестких требований по применению документированных процедур и руководства по качеству.

По мнению Н.В. Михайловой нормативная база в медицинской организации включает три уровня документов [9].

**1-й уровень.** Политика в области качества официально сформулированная руководством и руководство по качеству.

**2-й уровень.** Методологические инструкции и другие документы по обеспечению качества, регламентирующие функциональную деятельность подразделений. Этот вид документации содержит алгоритмы работ с необходимой степенью детализации, которые расшифровывают последовательность действий с отражением ответственностей и всех требований (в виде ссылок на документы и/или конкретных указаний) для выполнения требуемых действий.

**3-й уровень.** Алгоритмы конкретных процедур и медицинских услуг (простых, сложных и комплексных). Предусмотрены несколько видов алгоритмов в зависимости от специфики процедур и медицинских услуг. Алгоритм расшифровывает технологический процесс процедуры и/или услуги, строго соблюдая последовательность действий, указывает ответственность и условия, необходимые для выполнения всех предусмотренных действий.

По нашему мнению, при создании системы документов качества необходимо, учитывая тенденцию на слияние общего менеджмента с менеджментом качества и соответствующую эволюцию стандартов СМК серии ИСО, основываться на документах, уже ранее разработанных в рамках общего управления медицинской организации. Вместе с тем, они должны пройти глубокую переработку с целью интеграции принципов СМК в общую модель управления. Кроме того, перечень (реестр) документов должен быть дополнен с учетом специфики управления качеством.

Задачей разработки вышеуказанных документов является регламентация системы управления и процессов медицинской организации. Наличие системы нормативных и методических документов, глубина и степень их проработанности отражают степень регламентированности процессов деятельности организации и отражают стадию ее развития.

Таким образом, отсутствие в рассматриваемых нами «Предложениях» раздела стандартизирую-



щего и оценивающего уровень деятельности высшего руководства, необходимо компенсировать, дополнив направлением «управление медицинской организацией», отражающего вопросы качества менеджмента организации.

**На втором (тактическом) уровне** управления осуществляется ее технологический аспект по отношению к реально поставленным целям, определяется последовательная взаимосвязь управленческих действий от прогнозирования и планирования до контроля, учета и анализа характеристик объекта управления. Здесь особенно важен процессный подход, используемый СМК, основанный на систематическом определении и менеджменте процессов, их взаимодействии чтобы достигать намеченных результатов в соответствии с политикой в области качества и стратегическими целями организации.

Учитывая, что медицинскую организацию можно рассматривать как производственную систему, технологический аспект управления наиболее актуален на этом направлении деятельности. Основным производственным процессом в медицинской организации определяющим результаты ее деятельности является процесс производства медицинских услуг, который в свою очередь состоит из двух процессов: лечебно-диагностического и экспертного.

В рассматриваемых нами «Предложениях» управление основным производственным процессом только частично касается вопросов управления лечебно-диагностическим процессом. Затрагиваются только вопросы преемственности медицинской помощи, организации экстренной и неотложной помощи, работы приемного отделения. То есть в вопросе управления лечебно-диагностическим процессом наблюдается фрагментарный подход.

По нашему мнению, необходимо, чтобы вопросы стандартизации охватывали весь процесс целиком. Лечебно-диагностический процесс является сложным многоэтапным и многокомпонентным процессом. Его многоэтапность заключается в том, что он содержит цепочку подпроцессов, включающих в свою очередь процедуры и операции, составляющие технологически связанный процесс. Владелец процесса является заместителем руководителя медицинской организации по медицинской части (лечебной работе), поэтому необходимо в первую очередь стандартизировать его управленческие действия по осуществлению планирования конкретных параметров производственной системы. Им проводится конкретизация задач структурных подразделений, определение средств их достиже-

ния последовательности и сроков их реализации.

С этой целью проводится документирование процессов, от тщательности проведения которого зависит внедрение и функционирование СМК. Основным документом является приказ об организации лечебно-диагностического процесса, устанавливающий общий алгоритм регламентированного функционирования и взаимодействия персонала всех подразделений, осуществляемого на уровне его квалификации и ресурсов организации в целях эффективной и качественной реализации технологий производства перечня медицинских услуг и работ, соответствующих потребностям входящего потока пациентов. В этом документе определяется:

- перечень видов и объемы производства медицинской помощи или отдельных услуг для каждого подразделения с учетом параметров госзадания и иных договорных обязательств медицинской организации;
- режим функционирования подразделений, в т.ч. обеспечивается непрерывность посменного производства услуг персоналом, потребность в оказании которых существует круглосуточно и возможность привлечения для этих целей (при необходимости) дополнительных сил в нерабочее время;
- порядок приема, сортировки и маршрутизации пациентов из входящего потока;
- очередность, объем и последовательность проведения им диагностических и лечебных услуг, консультативных и реабилитационных мероприятий;
- порядок передачи клинической ответственности за пациента, внутригоспитальных переводов и трансферов пациентов в другие медицинские организации, их выписки из стационара;
- порядок учета и отчетности о проведенных услугах и работах.

С позиций СМК регламентирование общего алгоритма деятельности лечебно-диагностических подразделений и персонала является элементом проектирования жизненного цикла продукции. Помимо общего алгоритма деятельности владельцем процесса совместно с другими участниками процесса разрабатываются (проектируются) частные алгоритмы лечебно-диагностического процесса – регламентируются действия в отношении процессов оказания медицинской помощи для определенных моделей пациентов. Методика идентификации, проектирования и совершенствования этих процессов, а также обеспечения их координации и рационального взаимодействия представлена

в Методических рекомендациях Минздрава РФ от 9.10.2002 года №2002/92[10].

Для всех процессов определяются контрольные пределы допустимых значений клинической результативности и качества (эталонные значения индикаторов качества к каждому из процессов), к которым адаптируется вся последовательность процесса.

В ходе планирования качества услуг доводятся конкретные показатели подразделений, которых необходимо достигнуть в области качества, и безопасности, установленные в соответствии с политикой и целями в области качества медицинской организации.

Приложением к приказу являются Положение об организации лечебно-диагностического процесса. В этом документе детально описаны этапы процесса, приведены их блок-схемы, определена ответственность персонала за каждый этап и технологическую операцию и установлены необходимые записи о них. Для каждого вида записей (от медицинской карты до журналов учета процедур) разработаны необходимые формы их фиксации, что позволяет четко структурировать состав данных, что в свою очередь облегчает их контроль и анализ.

Владельцем процесса документируются также частные алгоритмы выполнения важнейших подпроцессов, процедур и операций, составляющих лечебно-диагностический процесс (например, алгоритмы организации оказания медицинской помощи в критических состояниях, порядок проведения консультаций, консилиумов, клинических разборов и пр.). Они закрепляются в системе локальных нормативных актов (приказах, регламентах, стандартных операционных процедурах, инструкциях и пр.).

К этому уровню управления можно также отнести такие функции: учет, контроль (выявление отклонений и несоответствий), координация действий и анализ деятельности уже функционирующих структур (пересмотр и корректировка планов).

Порядок учета закрепляется в правилах ведения истории болезни (стандарте оформления карты стационарного больного), правилах ведения других учетных форм. Устанавливаются учетные формы контроля качества медицинской помощи, а также иных процессов медицинской деятельности, процедур и операций (например, контрольный перечень предоперационных исследований, протоколы периоперационной антибиотикопрофилактики, контрольный лист действий операционной бригады, чек-ли-

сты эпидемиологического наблюдения за исходами инфекций в области операционной раны и пр.).

Таким образом, в рассматриваемых нами «Предложениях» необходимо также добавить разделы «Управление лечебно-диагностическим процессом» и «Управление экспертным процессом». При этом такие направления как «Преимственность медицинской помощи», «Передача клинической ответственности за пациента», «Организация перевода пациентов в рамках одной медицинской организации и трансфер в другие медицинские организации» можно было бы включить в этот раздел в качестве подразделов, наряду с упущенными вопросами доступа к медицинской помощи (стандартов ее доступности) и описанными выше мероприятиями, касающимися планирования и организации общего алгоритма функционирования и взаимодействия подразделений и отдельных участников лечебно-диагностического процесса.

За предварительным управлением (на тактическом уровне) следует **этап оперативного управления**, который, согласно теории управления, обеспечивает реализацию основного процесса (оказание медицинских услуг). Этот уровень обеспечивает эффективное выполнение множества частных сквозных процессов по оказанию медицинской помощи конкретным пациентам с определенной нозологической формой (их сочетанием или комбинацией), которые собственно составляют содержание многокомпонентного лечебно-диагностического процесса.

Каждый из этих частных процессов в свою очередь складывается из множества процессов функционального (внутри подразделений) и межфункционального взаимодействия персонала различных специальностей с использованием ресурсов медицинской организации для получения необходимого результата в отношении этих пациентов. Конечным выходом – продуктом каждого такого процесса, являются полученные пациентами блага (услуги), направленные на необходимое изменение состояния здоровья и связанного с ним качества жизни и удовлетворенность пациента полученным результатом лечения. Кроме того, результатом, удовлетворяющим потребности самой медицинской организацией, является законченный случай лечения, который является основой создания счетов для финансовых взаиморасчетов – источника возобновления ее ресурсов.

Оперативное управление осуществляется линейными руководителями: заведующими отделени-

ями, старшими медицинскими сестрами, которые обеспечивают нормирование труда, инструктирование исполнителей, разработку алгоритмов, стандартизирующих технологические операции исполнителей; создают мотивацию персонала, используя механизмы стимулирования, методы отбора и ротации персонала; осуществляют обучение и развитие персонала в производственной среде, проводя практические и симуляционные тренинги.

Таким образом, следует отметить, что в целях совершенствования структуры базового перечня «Предложений», по нашему мнению, было бы целесообразно:

1. Включить разделы содержащие: критерии оценки макрофункций управления медицинской организацией; критерии оценки управления основным технологическим процессом и его обеспечением; а также критерии оценки взаимодействия с исполнителями услуг и работ.
2. В разделы обеспечения производственных процессов, выделенные по принципу риск-менеджмента, следовало дополнить направлениями: «Обращение медицинских отходов» «Радиационная безопасность» и «Безопасность условий труда медицинского персонала», поскольку эти направления является предметом государственного контроля (как контроля качества и безопасности медицинской деятельности, так и санитарного контроля).

Подводя итог анализа «Предложений» выскажем сложившееся общее впечатление от документа. По уровню разработки и детализации вопросов деятельности медицинской организации документ отличается в лучшую сторону от существующих нормативных актов и методических материалов по этому вопросу.

Вместе с тем, заявленный как инструкция по практическому внедрению внутреннего контроля на самом деле документ не является таковым. Здесь слабо прописан алгоритм внедрения, по существу нет рекомендаций по поводу используемых для этого инструментов, но присутствует контур конечной цели. Этот документ скорее напоминает «фотографию» того, к чему должна прийти медицинская организация, чтобы отвечать установленным требованиям в области управления качеством. Впрочем, фотография местами недостаточно четкая и имеет, как показано выше, определенные пробелы в изображении.

В заключение несколько слов касательно системы оценок достижения целей и выполнения задач.

Выбранная авторами документа двоичная система оценки не учитывает того, что внедрение СМК не происходит скачкообразно, это процесс, занимающий определенный период времени, кроме того постоянно происходит последующее совершенствование процесса. Поэтому более целесообразной является 4-х балльная оценка, позволяющая оценивать степень приближения к стандарту в виде полной реализации поставленных долгосрочных целей и задач.

Впрочем, все это поправимо, ведь принцип СМК – «улучшения» распространяется и на этот процесс. Главное есть продвижение вперед и желание сдвинуть дело с мертвой точки. С чем можно поздравить разработчиков документа и пожелать успехов в его совершенствовании. Надеемся, что этому смогут способствовать, в том числе и положения настоящего сообщения.

Что касается деятельности по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности непосредственно в нашем учреждении, то с учетом вышеуказанного, в целях проведения внутреннего аудита, целесообразно было бы создание собственной системы оценки деятельности как подразделений, так и госпиталя в целом. При этом такая система оценки может строиться с учетом структуры документов, готовящихся в Росздравнадзоре РФ, однако в целом она должна более детально охватывать все вопросы, связанные с соблюдением требований по обеспечению качества и безопасности медицинской деятельности, а также эффективности функционирования госпиталя. Такая задача является сегодня первоочередной и диктуется требованиями по обеспечению эффективного управления военным госпиталем.

### *Литература*

1. Статьи 87 и 90 Федерального закона от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). Пункт 4 «и» Положения о лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково»), утв. Постановлением Правительства от 16 апреля 2012 №291.
2. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 16 августа 2013 г. N 820 «О совершенствовании организации внутреннего контроля качества

и безопасности медицинской деятельности в медицинских организациях государственной системы г. Москвы».

3. Методические рекомендации по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в военно-медицинских организациях, частях и подразделениях ВС РФ, утв. начальником ГВМУ МО РФ 24.10.2015г.

4. Российское здравоохранение стоит на пороге перемен в области качества. Интервью с руководителем Росздравнадзора д.м.н. М.А. МУРАШКО//Вестник Росздравнадзора.-2016.- №6.- С.5

5. Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре). ФГБУ «ЦМИКЭЭ» Росздравнадзора. М. 2016 г.

6. Федеральный портал проектов нормативных правовых актов, Проект ID 01/02/06-17/00067840 «Об утверждении форм проверочных листов (списков контрольных вопросов), используемых Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и ее территориальными органами при проведении плановых проверок в рамках осуществления государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности».

7. Ройтберг Г.Е., Кушкин Д.Н., Гончарова Н.Г. Опыт международной аккредитации ЛПУ: международные модели управления // Здравоохранение.-2011.-№8.-С.96-103

8. Абушинов В.В. Долгосрочное планирование как перспективная основа создания оптимально функционирующей модели военного госпиталя//Военно-медицинский журнал.-2003.№12.- С.13-21.

9. Михайлова Н.В. Методология обеспечения и управление качеством медицинской помощи в соответствии со международными стандартами ИСО серии 9000//Вестник Росздравнадзора.-2010.-№3.-С.19-27.

10. Методические рекомендации Минздрава РФ от 9.10. 2002 года №2002/92 «Управление качеством медицинской помощи в многопрофильном лечебно-профилактическом учреждении».

**Контакты авторов:**

*Абушинов В.В. тел.: 8 916 460-26-68*

*e-mail: abushinov.vasily@yandex.ru*

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616-053.9

Викторов А.А.<sup>1</sup>, Алехнович А.В.<sup>2</sup>, Гладких В.Д.<sup>3,4</sup>

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ НА ОСНОВЕ КИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ

<sup>1</sup>ФКП «НИИ «Геодезия»<sup>2</sup>ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» МО РФ<sup>3</sup>ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки, Московская обл.<sup>4</sup>Центральная детская клиническая больница ФМБА России

**Аннотация.** Сделан обзор работ авторов о создании и развитии кинетической теории старения живых систем, ее практическому использованию для решения задач прогноза биологического возраста военнослужащих и их профессионального долголетия в зависимости от негативного влияния факторов внешней среды различной природы, интенсивности и длительности. Кинетический подход, развиваемый авторами уже в течение шести лет и признанный за рубежом, как инновационный и перспективный, является принципиально новым, основанным на идее прогноза скорости процесса старения организма, описываемой физико-математической моделью изменения биологического возраста человека. Параметры модели позволяют однозначно учитывать дополнительные внешние воздействия на организм физической, химической, биологической, социальной и психологической природы, превышающие фоновые, которые могут возникать как в процессе штатной профессиональной деятельности военнослужащих, так и в чрезвычайных ситуациях и, прежде всего, в условиях ведения военных действий. Математическая модель прогноза скорости изменения биологического возраста позволяет получить различные общепринятые демографические характеристики, в том числе вероятное время жизни - долголетие, и наблюдать возрастную немонотонность изменения биологического возраста, связанную с различными этапами человеческой жизни, обусловленную воздействием различных факторов существенно выше фоновых. Практические приложения и адекватность подхода проиллюстрированы на различных примерах, в том числе на примерах прогноза степени радиационного поражения военнослужащих и динамики их старения, продолжительности жизни при внешнем воздействии проникающей радиации при чрезвычайных ситуациях, динамики и продолжительности жизни больного после комплексной лучевой терапии раковых образований, при разработке средств специфической фармакотерапии острых отравлений с учетом оценки потенциального влияния нестационарных факторов воздействия окружающей среды в условиях чрезвычайных ситуаций химической природы, изменения биологического возраста и долголетия в условиях повышенной психоэмоциональной напряженности.

**Ключевые слова:** прогнозирование, долголетие военнослужащих, кинетическая теория старения, факторы негативного влияния, математическая модель, чрезвычайные ситуации, риск здоровью.

Viktorov A.A.<sup>1</sup>, Alekhovich A.V.<sup>2</sup>, Gladkikh V.D.<sup>3,4</sup>

## FORECASTING THE PROFESSIONAL LONGEVITY OF SERVICEMEN ON THE BASIS OF THE KINETIC THEORY OF AGING

<sup>1</sup>FKP «Research Institute» Geodesy «<sup>2</sup>FSBI "3 Central military clinical hospital named after AA Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk<sup>3</sup>FSUE RPC «Pharmaceutical protection» FMBA of Russia, Khimki, Moscow region<sup>4</sup>Central Children's Clinical Hospital of FMBA of Russia

**Abstract.** A review of the authors' work on the creation and development of the kinetic theory of aging of living systems, its practical use for solving the problems of forecasting the biological age of servicemen and their professional longevity, depending on the negative influence of environmental factors of different nature, intensity and duration. The kinetic approach developed by the authors for six years and recognized abroad as innovative and promising is a fundamentally new, based on the idea of the prediction of the speed of the aging process of an organism, described by the physico-mathematical model of the change in the biological age of a person. The parameters of the model make it possible to unequivocally take into account additional external influences on the body of physical, chemical, biological, social and psychological nature exceeding the background ones that can arise both in the process of the professional professional activity of military personnel and in emergency situations and, above all. The mathematical model of the prediction of the rate of change of biological age makes it possible to obtain various generally accepted demographic characteristics,

*including the probable lifetime - longevity, and to observe the age-related nonmonotonicity of the change in biological age associated with different stages of human life, caused by the influence of various factors substantially above background. Practical applications and adequacy of the approach are illustrated in various examples, including examples of predicting the degree of radiation damage to servicemen and the dynamics of their aging, life expectancy under the external influence of penetrating radiation in emergency situations, dynamics and life expectancy of the patient after complex radiotherapy of cancerous formations, while developing the means of specific pharmacotherapy of acute poisonings, taking into account the assessment of the potential influence of non-stationary environmental factors in the conditions of chemical emergencies, changes in biological age and longevity in conditions of increased psychoemotional tension.*

**Keywords:** forecasting, longevity of servicemen, kinetic theory of aging, factors of negative influence, mathematical model, emergency situations, health risks.

Превышения факторов среды обитания от принятой нормы при штатных, преднамеренных и чрезвычайных ситуациях – военных действиях, профессиональной подготовке военнослужащих, природных или техногенных катастрофах, террористических актах и ликвидации их последствий и др., могут приводить к существенному ускоренному старению человека. При проектировании превентивных и защитных мер для уменьшения ущерба здоровью необходимо иметь надежные методы оценки риска здоровью человека от факторов влияния различной природы, интенсивности и длительности. Для этой цели наиболее подходящими могут быть модельные исследования, проведенные на различных видах биологических объектов при целенаправленных, регистрируемых внешних воздействиях.

В настоящее время в мире разработаны некоторые подходы, которые могут быть использованы для оценки риска здоровью человека от различных вредных факторов, таких как ионизирующее излучение, опасные химические вещества [1-3]. Однако, все методические подходы основаны на эмпирических закономерностях, которые в большей части перенесены на человека из данных по результатам экспериментальных исследований на лабораторных животных и дополнительного обобщения опыта, зачастую носящего фрагментарный характер, отдельных наблюдений за когортами людей, которые попадали под влияние изучаемого фактора вредности. В этом плане наиболее изученными из разных факторов вредности являются эффекты воздействия ионизирующей радиации. Но и здесь имеется весьма ограниченное число исследовательских когорт, на которых возможно изучение закономерностей и оценка дополнительного риска, связанного с радиационным фактором. Так, например, рекомендуемые методики оценки радиационного риска основаны на изучении когорты *LSS (Life Span Study)* жертв атомной бомбардировки японских городов. Что же касается вопросов оценки риска длительного облучения в окололётель-

ных дозах, то такие данные для человека практически отсутствуют, и единственным источником подобной информации остаются данные экспериментов на лабораторных животных с последующей экстраполяцией на человека.

Необходимо, однако, отметить, что такую экстраполяцию осуществляют на эмпирическом уровне, и привнесение в подобный процесс элементов непротиворечивой теории может дать более широкие возможности прогноза и дополнительную гарантию надежности и качества окончательного результата. Одним из подобных теоретических инструментов может стать кинетическая теория старения живых систем [4-12], отличительной и важнейшей особенностью которой является физико-математическое описание скорости изменения биологического возраста человека в зависимости от влияния негативных факторов воздействия различной природы, интенсивности и изменения во времени.

Этапами применения модельного подхода на основе кинетической теории от животных к человеку являются оценки пригодности разработанной теоретической модели для описания старения разных видов биологических систем (БС), с которыми производились те или иные систематические эксперименты при воздействии изучаемых вредных факторов влияния, выяснение общих закономерностей старения человека и лабораторных животных, установление принципов и критериев приемлемой экстраполяции показателей старения животных на человека. Обзор результатов выполнения этих этапов и представлен в настоящей работе. Разрабатываемый подход имеет практическую ценность прежде всего для военнослужащих, которые подвергаются негативному воздействию, превышающему «фоновые», как в штатных, так и в чрезвычайных ситуациях.

#### **Цель и задачи**

Целью и задачами являются краткий обзор работ авторов, опубликованных в печати, по изложению сущности кинетической теории старения

живых систем и оценке области ее применимости.

### Метод исследования

Математическая модель кинетической теории старения живых систем [5-9] описывает весь процесс старения от рождения до смерти с учетом разрушающего влияния негативных факторов окружающей среды [8-12] и адаптации биологической системы к внешним воздействиям.

Базовая феноменологическая математическая модель, описывает кинетику старения, как динамический процесс, обусловленный двумя противоположно направленными процессами – разрушением и восстановлением структурно-функциональных связей биологических систем (БС) безотносительно к их иерархическому уровню на протяжении всей жизни (от момента рождения до гибели), и отражает непрерывный процесс адаптивного реагирования БС на факторы окружающей среды (ОС). В безразмерных координатах кинетическое уравнение этой модели имеет вид

$$\frac{\partial D}{\partial \delta} = \mu(1-D)^m (1 - \exp\left[\frac{\mu(\delta)}{1-\delta D}\right] - \kappa D^{m_r} - D^{m_{em}}) \cdot (1)$$

Здесь  $D$  – кумулятивная функция смертности (КФС) БС, ( $0 \leq D \leq 1$ );  $\tau = Ct$  – безразмерное, а  $t$  – календарное время;  $C$  – константа, имеющая размерность обратную календарному времени;  $\mu$  – безразмерный параметр, отражающий внешнее воздействие ОС и внутреннее состояние (напряженность) системы;  $\kappa$  – константа члена восстановления связей, учитывающего адаптацию организма;  $\theta$  – коэффициент, учитывающий наблюдаемое уменьшение скорости смертности с увеличением возраста;  $m_{d,r} \geq 0$  – порядки степеней членов уравнений, описывающих разрушение (первый член) и восстановление (второй член) структурно-функциональных связей, соответственно;  $m_{em} > 0$  – показатель степени члена, учитывающего истощение адапционных резервов БС с увеличением степени старения  $D$  [5,6]. Численные значения  $D$  определяют биологический возраст БС, изменяющийся от 0 (рождение) до 1 (смерть). Календарный возраст БС,  $t$ , соответствующий определенному значению биологического возраста  $D$ , определяется временем  $t$ , используя функциональную зависимость  $D=f(t)$ .

Кинетическое уравнение (1) позволяет получить различные интегральные и дифференциальные вероятностные показатели старения БС:

$$D(\delta) = \int_0^{\tau} \left( \frac{\partial D}{\partial \delta} \right) \delta \quad - \text{вероятность смерти в возрасте не старше } \tau \text{ (или кумулятивная функция смерт-}$$

ности),  $S(\tau) = (1-D(\tau))$  – вероятность прожить время  $\tau$  (или кумулятивная функция дожития);  $\partial D / \partial \tau$  – плотность вероятности смерти,

$$\delta_{mb} = \int_0^1 \partial D / \left[ (1-D)^{m_d} \exp\left(\frac{\mu}{1-\delta D}\right) - \kappa D^{m_r} (1-D)^{m_{em}} \right]$$

– время жизни БС (долголетие).

Представленная модель предполагает наличие критического состояния: из-за компенсации разрушения связей их восстановлением (динамическое равновесие (ДР)) разрушение БС прекращается. БС адаптируется к нагрузке при некотором уровне поврежденности  $D_s$ , значение которого зависит от параметров БС и величины нагрузки. Однако анализ показывает, что существует область параметров, в которой даже при малых изменениях  $\mu$  возможен резкий переход от стационарного состояния к нестационарному, то есть возможен срыв адаптации – критическое явление, когда старение резко ускоряется и БС переходит в новое состояние или разрушается ( $D \rightarrow 1$ ). Отметим, что «математическое бессмертие» означает существование длительного стационарного состояния, которое бесконечно для БС продолжаться не может. Критическое (*critical*) значение  $\mu = \mu_{cr}(\kappa)$  при заданных значениях  $m_d$  и  $m_r$ , можно найти с помощью метода Н.Н. Семенова [13]. Поведение кривых  $D(\tau)$  при переходе  $\mu$  через  $\mu_{cr}$  резко изменяется. Если при  $\mu \leq \mu_{cr}$  со временем устанавливается постоянная концентрация связей, то при  $\mu > \mu_{cr}$  происходит взрывоподобный разрыв всех связей. Условие устойчивого ДР системы  $D_{cr}(\mu_{cr})$  определяется равенством скоростей разрушения и восстановления связей, а также равенством их первых производных по  $D$  и имеет вид:  $m_r (1 - D_{cr}) = D_{cr} \cdot [\mu_{cr} / (1 - D_{cr}) - m_d]$ . Однако все проведенные исследования на различных биологических системах (муха дрозофил, мыши, собаки, человек) показывают, что БС стареют и умирают при значениях  $\mu > \mu_{cr}$ , т.е. бессмертия не наблюдается.

В работе [10] иллюстрируются практические возможности использования метода итерационной конгруэнтности поиска параметров кинетической математической модели старения живых систем по данным медицинской статистики для описания функций риска смертности, обусловленных воздействием факторов окружающей среды.

### Результаты и их обсуждение

При анализе экспериментальных данных, полученных на когортах населения, собаках, мышах и мушках дрозофил в работе проиллюстрирована

применимость математической модели кинетической теории старения для описания плотности вероятности смерти, кумулятивной функции смерти, средней продолжительности жизни рассматриваемых биологических систем в естественных («фоновых») условиях существования. Определены кинетические уравнения старения и их параметры. Анализ приведенных результатов показывает, что математическая модель, предложенная в кинетической теории старения живых систем, адекватна для рассмотренных биологических видов [8, 14, 15]. Расхождение результатов расчетов с экспериментальными данными для значений  $D \geq 0,1$  находится в пределах  $\pm 30\%$  и не превышает экспериментальных статистических погрешностей для рассмотренных БС, составляющих для  $3\sigma$ -зоны ( $\sigma$  – стандартное отклонение) для значений  $D=0,1$  от 60% до 75%, а для  $D=0,9$  – от 20% до 23%, зависящих от объема экспериментальных выборок объектов. Кинетика старения БС в терминах кумулятивной смертности (отношение числа умерших особей к возрасту  $t$  к полному числу умерших за все время жизни) имеет одинаковое математическое выражение для всех рассмотренных БС, усредненных по полу и в естественных условиях проживания, с увеличением возраста монотонно увеличивается, а затем при больших возрастах ( $\approx 75$ -80 лет) начинает уменьшаться. Поэтому скорость кумулятивной смертности увеличивается с возрастом и имеет максимум в области  $\approx 70$ -85 лет, а затем уменьшается и в пределе (при  $D=1$ ) стремится к 0. Кинетика возрастных коэффициентов смертности (отношение числа умерших в некотором возрастном интервале к числу доживших до этого возраста) для населения имеет другие параметры базовой математической модели, существенно отличающиеся в области детского и юношеского возрастов до  $\approx 20$ -25 лет. Для населения этих возрастов в различных регионах РФ и различные наблюдаемые годы возрастные коэффициенты смертности при начальном высоком значении при рождении имеют существенный минимум в районе  $\approx 5$ -10 лет, в разы превышающий статистическую погрешность, а затем с увеличением возраста увеличиваются. Возрастные коэффициенты смертности может быть не монотонным в связи с особенностями географических регионов и социальными условиями проживания. В связи с этим скорость изменения возрастных коэффициентов смертности является сложной немонотонной функцией возраста. Является ли кинетика детской и юношеской смертности особенностью только человека,

оценить не удалось, ввиду отсутствия информации в этой области возрастов для других видов БС.

Рис.1. Возрастные коэффициенты смертности и кумулятивная смертность населения регионов РФ (данные по ЦФО (или по С.-Петербургу) (КС) и ЦФО, краснодарский дальневосточный и якутский регионы (ВКС), т.е. то, что уже есть).

Общей методической проблемой является перенос на человека результатов экспериментальных исследований, выполненных на животных, установления аналитической функциональной зависимости «воздействие-ответ», учет нестационарности воздействия факторов влияния различной природы, превышающих «фоновые», что, прежде всего, актуально для военнослужащих.

Кинетическая теория старения живых систем вводит количественную функциональную связь между факторами влияния внешнего воздействия, внутренней напряженности БС и биологическим возрастом объекта на основе кинетического уравнения старения. Влияние факторов воздействия учитывается в основном изменением величины одного параметра кинетики БС – параметра  $\mu$ . Для достижения цели прогноза состояния БС от воздействия радиационного фактора влияния были обработаны экспериментальные данные различных зарубежных авторов по систематическому исследованию в лабораторных условиях влияния хронического внешнего гамма-облучения на кинетику смертности и продолжительность жизни мышей и собак [2, 8]. Было показано, что и в случаях радиационного хронического гамма-облучения с мощностями доз, достигающих 60 сГр/сут, кинетическое уравнение сохраняет свой вид и при увеличении мощности дозы значения параметра  $\mu$  возрастают.

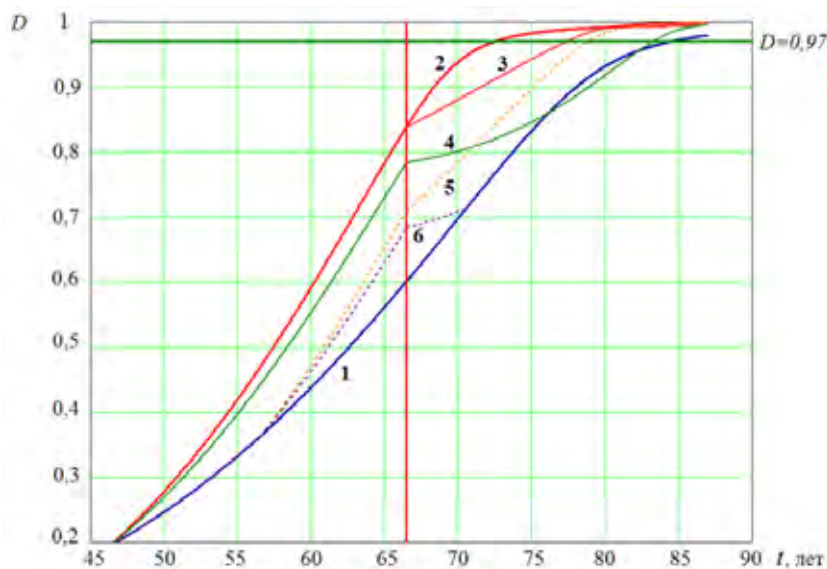
Рассмотрена возможность применения и решения ряда прикладных задач с использованием развиваемого кинетического подхода. В монографии [16] предлагается использовать этот подход при разработке фармпрепаратов для биологической защиты военнослужащих в экстремальных ситуациях при внешнем негативном химическом воздействии. В работе [17] выполнены оценочные расчеты влияния на долголетие военнослужащего хронического гамма-облучения на основе экстраполяции на людей результатов обработки зарубежных экспериментальных данных по хроническому гамма облучению собак в диапазоне мощностей доз  $P(t)$  от естественного фона до 54 сГр/сут [2]. В основу экстраполяции было положено предположение о конгруэнтности кривых изме-



Таблица 1.

Прогнозируемая зависимость долголетия человека  $t_{mb}$  (год) от мощности дозы хронического гамма облучения  $P$ , (сГр/сут)

$P, \text{сГр/сут}$	Фон	2,8	4,2	8,4	15,5	22,5	29,5
$\mu$	1,4	1,6	1,7	2,0	2,5	3,0	3,5
$t_{mb}, \text{год}$	$\approx 70$	35	28	17	8	3-4	1-1,5



**Рисунок 1.** Прогноз  $D=f(t)$  больных с локализованным раком предстательной железы (РПЖ) для 3-х этапов жизни – «стандартным» до 46,5 лет (кривая 1), с дополнительной болезнью РПЖ от 46,5 лет и далее (кривая 2) и дожитием после 66,5 лет при «медленном»  $\Delta=33$  мес. (кривая 4) и «быстром»  $\Delta=2,2$  мес. (кривая 3) временем удвоения ПСА (ВУПСА); пунктир – кривые дожития после заболевания РПЖ в возрасте 56,5 лет при  $\Delta=1,8$  мес. (кривая 5) и  $\Delta=33$  мес. (кривая 6). Вертикальная линия – средний возраст терапии РПЖ – 66,5 лет.

Таблица 2.

Продолжительность жизни  $t_{mb}(D=0,97)$  после терапии РПЖ в возрасте 66,5 лет в зависимости от продолжительности болезни до начала лечения с учетом распространённости и скорости роста опухоли в сравнении с клиническими данными

$T_{mb}(D=0,97)$ , лет	Локализованный РПЖ (360 чел.)		Генерализованный РПЖ (276 чел.)	
	«медленное» ВУПСА	«быстрое» ВУПСА	«медленное» ВУПСА	«быстрое» ВУПСА
$t_0=46,5$	16	11	8,2	6
$t_0=56,5$	18	12,5	9,6	7
Наблюдаемое в клинике время дожития [6], лет	14,5-15	8,5-10,5	10-12	7,5

нения относительной продолжительности жизни людей и собак при одинаковых мощностях радиационного облучения, рассчитанных по математической модели кинетической теории старения в зависимости от параметра  $\mu$ , характеризующего мощность радиационного облучения ( $\eta=0,071$  сут/сГр в формуле:  $\mu(\tau) = \mu_0 + \eta P(\tau)$ ). Эта работа иллюстрирует принципиальную возможность прогноза

динамики и продолжительности жизни БС в зависимости от мощности дозы облучения.

Медицинская реабилитация военнослужащих при возможных раковых заболеваниях требует прогностической оценки кинетики старения организма и долголетия в динамических условиях жизни с учетом изменяющихся реальных обстоятельств: жизнь в «стандартных» условиях

(как все), жизнь в условиях развивающегося рака, этап лечения и после терапевтического дожития. В работах [18-20] продемонстрирована возможность прогноза этих характеристик на примере больных злокачественными новообразованиями, прошедшими лечение в клинике Российского научного центра радиационной терапии и химических технологий (РНЦРХТ) Минздрава РФ (г. С.-Петербург).

### Выводы

1. Кинетическая теория старения живых систем является единственной из известных теорий, позволяющая выполнять аналитический количественный прогноз кинетики старения и долголетия человека в условиях внешних воздействий различной природы, интенсивности и длительности.

2. Развитие кинетической теории старения БС имеет большую научную и практическую перспективу прежде всего при ее использовании в теоретических и прикладных задачах обеспечения безопасности жизни военнослужащих.

### Литература

- Геронтология in silico: становление новой дисциплины: Математические модели, анализ данных, и вычислительные эксперименты: сборник науч. Тр./Под ред. Г.И. Марчука, В.Н. Анисимова, А.А. Романюхи, А.И. Яшина.- М.:Бином. Лаборатория знаний, 2007.-535с.
- David J C MacKay. Consistency of the Mortality of Chronically-irradiated Beagles with the Linear No-Threshold Model. FRS, November 19, 2014-version1.3.
- Курляндский Б.А. Стратегические подходы к обеспечению безопасности производства и использования химических веществ для здоровья человека // Рос. хим. ж. - 2004. - Т. XLVIII, №2 - С. 8-15.
- Викторов А.А., Гладких В.Д., Ксенофонтов А.И., Смирнов В.В. Основы медико-экологической безопасности: Учебное пособие. М.: НИЯУ МИФИ, 2011.-192с.
- Викторов А.А., Холоднов В.А. Кинетическая теория старения живых систем // Успехи геронтологии.-2013.Т.26.№1.с.58-65.
- Викторов А.А., Холоднов В.А., Гладких В.Д., Алехнович А.В. Математическая модель влияния окружающей среды на старение живых систем // Успехи геронтологии. 2013.Т.26.№1.с.52-57.
- Viktorov A.A. and Kholodnov V.A. Kinetic Theory for Aging of Living Systems| Advances inGerontology,2013,Vol.3,-No.4,pp.261-267|PleiadesPublishing,Ltd.,2013г.
- Viktorov A.A., Kholodnov V.A., Gladkikh V.D. and Alekhnovich A.V. Influence of Environment on Aging of Living Systems:A Matematical Model,| Advances inGerontology 2013,Vol.3,№.4,pp.255-260/Pleiades Publishing,Ltd.,2013.
- Викторов А.А., Гладких В.Д., Ксенофонтов А.И., Морозова Е.Е. Прогнозирование экологических рисков здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем //Успехи геронтологии.2014.Т.27.№1.
- Викторов А.А., Ксенофонтов А.И., Морозова Е.Е. Экологические риски здоровью населения. Монография. М.: Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ».2014.-152с.

11. Викторов А.А., Гладких В.Д., Холоднов В.А., Алехнович А.В., Морозова Е.Е. Основы медико-экологической безопасности – новый учебный курс для высших учебных заведений/Сб. докладов на Всероссийской научно-практической конференции «Промбезопасность-2014». г. Красноармейск, М.О, 2015г.

12. Viktorov A.A., Gladkikh V.D., Ksenofontov A.I., Morozova E.E. Forecasting Environmental Health Risks Based on the Kinetic Theory of Aging of Living Systems. | Advances inGerontology 2015,Vol.5,№.3,pp.141-146/Pleiades Publishing,Ltd.,2015.

13. Семенов Н.Н. Кинетика сложных гомогенных реакций//ЖХФ.1943.Т.17.№4.С.187.

14. Viktorov A.A., Gladkikh V.D., Morozova E.E. Aging of Dogs and Drosophila as Described Based on the Kinetic Theory| Advances in Gerontology,2017,Vol.7,№.3,pp.177-183|Pleiades Publishing, Ltd., 2017г.

15. Викторов А.А., Гладких В.Д., Морозова Е.Е. Описание старения собак и дрозофил на основе кинетической теории//Успехи геронтологии.2017.Т.30.№2.С.169-176.

16. Монография «Методологические аспекты формирования региональных резервов средств специфической фармакотерапии острых отравлений с учетом оценки потенциального влияния нестационарных факторов воздействия окружающей среды в условиях чрезвычайных ситуаций химической природы»/ Под ред. А.А. Викторова, В.Д. Гладких, В.Б. Назарова. Издание М.: ООО «Комментарий». 2015. – 272 с.

17. Викторов А.А. Прогнозирование рисков здоровью населения при актах терроризма./Сборник докладов на 5 Всероссийской научно-технической конференции «Фундаментальные основы баллистического проектирования», С.-Петербург: БГТУ «Военмех» им.Д.Ф.Устинова,27 июня-1 июля 2016г.

18. Викторов А.А., Жаринов Г.М., Некласова Н.Ю., Морозова Е.Е. Прогнозирование продолжительности жизни больных раком предстательной железы на основе кинетической теории старения//Успехи геронтологии.2017.Т.31.№4.С.169-176.

19.ViktorovA.A., Zharinov G.M. , Neklasova N.U., Morozova E.E. Prediction of life expectancy for prostate cancer patients based on the kinetic theory of aging of living systems| Advances in Gerontology,2017,Vol.7,№.4,pp.194-201 |Pleiades Publishing, Ltd. , 2017г.

20. Викторов А.А., Гладких В.Д., Жаринов Г.М., Журавлев П.А. Морозова Е.Е. Математическая модель прогноза вероятности и продолжительности жизни онкологических больных при комбинированной лучевой терапии/ Материалы Международной конференции «Радиобиологические основы лучевой терапии»20-21 июня 2017г., г. Обнинск.с.52-53.

### Контакты авторов:

Викторов А.А. тел.: 8 495 562-02-23  
e-mail: a-victorov@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-089-059

Ким А.В.<sup>1</sup>, Антонов Г.И.<sup>1</sup>, Переходов С.Н.<sup>2</sup>, Васильченко М.И.<sup>2</sup>, Лазарев В.А.<sup>1</sup>,  
Миклашевич Э.Р.<sup>1</sup>, Мельничук С.В.<sup>1</sup>, Гладышев С.Ю.<sup>1</sup>, Ким Э.А.<sup>1</sup>

## РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В БАСЕЙНЕ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

<sup>1</sup>ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» МО РФ

<sup>2</sup>ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ

**Аннотация.** В работе определены и обоснованы оптимальный диагностический алгоритм и тактика возможного хирургического лечения больных в острой стадии ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии. Вероятность благоприятного исхода лечения пациентов в острой стадии инсульта напрямую зависит от исходной тяжести состояния, оцениваемой по шкале NIHSS и выбора метода лечения. При этом, максимальный положительный результат достигается в группе хирургического лечения, если исходное состояние по шкале NIHSS меньше 12 баллов. Полученные нами данные также свидетельствуют о низком риске реконструктивных операций в острой стадии ишемического инсульта, при условии соблюдения строгого диагностического алгоритма, с учетом адаптационных возможностей сосудистой системы головного мозга в предоперационном периоде. Своевременное хирургическое лечение, при условии соблюдения четких показаний, снижает затраты на медицинское обслуживание пациентов с острым инсультом, с учетом уменьшения длительности пребывания в стационаре, снижения уровня инвалидизации больных и улучшения результатов их ранней реабилитации.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, цереброваскулярная реактивность, каротидная эндартерэктомия, стентирование внутренней сонной артерии.

Kim A.V.<sup>1</sup>, Antonov G.I.<sup>1</sup>, Perekhodov S.N.<sup>2</sup>, Vasilchenko M.I.<sup>2</sup>, Lazarev V.A.<sup>1</sup>,  
Miklashevich E.R.<sup>1</sup>, Melnichuk S.V.<sup>1</sup>, Gladishev S.Y.<sup>1</sup>, Kim E.A.<sup>1</sup>

## RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE IN THE BASIN OF THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY IN ACUTE PERIOD

<sup>1</sup>FSBI "3 Central military clinical hospital named after AA Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk

<sup>2</sup>State budgetary educational institution city clinical hospital named after V.P. Demikhova Department of Health of Moscow

**Abstract.** The optimal diagnostic algorithm and tactics of possible surgical treatment of patients in the acute stage of ischemic stroke in the middle cerebral artery are determined and justified. The probability of a favorable outcome of treatment of patients in the acute stage of a stroke directly depends on the initial severity of the condition assessed by the NIHSS scale and the choice of the treatment method. In this case, the maximum positive result is achieved in the surgical treatment group, if the initial state on the NIHSS scale is less than 12 points. The data obtained by us also indicate a low risk of reconstructive operations in the acute stage of ischemic stroke, subject to strict diagnostic algorithm, taking into account the adaptive capabilities of the cerebral vascular system in the preoperative period. Timely surgical treatment, subject to clear indications, reduces the cost of medical care for patients with acute stroke, taking into account the reduction in length of stay in the hospital, reducing the level of disability of patients and improving the results of their early rehabilitation.

**Keywords:** ischemic stroke, cerebrovascular reactivity, carotid endarterectomy, stenting of the internal carotid artery.

## Введение

Цереброваскулярная патология является проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости, глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира. Сосудистые заболевания мозга – актуальная медицинская и социальная проблема. На сегодняшний день в мире около 9 миллионов человек страдают цереброваскулярными болезнями. Основное место среди них занимают инсульты, каждый год поражающие от 5,6 до 6,6 миллионов человек и уносящие 4,6 миллиона жизней. Смертность среди пациентов с нарушением мозгового кровообращения достигает 35-40%, и только около 20% больных, перенесших острую стадию заболевания, восстанавливают свою трудоспособность, а остальные остаются инвалидами со стойким неврологическим дефицитом. Цереброваскулярные заболевания наносят огромный ущерб национальной экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства. Естественно, разработка новейших диагностических и лечебных алгоритмов в борьбе с цереброваскулярной патологией является приоритетной задачей здравоохранения всех развитых стран. Частота различных форм острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) широко варьирует: доля ишемического инсульта (ИИ) – около 70-75%, геморрагического инсульта – 15%, субарахноидального кровоизлияния – 5% и ПНМК – от 10 до 15% [1,2].

Ранние исследования с применением ПЭТ при инсульте обнаружили на поврежденной ишемией территории мозга различные тканевые сектора [3,4]. Ткань, в которой регионарный мозговой кровоток ниже 12 мл/100 г/мин., при измерении обычно через несколько часов после инсульта, на поздних компьютерных томограммах оказывалась поражена инфарктом. Относительно сохранная скорость мозгового метаболизма кислорода была индикатором сохранной функции нейронов в областях с существенно сниженным мозговым кровотоком. Такая картина, названная «нищенской перфузией» (*miseru perfusion*) [5], служила определением полутени, которая характеризуется как область повышенной фракции экстракции кислорода (может превышать 80%, в сравнении с обычной величиной приблизительно 40%). Области, в которых мозговой кровоток составляет 12-22 мл/100 г/мин., характеризуются нестабильностью метаболизма, и если кровоток оста-

ется низким, в них возможно развитие инфаркта. Эти исследования с применением ПЭТ [6,7] сделали возможным выделение трех областей при нарушении кровоснабжения: ядро ишемии, в котором обычно происходит переход в некроз, с кровотоком <12 мл/100 г/мин.; область полутени с кровотоком 12-22 мл/100 г/мин., где ткань сохраняет жизнеспособность, но имеется неопределенность, разовьется там инфаркт или будет достигнуто восстановление; область гипоперфузии (>22 мл/100 г/мин.), где недостаточность кровоснабжения преимущественно не приводит к выраженному повреждению. Основой терапии острого ишемического инсульта, вне зависимости от его причины, являются два направления: реперфузия и нейрональная протекция. Реперфузия связана с восстановлением кровотока в зоне ишемии. Нейрональная протекция реализуется на клеточном уровне и направлена на предотвращение гибели слабо или почти уже не функционирующих, однако все еще жизнеспособных нейронов, располагающихся вокруг очага некроза (зона «ишемической полутени»). Учитывая отсутствие на сегодняшний день эффективных препаратов для предупреждения нарушения мозгового кровообращения при окклюзирующих поражениях магистральных артерий головного мозга – реконструктивные операции на ветвях дуги аорты остаются единственным средством лечения и предупреждения ишемического поражения головного мозга [8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18].

Анализ данных ECST и NASCET показал существенное влияние хирургической реконструкции СА на регресс очаговой неврологической симптоматики. Перспективность ранних реконструкций мозгового кровотока обусловлена тем, что в первые недели сохраняется наиболее высокий риск развития повторного инсульта и/или транзиторных ишемических атак [19,20].

## Материалы и методы

В наше исследование были включены 129 больных с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии в остром периоде, которые проходили лечение на базе ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского» МО РФ в период с 2000 по 2013 гг.

Возраст больных варьировал от 30 до 85 лет, составив в среднем 62 года. Среди больных преобладали мужчины – 113 пациентов (88%), женщины – 16 (12%).

Основными соматическими факторами риска

являлись: системный атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, а также сахарный диабет.

Пациенты были разделены на 2 группы, в зависимости от методов лечения. В I группу (открытых хирургических вмешательств) вошли 76 человек (68 мужчин; 8 женщин), средний возраст составил  $63,03 \pm 9,82$  (Me-64). Во II группу (консервативного лечения) вошли 53 пациентов (45 мужчин; 8 женщин), средний возраст составил  $60,51 \pm 9,38$  (Me-60).

Таблица 1

*Наиболее часто встречающаяся сопутствующая патология у больных с ишемическим инсультом в бассейне СМА в остром периоде.*

Фактор риска	Встречаемость	%
ИБС	85	65,89
Системный атеросклероз	129	100,00
Гипертоническая болезнь	95	73,64
Сахарный диабет	17	13,18
Всего	129	100,00

Диагностический алгоритм у пациентов с ишемическим инсультом в бассейне СМА в остром периоде включал комплексное клиническое обследование: неврологическое, нейроофтальмологическое, отоневрологическое. При наличии сопутствующей патологии пациентов наблюдали кардиолог, терапевт, эндокринолог. Инструментальные методы исследования в первую очередь включали комплексное ультразвуковое обследования (дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ТКУЗДГ сосудов головного мозга) КТ и МРТ головного мозга, различные варианты ангиографии проводились избирательно по показаниям. В исследование включены пациенты с клиникой линейной прогрессии инсульта, а также персистирующей прогрессии инсульта и ТИА.

У всех больных, отобранных для исследования, наблюдалась клиника недостаточности мозгового кровообращения по полушарному типу.

В рамках профилактики послеоперационных осложнений всем пациентам, включенным в группу хирургического лечения, в обязательном порядке выполнялась ТКДГ (транскраниальная доплерография) с вычислением индекса реактивности.

Индекс реактивности вычислялся по формуле:

$$ИР = \frac{V1 \text{ med}}{V2 \text{ med}}$$

где: ИР – индекс реактивности, V1 med средняя скорость кровотока по СМА в ответ на гиперкапническую пробу, V2 med базовая средняя скорость кровотока по СМА.

Для оценки характера реакции на функциональные нагрузочные тесты нами предложена следующая классификация типов реакций:

- 1) положительная – характеризуется положительным изменением параметров оценки с величиной индекса реактивности более 1,0;
- 2) отрицательная – характеризуется отрицательным изменением параметров оценки с величиной индекса реактивности в диапазоне от 0,9 до 1,0;
- 3) парадоксальная – характеризуется парадоксальным изменением параметров оценки индекса реактивности менее 0,9.

В исследование включены пациенты с положительным и отрицательным типом реакций. Больные с парадоксальным типом ИР в работу не включены, в связи с низким уровнем церебро-васкулярного резерва и как следствие - высоким риском развития послеоперационных осложнений, связанных с возросшей перфузией головного мозга.

В группе хирургического лечения выполнены следующие оперативные вмешательства:

- каротидная эндартерэктомия (n=38);
- наложение ЭИКМА (n=18);
- баллонная ангиопластика со стентированием ВСА (n=20).

Операции выполнялись по стандартным методикам, технические аспекты которых подробно представлены в литературе [21,22].

Каротидная эндартерэктомия из ВСА выполнена 38 (50,00%) пациентам. Степень стеноза в области бифуркации ОСА, ВСА составляла от 70 до 95% по критериям ECST, что было подтверждено данными УЗДГ и ангиографического исследования каротидного бассейна. По поводу поражения левой ВСА выполнено 24 (63,15%) операции, стеноза правой ВСА – 14 (36,85%) операций. Данное вмешательство также являлось операцией выбора при стенозах ВСА осложненных наличием патологической извитости С1-2 сегмента ипсилатеральной артерии. Во всех случаях выполнялась эверсионная эндартерэктомия. В 30 (79,00%) случаях выполнена классическая эверсионная эндартерэктомия по De Bakey. В 8 (21,00%) эндартерэктомия выполнена с отсечением ВСА, в связи с выраженной извитостью артерии дистальнее бифуркации ОСА.

Для оценки толерантности к временному пе-

режатию ВСА проводилась церебральная оксиметрия (церебральный оксиметр 3100-invos фирмы Somanetic со стандартным расположением электрода в лобной области на стороне оперативного вмешательства).

Наложение ЭИКМА выполнено 18 (23,68%) пациентам. В 4 (22,22%) случаях была выполнена одномоментная каротидная эндартерэктомия и пластика устья НСА на ипсилатеральной стороне, а затем наложение ЭИКМА, в связи пролонгацией бляшки, облитерирующей ВСА, в начальный отдел НСА. Обязательно производилась ревизия дистальных отделов ВСА для подтверждения ее окклюзии на протяжении. Далее ВСА пересекалась и перевязывалась на 2-2,5 см дистальнее бифуркации. Операция проводилась с использованием операционного микроскопа Ormi Vario фирмы Carl-Zeiss, микрохирургического инструментария фирмы «Aescular» и атравматического шовного материала Prolene 10,0.

Баллонная ангиопластика со стентированием проведена 20 (26,32%) пациентам. Все вмешательства проводились в рентгенооперационных центрах рентгенхирургических методов диагностики и лечения 3 ЦВКГ, оборудованных ангиографическими комплексами «Integris Allura FD10» (Philips, Голландия) и «Advantx DLX» (General Electric, США). В качестве доступа к артерии использовался через бедренный доступ по Сельдингеру.

При стентировании использовались баллонрасширяемые стенты. Размер стента выбирался равным диаметру артерии, длина - с учетом полного покрытия атеросклеротического поражения. Выбор вида стента по производителю был предоставлен оператору. В нашем исследовании использовались Jostent peripheral, Omnilink (Abbot), Isthmus (Soring), Palmas Genesis (Cordis), Peiron (BioTronik), Neptun (Balton). С целью церебральной протекции, профилактики тромбоэмболии, перед основным этапом, дистальнее стеноза устанавливались фильтры-ловушки, которые удалялись после установки стента.

#### **Клинический пример.**

*Пациент К., 1947 г.р. находился на лечении в нейрохирургическом отделении 3 ЦВКГ с 14.02.2013 г. по 02.03.2013 г. с диагнозом:*

*Распространённый стенозирующий атеросклероз с преимущественным поражением магистральных артерий головы (МАГ). Стеноз правой внутренней сонной артерии 85-90%. ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии от 08.02.2013 г. с умеренным левосторонним гемипарезом, левосторонней гемигипесте-*

*зией. Гипертоническая болезнь 2 стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. Сахарный диабет 2 типа, средней тяжести, субкомпенсация. Диабетическая ретинопатия, нефропатия. Дисциркуляторная энцефалопатия 2 стадии, сложного генеза (атеросклеротическая, гипертоническая, диабетическая), диффузная форма, декомпенсация с псевдоневротическим синдромом. Хронический гастродуоденит, ремиссия. Стеатогепатит без нарушения функции печени. Хронический бескаменный холецистит, ремиссия. Алиментарное ожирение 2 степени.*

*На момент поступления состояние средней тяжести, стабильное. Предъявлял жалобы на головную боль; неловкость, слабость и нарушение чувствительности в левых конечностях. Тяжесть по шкале NIHSS 5 баллов. Зрачки равные, фотореакции живые, движения глазных яблок в полном объеме, затухающий горизонтальный мелкозернистый нистагм. Легкая сглаженность левой носогубной складки. Язык по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Сухожильные рефлексы вызываются, S>D. Гемигипестезия слева. Проба Барре слева положительная. Положительный симптом Бабинского слева. Менингеальных знаков, тазовых нарушений нет. Разлитой красный дермографизм.*

*При исследовании, по данным УЗДГ МАГ от 14.02.2013 г. выявлен стеноз правой внутренней сонной артерии 90%. По данным КТ головного мозга признаки ИИ в подкорковых ядрах справа (Рис. №2). 21.02.2013 г. выполнена ангиография МАГ с церебральной фазой кровотока (Рис. №3). ТКДГ: IP = 1,0; V1 = 32 см/сек; V2 = 31 см/сек.*

*22.02.2013 г. больному выполнена операция: эверсионная эндартерэктомия из правой внутренней сонной артерии (Рис. №4), (Рис. №5).*

*Послеоперационный период протекал гладко. Через 3 дня, в удовлетворительном состоянии, пациент переведен в неврологическое отделение филиала № 2 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого МО РФ». В неврологическом статусе отмечается регресс общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, улучшение общего самочувствия, эмоционального фона.*

#### **Результаты**

Оценка результатов лечения проводилась как в ранний (1 мес.), так и поздний послеоперационные периоды. С учетом достаточно большого периода наблюдения (13 лет), анализ непосредственных результатов при нашем участии был выполнен у 20 (26,31%) пациента, оперированных с 2010 по 2013 гг. и у 38 (71,69%) пациентов из второй группы. У остальных пациентов проведен ретроспективный анализ результатов (по историям болезни).

При сравнении групп по возрасту, полу, сопутствующей патологии, оперированному сосуду статистически значимых различий не выявлено и группы подходят для сравнительного анализа.

Таблица 2

Сравнение групп по полу, возрасту, вредным привычкам, сопутствующим заболеваниям

	Группа 1 (n = 76)	Группа 2 (n = 53)
Мужской пол	68 (89,47%)	45 (84,90%)
Возраст	Me = 64	Me = 60
Курение	34 (44,73%)	14 (26,41%)
ИБС	55 (72,37%)	30 (56,60%)
ГБ	58 (76,32%)	37 (69,81%)
Сахарный диабет	11 (14,47%)	6 (11,32%)
ХАН	20 (26,31%)	8 (15,09%)
ЯБ	24 (31,57%)	12 (22,64%)

При оценке результатов лечения учитывались следующие показатели:

1. Технический успех вмешательства по данным инструментальных методов исследования (у оперированных больных);
2. Динамика клиничко-неврологических нарушений:
  - изменение выраженности общемозговой симптоматики;
  - регресс очаговой неврологической симптоматики;
  - регресс пирамидной недостаточности;
  - прекращение залповых ТИА.
3. Степень восстановления трудоспособности после операции с баллированием неврологических нарушений по модифицированной шкале Рэнкин.
4. Частота осложнений со стороны реконструкции, общехирургических, неврологических, кардиальных и респираторных осложнений.

Технический успех эндоваскулярного лечения оценивали по данным ангиографического контроля, а также динамики прироста линейной скорости кровотока в СМА по данным ТКДГ. Критериями успешной операции являлись остаточный стеноз при контроле менее 30%. Технического успеха не удалось добиться в одном случае при попытке стентирования ВСА – случай описан в разделе осложнения.

Оценка технического успеха при открытом оперативном вмешательстве осуществлялась путем непосредственного визуального контроля во время операции, а также ТКДГ - контроля в раннем послеоперационном периоде. Критериями успешного открытого хирургического лечения считали прирост линейной скорости кровотока по СМА более чем на 40%. Успеха удалось добиться во всех случаях.

Ухудшение в неврологическом статусе, в раннем послеоперационном периоде, отмечено у 5 (6,57%) пациентов из 76 проведенных оперативных вме-

шательств. У данных пациентов исходно имелась тяжелая сопутствующая соматическая патология. В раннем послеоперационном периоде отмечалось усугубление неврологического дефицита, что, по-видимому, связано с развитием гиперперфузионного синдрома. В группе хирургического лечения положительная динамика отмечается у 68 (89,47%). Три (3,94%) пациента после проведенных операций не отметили улучшения в неврологическом статусе.

Следует отметить, что у всех пациентов без динамики и с неудовлетворительным результатом хирургического лечения, на этапе дооперационного обследования вычислен отрицательный ИР.

У всех пациентов оценка исхода по модифицированной шкале Рэнкина проводилась в послеоперационном периоде, перед выпиской.

Сравнение результатов лечения в группах по количественному признаку проводилось методом Манна-Уитни, по качественному признаку – методом Хи-квадрат. В группе консервативного лечения медиана койко-дней составила 23 против 13,5 в группе хирургического лечения. Выявлена статистически значимая разница в группах по этому показателю, с лучшим результатом в группе хирургического лечения. Оценка исходов лечения с оценкой трудоспособности по модифицированной шкале Рэнкина перед выпиской также различна в обеих группах. При этом в группе хирургического лечения удалось добиться значительного улучшения по данному показателю. Однако, в группе консервативного лечения отсутствовали случаи ухудшения в неврологическом статусе на фоне проводимой терапии. В группе I данные осложнения были напрямую связаны с проведенным хирургическим вмешательством. Средний балл по МШР при выписке в первой группе составил 1, в группе консервативного лечения – 2 балла.

Технический успех реперфузии головного мозга также оценивался по данным ТКДГ при измерении средней скорости кровотока по СМА.

В дооперационном периоде, в группе хирургического лечения, Me = 32 см/сек (интерквартильный размах от 31 до 34), в группе консервативного лечения Me = 32 см/сек (интерквартильный размах от 31 до 33). Т.е., по данному показателю обе группы сопоставимы.

После операции в группе I Me = 48 см/сек (интерквартильный размах равен от 45 до 51), в группе II Me = 40 см/сек (интерквартильный размах от

Таблица 3

Сравнение больных в группах лечения по количественному показателю по методу Манна-Уитни.

	Среднее (хирург)	Среднее (консерв)	Объем (хирург)	Объем (консерв)	p-value
Койко-дней в больнице	14,86895	21,88679	76	53	0,000000
Возраст	63,02632	60,50943	76	53	0,120896
Число сопутствующих заболеваний	1,63158	1,37736	76	53	0,115266
Кол-во симптомов до	3,36842	3,16981	76	53	0,387547
Кол-во симптомов после	1,14474	2,05660	76	53	0,000257
Кол-во симптомов прирост	-2,22368	-1,11321	76	53	0,000003
NIHSS	10,59211	11,33962	76	53	0,415754
Рэнкин при выписке	1,17105	1,83019	76	53	0,001059
Рэнкин прирост	-0,44737	-0,11321	76	53	0,001285
Рэнкин в отдаленном периоде	0,72368	1,71698	76	53	0,000010
ТКДГ до операции	32,38158	32,20755	76	53	0,671814
ТКДГ после терапии/ операции	48,25000	40,49057	76	53	0,000000
ТКДГ прирост	15,86842	8,28302	76	53	0,000000
Кол-во месяцев после выписки	81,19737	70,52830	76	53	0,110377

39 до 42). Статистически значимая разница в показателе скорости кровотока по СМА обусловлена влиянием прямой реканализации на небольшую выборку. Прирост ЛСК после лечения составил: в I группе Me = 16 см/сек (интерквартильный размах от 15 до 18), во II группе Me = 8 см/сек (интерквартильный размах от 7 до 10). Таким образом, лучший результат по реперфузии пораженной области головного мозга достигнут в I группе.

Учитывая большой период наблюдения (13 лет), оценка отдаленных результатов лечения проведена у 84 (65,11%) пациентов. Оценка эффективности лечения в отдаленном периоде проводилась нами по модифицированной шкале Рэнкин. Специфика лечебного учреждения и контингент пациентов, позволили, в подавляющем большинстве случаев, проводить анкетирование дистанционно. По этой же причине, вследствие невозможности непосредственного осмотра пациента, для оценки качества жизни нами использовались опросники индекса активности повседневной жизни Катц и Бартела.

Улучшение по модифицированной шкале Рэнкин в отдаленном периоде: в I группе Me = 0 баллов

(интерквартильный размах от 0 до 1), во II группе Me = 2 балла (интерквартильный размах от 1 до 3).

Таким образом, улучшение качества жизни в отдаленном периоде, статистически достоверно выше в группе хирургического лечения (0 баллов по МШР), при том, что в группе консервативной терапии данный показатель остался на исходном уровне (2 балла при выписке и 2 балла при контрольном исследовании). Данный факт свидетельствует о запуске процесса восстановления неврологических нарушений и ауторегуляции, путем ранней коррекции мозгового кровотока при выполнении реконструктивной операции в острой стадии ИИ.

Как видно из результатов сравнения по количественному признаку появление разницы в группах напрямую зависит от метода лечения.

Достоверная разница ( $p\text{-value} < 0,05$ ) выявлена в следующих показателях: количество койко-дней (14,86 для группы I и 21,88 для группы II), баллирование по модифицированной шкале Рэнкин (1,17 в I группе и 1,83 во II группе), прирост ТКДГ (15,86 и 8,28 соответственно).

Отсутствие статистически значимой разницы



по возрасту (63,02 и 60,50), числу сопутствующих заболеваний (1,63 и 1,37) и оценке по шкале NIHSS (10,59 и 11,33) говорит о сопоставимости сравниваемых групп.

Таким образом, в ходе клинического исследования были изучены: динамика клинико-неврологической симптоматики (регресс симптомов ИИ), изменение баллов степени нарушения функций и выраженности нарушений жизнедеятельности по шкале Рэнкин, степень улучшения церебральной гемодинамики по данным инструментальных методов исследования.

При сравнении результатов лечения в группах учитывались следующие показатели: койко-дни, проведенные в стационаре, степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкин, показатели ЛСК по данным ТКДГ, данные клинико-неврологического статуса.

В обеих группах отмечается статистически значимое изменение выбранных показателей, что доказывает эффективность лечения в обеих группах.

Оба метода достоверно ( $p\text{-level} < 0,05$ ) доказывают уменьшение выраженности неврологической симптоматики, увеличение показателей ЛСК на стороне ИИ, что свидетельствует о положительном влиянии терапии на данные показатели.

Значимыми являются различия в частоте осложнений, количестве койко-дней, проведенных в стационаре и степени инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкин.

Таблица 4

*Сравнение параметров до/после по методу Вилкоксона (группа 1).*

	Число наблюдений	Среднее изменение	p-level
Количество симптомов до/ после	76	-2,22	0,000000
Рэнкин до/после	76	-0,45	0,000000
ТКДГ до/после	76	15,87	0,000000

Таблица 5

*Сравнение параметров до/после по методу Вилкоксона (группа 2).*

	Число наблюдений	Среднее изменение	p-level
Кол-во симптомов до/ после	53	-1,11	0,000000
Рэнкин до/после	53	-0,11	0,027709
ТКДГ до/после	53	8,28	0,000000

Однако, динамика неврологической симптоматики у больных в острой стадии ишемического инсульта, после проведения реконструктивных операций, отражает значительный регресс неврологического дефицита по сравнению с пациентами, получившими только консервативную терапию (1,1 и 1,8 балла по МШР соответственно).

Также следует отметить, что неврологические исходы в отдаленном периоде у пациентов, перенесших реконструктивные операции также лучше, чем у пациентов в группе II (0,7 и 1,7 баллов по МШР соответственно).

### Заключение

Объединение усилий фундаментальных нейронаук и клинической неврологии позволило раскрыть основные механизмы формирования цереброваскулярной патологии и повреждения вещества мозга на фоне ишемии. На основании проведенных работ доказана отсроченность необратимых повреждений мозга от момента развития острого нарушения мозгового кровообращения; укоренилось отношение к инсульту как к неотложному состоянию, требующему быстрой и патогенетически обоснованной медицинской помощи; сформулирована главенствующая концепция ведения больных инсультом – концепция «терапевтического окна».

Большинство исследователей ограничивают рамки «терапевтического окна» 3-6 ч. Хотя следует подчеркнуть, что столь жесткие временные границы важны на практике лишь в отношении использования строго определенных методов лечения, а понимание «терапевтического окна» как динамического процесса не лимитирует сроки терапевтического вмешательства так категорично.

Эффективность выбора хирургического лечения в острой стадии ИИ подтверждается рядом зарубежных и отечественных авторов [23]. Так, Дуданову И.П. с соавт. в серии наблюдений из 47 пациентов, прооперированных на сонных артериях в острой стадии ИИ, удалось добиться большего регресса неврологического дефицита по сравнению с пациентами группы сравнения. При этом не акцентировалось внимания на методике выполнения КЭАЭ, степени изменения ЦВР. И, хотя ни у одного из пациентов серии не наблюдалось ухудшения состояния после операции, мы все же считаем необходимым исследование в дооперационном периоде показателя ЦВР.

Для показательности исследования было проведено исследование корреляционной взаимосвязи между показателями койко-дней, возраста,

оценки тяжести по шкале NIHSS, данные ТКДГ, а также данные баллирования по модифицированной шкале Рэнкина.

Сильная корреляционная связь ( $R>0,9$ ) присутствует между показателями NIHSS и оценки по модифицированной шкале Рэнкин, что свидетельствует о том, что изменение показателя Рэнкин сильно зависит от исходной тяжести состояния пациентов оцениваемой по шкале NIHSS. На основании этого, в нашем исследовании мы провели моделирование отклика оценки исходов по модифицированной шкале Рэнкин.

Графическая интерпретация выражений показывает, как у больных I и II группы, в зависимости от значения показателя NIHSS, а также выбора метода лечения, изменяется показатель Рэнкин. В нашем исследовании доказано, что при значении NIHSS<12 улучшение показателя Рэнкин в группе I достигнуто в 77,3% случаев. В группе II улучшения удалось добиться лишь в 20,0% наблюдений. При этом, в обеих группах у пациентов с оценкой по шкале NIHSS>12 баллов мы не наблюдали улучшения по МШР.

Таким образом, данные свидетельствуют о том, что вероятность благоприятного исхода лечения пациентов острой стадии ИИ напрямую зависит от исходной тяжести состояния, оцениваемой по шкале NIHSS и метода выбора лечения. При этом, максимальный положительный результат достигается в группе хирургического лечения, если исходное состояние по шкале NIHSS меньше 12 баллов.

Полученные данные также свидетельствуют о низком риске реконструктивных операций в острой стадии ИИ, при условии соблюдения строгого диагностического алгоритма, с учетом адаптационных возможностей сосудистой системы головного мозга в предоперационном периоде.

Подводя итог, можно говорить об активизации процессов нейропластичности и ауторегуляции, обеспечивающих восстановление нарушенных функций у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, при условии корригирования мозгового кровотока путем ранней реконструктивной операции.

## Литература

1. Баркаускас Э.М., Паулюкас П.А. и др.: Хирургическое лечение перегибов и петель брахиоцефальных артерий. Хирургия, 1986,12; 33-38

2. Верещагин Н.В., Бархатов Д.Ю., Джибладзе Д.И.: К проблеме оценки цереброваскулярного резерва при атеросклеротическом поражении сонных артерий. Журнал неврол. и псих. им. С.С. Корсакова, 2, 1992
3. Ackerman RH, Correia JA, Alpert NM et al. Positron imaging in ischemic stroke disease using compounds labeled with oxygen 15. Initial results of clinicophysiological correlations. Arch Neurol 1981; 38:537 – 43.
4. Powers WJ, Grubb RL Jr, Darriet D, Raichle ME. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. J Cereb Blood Flow Metab 1985;5:600 – 8.
5. Baron JC, Boussier MG, Rey A, Guillard A, Comar D, Castaigne P. Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with 15 O positron emission tomography. Stroke 1981;12:454 – 9.
6. Baron JC. Mapping the ischemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. Cerebrovasc Dis 1999;9:193 – 201.
7. Heiss WD, Huber M, Fink GR et al. Progressive derangement of peri infarct viable tissue in ischemic stroke. J Cereb Blood Flow Metab 1992; 12:193 – 203.
8. Антонов Г.И.: Хирургическое лечение цереброваскулярной патологии, обусловленной заболеванием ветвей дуги аорты. Автореф. дисс. д-ра мед. наук, С-Петербург, 1998.
9. Беляев А.Ю. Синдром церебральной гиперперфузии после каротидной эндартерэктомии: Дис. канд. мед. наук. – М. 2011. –18, 177 с.
10. Верещагин Н.В.: Патология магистральных артерий головы и нарушения мозгового кровообращения (аспекты морфологии, патогенеза, клиники и диагностики). Дисс. докт.мед.наук -М., 1974.
11. Добжанский Н.В. Атеросклеротические сочетанные окклюзирующие поражения артерий каротидной системы и микровакуляризация мозга, 1996
12. Немытин Ю.В., Антонов Г.И., Митрошин Г.Е., Миклашевич Э.Р. Хирургическое лечение сосудистой мозговой недостаточности // М. -2001. –С. 50-57.
13. Пирцхалаишвили З.К. Хроническая вертебробазиллярная недостаточность (новый подход к диагностике и показаниям к реконструктивной операции)// Анналы хирургии 1999, 1, стр 28-35.
14. АНА/ASA Guideline // Stroke. – 2007. – V. 38. – P. 1655-1711.
15. Annambhotla S., Park MS., Keldahl ML., Morasch MD., Rodriguez HE., Pearce WH., Kibbe MR., Eskandari MK. Early vs delayed carotid endarterectomy in symptomatic patients // J Vasc Surg. – 2012. - Aug 1.
16. Baker WH, Dorner DB, Barnes RW: Carotid endarterectomy: Is an indwelling shunt necessary? Surgery 82:321-326, 1977.
17. De Bakey M.E. Basic concept of therapy in arterial disease.// JAMA, 1963.- vol. 186.- №2.-p. 484-498.
18. De Bakey M.E. Crawford E.S., Cooley D.A. Cerebral arterial insufficiency: 1 to 11 year results following arterial reconstructive operation.// Ann. Surg.- 1965.- V.161.-

P.921-945.

19. Бурцев Е.М., Шпрах В.В., Осипова Н.Ф. Факторы риска острого и хронического течения церебральных ишемий // Журнал невропатологии и психиатрии. - 1990. - N. 1. - С. 16-20.

20. Джигладзе Д.Н.: Неврологические синдромы при патологии магистральных артерий головы. Дисс. докт. мед.наук,-Москва, 1984

21. Spetzler R, Charter N.: Microvascular bypass surgery. J Neurosurg; 45:508-513, 1976.

22. The EC/IC bypass study group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. N Eng J Med; 313:1191-1200, 1985.

23. Дуданов И.П., Васильченко Н.О. Неврологические исходы у пациентов, перенесших реконструктивные операции на сонных артериях, выполненных в остром периоде ишемического инсульта. 2011. Санкт-Петербург.

**Контакты авторов:**

*Антонов Г.И. тел.: 8 495 563-59-53*

**Конфликт интересов:** отсутствует

---

УДК 616.127-005.8

*Беганская Л.А.<sup>1</sup>, Кишкун А.А.<sup>1</sup>, Шаронов Г.Н.<sup>2</sup>, Паценко М.Б.<sup>2</sup>*

## ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

*<sup>1</sup>Кафедра клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии последипломного образования Российской Федерации,**<sup>2</sup>ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» МО РФ*

**Аннотация.** Методы лабораторной диагностики играют ведущую роль в ранней диагностике и определении прогноза острого коронарного синдрома. В исследовании представлен анализ возможностей современных лабораторных биомаркеров повреждения миокарда в отношении клинической практики в соответствии с принципами доказательной медицины, продемонстрирована взаимосвязь их возможностей, стратегия и последовательность применения, их эффективность в каждой конкретной клинической ситуации.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, биомаркеры повреждения миокарда, доказательная медицина.

*Beganskaya L.A.<sup>1</sup>, Kishkun A.A.<sup>1</sup>, Sharapov G.N.<sup>2</sup>, Patsenko M.B.<sup>2</sup>*

## DIAGNOSIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN TERMS OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

*<sup>1</sup>Department of clinical laboratory diagnostics, Russian medical Academy of postgraduate education of the Russian Federation**<sup>2</sup>FSBI "3 Central military clinical hospital named after AA Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk*

**Abstract.** Methods of laboratory diagnostics play a leading role in early diagnosis and determination of the prognosis of acute coronary syndrome. The study presents an analysis of the possibilities of modern laboratory biomarkers of myocardial damage with respect to clinical practice in accordance with the principles of evidence-based medicine, demonstrated the interrelation of their capabilities, strategy and sequence of application, their effectiveness in each specific clinical situation.

**Keywords:** acute coronary syndrome, myocardial infarction, biomarkers of myocardial damage, evidence-based medicine.

Острый коронарный синдром (ОКС) – любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать нестабильную стенокардию (НС) или острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом или без подъема сегмента ST. Термин ОКС, не являясь диагнозом, может быть использован при первом контакте врача с больным и предполагает ведение больного с ОКС как с ОИМ или НС. Из-за повышенного риска сердечной смерти или повышенного риска ишемических осложнений больные с ОКС должны быть выделены из массы всех, кого направляют для срочного обследования и госпитализации в связи с симптомами острой боли за грудиной. ОКС включает следующие нозологические формы:

1. нестабильная стенокардия;
2. инфаркт миокарда (ИМ) с зубцом Q, без зубца

Q (с подъемом сегмента ST или без подъема сегмента ST).

Понятие об остром коронарном синдроме вошло в лексикон клиницистов с начала 90-х годов XX века. Возникновение этого термина связано с появлением новых данных о механизмах обострения ишемической болезни сердца, синтезом и внедрением в клинику новых групп фармакологических препаратов, изменением взглядов на тактику ведения больных с острой коронарной недостаточностью.

К настоящему времени доказана патогенетическая общность всех острых проявлений коронарной болезни сердца (нестабильная стенокардия, ИМ с зубцом Q и без зубца Q): в их основе лежит единый морфологический субстрат - разрыв атеросклеротической бляшки в коронарной артерии с формированием на поверхности разрыва в начале

тромбоцитарного, а затем и фибринового пристеночного тромба, обуславливающего весь симптомокомплекс клинических проявлений. При этом определяющим фактором для развития того или иного варианта острого коронарного синдрома - нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, являются исключительно количественные характеристики процесса тромбообразования - продолжительность и степень тромботической окклюзии коронарной артерии. При ограничении коагулогического каскада в рамках начального, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, происходит развитие клинико-лабораторного симптомокомплекса нестабильной стенокардии, проявляющейся длительным или рецидивирующим ангинозным болевым синдромом с формированием микроочагов некроза в миокарде, выявляемых только с помощью высокочувствительных кардиомаркеров. В случае последовательной реализации всех стадий тромбогенеза с конечным образованием фибрин-полимера и построением фибринового каркаса тромба ОКС, как правило, манифестирует развитием трансмурального (с зубцом Q) ИМ. Объединение различных клинических вариантов острой коронарной недостаточности под рубрикой ОКС также обосновано единой концепцией лечения этой категории больных: на стадии нестабильной стенокардии или нетрансмурального инфаркта миокарда, то есть при имеющемся тромбоцитарном тромбе в месте разрыва бляшки, необходимо назначение, в первую очередь, антитромбоцитарных препаратов, при сформировавшемся фибриновом тромбе и развитии трансмурального инфаркта миокарда показано проведение фибринолитической терапии либо выполнение хирургических вмешательств по реваскуляризации миокарда.

Таким образом, нестабильная стенокардия - транзиторный синдром, отражающий нарастание коронарной недостаточности, тяжесть и продолжительность которой недостаточна для развития некроза миокарда. Нестабильная стенокардия - угрожающее жизни состояние: при отсутствии лечения у 15% больных развивается ИМ, а 5% - умирают. Среди больных с диагностированной нестабильной стенокардией в течение года умирает 9-12%, и у 12-14% развивается нефатальный инфаркт миокарда [1].

ИМ - острое заболевание, обусловленное окклюзией коронарных артерий и сопровождающееся возникновением очагов ишемического некроза в сердечной мышце. При ИМ в большинстве случаев вы-

являют характерные изменения на ЭКГ и обнаруживают в крови повышенные уровни кардиомаркеров.

Проблема инфаркта миокарда приобрела большое социальное значение в связи с возрастанием заболеваемости за последние годы, поражением населения в наиболее активном возрасте от 45 до 60 лет с ранней инвалидизацией, высокой летальностью (от 17 до 30%). В последние годы значительно увеличилась заболеваемость ИМ лиц в возрасте до 40 лет. ИМ - самая частая причина внезапной смерти. При остром ИМ умирает примерно 35% заболевших, причем чуть более половины из них на догоспитальном этапе. Еще 15-20% больных, перенесших острую стадию ИМ, умирают в течение первого года [2]. В России ежегодно регистрируется более 1 000 000 больных ИМ. По распространенности ИМ и смертности от него наша страна занимает одно из первых мест в мире.

### **1. Классификация инфаркта миокарда**

За последние два десятилетия были проведены многочисленные рандомизированные исследования с целенаправленностью на оценку эффективности и безопасности обследования и лечения больных ОКС. Результаты исследований были положены в основу международных и отечественных руководств по ведению больных ОКС, которые регулярно обновляются.

В 1996 году было опубликовано совместное Руководство Американской коллегии кардиологов (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (AHA) [3]. В 2000 году совместный документ Европейского кардиологического общества (ESC) и ACC [4]. В последующем эти руководства неоднократно обновлялись. В 2007 году объединенной рабочей группой Европейского общества кардиологов, Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации сердца и Всемирной кардиологической федерации (Global Task Force on Myocardial Infarction) предложена следующую классификацию типов ИМ [5].

Тип 1. Спонтанный ИМ, связанный с ишемией вследствие первичного коронарного события, такого как эрозия бляшки и/или ее разрушение, растрескивание или расслоение.

Тип 2. Вторичный ИМ, связанный с ишемией, вызванной увеличением недостатка кислорода или его поступления, например, при коронарном спазме, коронарной эмболии, анемии, аритмии, гипер- или гипотензии.

Тип. 3. Внезапная коронарная смерть, включая остановку сердца, часто с симптомами предпола-

емой ишемии миокарда с ожидаемой новой элевацией ST и новой блокадой левой ножки пучка Гиса, выявлением свежего тромба коронарной артерии при ангиографии и/или аутопсии, наступившей смертью до получения образцов крови или перед повышением концентрации маркеров.

Тип 4а. Ассоциированный с чрезкожной ангиопластикой ИМ.

Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом стента, подтвержденным ангиографией или аутопсией.

Тип 5. Ассоциированный с аортокоронарным шунтированием ИМ.

Одними из последних документов по ведению пациентов с ОКС является руководство ESC 2015 года «Универсальное определение инфаркта миокарда: клинические определения» [6] и руководство Национальной академии клинической биохимии (NACBLM) «Аналитическое использование биохимических маркеров при остром коронарном синдроме», 2008 года [7].

Руководства ориентированы на диагностику и лечение пациентов с ОКС. Они основаны на доказательствах, полученных в результате проведенных исследований, значение которых определено тремя уровнями.

Уровень доказательности А: данные получены в результате многочисленных рандомизированных клинических исследований с включением большого числа больных и в результате мета-анализа.

Уровень доказательности В: данные получены на основании ограниченного количества рандомизированных исследований на небольшом контингенте больных или тщательного анализа нерандомизированных клинических исследований.

Уровень доказательности С: в основе лежат рекомендации, согласованные опытными экспертами.

Кроме того, руководства содержат общие и частные рекомендации по диагностике, оценке состояния пациента и терапии ИМ, которые основаны на приведенных уровнях доказательности (А и В) и мнении экспертов и ранжируют применяемые мероприятия при оказании помощи по трем классам:

- класс I – состояния, для которых имеются доказательства и/или согласованное мнение экспертов о том, что данная процедура исследования или лечения является полезной и эффективной;
- класс II – состояния, о которых имеются неоднозначные доказательства и/или противоречивые мнения экспертов о пользе/эффективности процедуры/лечения;

- класс IIА – вес доказательства/мнения склоняется в сторону полезности/эффективности процедуры/лечения;
- класс IIБ – польза/эффективность процедуры/лечения недостаточно доказаны/согласованы;

- класс III – состояния, для которых имеются доказательства и/или мнения о том, что процедура/лечение не полезно/не эффективно, а в ряде случаев могут быть вредны.

Среди пациентов, поступающих в больницу с болями в сердце, только у 10-15% имеется ИМ. Необходимость диагностики ИМ в ранние сроки продиктована тем, что тромболитическая терапия в первые 2-6 ч снижает раннюю смертность у больных в среднем на 30 %, а терапия, начатая через 7-12 ч – лишь на 13%. Тромболитическая терапия, начатая через 13-24 ч после возникновения ИМ не снижает уровень смертности.

В большинстве случаев ИМ начинают подозревать на основании выявления у пациента клинических симптомов (острый продолжительный приступ интенсивной загрудинной боли, чувство страха, одышка) и подтверждают наличием характерных изменений на электрокардиограмме (ЭКГ). Такие характерные изменения на ЭКГ включают подъем сегмента ST, инверсию зубца Т и формирование зубца Q. Однако и при этих условиях определение активности миокардиальных маркеров в сыворотке крови является обязательным для подтверждения диагноза. В настоящее время доказано, что электрокардиография информативна только в 50 % случаев острого ИМ.

Вместе с тем, в 30 % случаев ИМ изменения на ЭКГ могут отсутствовать или недостаточно специфичны для установления диагноза. Именно в этих, трудных для диагностики случаях, определение в крови уровня миокардиальных маркеров позволяет или подтвердить диагноз ИМ, если уровни маркеров повышены, или отвергнуть его, если они остаются нормальными.

Диагностика ИМ по-прежнему является сложной задачей. Особенно большие трудности вызывает диагностика инфаркта у пожилых пациентов, при повторных инфарктах у лиц с сопутствующими заболеваниями. Основные диагностические критерии ИМ:

- болевой синдром;
- данные ЭКГ;
- результаты исследования миокардиальных маркеров.

При трансмуральном ИМ его диагностика обычно не вызывает больших затруднений (клиника, ЭКГ, кардиомаркеры). Диагностика микроинфарктов миокарда, которые с терапевтической и прогностической точки зрения сравнимы по важности с трансмуральными, значительно затруднена. Чувствительность традиционных лабораторных тестов – определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КК), МВ-фракции креатинкиназы (КК-МВ) недостаточна из-за значительной вариации нормальных (референтных) величин и из-за короткого времени появления этих ферментов в крови и небольшого повышения их уровня. Аналогичная ситуация с диагностикой нестабильной стенокардии. Диагностика ИМ по повышению уровня ферментов усложняется из-за сопутствующих заболеваний или повреждений скелетных мышц. В течение 20 лет определение активности КК-МВ в плазме считалось «золотым стандартом» для идентификации некроза миокарда. Однако, КК-МВ бывает положительной не только у пациентов с некрозом миокарда и требует нескольких определений во времени (исследование характерной динамики), чтобы подтвердить диагноз. В связи с этим КК-МВ имеет ограниченное значение для быстрого принятия решения в отношении больного с подозрением на ИМ. Кроме того, КК-МВ мало дает для определения прогноза на длительный период. С введением в клиническую практику таких маркеров ИМ, как тропонин Т и I лабораторная диагностика – наиболее динамично развивающаяся клиническая дисциплина, сумела преодолеть эти трудности. В настоящее время лабораторным исследованиям отводится ведущая роль в диагностике ИМ. На рис. 1 представлен алгоритм диагностики ОКС с позиций доказательной медицины.



Рисунок 1. Алгоритм диагностики ОКС.

## 2. Маркеры повреждения миокарда

По мере гибели кардиомиоциты высвобождают в кровоток огромное количество биологически активных веществ, в том числе внутриклеточные ферменты, включая АСТ, КК, ЛДГ, а также ряд специфических белков, таких как миоглобин, тропонины Т и I. В первые 4 ч после закупорки коронарной артерии в зоне ишемии некротизируется около 60% кардиомиоцитов, некроз остальных 40% наступает в течение последующих 20 ч. В результате дефектов, возникающих в цитоплазматических мембранах кардиомиоцитов, белки и ферменты, локализуемые в цитоплазме, поступают в кровь больного ИМ со скоростью, зависящей, в первую очередь, от размера молекул этих белков и ферментов. Выходя за пределы мембраны кардиомиоцитов, ферменты и белки попадают в межклеточную жидкость и оттекают от сердца по лимфатическим сосудам и только затем попадают в общий кровоток. Это и определяет довольно длительный промежуток времени (2-6 ч) от момента гибели кардиомиоцитов до появления миокардиальных маркеров в крови. Вторая особенность выхода в кровь маркеров гибели кардиомиоцитов – характерная динамика нарастания и убывания их концентрации в крови. Они определяются выходом белков из зоны некроза и скоростью их удаления из кровотока. Небольшие молекулы, например, миоглобин, выводятся очень быстро, а большие, такие как ЛДГ, медленно. Поэтому содержание каждого маркера при ИМ имеет свою динамику. Вместе с тем, все они имеют дугообразную динамичную кривую, но только с разными временными параметрами. Определение уровня некоторых из них в сыворотке крови используют в клинической практике в качестве маркеров (указателей) повреждения миокарда – миокардиальных маркеров. Термин «миокардиальные маркеры» подразумевает, что используемые для диагностики ИМ ферменты и белки происходят из сердечной мышцы. Характеристика основных миокардиальных маркеров повреждения миокарда представлена в табл. 1.

Для диагностики некроза сердечной мышцы и определения размеров инфарктной зоны наибольшее значение имеет выявление органоспецифических белков и ферментов: миоглобина, тропонина Т, I, КК, КК-МВ. Очень важным в диагностике ИМ является исследование биомаркеров в динамике. Именно динамика этих показателей наиболее специфична для ИМ. Повышение активности ферментов и концентрации белков в крови опре-

Таблица 1

## Биомаркеры некроза миокарда

Биомаркер	Мол. масса, Д	Специфичность для миокарда	Преимущества	Недостатки	Длительность повышения
Миоглобин	18 000	Нет	Высокая чувствительность и предсказательная ценность отрицательного результата	Низкая специфичность при наличии повреждения мышц и почечной недостаточности	Повышается через 1-3 ч и держится 12-24 ч
Кардиальный белок связывающий жирные кислоты (h-FABP)	15 000	+	Раннее выявление ИМ	Низкая специфичность при наличии повреждения мышц и почечной недостаточности	Повышается через 1-3 ч и держится 18-30 ч
КК-МВ (активность от общей КК)	85 000	+++	Способность выявлять повторный ИМ. Прежний золотой стандарт некроза миокарда	Сниженная специфичность при наличии повреждения мышц	Повышается через 3-4 ч и держится 24-36 ч
Массовая концентрация КК-МВ	85 000	+++	Раннее выявление ИМ	Недостаточная доступность, малый опыт использования	Повышается через 3-4 ч и держится 18-30 ч
Кардиальный тропонин Т	37 000	++++	Показатель для ранжирования риска. Выявление ИМ до 14 сут. Высокая специфичность в отношении миокарда	Не является ранним маркером некроза миокарда. Необходимы серийные исследования для выявления раннего повторного ИМ	Повышается через 3-4 ч и держится 10-14 сут
Кардиальный тропонин I	25 000	++++	То же. Выявление ИМ до 7 сут	То же	То же. 4-7 сут

деляется вымыванием их из пораженной зоны, т.е. зависит от размеров инфаркта. Тем не менее, уровень их повышения в крови может не соответствовать объему пораженной ткани, особенно при тромболитической терапии: лизис коронарного тромба приводит к массивному выбросу белков и ферментов в кровь. Концентрация миокардиальных белков в сердечной мышце составляет:

- КК-МВ – 1,4 мг/г;
- кардиальный тропонин Т – 10,8 мг/г;
- кардиальный тропонин I – 6,0 мг/г.

### 2.1. Массовая концентрация МВ фракции креатинкиназы

В настоящее время вместо измерения активности КК-МВ клинические рекомендации указывают на необходимость для диагностики ОКС определять массовую концентрацию изофермента КК-МВ (КК-МВ mass). В основе метода определения концентрации КК-МВ mass лежит связывание антител с его М-субъединицей и других антител – с В-субъединицей. Чувствительность метода составляет 0,1 мкг/л. Референтные величины концентрации КК-МВ в плазме менее 5 мкг/л.

Патологическое увеличение концентрации КК-МВ mass при ИМ в плазме крови происходит рань-

ше (чаще в первые 2–4 ч), чем активности КК-МВ и активности КК. Среднее различие между первым увеличением концентрации КК-МВ mass и повышением активности КК и КК-МВ составляет 1 ч. Пик всех маркеров наступает раньше у пациентов с ранней реперфузией в случаях инфаркта с Q зубцом на ЭКГ. Значительных различий во времени пика значений КК-МВ mass и активности КК-МВ не выявлено. Уровень повышения концентрации КК-МВ mass в плазме при ИМ сильнее отличается от нормы, чем увеличение активности КК-МВ у тех же самых пациентов. Хотя степень увеличения (рассчитывается по отношению пикового значения к верхней границе нормы) КК-МВ mass по сравнению с активностью КК-МВ и КК-МВ mass по сравнению с активностью КК хорошо коррелируют, рост концентрации КК-МВ mass значительно больше, чем двух других маркеров. Период увеличения концентрации КК-МВ mass в плазме крови при ИМ, который позволяет поставить диагноз по биохимическим маркерам (диагностическое окно), длиннее для КК-МВ mass, чем для активности КК-МВ, и составляет в среднем 69 ч [8]. Концентрация КК-МВ mass в плазме крови возвращается к норме в среднем через 70 ч.



Чувствительность и специфичность метода определения концентрации КК-МВ mass для диагностики ИМ в течение первых 4 ч с момента болевого приступа составляет 49% и 94% соответственно, а через 4–12 ч – 76% и 79%. Соответствующие значения для активности КК составляют 20%/89% и 59%/83%, а для активности КК-МВ – 16%/87% и 53%/87% [9].

Повышение уровня КК-МВ mass в плазме крови может быть выявлено у пациентов с миокардитом (до 20,9 мкг/л), кардиомиопатией вследствие прямой электроимпульсной терапии при фибрилляции желудочков (до 73,2 мкг/л), что отражает наличие микроинфарктов или диссеминированных поражений миокарда [9].

Ложноположительное повышение концентрации КК-МВ mass может быть выявлено у пациентов с травмами скелетных мышц, после хирургических операций, гипертонического криза, с недостаточностью кровообращения.

## 2.2. Миоглобин

Миоглобин – гемсодержащий хромопротеид; представляет собой легкую цепь миозина с молекулярной массой 17,6 кДа. Является белком, транспортирующим кислород в скелетных мышцах и миокарде. Миоглобин слабо связывается с белками крови; при повреждении миокарда и скелетных мышц легко и быстро попадает в кровь и затем быстро экскретируется с мочой. Референтные величины содержания миоглобина в сыворотке: мужчины – 22–66 мкг/л, женщины – 21–49 мкг/л. Повышение уровня в крови преходящее, наблюдается уже через 2–3 ч после появления боли при инфаркте миокарда и сохраняется 2–3 сут. Повышение уровня миоглобина в первые 2 ч выявляется у 50%, к 3-му часу – у 92%, к 5-му часу – у 100% больных с ИМ [10]. Уровень миоглобина при ИМ может повышаться в 4–10 раз и более. Степень повышения миоглобина в крови зависит от величины повреждения миокарда. Нормализация уровня миоглобина отмечается у больных с ИМ на 2–3-и сутки. При развитии осложнений ИМ (сердечная недостаточность) уровень миоглобина повышен более 3 сут. Повторные повышения уровня миоглобина в крови на фоне уже начавшейся нормализации могут свидетельствовать о расширении зоны ИМ или образовании новых некротических очагов. При ишемии миокарда, возникающей во время приступов стенокардии, без развития очаговых некротических изменений, может выявляться повышение уровня миоглобина в крови, однако степень этого повышения незначительна. У больных с ИМ наряду с миоглобинемией

выявляется миоглобинурия (повышение миоглобина в моче), чего не наблюдается у больных с приступами стенокардии. Определение уровня миоглобина в крови используют для ранней диагностики ИМ. Наиболее целесообразно определять миоглобина в крови в первые 6 ч после приступа болей за грудиной. Миоглобинемию выявляется у всех больных крупноочаговым ИМ, на ранних этапах болезни она предшествует изменениям уровня КК.

Уровень миоглобина в крови увеличивается при тяжелом электрошоке, термических ожогах, вторичной токсической миоглобинурии (болезнь Хаффа), повреждении скелетных мышц, артериальной окклюзии с ишемией мышечной массы.

## 2.3. Кардиальный белок, связывающий жирные кислоты

Белок, связывающий жирные кислоты, – небольшой цитозольный протеин, осуществляющий транспорт и депонирование жирных кислот внутри клетки. Известно несколько изоформ белка, связывающего жирные кислоты, которые экспрессируются в различных типах тканей. Кардиальная изоформа белка представлена, главным образом, в клетках миокарда и в значительно меньшей степени в миоцитах скелетной мускулатуры. Она состоит из 132 остатков аминокислот и имеет мол. массу 14 727. Референтные величины содержания кардиального белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке – 6–10 нг/мл.

Исследования показали, что определение концентрации кардиальной изоформы белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови может быть использовано для ранней диагностики ИМ. Кинетика изменения уровня кардиальной изоформы белка в крови при повреждении миокарда аналогична миоглобину. Однако, поскольку содержание кардиальной изоформы белка, связывающего жирные кислоты, в миокарде значительно выше по сравнению со скелетной мускулатурой, то его уровень в крови является более чувствительным и специфичным маркером гибели кардиомиоцитов. Содержание белка в крови повышается также при нестабильной стенокардии. Совместное определение уровня миоглобина и кардиальной изоформы белка, связывающего жирные кислоты, значительно улучшает раннюю диагностику инфаркта миокарда. Наиболее целесообразно определять кардиальный белок, связывающий жирные кислоты в крови в первые 6 ч после приступа болей за грудиной.

## 2.4. Тропонин Т

Комплекс тропонина входит в состав сократи-

тельной системы клетки мышц. Он образован тремя белками: тропонином Т, образующим связь с тропомиозином (м.м. 3700), тропонином I (м.м. 26 500), который может ингибировать АТФазную активность, и тропонином С (м.м. 18 000), обладающим значительным сродством к  $Ca^{2+}$ . Около 93 % тропонина Т содержится в сократительном аппарате миоцитов; эта фракция может быть предшественником для синтеза тропонинового комплекса и 7 % – в цитозоле (что объясняет двухфазность пика тропонина при ИМ). Тропонин Т из сердечной мышцы по аминокислотному составу и иммунным свойствам отличается от тропонина Т других мышц. В крови здоровых людей даже после чрезмерной физической нагрузки уровень тропонина Т не превышает 0,2–0,5 нг/мл. В качестве cutoff для диагностики повреждения миокарда используют значения выше 0,1 нг/мл (0,1 мкг/л).

Кинетика тропонина Т при ИМ отличается от кинетики ферментов. В первый день повышение тропонина Т зависит от кровотока в зоне инфаркта. При ИМ тропонин Т повышается в крови уже через 3–4 ч после начала болевого приступа, пик его концентрации приходится на 3–4-е сутки, в течение 5–7 дней наблюдается «плато», затем уровень тропонина Т постепенно снижается, однако остается повышенным до 10–20-го дня [11]. Кинетика выделения тропонина Т при успешно проведенном тромболитическом лечении отличается от таковой при сохраняющейся окклюзии.

При успешно проведенном тромболитическом лечении выявляется два пика: первый через 14 ч после возникновения ИМ, его величина значительно выше уровня второго пика, который соответствует 4-му дню острого инфаркта миокарда. Быстрое выявление повышения тропонина Т в сыворотке наблюдается у больных с ранней реканализацией окклюзированной артерии за счет фибринолиза, т.е. концентрация тропонина Т в крови в первый день ИМ зависит от длительности окклюзии; чем скорее сосуд «открывается», тем сильнее будет выражено повышение тропонина Т. Возрастание концентрации тропонина Т (второй пик) говорит о прогрессивной протеолитической дегенерации контрактильного аппарата и, соответственно, о необратимом некрозе миокарда. При длительной окклюзии высокий уровень тропонина Т в крови, наблюдаемый в течение 10 дней, объясняется продленным его выходом из зоны инфаркта (ведь период полураспада тропонина Т 12 мин).

При неосложненном течении ИМ концентрация тропонина Т снижается уже к 5–6-му дню, а к 7-му

дню повышенные значения тропонина Т выявляются у 60% больных [12].

Специфичность методов определения тропонина Т в крови при ИМ составляет 90–100% и превосходит специфичность для КК, ЛДГ и миоглобина. В первые 2 ч от начала болевого приступа чувствительность методов определения тропонина Т составляет 33%, через 4 ч – 50%, после 10 ч – 100%, на 7-й день – 84%. Концентрация тропонина Т увеличивается после начала ИМ значительно больше, чем КК и ЛДГ и зависит от размера ИМ. Так, при крупноочаговом или трансмуральном ИМ после тромболитического лечения уровень тропонина Т может повышаться максимально в 400 раз, а у больных с ИМ без зубца Q – только в 37 раз [13].

Уровень тропонина Т в крови может быть использован для оценки величины некроза миокарда. Его пиковый уровень строго обратно пропорционален индексу подвижности стенки, фракции выброса левого желудочка, измеренным с помощью двухмерной эхокардиографии и контрастной вентрикулографии.

Повышение тропонина Т выявляется у 40% больных с нестабильной стенокардией [13]. Следует отметить, что тропонин Т повышается только у больных с нестабильной стенокардией III класса по E. Braunwald. Повышение уровня тропонина Т происходит в пределах 0,55–3,1 нг/мл и может быть кратковременным или длительным. Наиболее часто содержание тропонина Т повышается у больных с наличием изменений конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ, особенно переходящими изменениями сегмента ST, которые являются предвестниками неблагоприятного исхода у больных с нестабильной стенокардией.

Уровень тропонина Т в сыворотке повышается у больных после операций на сердце. При пересадке сердца тропонин Т увеличивается до 3–5 нг/мл и повышенные значения его концентрации могут сохраняться 70–90 дней.

Некоронарогенные заболевания сердечной мышцы (миокардиты, травма сердца, кардиоверсия) также могут сопровождаться повышением уровня тропонина Т в крови, однако динамика изменения, характерная для ИМ отсутствует.

Содержание тропонина Т в сыворотке может быть повышено при септическом шоке и проведении химиотерапии вследствие токсического повреждения миокарда.

Ложноположительные результаты при определении тропонина Т в сыворотке могут быть полу-

чены при наличии гемолиза (интерференция), у больных со значительным увеличением концентрации иммуноглобулинов в крови, ОПН и, особенно, ХПН, а также при хронической болезни мышц.

Повышение уровня тропонина Т возможно при острой алкогольной интоксикации, но при хронической интоксикации этого не наблюдается.

Слегка повышенные величины тропонина Т в сыворотке могут обнаруживаться у 15% пациентов с выраженным повреждением скелетных мышц, в то время как КК-МВ повышается у 50% таких больных, поэтому тропонин Т можно рассматривать как высоко специфичный маркер ИМ даже на фоне повреждения скелетной мускулатуры.

В отличие от кардиального, в скелетных мышцах экспрессируется мышечный тропонин Т. Поэтому, несмотря на то, что для определения кардиального тропонина Т используют специфические к нему моноклональные антитела, тем не менее, при поступлении большого количества тропонина Т из скелетной мускулатуры в кровь, возникают перекрестные реакции.

Для экстренной диагностики повреждения миокарда широкое распространение получили ускоренные методы качественного определения тропонина Т (I) с порогом чувствительности 0,1 нг/мл. Диагностическая чувствительность метода (81%) несколько ниже количественного определения тропонина Т (94-100%), однако время получения ответа – 20 мин, делает его незаменимым тестом диагностики острых повреждений миокарда. Вместе с тем, в настоящее время уже доступны коммерческие наборы с более низким порогом чувствительности для качественного и количественного определения тропонина Т.

Положительные результаты серийных уровней КК-МВ mass и/или тропонина Т в первые 12 ч после поступления больного в стационар предвещают трехкратное увеличение риска ранних осложнений острого коронарного синдрома в госпитальный период [14]. При этом КК-МВ mass и тропонин Т дополняют друг друга в идентификации пациентов с риском ранних осложнений – около 20 % пациентов положительны только по одному маркеру. Пациенты с результатом количественного определения тропонина Т в диапазоне 0,1–0,2 нг/мл имеют особенно высокую степень риска ранних осложнений, и в их лечении должны использоваться активные методы терапии и тщательное наблюдение в динамике.

### 2.5. Тропонин I

Тропонин I, как и тропонин T, в сердечной и

скелетных мышцах значительно отличаются по своей аминокислотной последовательности. Для тропонина I различия в последовательности аминокислот между сердечной и скелетной изоформой составляет около 40%. Референтные величины содержания тропонина I в сыворотке 0–0,07 нг/мл. Тропонин I и тропонин T являются компонентами сократительного аппарата и поэтому структурно связанными белками кардиомиоцитов, тогда как растворенные в цитозоле белки (миоглобин) относительно быстро вымываются из зоны некроза, деструкция сократительного аппарата кардиомиоцитов более продолжительна по времени, поэтому увеличение уровня тропонинов определяется до 8–10 дней после начала ИМ. Тропонин I является высокоспецифичным маркером ИМ. Повышение уровня тропонина I в крови отмечается через 4–6 ч после острого приступа (у 50% больных), достигает максимума на 2-й день и приходит к норме между 6-ми и 8-ми сутками. Средние значения тропонина I в крови на 2-й день ИМ составляют 80–100 нг/мл. Тропонин I повышается у больных с нестабильной стенокардией при развитии микронекрозов. При стабильной стенокардии повышения содержания тропонина I не отмечается. В качестве cutoff для диагностики повреждения миокарда используют значения выше 0,08 нг/мл (0,08 мкг/л).

В отличие от тропонина T, тропонин I не повышается у больных с почечной недостаточностью, при массивных повреждениях и заболеваниях мышц. Не смотря на последние сообщения в литературе о том, что тесты третьего поколения для определения тропонина T не повышаются у больных с почечной недостаточностью, практический опыт показывает, что это не соответствует действительности. В целом ряде случаев при отсутствии ИМ больные с почечной недостаточностью демонстрируют повышение уровня тропонина T в сыворотке крови.

### 2.6. Высокочувствительный тропонин

Высокочувствительные (high sensitive - hs) тесты способны определять очень низкие концентрации тропонинов в сыворотке крови, составляющие от 1 до 20 нг/л и находящиеся ниже значений, соответствующих 99-ой перцентили. Следует понимать, что 99-ая перцентиль - это уровень анализа, при котором 99 из 100 лиц здоровой популяции будут иметь отрицательный результат тестирования (только 1 из 100 может иметь ложноположительный результат). Традиционные тесты на кардиальный тропонин из-за низкой чувствительно-

сти не улавливают в крови тропонины ниже 99-ой перцентили. Кроме того, правила Национальной академии клинической биохимии США требуют, чтобы тесты на кардиальные тропонины I или T имели оптимальную точность с коэффициентом аналитической вариации (CV) меньше 10%. Чем ниже значения CV, тем меньше отличия при повторных измерениях в одном и том же образце, тем выше точность и тем меньше ложноположительных результатов [14]. В итоге, кардиальные тропонины высокочувствительными тестами обнаруживаются почти у 100 % здоровых людей, что позволяет сделать заключение, что «тропонин-отрицательных» пациентов теперь нет [15].

Таким образом, успехи в изучении эпитопов тропонинов, их генно-инженерных модификаций и новых способов их детекции, привели к разработке методов, чувствительность которых повышена в 1000–10 000 раз и теперь нижний предел определения (НПО или аналитическая чувствительность) тропонинов может достигать 90 пкг/л. В итоге, высокочувствительные тесты на кардиальные тропонины имеют два принципиальных преимущества по сравнению с «обычными» тропониновыми тестами: 1) выявляют тропонины у здоровых лиц и, 2) позволяют точно определить, что такое «нормальный» уровень тропонинов (99-ая перцентиль).

В настоящее время в отношении тестов для определения кардиальных тропонинов употребляются термины: 1) тест четвертого поколения, 2) чувствительный, 3) высокочувствительный, 4) ультрачувствительный. Сущность этих названий тесно взаимосвязана с реальными аналитическими характеристиками наборов реактивов, используемых для их определения. Поэтому для выяснения этой сущности необходимо ознакомиться с инструкцией, приложенной к соответствующему набору. Различные тесты на кардиальные тропонины сильно различаются по своей способности точно измерять низкие уровни тропонина в здоровой популяции. У одних таких тестов интервал нормальных значений (99-ая перцентиль, CV – 10%) – относительно широкий, у других – узкий. Ниже приведены аналитические характеристики некоторых «обычных» и высокочувствительных тропониновых тестов:

- 1) Roche Troponin T Elecsys 2010, НПО – 100 нг/л, пограничный уровень – 160 нг/л, 99-ая перцентиль, CV-10 %;
- 2) Roche Troponin T 4-th generation assay, Elecsys 2010, тест четвертого поколения, НПО –

10 нг/л, пограничный уровень – 35 нг/л, 99-ая перцентиль, CV -10 %;

3) Roche hs-cTnT Elecsys 2, НПО – 2 нг/л, пограничный уровень (99-ая перцентиль, CV-10 %) – 14 нг/л;

4) Mitsubishi Chemical Medience PATHFAST, НПО – 8 нг/л, 99-ая перцентиль – 0,029 мкг/мл, CV 10 % - 0,014 мкг/мл;

5) Siemens Troponin I Ultra ADVIA Centaur, НПО – 6 нг/л, пограничный уровень - 40 нг/л, 99-ая перцентиль, CV- 10 %;

6) Abbot Architect Troponin I, НПО – 10 нг/л, пограничный уровень - 28 нг/л, 99-ая перцентиль, CV- 10 %;

7) Access AccuTnI Beckman-Coulter, НПО - 6 нг/л, уровни при 99-ой перцентили 44 – 28 нг/л.

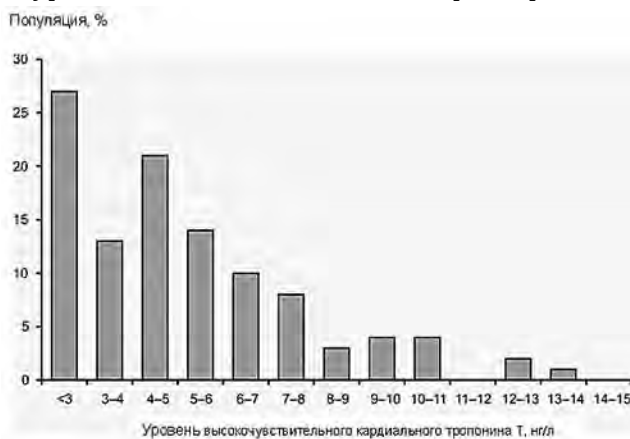
Кардиальный тропонин – это достаточно крупный белок, имеющий различные эпитопы. Моноклональные антитела, используемые в наборах реактивов, по-разному взаимодействующие с различными эпитопами тропонина, в большой мере и предопределяют аналитическую чувствительность и специфичность метода. Чувствительность тропониновых тестов по отношению к таким интерферирующим факторам, как гетерофильные антитела, ревматоидный фактор и др. также могут варьировать в значительном диапазоне. В конечном итоге, всегда необходимо иметь ввиду, что высокочувствительные тесты на кардиальные тропонины разных производителей, имеют различную чувствительность.

В настоящее время согласованных интервалов нормальных значений высокочувствительных тропонинов пока нет, тем не менее, в различных публикациях некоторые авторы их уже предлагают. Ими могут быть: 1) способность измерять концентрации тропонинов в большинстве образцов (>80%) здоровой референтной популяции, 2) концентрации тропонинов, определяемые с CV<10% должны быть значительно ниже значений 99-ой перцентили для здоровой популяции [16].

Для врача-клинициста и врача клинической лабораторной диагностики важно понимать, что стандартизация тестов на кардиальные тропонины разных производителей в настоящее время неосуществима. Эту обусловлено в первую очередь тем, что в крови пациента тропонины присутствуют в гетерогенной смеси: свободные кардиальные тропонины, бинарные комплексы - cTnI-cTnC, тройные комплексы - cTnI-cTnC-cTnT, фрагменты кардиальных тропонинов N-терминальной деградации, фосфорилированные и окисленные производные cTn и их двойных и тройных комплексов. Во-вторых, тропониновые тесты разных произво-

дителей содержат разные комплексы антител для разных эпитопов тропонинов, поэтому имеют разные нормальные и диагностические уровни, различную чувствительность и специфичность, разные значения 99-ой перцентили.

Распределение уровней высокочувствительного кардиального тропонина Т в здоровой популяции приведено на рис. 2 [17]. Для высокочувствительного кардиального тропонина I распределение уровней имеет аналогичный характер.



**Рисунок 2.** Распределение уровней высокочувствительного кардиального тропонина Т в популяции здоровых лиц.

Возможные механизмы «нормального» высвобождения тропонина из миокарда.

1. Маломасштабный некроз кардиомиоцитов - наиболее распространенный механизм, который может вызываться ишемическим воспалительным процессом, инфильтрацией, прямой травмой и токсическими причинами, включающими сепсис. Показано, что хроническое и клинически молчащие разрывы не кальцифицированных бляшек коронарных артерий с последующей их микроэмболизацией могут быть потенциальным источником повышения тропонина в кровотоке. При сепсисе выход тропонинов в кровь связан с повышенной секрецией шаперонов и цитокинов. При почечной недостаточности повышение уровня тропонинов в крови непосредственно связано не со снижением ренальной экскреции, как таковой, а, скорее, с образованием токсических соединений, которые оказывают повреждающее действие на кардиомиоциты.

2. Апоптоз (запрограммированная смерть клеток). Апоптоз на фоне сохраненной целостности клеточных мембран связан с активацией каспаз, которые и обуславливают деградацию структурных белков миокарда, что может приводить к высвобождению тропонинов в кровотоке.

3. Нормальный метаболизм миоцитов. Указания

на то, что при этом в кровоток могут выходить тропонины были получены при изучении динамики радиоактивно меченных по  $^{14}\text{C}$  ДНК клеток миокарда. Исследование проводилось путем длительного наблюдения за лицами, у которых было зафиксировано включение  $^{14}\text{C}$  в ДНК кардиомиоцитов, произошедшее в результате испытаний ядерного оружия. Обнаружено обновление кардиомиоцитов, интенсивность которого ежегодно снижалась от 1 % начиная с 25 летнего возраста, до 0,45% в год при возрасте 75 лет. В целом, в норме в течение жизни происходит обновление около 50% кардиомиоцитов.

4. Высвобождение из миоцитов продуктов протеолитической деградации тропонинов. Полагается, что такой процесс может проходить без гибели миоцитов и без нарушения целостности клеточных мембран. В результате протеолиза образуются мелкие фрагменты тропонина, которые проходят через неповрежденные клеточные мембраны. Например, непродолжительная ишемия в течение 15 мин ведет к образованию продуктов деградации тропонина.

5. Повышенная проницаемость клеточных мембран. Этот процесс может проходить без некроза кардиомиоцитов. Обратимое повреждение мембран кардиомиоцитов при напряжении миокарда или при ишемии позволяет тропонинам цитозоля выходить в кровоток.

6. Образование и высвобождение мембранных везикул. Активная секреция мембранных везикул, как полагается, может быть механизмом, который позволяет тропонину выходить из миоцитов.

Для клинической практики определение уровня высокочувствительных тропонинов в крови имеет отличные диагностические характеристики при использовании для пациентов с началом развития сердечной боли. В ряде исследований показано, что даже короткий период ишемии, не связанный с развитием инфаркта миокарда, вызывает высвобождение небольшого количества высокочувствительных тропонинов в кровь, малое повышение высокочувствительных тропонинов так же характерно для повышенной работы миокарда даже у тех пациентов, для которых нет объективных данных, свидетельствующих о миокардиальной ишемии или об обструктивном заболевании коронарных артерий [18]. У пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией и с не детектируемыми уровнями «обычного тропонина», повышенный высокочувствительный тропонин Т связан со снижением выживаемости.

Исследование высокочувствительных тропонинов у пациентов с недавним развитием болей за гру-

диной позволяет существенно улучшить раннюю диагностику ИМ. В исследованиях А.Т. Turer и соавт. (2011) [18] показано, что по отношению к выявлению ИМ эффективность тестов была следующей:

- 1) высокочувствительный тропонин Т: при поступлении чувствительность – 98%, специфичность – 82%, через 2 ч – 100 % и 79% соответственно;
- 2) кардиальный тропонин Т (4-ое поколение): при поступлении: чувствительность – 70% специфичность – 91%, через 2 ч – 77% и 89% соответственно;
- 3) кардиальный тропонин I: при поступлении: чувствительность – 80%, специфичность – 92%, через 2 ч – 86% и 91% соответственно.

Авторы считают, что по сравнению с «обычными» тропониновыми тестами использование высокочувствительного тропонина Т улучшает точность ранней диагностики ИМ. С помощью исследования высокочувствительного тропонина Т ИМ можно исключить уже в первые часы после поступления пациента.

В. Lindahl и соавт. (2010) [19] у 1452 пациентов, поступивших с ОКС, определяли как высокочувствительный тропонин Т, так и «обычный». Оценивался риск смерти в течение 1 года. Показано, что: 1) 60% пациентов имели уровни выше пограничных значений для обоих тестов, риск летальности составлял – 10,7%; 2) 16% имели повышенный высокочувствительный тропонин Т и нормальный «обычный» тропонин Т – риск общей смертности - 9,2%; 3) 24% пациентов с низкими уровнями обоих тропонинов имели риск смерти от всех причин, составлявший 2,6%. Риск смерти от ИМ или от всех причин в течение 30 дней: 1) оба тропонина повышены – 8,7%, 2) повышен только высокочувствительный тропонин Т – 5,2%; 3) оба понижены - 2,4%. Авторы полагают, что исследование высокочувствительного тропонина Т по сравнению с «обычным» тестом на тропонин Т выявляет большее количество пациентов с повреждением миокарда, имеющих повышенный риск новых кардиальных событий.

Использование высокочувствительных тропонинов для диагностики у пациентов с подозрением на ИМ привело к повышению количества как положительных, так и ложноположительных результатов. Для решения этой проблемы предлагается вычисление значений дельты (разницы концентраций между соседними точками серийных измерений). Следует учитывать, что на значения дельты могут оказывать интерферирующее влияние биологическая вариабельность и значения коэффициента вариации. Еще одна сложность: ки-

нетика выхода тропонина в кровь при разных типах ИМ без подъема сегмента ST не предсказуема и может сильно варьировать. Рекомендуются, что диагностические значения дельты в отношении ИМ при определении динамики тропонинов должны составлять 15-20% [20].

Для диагностики ИМ важны не только значения уровней высокочувствительных тропонинов, но и их динамика. Даже в том случае, когда уровни высокочувствительных тропонинов находятся в нормальном диапазоне, повышение дельты может быть: 1) ранним указанием на развитие ОКС и что, крайне важно, 2) скорость повышения уровней тропонинов при развитии ОКС еще до того момента, пока они превысят 99-ую перцентиль – также может быть указанием на развитие ОКС и ИМ. В этих случаях дельта высокочувствительных тропонинов оценивает: направление развития ОКС, скорость этого развития и его вероятные последствия.

S.E. Melanson и соавт. (2007) [21] обследовали 103 пациента, поступивших с типичным болевым синдромом с подозрением на ОКС. При поступлении все больные были согласно результатам исследования «обычного» тропонина I (пограничный уровень 0,10 нг/мл) «тропонин-отрицательными», однако по результатам определения уровня высокочувствительного тропонина I (пограничный уровень – 0,04 нг/л) - «тропонин-положительными» были 64,1 % пациентов. Через 6 ч количество пациентов положительных по уровню «обычного» тропонина I составило 16 %, высокочувствительного тропонина I – 62%, через 12 ч – 56% и 82%, через 24 ч – 80% и 97% соответственно.

Для клинической практики определение уровня высокочувствительного тропонина в крови позволяет:

1. установить диагноз ИМ в более короткие сроки, что может снизить смертность за счет:
  - раннего проведения реваскуляризации;
  - более раннего перевода пациента в отделение интенсивной терапии;
  - более раннего начала терапии;
2. более быстро и более надежно исключить диагноз ИМ;
3. совместная оценка результатов уровня высокочувствительного тропонина, клинической картины и данных ЭКГ может значительно снизить долю пациентов с клинической неопределенностью, которые нуждались бы непрерывном мониторинге ЭКГ и в серийном отборе проб через 6 и 9 ч при определении традиционных маркеров некроза миокарда;

4. снизить затраты на лечение и обследование больного, за счет более точной ранней диагностики ИМ.

В табл. 2 приведены значения уровней высокочувствительного тропонина Т и их клиническая оценка [20].

В течение многих лет клиническая оценка результатов исследования уровня кардиального тропонина была достаточно простой и однозначной. Повышенный уровень кардиального тропонина в крови рассматривался как эквивалент диагноза ОКС и служил обоснованием для принятия соответствующих клинических решений: для антитромботической и антикоагуляционной терапии, для перевода пациента в отделение интенсивной терапии, для консультации с кардиологом о необходимости проведения ранней коронарной ангиографии. В настоящее время платой за высокую чувствительность служит компромисс между несомненной пользой диагностики ИМ в самые первые часы его развития и тем, что в действительности повышение уровня тропонина может быть вызвано не ИМ, а не ишемическим некрозом кардиомиоцитов, который, в свою очередь, может быть связан с большим количеством других патологий.

Таблица 2

Диагностическое значение уровней высокочувствительного тропонина Т

Концентрация высокочувствительного тропонина Т, нг/мл	Клиническое значение
10	Очень обширный ИМ, миокардит
1	Обширный ИМ, миокардит
0,1	Малый ИМ, ранний обширный ИМ, миокардит, гипертрофия левого желудочка, критические заболевания
0,05	Микро ИМ, ранний обширный ОИМ, миокардит, гипертрофия левого желудочка, тромбоэмболия легочной артерии, застойная сердечная недостаточность, гипертонический криз, стабильное заболевание коронарных артерий
0,014	Пограничный уровень
0,010	Стабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, субклиническая болезнь сердца и т.п.
0,005	Норма

**Примечание.** У разных наборов реактивов на высокочувствительный тропонин Т значения НПО, 99-ой перцентили, CV, нормальных и диагностических уровней могут различаться.

Для наибольшей клинической эффективности уровни высокочувствительного тропонина должны интерпретироваться, как количественные переменные. Терминов «тропонин-отрицательный» и «тропонин-положительный» следует избегать. При клинической оценке результатов исследования уровня высокочувствительного тропонина следует придерживаться следующих положений:

1. в общей популяции высокочувствительный тропонин позволяет выявлять лиц с повышенным риском структурных заболеваний миокарда и повышенным риском смертности от всех причин;

2. короткий период ишемии, не связанный с ИМ, вызывает высвобождение небольшого количества высокочувствительного тропонина;

3. при стабильных заболеваниях коронарных артерий, уровни высокочувствительного тропонина связаны с риском кардиоваскулярной смерти и сердечной недостаточности, но не с риском ИМ;

4. у пациентов с симптомами ОКС высокочувствительный тропонин – это ранний маркер ИМ, который, по сравнению с «обычным» кардиальным тропонином, выявляет большее количество пациентов с повреждением миокарда и является независимым предиктором неблагоприятных исходов;

5. с помощью серийных исследований высокочувствительного тропонина диагноз ИМ можно исключить уже в первые часы после поступления пациента;

6. для диагностики ИМ абсолютные значения динамики концентрации высокочувствительного тропонина в крови имеют более высокую клиническую точность, чем относительные значения;

7. повышенные после ОКС уровни высокочувствительного тропонина в крови преимущественно связаны с дисфункцией левого желудочка;

8. снижение уровня высокочувствительного тропонина в крови связано со снижением заболеваемости и смертности;

9. серийные исследования высокочувствительного тропонина исключают необходимость измерения других кардиальных биомаркеров.

Необходимо понимать, что только серийные исследования высокочувствительного тропонина позволяют отличить его ишемическое повышение от неишемического и однократное измерение высокочувствительного тропонина не может диагностировать ИМ. Если повышенный при первом измерении уровень hs-cTn вызван: стабильными заболеваниями коронарных артерий, хронической сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией и др. причинами, то при серийных

измерениях уровни высокочувствительного тропонина повышаться не должны. Повышение высокочувствительного тропонина при серийных измерениях указывает на ИМ. Алгоритм диагностики ИМ с использованием высокочувствительного тропонина, приведен на рис. 3.



Рисунок 3. Алгоритм диагностики ИМ с использованием высокочувствительного тропонина.

### 3. Критерии диагностики инфаркта миокарда

В соответствии с рекомендациями Американской Национальной Академии стандартов клинической биохимии и лабораторной практики критериями диагностики острого инфаркта миокарда являются:

1. выявление повышения и последующего снижения уровня кардиальных биомаркеров (предпочтительно тропонина) с превышением значения 99 перцентилей для верхней границы референтных значений, по меньшей мере в сочетании с хотя бы одним из следующих признаков ишемии:

- клинические симптомы ишемии;
- изменения ЭКГ, характерные для новой ишемии (новые изменения ST-T), или новая блокада левой ножки пучка Гиса;
- развитие патологических зубцов Q на ЭКГ;
- «свежая» потеря жизнеспособности миокарда или нарушение региональной подвижности стенки миокарда, подтвержденные методами визуализации;

2. превышение значения 99 перцентилей при измерении кардиальных биомаркеров у пациентов с нормальными базовыми уровнями тропонина во время проведения чрезкожной ангиопластики говорит о препроцедурном некрозе миокарда в том

случае, если превышает верхнюю границу референтных значений более чем в 3 раза, и, следовательно, является основанием для диагноза ИМ, обусловленного чрезкожной ангиопластикой;

3. превышение значения 99 перцентилей верхней границы референтных значений кардиальных биомаркеров у пациентов с нормальными базовыми уровнями тропонина при измерении более чем в 5 раз в сочетании с новыми патологическими зубцами Q или ангиографически подтвержденной «свежей» закупоркой шунта или нативной коронарной артерии, или выявлением новой потери жизнеспособности миокарда методами визуализации принято считать основанием для диагноза ИМ, обусловленного аортокоронарным шунтированием;

4. результаты патологического исследования, указывающие на ОИМ.

Отсутствие одного из приведенных критериев свидетельствует о недостаточной обоснованности диагноза инфаркта миокарда у пациента и соответственно может привести к назначению неправильного лечения.

В клинических рекомендациях Европейского научного кардиологического общества и Американского кардиологического колледжа указывается, что кардиальные тропонины T и I имеют почти абсолютную специфичность для ткани миокарда, а также высокую чувствительность, что позволяет выявлять даже микроскопические участки повреждения миокарда. Исследование тропонинов руководства относят к I классу (имеются доказательства полезности и эффективности данных исследований) и уровню доказательности C. В настоящее время Рекомендации Американской Национальной Академии стандартов клинической биохимии и лабораторной практики [7] рекомендуют следующий алгоритм обследования пациентов ОКС.

#### Класс I

1. Биомаркеры некроза миокарда следует измерять у всех пациентов с клинической картиной, характерной для ОКС.

2. При подозрении на ИМ клиническую картину (история болезни, физический осмотр) и данные ЭКГ следует оценивать в сочетании со значениями биомаркеров.

3. Кардиальный тропонин является предпочтительным маркером при диагностике ИМ. Если его измерение невозможно, приемлемая альтернатива – измерение массы КК-МВ.

4. Кровь для тестирования следует собирать при поступлении пациента в стационар. Время по-



следующего серийного сбора образцов зависит от клинических обстоятельств. В большинстве случаев кровь следует собирать для исследования при поступлении и спустя 6-9 ч. Дальнейшие повторные исследования проводятся через 12-24 ч, если результаты предыдущих исследований были отрицательными, а клинический индекс подозрения на ИМ высок. В случае рецидива ИМ определение уровня тропонинов возобновляется через 4-6 ч от начала рецидива и далее повторно через 6-9 ч.

5. При недоступности исследования тропонинов альтернативным является определение КК-МВ mass (также относится к I классу рекомендаций и уровню доказательности A). Этот показатель менее специфичен, чем кардиальные тропонины, но данные, полученные во многих рандомизированных исследованиях свидетельствуют, о том, что при необратимом повреждении миокарда определение КК-МВ mass имеет достаточную клиническую специфичность.

6. При наличии в истории болезни данных, подтверждающих ОКС следующие отклонения говорят о некрозе миокарда, характерном для ИМ, если:

- максимальная концентрация кардиального тропонина, превышающая 99 перцентиль контрольных значений (при оптимальной точности, соответствующей <10 % коэффициента вариации), выявляется по меньшей мере в одном случае в течение первых суток после клинического проявления ОКС;
- максимальная концентрация КК-МВ превышает 99 перцентиль в 2-х последовательных образцах (результаты определения КК-МВ должны повышаться и/или снижаться).

#### **Класс IIВ**

1. Определение уровня миоглобина в сыворотке крови и/или активности КК-МВ должны проводиться при недавнем (менее 6 ч) появлении клинических симптомов (как ранние маркеры ИМ) и у больных с повторной ишемией после недавнего (менее 2 нед) инфаркта миокарда для выявления рецидива (относится ко IIa классу рекомендаций и уровню доказательности C). В случае рецидива ИМ значение исследований миоглобина и КК-МВ возрастает, поскольку содержание тропонина может оставаться еще повышенным от первоначального эпизода некроза миокарда.

#### **Класс III:**

1. Общую КК, активность КК-МВ, АСТ, ЛДГ, ЛДГ1 не рекомендуется измерять в качестве биомаркера при диагностике ИМ.

2. Для пациентов с диагностическими аномали-

ями ЭКГ при поступлении (например, новое повышение ST) диагностику и лечение не следует затягивать до получения результатов анализа биомаркеров.

ОКС является одним из самых распространенных угрожающих жизни патологических состояний. Лечение пациентов с острым коронарным синдромом регламентируется в соответствии с принципами, изложенными в Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. No 918н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями», Приказе Минздрава России от 01.07.2015 N 404ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» и Приказе Минздрава России от 01.07.2015 N 405ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы» и клиническими рекомендациями. Исследование кардиальных биомаркеров является важнейшей составляющей диагностики ОКС. Приведенные научно-обоснованные критерии правильного использования кардиальных биомаркеров будут полезны для клинической практики.

#### **Литература**

1. Грицианский Н.А. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ: К выходу рекомендаций Всерос. науч. о-ва кардиологов // Кардиология. – 2002. – Т.42, №1. – С.4-15.
2. Браунвальд Е. (ред.). Внутренние болезни: В 10 т.: Пер. с англ. – М., 1993.
3. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: A Rep. of the Amer. College of Cardiology /Amer. Heart Assoc. Task Force on Practice Guidelines (Comm. on Management of Acute Myocardial Infarction) // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol.28. – P.1328-1428.
4. Myocardial infarction redefined: A consensus document of the Joint European Society of Cardiology /American College of Cardiology. Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction // Europ. Heart J. – 2000. – Vol.21. – P.1502-1513.
5. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D., on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2525–38; Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 2634–53; J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 2173–95.
6. Paiva L., Providência R., Barra S., Dinis P., Faustino A.C., Gonçalves L. Universal definition of myocardial infarction: clinical insights // Cardiology. – 2015 – Vol. 131. – P. 13-21.

7. laboratory medicine practice guidelines. Evidence-based practice for point-of-care testing. Editor James H. Nichols. – Springfield, Massachusetts, 2006, 187 p.
8. Mair J., Artner-Dworzak E., Lechleitner P. et al. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction // Clin. Chem. – 1991. – Vol.37. – P.845-852.
9. Alexander R.W., Schland R.C., Fuster V. (eds.) Hurst's the heart, arteries and veins. – New York etc.: McGRAW-HILL, 1998. – 9. ed.. – Vol.1. – 1696 p.
10. Титов В.Н., Коткина Т.И., Волкова Е.И. Миоглобин крови: диагностическое значение и методы исследования //Лаб. дело. – 1991. – №9. – С.4-10.
11. Zabel M., Hohnloser S.H., Koater W. et al. Analysis of CK, CK-MB, myoglobin, troponin T time-activity curves for early assesment of coronary artery reperfusion after tјrombolysis //Circulation. – 1993. – Vol.87. – P.1542-1550.
12. Mair J., Artner-Dworzak E., Lechleitner P. et al. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction // Clin. Chem. – 1991. – Vol.37. – P.845-852.
13. Katus H.A., Remppis A., Scheffold T. et al. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction //Amer. J. Cardiol. – 1991. – Vol.67. – P.1360-1367.
14. McErlean E.S., Deluca S.A., van Lente F. et al. Comparison of troponin T versus creatine kinase-MB in suspected acute coronary syndromes //Amer. J. of Cardiol. – 2000. – Vol.85. – P.421-426.
15. Apple F.S. A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard [Opinion] // Clin. Chem. – 2009. Vol. 55. – P. 1303–1306.
16. Christenson R.H., Phillips D. Sensitive and high sensitivity next generation cardiac troponin assays: more than just a name // Pathology. – 2011. – Vol. 43(3). – P. 213-219.
17. Koerbin G., Tate J.R., Hickman P.E. Analytical characteristics of the Roche highly sensitive troponin T assay and its application to a cardio-healthy population // Ann. Clin. Biochem. – 2010. – Vol. 47. – P. 524–528.
18. Turer A.T., Addo T.A., Martin J.L. et al. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay insights from a coronary sinus sampling study // J. Am. Coll.Cardio. – 2011. – Vol. 57(24). – P. 2398-2405.
19. Lindahl B., Venge P., James S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes // Am. Heart. J. – 2010. – Vol. 160. – P. 224-229.
20. Twerenboldet R., Reichlin T., Reiter M. et al. High-sensitive cardiac troponin: friend or foe? //Swiss Med. Wkly. – 2011. – Vol. 141. - E1-E5.
21. Melanson S.E., Morrow D.A., Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity // Am. J. Clin. Pathol. – 2007. – Vol. 128(2). – P. 282-286.

**Контакты авторов:**

Паценко М.Б. тел.:

e-mail: 3hospital@mail.ru

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616-072.7

*Рожков А.Г.<sup>1</sup>, Карандин В.И.<sup>1</sup>, Данилин А.Н.<sup>2</sup>*

## О НОВОМ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОБЩЕГО ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КРИТЕРИЙ ОТБОРА ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ДЛЯ РАБОТЫ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

<sup>1</sup> ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Красногорск<sup>2</sup> ФГБУН Институт прикладной механики РАН, Москва

**Аннотация.** Предлагается новый метод неспецифической экспресс-диагностики состояния общего гомеостаза человека на основе измерения дзета-потенциала и наноразмерных факторов частиц дисперсных фаз плазмы крови и (или) лимфоплазмы с использованием метода лазерной корреляционной спектроскопии. На группах доноров выявлены значения основных показателей коллоидных свойств дисперсных систем организма (плазмы крови и лимфы): дзета-потенциал, размер частиц дисперсной фазы, электромиграционная подвижность, которые могут быть приняты за норму. Определены средние значения этих показателей и диапазон нормальных отклонений от средних значений. Изучены особенности изменения коллоидных свойств дисперсных систем организма при различных заболеваниях, выявлены возможности градуации этих изменений в зависимости от выраженности нарушений в состоянии общего и органного гомеостаза, нарушений микроциркуляции.

**Ключевые слова:** кровь, лимфа, тканевой метаболизм, дзета-потенциал, транспортные среды, гомеостаз.

*Rozhkov A.G.<sup>1</sup>, Karandin V.I.<sup>1</sup>, Danilin A.N.<sup>2</sup>*

## ABOUT A NEW CRITERION OF ASSESSMENT OF GENERAL HOMEOSTASIS OF THE ORGANISM. ADDITIONAL CRITERIA FOR THE SELECTION OF MILITARY SERVICEMENTS FOR WORK IN EXTREME CONDITIONS

<sup>1</sup>FSBI "3 Central military clinical hospital named after AA Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk, Russia<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution Federal Institute of Applied Mechanics RAS, Moscow

**Abstract.** A new method of nonspecific express diagnostics of general human homeostasis is suggested on the basis of measurement of zeta potential and nanoscale factors of the dispersed phases of blood plasma and (or) lymph plasma using the method of laser correlation spectroscopy. The colloidal key indicators of organism dispersed systems (zeta-potential, the size of disperse phase particles, electro migration mobility) were identified, which can be taken as normal. Average values of these indicators and the ranges of normal deviations were identified. The features of colloidal properties of the human dispersed systems in different diseases were studied. Possible gradations of these changes depending on the severity of the violations in general and organ homeostasis and microcirculation disturbances were identified.

**Keywords:** blood, lymph, tissue metabolism, zeta potential, transport media, homeostasis

Основными транспортными средами организма являются кровь, лимфа и интерстициальная жидкость, с помощью которых осуществляется доставка к клеткам, тканям и органам веществ пластического и энергетического назначения, и удаление продуктов клеточного метаболизма. Вещества, растворенные в жидкой части транспортных сред организма, по своим физико-химическим свойствам относятся к дисперсным системам, тесно связанным между собой, постоянно обменивающимися своими

компонентами на этапе циркуляторных процессов.

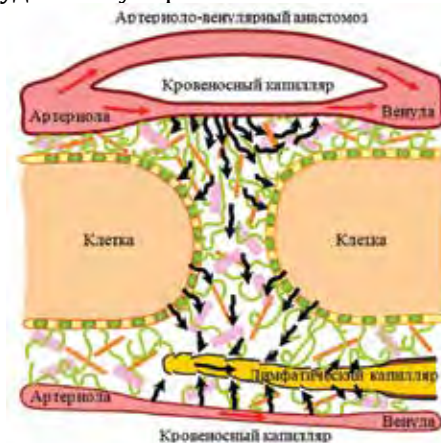
Важнейшим свойством дисперсных систем, в том числе биологической природы, является их устойчивость к сохранению своего агрегатного состояния или к таким его незначительным изменениям (физиологически допустимым), которые бы существенно не отражались на ухудшении транспортной функции. Изменение pH среды, увеличение количества растворенных частиц, увеличение размеров частиц (дисперсности) мо-

гут понизить устойчивость этих систем к агрегации, а в биологических средах это отразится на ухудшении их транспортной функции. Если рассматривать любое заболевание, острое или хроническое (кроме нарушений психической сферы), как результат взаимодействия макроорганизма с патологическим очагом, то поражающее действие последнего в первую очередь отражается на транспортных средах организма. В них из патологического очага попадают токсины, цитокины и хемокины, гормоны и другие биологически активные вещества, бактерии и продукты распада клеток. Неадекватность транспортной функции жидкостных биологических сред (ЖБС) проявляется в замедлении перемещения токсических продуктов к местам их утилизации, нарушениях микроциркуляции, депонировании метаболитов в интерстициальных пространствах. Из-за этого усиливается эффекторное действие токсинов на клетки-мишени и органы-мишени.

Наиболее заметные изменения коллоидных свойств дисперсных систем ЖБС происходят в секторе микроциркуляции. Процесс микроциркуляции осуществляется при участии трех обязательных компартментов: кровеносных микрососудов (артериолы, прекапилляры, капилляры, вены, артериоло-венулярные сообщения), межклеточной (интерстициальной) среды и лимфатических микрососудов (капилляров и посткапилляров). Совокупность всех перечисленных компартментов микроциркуляторного русла называется микроциркуляторной единицей, или микроциркуляторным модулем. В этом структурном объединении происходят обменные процессы между кровью и тканевой жидкостью, между тканевой жидкостью и клетками, здесь в результате резорбции тканевой жидкости в лимфатические капилляры образуются лимфы (см. рис.1).

Основными показателями, определяющими устойчивость дисперсных систем к агрегации, считают  $\zeta$ -потенциал (дзета-потенциал), электрофоретическую подвижность частиц дисперсной фазы, параметры размеров частиц. Наиболее часто ориентируются на значения  $\zeta$ -потенциала, который возникает при движении жидкости относительно твердой поверхности на границе адсорбционной и диффузионной частей двойного электрического слоя. Он указывает на степень взаимного отталкивания соседних частиц с одинаковым зарядом в коллоидном растворе. Для макромолекул и частиц, которые достаточно малы, высокий  $\zeta$ -потенциал говорит о стабильности

коллоидной системы, т.е. о большом сопротивлении частиц дисперсной фазы к агрегации. Когда потенциал низкий, вандерваальсовы силы притяжения преобладают над силами отталкивания частиц с одинаковым зарядом (кулоновские силы) и дисперсная среда будет коагулировать.



**Рисунок 1.** Схематическое изображение микроциркуляторной единицы в тканях

Зависимость устойчивости к агрегации различных коллоидных систем, в которых дисперсионной фазой является вода, от величины  $z$ -потенциала оказалась настолько выраженной и универсальной, что её удалось отразить в таблице, использование которой правомочно и для ЖБС. Эта таблица приведена в американском стандарте Zeta Potential of Colloids in Water and Waste Water. ASTM Standard D 4187-82, American Society for Testing and Materials, 1985 (Табл. 1.)

Таблица 1

Степень устойчивости коллоидов к агрегации

$\zeta$ -потенциал	Устойчивость коллоида
от 0 до $\pm 5$	Быстрая коагуляция
от $\pm 10$ до $\pm 30$	Слабая коагуляция
от $\pm 30$ до $\pm 40$	Средняя устойчивость
от $\pm 40$ до $\pm 60$	Хорошая устойчивость
более чем $\pm 61$	Полная устойчивость

Особую роль в функциональном объединении всех дисперсных систем организма занимает кровь. В её составе содержится наибольшее количество самых разнообразных по своему составу и свойствам дисперсных систем. В процессе циркуляции они постоянно обмениваются своими компонентами с дисперсными системами всех тканей. Поэтому изменения в устойчивости к агрегации любой дисперсной системы организма сказываются на изменении коллоидных свойств дисперсных систем крови и, наоборот, изменения коллоидных свойств

дисперсных систем крови достаточно быстро отражаются на функционировании дисперсных систем всех тканей. Эти аргументы послужили основанием для использования  $\zeta$ -потенциала плазмы крови в качестве интегрального показателя устойчивости к агрегации дисперсных систем основных ЖБС.

В настоящее время в научной литературе практически нет результатов сравнительных исследований электрокинетических и размерных факторов плазмы крови и лимфы в норме и при различных патологиях. Отсутствуют также работы, устанавливающие связь электрокинетических параметров с общим и органным гомеостазом. Однако следует отметить работу [1], где разрабатывается экспресс-метод оценки состояния клеток организма путём исследования поверхностного заряда клеточной мембраны и окислительно-восстановительной активности метаболитов, которые могут позволить обследовать группы населения для ранней диагностики заболеваний. В работе [2] размерные факторы частиц (ассоциаций) липопротеинов низкой плотности исследовались методами лазерного светорассеяния, применяемыми в настоящей работе. Можно также отметить работы по исследованиям электрокинетических свойств различных биологических объектов (клеточные мембраны, мицеллы, липосомы и др.) [1, 3-8].

В настоящей работе приводятся некоторые результаты исследований [9-13], ставящих целью изучить возможность использования электрокинетических характеристик дисперсных систем крови и лимфы человека для диагностики нарушений транспортных функций жидкостных сред организма. Этот метод неспецифической оценки (диагностики) транспортных возможностей жидкостных сред организма может быть использован и для оценки состояния общего и органного гомеостаза. Методика исследования достаточно проста и заключается в измерении  $\zeta$ -потенциала и размерных характеристик частиц дисперсных фаз плазмы крови и (или) лимфоплазмы и сопоставлении их с нормальными значениями в пределах допустимых изменений. По динамическим изменениям указанных параметров удобно судить об эффективности проводимого лечения. При выполнении настоящей работы мы использовали анализаторы NanoBrook Omni (Brookhaven Instruments, США) и Zetatrac (Microtrac, США).

На группах доноров выявлены значения основных показателей коллоидных свойств дисперсных систем организма (плазмы крови):  $\zeta$ -потенциал, раз-

мер частиц дисперсной фазы, и их электромиграционная подвижность, которые могут быть приняты за норму. Определены средние значения этих показателей и диапазон нормальных отклонений от средних значений. Изучены особенности изменения коллоидных свойств дисперсных систем организма при различных заболеваниях, выявлены возможности градации этих изменений в зависимости от выраженности нарушений в состоянии общего и органного гомеостаза, нарушений микроциркуляции.

На рис. 2 представлены результаты изучения  $\zeta$ -потенциала плазмы крови у 38 кадровых доноров (22 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 30 до 53 лет (средний возраст 38,3 года).



**Рисунок 2.** Дзета-потенциал плазмы крови у доноров натошак

Все они вели обычный образ жизни, работали, занимались умственным или физическим трудом, вредных привычек не имели.

Никто из них не страдал ожирением. К месту работы они добирались пешком или общественным транспортом. Диапазон полученных значений  $\zeta$ -потенциала у них находился в пределах от -27 до -35 мВ и ориентировочно принят нами в качестве нормальных значений  $\zeta$ -потенциала у здорового человека. Если сравнить этот диапазон полученных значений  $\zeta$ -потенциала с таблицей устойчивости коллоидных растворов к коагуляции в зависимости от значений  $\zeta$ -потенциала, то у 26 (68,4%) доноров значения этого показателя лежали в зоне средней устойчивости (от -30 до -40 мВ), а у 12 (31,6%) – в зоне слабой коагуляции (от -10 до -30 мВ). Это вполне объяснимо: определенное количество частиц дисперсной фазы плазмы крови всегда находятся в состоянии большей или меньшей агрегации ↔ дезагрегации, а в микроциркуляторном русле дисперсные системы переходят из одного агрегатного состояния в другое (золь ↔ гель).

Проведены также предварительные исследования влияния физиологических нагрузок (пищевой и физической) на изменение электрокинетических свойств дисперсных систем плазмы крови.

В изучении влияния физической нагрузки на изменение свойств дисперсных систем плазмы крови участвовало 19 студентов мужского пола в возрасте 18-22 года. Из числа обследуемых 9 достаточно активно занимались различными видами легкой атлетики (I группа), 10 - спортом не занимались (II группа). Физическая нагрузка представляла из себя преодоление трехкилометровой дистанции по пересеченной местности в возможно быстром темпе при условии одинаковой скорости передвижения (все участники стартовали и финишировали одной группой). Результаты исследования приведены в Табл. 2.

Таблица 2

Влияние спорта на электрокинетические свойства дисперсных систем плазмы крови (n = 19)

Исследуемые Показатели (усредненные значения)	I группа (n = 9), занимающиеся спортом		II группа (n = 10), не занимающиеся спортом	
	До нагрузки	После нагрузки	До нагрузки	После нагрузки
Значения $\zeta$	-42,6	-39,5	-32,7	-23,4
Пиковое значение размеров частиц, нм	65,8	69,3	98,1	172,3

До физической нагрузки у обследуемых I группы значения  $\zeta$ -потенциала дисперсных систем плазмы крови находились в диапазоне хорошей устойчивости к агрегации, тогда как у обследуемых II группы - в зоне средней устойчивости к агрегации, а пиковое значение размеров частиц дисперсной фазы было меньшим на 48,1% по сравнению с обследуемыми второй группы. Эти данные свиде-

тельствуют, что у лиц, регулярно занимающихся спортом, кровоснабжение тканей, а вместе с ним и транспортные функции дисперсных систем ЖБС осуществляются более интенсивно и упорядоченно. Такие приспособительные реакции организма у спортсменов создают определенный большой запас устойчивости дисперсных систем ЖБС к сохранению своих свойств при выполнении физической нагрузки. У обследуемых I группы после физической нагрузки  $\zeta$ -потенциал снизился на 7,3%, а пиковое значение размеров частиц дисперсной фазы возросло всего на 5,3%, тогда как у обследуемых II группы эти различия были более существенными: 28,4% и 75,6% соответственно.

Для изучения влияния пищевой нагрузки привлекли 12 здоровых студентов в возрасте от 19 до 22 лет (мужчин-7, женщин-5) с массой тела от 68,3 до 74,5 кг. Пищевая нагрузка состояла из выбранных ими на обед 4 блюд, общая калорийность продуктов которой составила 920-1050 ккал, что соответствует рекомендациям диетологов для работников умственного труда. У обследуемых до пищевой нагрузки, а также через 4,6 и 8 часов после нее определяли показатели электрокинетических свойств дисперсных систем плазмы крови. В эти же сроки изучали содержание белка и липидов крови, которыми представлена большая часть частиц дисперсной фазы в этой среде. Полученные данные отражены в Табл. 3.

Из таблицы видно, что степень дисперсности плазмы крови после приема пищи нарастает постепенно, и нарастание это происходит параллельно с повышением концентрации липидов и белков. Увеличение размеров частиц дисперсной фазы четко коррелирует

Таблица 3

Изменение электрокинетических свойств дисперсных систем плазмы крови после пищевой нагрузки (n = 12)

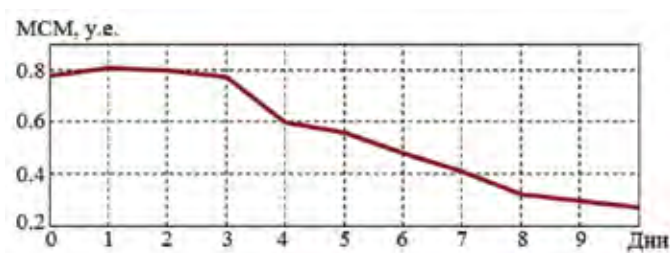
Исследуемые показатели (усредненные значения)	Нормальные значения	Сроки исследования			
		Натощак	Через 4 часа	Через 6 часов	Через 8 часов
ТГ, ммоль/л	0,2-2,2	1,2±0,8	4,8±1,0	5,6±0,8	2,3±0,3
ХС общий, ммоль/л	3,3-6,2	4,1±0,5	6,9±1,4	8,3±0,9	4,8±0,6
Белок общий, г/л	63-80	70,5±4,7	87,5±5,3	85,2±5,1	73,4±4,8
Дзета-потенциал, мВ	от -27 до -35	-31,4±2,8	-25,6±2,7	-21,2±3,4	-30,5±1,7
Пиковое значение размеров частиц, нм	-	96,3±28,3	159,4±22,6	191,5±34,4	105,6±23,8
Электрофоретическая подвижность, (мкм/сек)·(см/В)	-	-3,1±0,3	-2,4±0,6	-1,6±0,2	-2,9±0,4

(через обратную зависимость) с изменением  $\zeta$ -потенциала и электрофоретической подвижностью этих частиц. Таким образом, у здорового человека пищевая нагрузка (в виде сытного обеда) вызывает существенное снижение устойчивости дисперсных систем плазмы крови к агрегации в течение 5-6 часов.

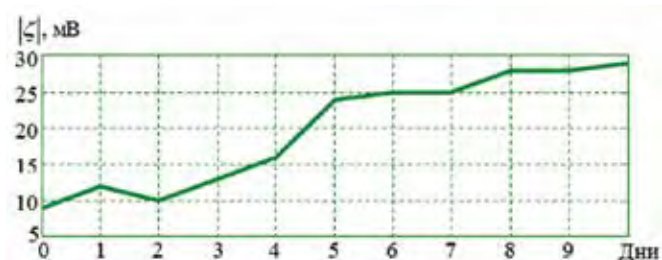
Таким образом, проведенные исследования показали, что значения  $\zeta$ -потенциала позволяют на первой стадии диагностики интегрально оценить функциональное состояние транспортных систем человека. При этом речь не идет о диагностике конкретных причин в возникновении нарушений транспортной функции ЖБС. Предлагаемый метод нацелен на обнаружение отклонений электрокинетических и агрегативных параметров ЖБС от их нормальных значений, свойственных здоровому человеку. При наличии таких отклонений у больных потребуется вторая стадия диагностики - традиционная, с привлечением различных медицинских методов, идентифицирующих характер патологии, ее выраженность и локализацию.

В настоящее время мы располагаем клиническим материалом изучения электрокинетических свойств дисперсных систем плазмы крови и лимфы у 22 больных гнойным перитонитом, у 15 больных панкреонекрозом, у 72 больных мультифокальным атеросклерозом, у 25 больных метаболическим синдромом.

В качестве примера на рис. 3 и 4 показаны изменения во времени показателя содержания МСМ (молекулы средней массы) и величины  $\zeta$ -потенциала, характеризующие изменения гомеостаза пациента.



**Рисунок 3.** Динамика токсемии (по содержанию МСМ в плазме крови) у больного С. в ближайшем послеоперационном периоде



**Рисунок 4.** Изменения абсолютных величин  $\zeta$ -потенциала плазмы крови у больного С. в ближайшем послеоперационном периоде

Больной С., 54 года, поступил в госпиталь через 1 сутки после перфорации язвы антрального отдела желудка с клиникой общего гнойного перитонита. В день поступления оперирован (иссечена язва с ушиванием раны желудка, произведена правосторонняя стволовая ваготомия). Выписан на 10 день после операции. Из рис. 3, 4 видно, что к 10 дню наступила нормализация показателей МСМ и  $\zeta$ -потенциала.

Данная демонстрация - случай раннего и полного удаления первичного источника эндогенной интоксикации до развития осложнений.

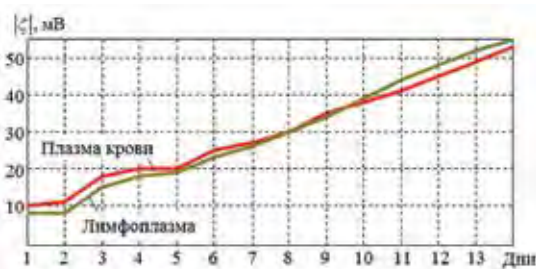
Еще одна демонстрация тесной связи заболевания с состоянием транспортных сред организма. Больной Т., 1940 г.р., с 1998 года наблюдался по поводу мультифокального атеросклероза, ХИБС, стенокардии напряжения III-IV ФК. При ходьбе обычным шагом останавливался через каждые 50-60 метров из-за болей в области сердца и сильной одышки. В 2001 году перенес инфаркт миокарда в области передней стенки левого желудочка. Много лет страдал высокой гипертриглицеридемией (16-20 ммоль/л), абсолютно резистентной к медикаментозным препаратам. Периодические сеансы плазмафереза крови приводили к снижению содержания ТГ в крови не более, чем на 12-15 дней. Поступил в госпиталь 23.11.2004 года с признаками ишемии миокарда в задней стенке правого желудочка. Однако диагноз инфаркта миокарда не подтвердился. При коронарографии обнаружено атеросклеротическое поражение правой коронарной артерии, но гемодинамически значимых стенозов не выявлено. Обращено внимание на слабое контрастирование периферических сосудов (рис. 5).



**Рисунок 5.** Коронарография больного Т.; контрастирована правая коронарная артерия до лечения

При КТ исследовании выявлена атеросклеротическая аневризма брюшного отдела аорты без признаков расслаивания. Заподозрено выраженное нарушение транспортной функции дисперсных систем ЖБС, обусловленное очень высоким содержанием ТГ ( $\zeta$ -потенциал в пределах от -10 до -12 мВ). В связи с этим принято решение о проведении коррекции этих нарушений путем моделирования свойств дисперсных систем лимфоплазмы. Произведено канюлирование Грудного протока (ГП), в течение двух недель больному выполнен высокообъемный непрерывный лимфаферез. За этот период времени удалось добиться нормализации липидного спектра в крови и снижение факторов воспаления.

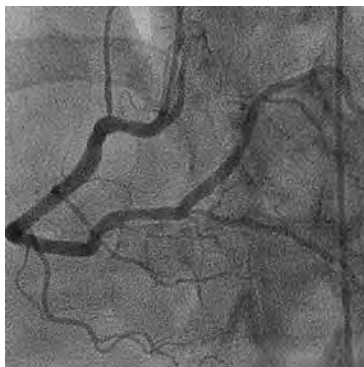
Динамика изменений  $\zeta$ -потенциала плазмы крови и лимфоплазмы при проведении лечения отражены на рис. 6.



**Рисунок 6.** Динамика изменений  $\zeta$ -потенциала плазмы крови и лимфоплазмы в процессе лечения

С получением хорошего стойкого лечебного эффекта больной выписан на амбулаторное наблюдение и лечение. Практически полностью отказался от приема нитроглицерина, без остановки преодолевает расстояние до 1500 метров.

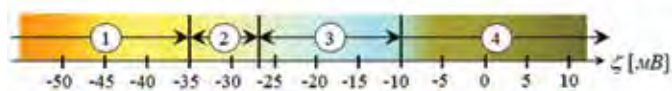
В августе 2009 года, (через 5 лет после проведения первой коронарографии) перед выполнением операции стентирования аорты по поводу начавшегося расслоения стенки аневризмы аорты произведена коронарография (Рис. 7).



**Рисунок 7.** Коронарография больного Т; контрастирована правая коронарная артерия после лимфогенного лечения

На коронарограмме четко видна достаточно густая сеть периферических сосудов вокруг правой коронарной артерии. После выполнения операции стентирования аорты, больной благополучно выписан домой в удовлетворительном состоянии.

На основании проведенных нами большого числа исследований  $\zeta$ -потенциала у доноров и разной категории больных, установлены диапазоны его отклонений, характеризующих состояние дисперсных систем плазмы крови. Установленный нами диапазон отклонений  $\zeta$ -потенциала №2 (от -27 до -35 мВ) (Рис. 8) характеризует состояние дисперсных систем плазмы крови здорового работающего человека среднего возраста, не имеющего вредных привычек, не страдающего ожирением, и ведущего достаточно подвижный образ жизни.



**Рисунок 8.** Схема диапазонов изменения  $\zeta$ -потенциала плазмы крови

Этот диапазон принят нами за норму. Значения  $\zeta$ -потенциала в этом диапазоне свидетельствуют об адекватной транспортной функции дисперсных систем плазмы крови, которые в физиологических условиях обеспечивают необходимый уровень микроциркуляции для поддержания гомеостаза.

Если проследить значения в обе стороны от указанного интервала и сравнить их с результатами полученных значений этого показателя при физиологических нагрузках, различных острых и хронических заболеваний, то можно следующим образом охарактеризовать состояние дисперсных систем плазмы крови по их транспортным возможностям.

Диапазон №1 ( $\zeta$ -потенциала со значениями  $> -35$  мВ) говорит о высоких потенциальных возможностях транспортных систем организма в поддержании микроциркуляции даже при нагрузках, превышающих физиологические границы. Такие показатели  $\zeta$ -потенциала можно наблюдать у молодых, здоровых, физически тренированных людей. Показатели  $\zeta$ -потенциала в пределах от -50 до -70 мВ можно видеть при моделировании плазмы крови или лимфоплазмы путем фильтрации или сорбции во время проведения ЭТ.

Диапазон №3 со значениями  $\zeta$ -потенциала от -10 до -27 мВ является пограничным, требующим уточнения причины, вызвавшей такие значения этого показателя. Он может быть обусловлен заболеванием, большой физической нагрузкой, переутомлением, обезвоживанием или обильным приемом пищи. Большое прогностическое значение при этом имеет динамика изменения  $\zeta$ -потенциала.

Изменения  $\zeta$ -потенциала в диапазоне №4 (от -10 до +5 мВ) свидетельствует о быстрой коагуляции дисперсных систем ЖБС и таких нарушениях их транспортной функции, при которых не обеспечивается необходимый уровень микроциркуляции и развивается органная или полиорганная недостаточность.

Прямая зависимость гомеостаза от адекватности транспортной функции дисперсных систем ЖБС и нарушений микроциркуляции в тканях позволяет квалифицировать нарушение гомеостаза по показателям  $\zeta$ -потенциала. Табл. 4.

Значения  $\zeta$ -потенциала позволяют на первой стадии диагностики интегрально оценить состояние здоровья человека. При этом речь не идет о диагностике конкретной патологии и её локализации. Предлагаемый метод нацелен на обнаружение отклонений электрокинетических и агрегативных



параметров ЖБС от их нормальных значений, свойственных здоровому человеку. При наличии таких отклонений потребуется вторая стадия диагностики – традиционная, с привлечением различных медицинских методов, идентифицирующих характер патологии, её выраженность и локализацию.

Таблица 4  
Статус гомеостаза

№ диапазона	Интервал значений $\zeta$	Статус гомеостаза
1	- 70 $\zeta$	Высокая устойчивость гомеостаза, не изменяющаяся при кратковременных нарушениях транспортной функции дисперсных систем ЖБС
2	- 35 $\zeta$	Устойчивый гомеостаз у здорового человека в физиологических условиях
3	- 27 $\zeta$	Неустойчивый гомеостаз, обусловленный хроническими заболеваниями, временными или постоянными нарушениями микроциркуляции
4	- 10 $\zeta$	Стойкие нарушения органного или общего гомеостаза с развитием органной недостаточности

Таким образом, подводя итоги промежуточного анализа работы по изучению ЖБС организма необходимо отметить следующее: 1. -  $\zeta$ -потенциал, как критерий устойчивости дисперсных систем ЖБС к изменению своих коллоидных свойств, оказался весьма чувствительным показателем такой устойчивости; 2. – быстрота и простота определения значения  $\zeta$ -потенциала дают ему широкие перспективы использования при проведении различных исследований, для оценки течения патологического процесса и эффективности проводимого лечения; 3. – универсальность этого показателя без признаков специфичности делает возможным его применение для первичного выявления среди обследуемых лиц с высоким риском заболевания, которые в последующем нуждаются в проведении углубленного обследования и верификации заболевания.

Установленный нами диапазон отклонений абсолютных значений  $\zeta$ -потенциала (от 27 до 35 мВ) характеризует состояние дисперсных систем плаз-

мы крови здорового работающего человека, среднего возраста, не имеющего вредных привычек, не страдающего ожирением, и ведущего достаточно подвижный образ жизни. Это диапазон принят нами за норму. Если проследить значение  $\zeta$ -потенциала в обе стороны схемы диапазонов изменения  $\zeta$ -потенциала и сравнить их с результатами полученных значений при физиологических нагрузках, различных острых и хронических заболеваниях, то можно охарактеризовать состояние дисперсных систем плазмы крови и их транспортные возможности. Диапазон, со значением  $\zeta$ -потенциала в пределах от 27 до 35 мВ свидетельствует об адекватной транспортной функции дисперсных систем плазмы крови, что в физиологических условиях обеспечивается необходимым уровнем микроциркуляции для поддержания гомеостаза. Диапазон, где абсолютное значение  $\zeta$ -потенциала больше 35 мВ, говорит о высоких потенциальных возможностях транспортных систем организма в поддержании микроциркуляции даже при нагрузках, превышающих физиологические границы. Такие показатели  $\zeta$ -потенциала можно наблюдать у молодых, здоровых, физически тренированных людей. Значения в пределах от 50 до 70 мВ можно наблюдать при нормализации состава плазмы крови или лимфоплазмы при проведении экстракорпоральной детоксикации (фильтрации или сорбции) у больных с эндотоксикозом. Диапазон со значениями от 10 до 27 мВ является пограничным, требующим уточнения причины, вызвавшей такие значения  $\zeta$ -потенциала. Он может быть обусловлен заболеванием, большой физической нагрузкой, переутомлением, обезвоживанием или обильным приемом пищи. Большое прогностическое значение при этом имеет динамика изменения  $\zeta$ -потенциала. Абсолютные значения -потенциала до 10 свидетельствует об быстрой коагуляции дисперсных систем ЖБС и таких нарушениях их транспортной функции, при которых не обеспечивается необходимый уровень микроциркуляции и развивается органная или полиорганная недостаточность. Прямая зависимость гомеостаза от адекватности транспортной функции дисперсных систем ЖБС и нарушений микроциркуляций в тканях позволяет квалифицировать нарушение гомеостаза по показателям  $\zeta$ -потенциала, отраженным в таблице №4.

Мы продолжаем работу по возможностям использования электрокинетических характеристик дисперсных систем ЖБС в медицине. Вероятно, весомое значение для характеристики патологиче-

ских процессов получают такие показатели, как пиковые значения размеров частиц дисперсных фаз плазмы крови и (или) лимфоплазмы, или исследование электрофоретической подвижности этих частиц. Однако уже сейчас использование только одного показателя –  $\zeta$ -потенциала в клинической практике не только расширяет диагностические возможности, но и дает большой экономический эффект. Изучение  $\zeta$ -потенциала может быть широко использовано не только при проведении массовых профилактических осмотров (диспансеризаций), но и при профессиональных отборах лиц на работы, связанные с большими физическими нагрузками, с длительным нахождением в экстремальных условиях, для тестирования готовности спортсменов к соревнованиям и др. Полагаем, что скоро анализ крови для определения  $\zeta$ -потенциала будет назначаться так же часто, как общий анализ крови.

### Литература

1. Ослопов В.Н., Ослопова Ю.В., Сайфуллина Д.В., Абдуллин Т.И., Шахмаева И.И., Афанасьева Т.Ю. Новый способ диагностики состояния клеток человека с помощью электрохимических биосенсоров // Вестник современной клинической медицины. 2012. Т. 5. Вып. 3. С. 12-15.
2. Мельниченко А.А., Аксёнов Д.В., Панасенко О.М., Ярославов А.А., Собенин И.А., Орехов А.Н. Плюроники подавляют ассоциацию липопротеидов низкой плотности, инициирующую атерогенез // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 156. № 11. С. 574-577.
3. Zhang Y, Yang M, Portney N.G., Cui D, Budak G., Ozbay E., Ozkan M., Ozkan C.S. Zeta potential: a surface electrical characteristic to probe the interaction of nanoparticles with normal and cancer human breast epithelial cells. *Biomed Microdevices*. 2008. V. 10, pp. 321-328. DOI 10.1007/s10544-007-9139-2.
4. Markosyan A.A., Chepurov A.K. Effect of the zeta-potential on intravascular blood clotting // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1969. V. 67, Is. 5, pp. 499-501. DOI 10.1007/BF00803403.
5. Chayen N., Dieckmann M., Dierks K., Fromme P. Size and shape determination of proteins in solution by a noninvasive depolarized dynamic light scattering instrument // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004. V. 1027, pp. 20-27. DOI: 10.1002/0471140864.ps1710s61.
6. Proteau A., Shi R., Cygler M. Application of dynamic light scattering in protein crystallization // *Current Protocols in Protein Science*. 2010. Unit Number: Unit 17.10. DOI: 10.1002/0471140864.ps1710s61.
7. Chevalier G., Sinatra S.T., Oschman J.L., Delany R.M. Earthing (grounding) the human body reduces blood

viscosity – a major factor in cardiovascular disease // *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2013. V. 19, No. 2, pp. 102-110. DOI: 10.1089/acm.2011.0820.

8. Bondar O.V., Saifullina D.V., Shakhmaeva I.I., Mavlyutova I.I., Abdullin T.I. Monitoring of the Zeta Potential of Human Cells upon Reduction in Their Viability and Interaction with Polymers // *Acta Naturae*. 2012. Jan-Mar. V. 4, No. 1, pp. 78-81.

9. Агаджанян Н.А., Рожков А.Г., Карандин В.И., Данилин А.Н. Новый метод неспецифической экспресс-диагностики состояния общего и органного гомеостаза человека на основе исследований наноструктур крови и лимфы с использованием лазерной корреляционной спектроскопии / Труды VI Троицкой конференции «Медицинская физика и инновации в медицине». 2-6 июня 2014 г. Троицк, г. Москва. С. 110-112.

10. Данилин А.Н., Карандин В.И., Рожков А.Г. О новом методе диагностики состояния гомеостаза человека на основе исследований наноструктур крови и лимфы с использованием лазерной корреляционной спектроскопии // Материалы XIX Международной конференции по вычислительной механике и современным прикладным программным системам (ВМСПС'2015), 24-31 мая 2015 г., Алушта. – М.: Изд-во МАИ, 2015. С. 619-621.

11. Рожков А.Г., Карандин В.И., Шкловский Б.Л., Данилин А.Н. О новой критерии оценки транспортных возможностей жидкостных сред организма / Труды конференции «Инновационные методы лечения кардиологических больных в условиях многопрофильного госпиталя». Ноябрь 2015 г. Красногорск. С. 189-197.

12. Патент на изобретение № 2548787. Рожков А.Г., Карандин В.И., Данилин А.Н. Кювета для исследования коллоидных свойств жидкостных сред организма человека (варианты). Приоритет изобретения 09.04.2014. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 24.03.2015.

13. Патент на изобретение № 2583833. Рожков А.Г., Карандин В.И., Данилин А.Н. Способ оперативной диагностики и скрининга общего и органного гомеостаза человека. Приоритет изобретения 14.04.2016. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 24.03.2015.

### Контакты авторов:

Карандин В.И. тел.: 8 (903) 131-12-96  
e-mail: doctorkarandin@mail.ru

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616-08-059

*Яровая А.С.<sup>1</sup>, Чучалин А.Г.<sup>1</sup>, Есипов А.В.<sup>2</sup>*

## ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ОКСИДА АЗОТА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ТЭЛА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1<sup>2</sup>ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Красногорск

**Аннотация:** Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — патология, занимающая 3 место среди причин смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы. При отсутствии адекватной терапии может произойти развитие посттромбоэмболической легочной гипертензии (ЛГ). В последние годы для лечения ЛГ при ТЭЛА начинает применяться легочный вазодилататор, ингаляционный оксид азота.

**Ключевые слова:** Тромбоэмболия легочной артерии, легочная гипертензия, ингаляционный оксид азота, ТЭЛА, ЛГ, iNO.

*Yarovaia A.S.<sup>1</sup>, Chuchalin A.G.<sup>1</sup>, Esipov A.V.<sup>2</sup>*

## USE OF INHALED NITRIC OXIDE IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION WITH PULMONARY EMBOLISM. CLINICAL CASE

<sup>1</sup>FGBOU in RNIMU named after N.I. Pirogov: 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1<sup>2</sup>FSBI "3 Central military clinical hospital named after AA Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk

**Abstract.** Pulmonary embolism (PE) is a pathology that occupies the 3rd place among the causes of death from the cardiovascular system diseases. Without adequate therapy postthromboembolic pulmonary hypertension (PH) may develop. During last years a pulmonary vasodilator, inhalation nitric oxide, starts to be used for the treatment of PH in PE.

**Keywords:** Pulmonary embolism (PE), pulmonary hypertension (PH), inhalation nitric oxide, iNO.

Тромбоэмболия легочной артерии – обструкция легочной артерии или одной из её ветвей, ведущая к полному или частичному снижению кровотока по данному сосуду [1]. ТЭЛА является третьей причиной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в мире после инфаркта миокарда и инсульта. По данным различных отечественных и зарубежных источников встречаемость ТЭЛА составляет 35-200 на 100 000 населения в год. Смертность от ТЭЛА при отсутствии лечения наступает в 25-30% случаев, при адекватной терапии снижается до 3-8% [2].

### Легочная гипертензия при острой тромбоэмболии легочной артерии

Легочная гипертензия – это состояние, характеризующееся повышением среднего давления в легочной артерии (срДЛА) более 25 мм рт.ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца [3]. При неинвазивном исследовании для оценки давления в легочной артерии использу-

ется другой показатель, получаемый расчетным методом при ЭХО-КГ – систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), уровень которого в норме не превышает 30 мм рт.ст.

Повышение давления в легочной артерии при ТЭЛА обычно наступает при закрытии тромбоэмболом не менее 1/3 от общего её сечения. Помимо непосредственной обструкции просвета сосудов происходит также их сужение под действием гипоксии и тромбоцитарных факторов – тромбоксана А2 и серотонина [4,5]. Уменьшение просвета легочной артерии приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), а затем дилатации правого желудочка (ПЖ) и увеличению времени, нужного для сокращения его стенок [1,6]. Для поддержания сердечного выброса дилатированный ПЖ должен обеспечивать более высокое давление в легочной артерии (до 70-80 мм рт.ст.) [7].

Исход легочной гипертензии при ТЭЛА может

быть, как благоприятным – полное разрешение при адекватной терапии, так и неблагоприятным – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Также возможно развитие острой правожелудочковой недостаточности, ведущей к летальному исходу в раннем периоде после перенесённой ТЭЛА.

### Механизм действия ингаляционного оксида азота при ТЭЛА

Оксид азота (NO) – биологический медиатор, принимающий участие в целом ряде физиологических процессов организма. NO образуется в эндотелиальных, нейрональных или макрофагальных клетках, в которых располагаются цитохром P450-подобные гемопротейны – синтазы оксида азота (NOS). В эндотелиальной клетке под действием NOS L-аргинин преобразуется в цитруллин с одновременным выделением NO, диффундирующего в соседние гладкомышечные клетки [8]. NO в ходе каскада реакций с участием растворимой гуанилатциклазы и протеинкиназы G приводит к снижению концентрации ионов кальция в гладкомышечной клетке и, как следствие, расслаблению стенки сосуда. Лечение проводили аппаратом «Плазон» (рис. 1).



**Рисунок 1.** «ПЛАЗОН» - аппарат для NO-терапии и плазменной хирургии

Легочная гипертензия, вызванная ТЭЛА, ведёт к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения и увеличению нагрузки на правый желудочек. С целью снижения нагрузки на ПЖ применяются тромболитики для восстановления кровотока и/или легочный вазодилататор – ингаляционный NO (iNO). Системные вазодилататоры при ТЭЛА противопоказаны, так как могут привести к отёку легких. iNO приводит к расслаблению сосудистой стенки, вследствие чего происходит

снижение ЛСС. Так же iNO уменьшает вентиляционно-перфузионный шунт, так как способствует восстановлению перфузии в хорошо вентилируемых участках легких [9, 10].

### Клинический случай

*В пульмонологическое отделение ГКБ им. Д.Д. Плетнёва 10 января 2017 года поступил больной А., 81 года с жалобами на удушье, приступы затрудненного дыхания, одышку в покое, значительно усиливающуюся при умеренной нагрузке, чувство стеснения в грудной клетке, отеки нижних конечностей.*

*История заболевания. Летом 2010 года внезапно возникла одышка, при обследовании выявлены тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА), флотирующий тромбоз в большой подкожной вене (БПВ) справа. Была проведена перевязка вены, дальнейшее лечение ТЭЛА производилось консервативным путём. В дальнейшем находился на терапии варфарином 5 мг/сут, приём которого самостоятельно прекратил в 2015 году. Ухудшение состояния – с начала декабря 2016 года, когда при уборке снега на приусадебном участке отметил ощущение нехватки воздуха, приступы удушья. Учитывая наличие бронхиальной астмы в анамнезе, принимал препараты теофиллина с незначительным положительным эффектом. 10.01.2017 года в связи сохраняющимися приступами удушья и одышки (mMRC=2) обратился в ГКБ им. Плетнёва.*

*При поступлении общее состояние средней тяжести. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Варикозное расширение вен, трофические изменения кожи и отеки стоп и голеней. Частота дыхания 22 в мин. Аускультативно дыхание жесткое, выслушиваются рассеянные разнотональные сухие хрипы над всеми легочными полями, справа ниже угла лопатки – влажные мелкопузырчатые хрипы. Сатурация кислорода – 89%. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 уд/мин, АД – 130/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Дизурии нет.*

*При лабораторном исследовании в общем анализе крови и биохимическом анализе крови показатели в пределах нормы.*

*D-димер от 10.01.2017 – 2,6 мг/л (N – 0,00-0,49), при контрольном исследовании от 16.01.2017 – 1,24 мг/л.*

*ЭКГ. Ритм синусовый, ЧСС 82 в мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Атриовентрикулярная блокада 1 степени. Изменения левого предсердия. Неполная блокада левой ножки пучка Гиса.*

*УЗДС глубоких и поверхностных вен нижних конечностей. ЭХО-признаков острого тромбоза нет. Состояние после перевязки БПВ справа. Умеренная варикозная болезнь в системе БПВ с обеих сторон. На артериях бедра и голени с обеих сторон кровотоки магистральный. Артерии на всем протяжении диффузно стенозированы.*

*При проведении МСКТ органов грудной клетки с контрастированием в верхней и нижней долях левого*

легкого определяются участки инфильтративного уплотнения лёгочной ткани, неправильной треугольной формы, широким основанием прилежащие к плевре, размерами 3,7х2,5 см. и 2,3х1,9 см, связанные с периферическими ветвями легочной артерии. В верхней доле правого легкого и в нижних долях обоих легких определяются участки локального пневмосклероза, пневмоплеврофиброза. При ангиопульмонографии отмечаются пристеночные обтекаемые дефекты наполнения (тромбы) в верхнедолевой и нижнедолевой ветвях слева, в нижнедолевой и среднедолевой ветвях справа, в сегментарных и субсегментарных ветвях легочной артерии с обеих сторон.

При проведении ЭХО-КГ (11.01.17) у пациента были выявлены признаки легочной гипертензии (СДЛА – 55-60 мм рт.ст.) и перегрузки правых отделов сердца (ПЖ – 39-40 мм, ПП апикально 43х47 мм).

Учитывая клиническую картину и данные лабораторных и инструментальных исследований, был установлен диагноз: Тромбоэмболия ветвей легочной артерии давностью 2-4 недели. Хроническая рецидивирующая ТЭЛА.

Было принято решение применить для данного пациента ингаляционный оксид азота (iNO) посредством концентратора ингаляционного оксида азота «Тианокс». Первоначальная доза была 10 ррт с последующим увеличением до 20 ррт, под контролем ЭХО-КГ и гемодинамических показателей пациента.

При контрольном исследовании ЭХО-КГ (19.01.17) отмечалась нормализация размеров правых отделов сердца (ПЖ – 34 мм, ПП апикально 35х44 мм) и снижение СДЛА до 50 мм рт.ст.

Полученный результат сохраняется по прошествии нескольких месяцев ЭХО-КГ (30.05.17) – СДЛА около 50 мм рт.ст., ПЖ – 35 мм, ПП апикально 35х44 мм.

### Заключение

Применение ингаляционного оксида азота является перспективным направлением лечения пациентов с ЛГ при ТЭЛА. Для уточнения показаний и противопоказаний, подробного протокола подбора режима дозирования требуются дополнительные клинические исследования.

### Список литературы

1. Рекомендации ERS по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы лёгочной артерии 2014. [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Recom%20embolia%208\\_rkj\\_15.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Recom%20embolia%208_rkj_15.pdf)

2. Бунин Ю.А. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: современное состояние проблемы. Трудный пациент. 2005; 4.
3. Рекомендации ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015. [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ESC%20\\_L\\_hypert\\_2015.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ESC%20_L_hypert_2015.pdf)
4. Victor F. Tapson, M.D. Acute Pulmonary Embolism. N Engl J Med 2008; 358:1037-52.
5. Gregory C. Pulmonary Physiology during Pulmonary Embolism. CHEST, 1992; 101:163-171
6. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. Circulation. 1991;83:2038-2047
7. Kenneth E. Wood. Major Pulmonary Embolism. Review of a Pathophysiologic Approach to the Golden Hour of Hemodynamically Significant Pulmonary Embolism. CHEST, 2002; 121:877-905
8. Загребальная И.В. Применение оксида азота в медицинской практике. Международный медицинский журнал. 2009; 4: 100-104
9. James R Klinger. Inhaled nitric oxide in adults: Biology and indications for use. UpToDate/ Topic 8264 Version 13.0
10. Douglas T Summerfield, Himanshu Desai, Alexander Levitov, David A Grooms, Paul E Marik. Inhaled Nitric Oxide as Salvage Therapy in Massive Pulmonary Embolism: A Case Series. Respiratory Care. 2012; 57: 444-448

### Контакты авторов:

Яровая А.С. тел. 8 (499) 780-08-50:  
e-mail: yarovaya@gmail.com

**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 001.893

*Яшина Е.Р.<sup>1</sup>, Ушаков И.Б.<sup>2</sup>, Турзин П.С.<sup>1</sup>, Есипов А.В.<sup>3</sup>*

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИННОВАЦИОННОЙ ЗНАЧИМОСТИ НАУЧНЫХ РАЗРАБОТОК

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный научный центр физической культуры и спорта» Министерства спорта РФ<sup>2</sup> ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России<sup>3</sup> ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Красногорск

**Аннотация.** Обоснована и разработана «Методика оценка значимости разработанных и внедренных инноваций в научно-исследовательском учреждении». Использование данной методики позволяет осуществлять объективный анализ динамики количественных значений инновационных потенциалов и инновационной активности научно-исследовательских учреждений.

**Ключевые слова:** инновационный потенциал, инновационная активность, научно-исследовательское учреждение.

*Yashina E.R.<sup>1</sup>, Ushakov I.B.<sup>2</sup>, Turzin P.S.<sup>1</sup>, Esipov A.V.<sup>3</sup>*

## DEFINITION OF THE INNOVATIVE IMPORTANCE OF SCIENTIFIC DEVELOPMENTS

<sup>1</sup> FGBI «Federal Scientific Center of Physical Culture and Sports» of the Ministry of Sports of the Russian Federation<sup>2</sup> FGBI State Scientific Center «Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan» FMBA of Russia<sup>3</sup> FSBI "3 Central military clinical hospital named after AA Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk

**Abstract.** The «Methodology for assessing the significance of developed and implemented innovations in a research institution» was substantiated and developed. The use of this technique makes it possible to carry out an objective analysis of the dynamics of quantitative values of innovative potentials and innovative activity of research institutions.

**Keywords:** innovative potential, innovative activity, research institution.

В последние годы значительно повысились приоритетность и значимость инновационного вектора развития всех направлений деятельности государства, в том числе и в области фундаментальной и прикладной науки.

Роль инновационной деятельности, как важнейшей составляющей экономического процесса, впервые была отражена в «Концепции инновационной политики Российской Федерации на 1998 - 2000 годы», одобренной Постановлением Правительства РФ от 24 июля 1998 года № 832.

В этой Концепции даны следующие определения:

- «Инновационная деятельность - вид деятельности, направленной на использование результатов научных исследований и разработок с целью получения нового или усовершенствованного продукта и/или услуг, способа его/их производства и совершенствования с последующей реализацией на внутреннем или внешнем рынках».

- «Инновация (нововведение) – конечный результат инновационной деятельности, получивший реализацию в виде нового или усовершенствованного продукта, реализуемого на рынке, нового или

усовершенствованного технологического процесса, используемого в практической деятельности».

Наряду с этим в Указаниях по заполнению формы федерального статистического наблюдения №4 – инновация «Сведения об инновационной деятельности организации в 20 \_\_ г.», утвержденной приказом Федеральной службы государственной статистики от 25.09.2015 г. №442 отмечалось, что «инновационная деятельность – вид деятельности, связанный с трансформацией идей (обычно результатов научных исследований и разработок либо иных научно-технических достижений) в технологически новые или усовершенствованные продукты или услуги, внедренные на рынке, в новые или усовершенствованные технологические процессы или способы производства (передачи) услуг, использованные в практической деятельности. Инновационная деятельность предполагала целый комплекс научных, технологических, организационных, финансовых и коммерческих мероприятий, которые в совокупности приводят к инновациям». Выделяли технологические, маркетинговые, организационные и экологические инновации.

В настоящее время в сфере организации и контроля инновационной деятельности руководствуются приказом Федеральной службы государственной статистики от 5 августа 2016 года № 391 «Об утверждении статистического инструментария для организации федерального статистического наблюдения за деятельностью в сфере образования, науки, инноваций и информационных технологий» [5].

Следует отметить, что оценка эффективности всех направлений деятельности научных организаций регламентируется в целом:

- «Правилами оценки и мониторинга результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения», утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации «Об оценке результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения» от 8 апреля 2009 г. №312 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 1 ноября 2013 г. №979).

- «Порядком представления научными организациями, выполняющими научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения, сведений о результатах их деятельности и порядке подтверждения указанных сведений Федеральными органами исполнительной власти в целях их мониторинга», «Порядком представления научными организациями, выполняющими научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения, сведений о результатах их деятельности в целях оценки» и «Составом сведений о результатах деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения, представляемых в целях мониторинга и оценки», утвержденными приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 5 марта 2014 г. №162.

- «Типовым положением о комиссии по оценке результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения, и типовой методике оценки результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения», утвержденным Приказом Министерства образования и науки РФ от 14 октября 2009 г. №406.

Существуют также ведомственные требования

к оценке результативности и эффективности деятельности научных организаций:

- Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 10 ноября 2010 г. №1136 «Об утверждении методики оценки результативности деятельности научных организаций, подведомственных Министерству образования и науки, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения».

- Приказ Минздравсоцразвития России от 26 августа 2010 г. №738н «О методике оценки результативности деятельности научных организаций, подведомственных Минздравсоцразвития России, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения».

- Приказ Федерального медико-биологического агентства Минздравсоцразвития России от 29 июля 2011 г. №309 «Об утверждении методики оценки результативности деятельности научных организаций, подведомственных Федеральному медико-биологическому агентству, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения».

- Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Минздравсоцразвития России от 27 марта 2012 года №185 «Об утверждении методики оценки результативности деятельности научных организаций, подведомственных Роспотребнадзору».

- Приказ Министерства спорта Российской Федерации от 28 января 2015 г. №80 «Об утверждении Методики результативности деятельности научных организаций, подведомственных Министерству спорта Российской Федерации, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения».

Для проведения оценки результативности деятельности научных организаций Межведомственной комиссией по оценке результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения при Министерстве образования и науки Российской Федерации разработаны «Перечень референтных групп» (исх. №-04-1-11/745 от 15.02.2016 г. Министерства спорта Российской Федерации) и «Пороговые значения основных и дополнительных показателей в референтных группах» (исх. №-04-1-11/903 от 19.02.2016 г. Министерства спорта Российской Федерации). Выделяются следующие профили научных организаций:

1. Генераторы знаний.
2. Разработчики технологий.
3. Научно-технические услуги.

Для определения результативности научных организаций - разработчиков технологий предложен основной показатель «Количество созданных результатов интеллектуальной деятельности, имеющих государственную регистрацию и (или) правовую охрану в Российской Федерации или за её пределами, а также количество выпущенной конструкторской и технологической документации, в расчете на 100 исследователей, ед.», то есть, по сути – показатель инновационной деятельности.

Необходимо подчеркнуть, что в определенной мере эффективность деятельности научных организаций рассматривается персонально в преломлении к каждому научному сотруднику при его аттестации, которая осуществляется в соответствии с «Порядком проведения аттестации работников, занимающих должности научных работников», утвержденным приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 27 мая 2015 г. №538.

В Российской академии наук в целях аттестации используют «Квалификационные характеристики по должностям научных работников научных учреждений, подведомственных Российской академии наук», утвержденные постановлением Президиума Российской академии наук от 25 марта 2008 г. №196.

Однако во всех этих регламентирующих документах отсутствуют методики оценки инновационного компонента общей эффективности разрабатываемых и внедряемых научных разработок различного вида.

Относительно обсуждений сущности инновационной деятельности в научной литературе, то в нашей стране инновацию обычно рассматривают как конечный результат (или просто результат) инновационной деятельности [2-5], а за рубежом – как деятельность, процесс изменений [17]. Наряду с этим иногда термином «инновация» обозначают и процесс, и результат этого процесса [8].

Ряд авторов связывают понятие «инновация» с успешностью нововведений на рынке. Так, инновацию определяют как нововведение, которое «включает в себя разработку новой технологии и в результате – создание нового продукта, конкурентного на рынке» [10]. Другие авторы отмечают, что «В инновациях создаются радикально новые технологии и продукты, которые призваны совершить революцию на рынке» [16].

Термин «инновация» до сих пор трактуется достаточно широко и подразумевает любой новый результат интеллектуальной деятельности, который целесообразно было бы использовать в практике [7, 11].

Таким образом, под понятием «инновация» можно подразумевать достаточно широкий круг продуктов научной и технологической деятельности, как по-

дающих под процедуру защиты объектов интеллектуальной собственности (патенты на изобретения, патенты на полезную модель, свидетельства об официальной регистрации программ для ЭВМ и др.), так и не отвечающих специальным требованиям, предъявляемым к этим объектам, но, тем не менее, обладающих новизной и полезностью, что делает оправданным внедрение их в практику (разработанные и опубликованные новые технологии, усовершенствованные способы, приемы, приборы, устройства, инструменты и т.п.), которые по аналогии с промышленным производством могут характеризоваться как рационализаторские предложения.

Учитывая, что наука является одной из самых интеллектуально энерго- трудоемких сфер деятельности, не только прогресс в этой области, но и поддержание достигнутых стандартов в различных сферах жизнедеятельности, требует как создания новых, так и постоянного совершенствования применяемых научно-творческих, научно-исследовательских и внедренческих технологий.

В связи с этим, инновационная стратегия как составная часть общей стратегии научно-исследовательского учреждения, должна носить плановый, целенаправленный характер и базироваться на современной методологии управления, охватывающей все аспекты его многопрофильной деятельности.

Очевидно, что управление инновационной деятельностью со стороны Министерства образования и науки Российской Федерации, Российской академии наук, Министерства спорта Российской Федерации, руководства научно-исследовательского учреждения требует оценки, как отдельной инновации, так и уровня постановки данной работы в целом (прежде всего уровнем инновационного потенциала и инновационной активности) в каждом научно-исследовательском учреждении.

Если в сфере материального производства эта задача решается в общем случае достаточно просто и сводится к расчету экономического эффекта от внедрения инновации как разнице между затратами на создание и внедрение разработки и полученным материальным результатом в денежном выражении, то в научно-исследовательской сфере эта задача представляется существенно более сложной.

Многочисленные работы, посвященные решению данной проблемы, базируются на попытках создания различных математических моделей, позволяющих рассчитать экономический эффект, например в области медицины, от лучшего качества процессов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации через уменьшения потерь рабочего времени и людских ресурсов в результате преждевременной смерти, инвалидизации, возвращения



больных к труду после лечения, снижения заболеваемости с временной утратой трудоспособности, то есть на расчете величины предотвращенного экономического ущерба [1, 9, 14].

Не отрицая теоретическую обоснованность и практическую важность такого подхода, представляется, что получение достоверных результатов возможно на достаточно больших объектах и значительных интервалах времени. Применение его к оценке текущей инновационной деятельности научно-исследовательских учреждений, видимо, малопродуктивно.

При оценке уровня научно-исследовательского процесса в классическом варианте (по А. Донабедиану [16]) определяются три самооценные составляющие: ресурсы, технологии и результат.

Вместе с тем, количественная оценка инновационного потенциала и усилий менеджмента по его наращиванию является крайне актуальной задачей, поскольку определяет перспективы устойчивого развития научно-исследовательского учреждения в условиях все возрастающих требований руководства страны и высокой конкуренции в сфере выполнения научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ, как со стороны отечественных, так и зарубежных аналогичных учреждений.

В связи с этим предлагается принципиально иной подход к оценке значимости инновации, который ориентируется не на получаемый в денежном выражении экономический эффект, а рассматривает данный объект как совокупность признаков, отражающих его полезность, объем использования, степень сложности решенной научно-технической задачи, наличие существенных отличий от имеющихся аналогов.

При формировании Методики «Оценки значимости разработанных и внедренных инноваций в научно-исследовательском учреждении» был использован как вариант решения аналогичной задачи в промышленном производстве при оценке изобретений и рационализаторских предложений, не создающих экономии [6], так и собственный опыт, полученный при разработке и апробации ряда методов оценки [4, 12-13].

#### **МЕТОДИКА «Оценки значимости разработанных и внедренных инноваций в научно-исследовательском учреждении»**

##### **I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

1. Настоящая Методика устанавливает единый принцип определения значимости инноваций в области научно-исследовательской деятельности, не создающих экономии, экономический эффект от внедрения которых не подлежит достоверному расчету или если экономия не отражает всей зна-

чимости инновации, например, в области физкультуры и спорта, а также медицины.

При этом создается иной позитивный эффект:

- в области физкультуры и спорта повышается эффективность научно-методического и медико-биологического обеспечения спортивно-состязательной деятельности и её результативность;
- в области медицины повышается качество профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, улучшаются качество жизни и функциональное состояние, достигаются другие положительные объективные и субъективные результаты, улучшаются условия труда медицинского персонала и т.п.

2. Методика применяется в случае:

а) разработки и использования инновации в научно-исследовательском учреждении, оформленного документально;

б) переданной данным научно-исследовательским учреждением или принятой им от другого научно-исследовательского учреждения (или физического лица) и внедренной с документальным оформлением в практику;

в) полученной из литературных и иных источников и внедренной с документальным оформлением в практику.

3. Количественное определение значимости внедренной инновации осуществляется путем использования коэффициентов, учитывающий достигнутый положительный эффект, объем использования, сложность решенной научно-исследовательской задачи и существенные отличия.

4. Расчет значимости инновации подписывается руководителем структурного подразделения и утверждается вышестоящим руководителем.

##### **II. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНАЧИМОСТИ ИННОВАЦИИ**

1. Количественное выражение значимости инновации рассчитывается по формуле:

$$Z_n = K_1 \times K_2 \times K_3 \times K_4,$$

где:

$K_1$  - коэффициент достигнутого положительного эффекта;

$K_2$  - коэффициент объема использования;

$K_3$  - коэффициент сложности решенной научно-исследовательской задачи;

$K_4$  - коэффициент существенных отличий.

Значения коэффициентов приведены в таблицах 1, 2, 3 и 4.

Максимально достижимый числовой показатель значимости составляет:

$$Z_n \max = K_1 \max \times K_2 \max \times K_3 \max \times K_4 \max = 5,0 \times 5,0 \times 7,0 \times 5,0 = 875,0.$$

Соответственно:

$$Z_n \min = K_1 \min \times K_2 \min \times K_3 \min \times K_4 \min = 1,0 \times 1,0 \times 1,0 \times 1,0 = 1,0.$$

Таблица 1

КОЭФФИЦИЕНТ ДОСТИГНУТОГО ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА  $K_1$ 

№ п/п	Достигнутый положительный эффект	Значение $K_1$
1	Улучшение <b>второстепенных</b> технических и технологических характеристик средств, условий, процессов.	1,0
2	Улучшение технических и технологических характеристик средств, условий, процессов, <b>зафиксированное документом</b> (техническими условиями, инструкциями, паспортами, программами для ЭВМ и т.п.).	2,0
3	Улучшение <b>основных</b> технических и технологических характеристик средств, условий, процессов, зафиксированное документально.	3,0
4	Достижение <b>качественно новых</b> технических и технологических характеристик средств, условий, процессов, зафиксированное документально.	4,0
5	Внедрение в научно-исследовательский процесс и практику новых технологий, <b>впервые освоенных в отечественной практике</b> и обладающих качественно новыми техническими характеристиками средств, условий, процессов.	5,0

Таблица 2

КОЭФФИЦИЕНТ ОБЪЕМА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  $K_2$ 

№ п/п	Объем использования	Значение $K_2$
1	Использование в <b>одном ведомственном</b> научно-исследовательском учреждении <b>в разовом порядке</b>	1,0
2	Использование в <b>одном ведомственном</b> научно-исследовательском учреждении <b>на регулярной основе</b>	2,0
3	Использование в <b>нескольких ведомственных</b> научно-исследовательских учреждениях <b>в разовом порядке</b>	3,0
4	Использование в <b>нескольких ведомственных</b> научно-исследовательских учреждениях <b>на регулярной основе</b>	4,0
5	Использование в научно-исследовательских учреждениях <b>других ведомств и за рубежом</b>	5,0

Таблица 3

КОЭФФИЦИЕНТ СЛОЖНОСТИ РЕШЕННОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ЗАДАЧИ  $K_3$ 

№ п/п	Сложность решенной научно-исследовательской задачи	Значение $K_3$
1	<b>Моноспособ</b> ; изменение одного параметра простого процесса, материала, одного ингредиента рецептуры, одной детали конструкции и т.п.	1,0
2	<b>Комплексный способ</b> ; изменение более одного параметра простого процесса, ингредиента рецептуры, узла конструкции и т.п.	2,0
3	<b>Сложный, многоплановый способ</b> ; изменение нескольких основных параметров сложного процесса медицинского воздействия, основной части сложной рецептуры, конструкции узла прибора, устройства и т.п.	3,0
4	Технологии, относящиеся к категории <b>высокотехнологичных</b> .	5,0
5	Технологии, приборы, оборудование особой сложности, относящиеся к <b>новым разделам науки и техники</b> .	7,0

Таблица 4

КОЭФФИЦИЕНТ СУЩЕСТВЕННЫХ ОТЛИЧИЙ  $K_4$ 

№ п/п	Существенные отличия	Значение $K_4$
1	Методики, способы, рецептуры, инструменты, приборы, конструкции, материалы и т.п., отраженные <b>в рационализаторских предложениях</b> , методических и учебных пособиях, отечественных и зарубежных публикациях, и внедренных в практику работы учреждения <b>в порядке заимствования</b>	1,0
2	Методики, способы, рецептуры, инструменты, приборы, конструкции, материалы и т.п., отраженные <b>в рационализаторских предложениях</b> , методических и учебных пособиях, отечественных и зарубежных публикациях, и внедренные в практику работы учреждения как <b>собственные разработки</b>	2,0
3	Методики, способы, рецептуры, инструменты, приборы, конструкции, материалы и т.п., основанные на использовании высокотехнологичных оборудовании и средствах, и защищенные отечественными и зарубежными <b>патентами</b> на изобретения, полезные модели, свидетельствами, положительными решениями на выдачу патентов на изобретения, полезные модели, программы для ЭВМ, и внедренные в практику работы учреждения <b>в порядке заимствования</b>	3,5
4	Методики, способы, рецептуры, инструменты, приборы, конструкции, материалы и т.п., защищенные отечественными и зарубежными <b>патентами</b> на изобретения и полезные модели, свидетельствами, положительными решениями на выдачу патентов на изобретения и полезные модели, свидетельств на программы для ЭВМ и внедренных в практику работы учреждения как <b>собственные разработки</b>	5,0

Таким образом, предлагаемая методика позволяет оценивать как мелкие усовершенствования, так и крупные новейшие разработки с адекватным численным отражением их значимости.

Изложенный подход дает возможность количественно оценивать не только значимость отдельных инноваций, но и в целом инновационный потенциал научно-исследовательского учреждения, а также динамику его изменения с течением времени, то есть инновационную активность.

Если принять, руководствуясь многолетним предыдущим опытом [6], период, в течение которого сохраняется новизна разработки за 4 года для инноваций на уровне изобретений и 2 года на уровне рационализаторских предложений, то инновационный потенциал научно-исследовательского учреждения может быть рассчитан следующим образом:

$$ИП = \sum_{i=1}^n E^i Z_i$$

где:

ИП - инновационный потенциал научно-исследовательского учреждения;

$Z_i$  - численное выражение значимости  $i$ -ой инновации»;

$n$  - количество инноваций, внедренных за последний учетный период (4 и 2 года).

Инновационная активность научно-исследовательского учреждения за отчетный год (другой отчетный период) может быть оценена по следующей формуле:

ИА отч. = (ИП отч. - ИП пред.) / ИП пред.  $\times$  100%,  
где:

ИА отч. - инновационная активность научно-исследовательского учреждения за отчетный период;

ИП отч. - инновационный потенциал научно-исследовательского учреждения в отчетном периоде;

ИП пред. - инновационный потенциал научно-исследовательского учреждения в предыдущем периоде.

Данный подход был успешно апробирован при оценке инновационного потенциала и активности целого ряда медицинских (лечебно-профилактических и санаторно-курортных) учреждений [4, 12].

### Заключение

Предложенный методологический подход к оценке значимости инноваций позволяет провести инвентаризацию интеллектуального потенциала научно-исследовательских учреждений и, тем самым, определить их инновационный научно-технический и технологический уровень.

Абстрагируясь от денежного выражения экономического эффекта, достигаемого за счет внедрения инновации, который в большинстве случаев отсутствует или не может быть рассчитан с достаточной степенью достоверности, предложенная методика позволяет определить реальную практическую значимость, как небольших усовершенствований, так и внедрение принципиально новых достижений науки и техники. Практическое применение изложенного метода дает возможность оценить эффективность работы менеджмента научно-исследовательского учреждения в инновационной сфере, поставить на качественно новый уровень постановку этой работы, как в самом научно-исследовательском учреждении, так и в вышестоящем органе управления, придав ей плановый и целенаправленный характер, повысить эффективность расходования выделенных для этих целей финансовых и материальных средств.

В совокупности с количественной оценкой других сторон деятельности научно-исследовательского учреждения (экономической эффективности, деловой активности) разработанная методика позволяет комплексно оценить имеющееся в данный момент состояние научно-исследовательского учреждения, перспективы его развития и сформировать план мероприятий по модернизации этого учреждения на базе внедрения современных достижений научно-технического прогресса на ближайшую и дальнюю перспективу.

Также при условии включения показателя уровня эффективности инновационной деятельности научно-исследовательского учреждения в перечень его производственных показателей разработанную методику целесообразно использовать для определения количественных значений данного вида деятельности.

Это в значительной мере позволит улучшить значения основных показателей результативности деятельности научных организаций различных профилей при определении их категорий.

### Литература

1. Азгальдов Г.Г., Костин А.В. Интеллектуальная собственность, инновации и квалиметрия // Экономические стратегии. – 2008. – № 2. – С. 162-164.
2. Бездудный Ф.Ф., Смирнова Г.А., Нечаева О.Д. Сущность понятия «инновация» и его классификация // Инновации. – 1998. - № 2-3. – С. 3-13.
3. Винокуров В.И. Основные термины и определения в сфере инноваций – [http://www.logistics.ru/9/2/i20\\_27377p0.htm](http://www.logistics.ru/9/2/i20_27377p0.htm).
4. Егорова И.А., Коровкин В.П., Турзин П.С. Определение значимости инноваций в области медицины //

Менеджер здравоохранения. – 2012. - №3. – С. 2-19.

5. Приказ Федеральной службы государственной статистики от 5 августа 2016 года № 391 «Об утверждении статистического инструментария для организации федерального статистического наблюдения за деятельностью в сфере образования, науки, инноваций и информационных технологий».

6. Инструкция по определению размера вознаграждения за изобретения и рационализаторские предложения, не создающие экономии. – М.: ВНИИПИ, 1986.

7. Куракова Н.Г., Кузнецов П.П., Столбов А.П. Инновационный отдел в научно-исследовательских медицинских учреждениях: структура, функции, кадровое обеспечение. - М.: ИД «Менеджер здравоохранения». – 2005. – 33 с.

8. Лапшов В.В. Интегрированная система инновационного аудита «ИСИА» // Становление, развитие и перспективы оценочной деятельности в России. Тезисы докладов I-й международной конференции 25-26 ноября 2008 г. – М., 2008.

9. Лужанский Б.Е. Оценка стоимости научно-технической продукции и инновационного бизнес-процесса для целей управления инновациями // Становление, развитие и перспективы оценочной деятельности в России. Тезисы докладов I-й международной конференции 25-26 ноября 2008 г. – М., 2008.

10. Мазуренко С. Инновации – это симбиоз государственной политики и рыночных отношений // Известия, 03.12.2008 г.

11. Медицинские науки: от идей до новых технологий. Инновации, менеджмент, рынок : Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. — М.: МПНИТ РФ, 2001.

12. Миронов С.П., Арутюнов А.Т., Егорова И.А., Коровкин В.П., Мкртумян А.М., Турзин П.С. Оценка эффективности инновационной деятельности медицинских учреждений / Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2010. - № 4. - С. 94- 99.

13. Миронов С.П., Арутюнов А.Т., Мкртумян А.М., Турзин П.С. Формирование методики расчета стоимости платных образовательных услуг, предоставляемых

государственным медицинским образовательным учреждением дополнительного профессионального образования // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2009. - № 3. – С. 87–93.

14. Семенов В.Ю., Андреева И.Л., Гуров А.Н., Абрамова И.Ю. Оценка экономической эффективности внедрения достижений медицинской науки в работу практического здравоохранения Московской области // Экономика здравоохранения. - № 6 (149). – 2010. – С. 5.

15. Федотова М.А., Камалов А.М. Методы оценки стоимости инновационно активных компаний // Становление, развитие и перспективы оценочной деятельности в России. Тезисы докладов I-й международной конференции 25-26 ноября 2008 г. – М., 2008. – С. 58.

16. Donabedian A. The Definition of Quality and Approached to its Assessment / AnN. Arbor, 1980.

17. Oslo Manual, Guidelines for Collecting and Interpreting Innovation Data. 3rd edition. A Joint Publication of OECD and Eurostat. OECD/EC, 2005 (Руководство Осло. Рекомендации по сбору и анализу данных по инновациям. 3-е изд., совместная публикация ОЭСР и Евростата / Пер. на рус. яз. – М.: ГУ «Центр исследований и статистики науки», 2006. – 192 с.).

#### **Контакты авторов:**

*Есинов А.В. тел. : 8 495 562-02-23*

*e-mail: 3hospital@mail.com*

#### **Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 612.1

*Готье С.В., Хомяков С.М.***ПРАВОВЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ОСНОВЫ ДОНОРСТВА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ***ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России*

**Аннотация.** В обзорной статье подробно представлены вопросы правового регулирования отношений в области донорства и трансплантации органов, методического обеспечения, а также организационные основы и этапы медицинской деятельности по профилю «трансплантация». Представлены сведения трансплантационного регистра и прогноз перспектив и условий для дальнейшего развития донорства и трансплантации органов в Российской Федерации, а также участия в этом процессе медицинских учреждений Министерства обороны.

**Ключевые слова:** трансплантация органов, донорство органов, центр трансплантации, лист ожидания, трансплантационный регистр, нормативные акты, правовое регулирование, военно-медицинская служба.

*Gautier S.V., Khomyakov S.M.***LEGAL AND ORGANIZATIONAL BASIS OF ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION IN THE RUSSIAN FEDERATION***FSBI "Scientific Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs named after Academician VI Shumakov" of the Ministry of Health of Russia*

**Abstract:** The review article presents in detail the issues of legal regulation of relations in the field of organ donation and transplantation, methodological support, as well as organizational bases and stages of medical activity on the profile «transplantation». The data of transplantation register and forecast of prospects and conditions for further development of donation and transplantation of organs in the Russian Federation, as well as participation in this process of medical institutions of the Ministry of defense are presented;

**Keywords:** organ transplantation, organ donation, center of transplantation, waiting list, transplantation register, normative acts, legal regulation, military medical service.

**ВВЕДЕНИЕ**

В связи с разработкой ведомственной программы донорства и трансплантации органов в системе Министерства обороны Российской Федерации, для ознакомления аудитории военных врачей с основами организации трансплантологической помощи в Российской Федерации был подготовлен настоящий обзор.

В статье рассматриваются вопросы правового регулирования отношений в области донорства и трансплантации органов, методического обеспечения, организационные основы и этапы медицинской деятельности по профилю «трансплантация», а также представлены сведения трансплантационного регистра РТО о донорстве и трансплантации органов в Российской Федерации [1-8].

В заключение сделан прогноз относительно перспектив и условий для дальнейшего развития

донорства и трансплантации органов в Российской Федерации, а также участия в этом процессе медицинских организаций Министерства обороны.

**НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ БАЗА В ОБЛАСТИ ДОНОРСТВА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ**

В Российской Федерации для регулирования отношений в области донорства и трансплантации органов человека с 1992 г. была создана система нормативно-правовых актов (далее – НПА), основные из них, представлены в таблице 1.

Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в статье 47 устанавливает правовые, организационные, экономические основы регулирования данной области общественных отношений.

Трансплантация органов человека от живого донора или трупа может быть применена только в

Таблица 1

Нормативно-правовые акты, регулирующие отношения  
в области донорства и трансплантации органов человека в Российской Федерации.

Постановление Правительства РФ	от 20 сентября 2012 г. N 950	Об утверждении Правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, Правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека
Постановление Правительства РФ	от 23 января 2016 г. № 33	О порядке финансового обеспечения медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека в целях трансплантации (пересадки), за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета
Приказ МЗ РФ	от 31 октября 2012 г. N 567н	Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)"
Приказ МЗ РФ	от 15 ноября 2012 г. № 919н	Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология"
Приказ МЗ РФ	от 15 ноября 2012 г. № 928н	Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения
Приказ МЗ РФ	от 25 декабря 2014 г. № 908н	О Порядке установления диагноза смерти мозга человека
Приказ Минздрава РФ	от 4 марта 2003 г. N 73	Об утверждении Инструкции по определению критериев и порядка определения момента смерти человека, прекращения реанимационных мероприятий
Приказ МЗ РФ и РАН	от 4 июня 2015 г. № 307н/4	Об утверждении перечня учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и (или) тканей человека
Приказ МЗ РФ и РАН	от 4 июня 2015 г. № 306н/3	Об утверждении перечня объектов трансплантации
Приказ МЗ РФ	от 25 мая 2007 г. № 358	О медицинском заключении о необходимости трансплантации органов и (или) тканей человека
Приказ МЗ РФ	от 8 июня 2016 г. № 355н	Об утверждении порядка учета донорских органов и тканей человека, доноров органов и тканей, пациентов (реципиентов), форм медицинской документации и формы статистической отчетности в целях осуществления учета донорских органов и тканей
Определение Конституционного суда РФ	от 10 февраля 2016 г. № 224-О; от 4 декабря 2003 года № 459-О	об отказе в принятии к рассмотрению жалобы граждан Бирюковой Татьяны Михайловны, Саблиной Елены Владимировны и Саблиной Нэлли Степановны на нарушение их конституционных прав статьей 8 Закона Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека»
Приказ ДЗ г. Москвы	от 19 октября 2017 г. N 737	Об организации медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека и оказанием медицинской помощи по профилю "хирургия" (трансплантация органов и тканей человека) в городе Москве
Резолюция ВОЗ	май 2010, WHA63.22	Руководящие принципы ВОЗ о трансплантации человеческих клеток, тканей и органов

случае, если другие методы лечения не могут обеспечить сохранение жизни реципиента либо восстановление его здоровья. Изъятие органов для трансплантации у живого донора допустимо только в случае, если по заключению врачебной комиссии медицинской организации его здоровью не будет причинен значительный вред. Изъятие органов для трансплантации не допускается у живого лица, не достигшего восемнадцатилетнего возраста (за исключением случаев пересадки костного мозга) или недееспособного. Изъятие органов для трансплантации допускается у живого донора при наличии его информированного добровольного согласия.

Трансплантация органов человека допускается при наличии информированного доброволь-

ного согласия совершеннолетнего дееспособного реципиента. В отношении несовершеннолетнего реципиента, недееспособного реципиента, если он по своему состоянию не способен дать информированное добровольное согласие, трансплантация допускается при наличии информированного добровольного согласия одного из родителей или иного законного представителя, данного в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Совершеннолетний дееспособный гражданин может в устной форме в присутствии свидетелей или в письменной форме, заверенной руководителем медицинской организации либо нотариально, изъявить свою волю о согласии или несогласии на изъятие органов и тканей из своего тела после смерти для

трансплантации в порядке, установленном законодательством РФ. В случае отсутствия волеизъявления совершеннолетнего дееспособного умершего право заявить о своей несогласии на изъятие органов из тела умершего для трансплантации имеют супруг (супруга), а при его (ее) отсутствии - один из близких родственников. В случае смерти несовершеннолетнего или лица, признанного в установленном порядке недееспособным, изъятие органов из тела умершего для трансплантации допускается на основании испрошенного согласия одного из родителей. Информация о наличии волеизъявления гражданина, выраженного в устной или письменной форме, после ее заверения вносится в медицинскую документацию гражданина.

Органы для трансплантации могут быть изъяты после констатации смерти человека. В случае необходимости проведения судебно-медицинской экспертизы разрешение на изъятие органов умершего для трансплантации должно быть дано судебно-медицинским экспертом с уведомлением об этом прокурора.

В РФ осуществляется учет донорских органов человека, доноров органов, пациентов (реципиентов) в порядке, устанавливаемом Минздравом России. Донорство органов человека и их трансплантация (пересадка) осуществляются в соответствии с Федеральным законом (подробнее, см. Закон РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека» от 22 декабря 1992 г. N 4180-I).

В статьях 14 и 16 Федерального закона № 323-ФЗ закреплены полномочия органов государственной власти в сфере охраны здоровья, в том числе в части полномочий по организации медицинской деятельности, связанной с трансплантацией органов человека, в том числе с донорством органов в целях трансплантации. В статье 80 Федерального закона № 323-ФЗ закреплены правовые основы программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, в том числе в части медицинской помощи по трансплантации органов человека, а также медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека в целях трансплантации.

Кроме законодательных актов федерального уровня, ключевое значение для организации донорства и трансплантации органов на региональном уровне имеют нормативно-правовые акты органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья. Примером такого НПА является Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 19 октября 2017 г. N 737 «Об организации медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека и оказанием медицинской помощи по профилю «хирургия» (трансплантация

органов и тканей человека) в городе Москве».

Целевые показатели, мероприятия и финансовое обеспечение развития донорства и трансплантации органов в Российской Федерации указаны в Государственной программе «Развитие здравоохранения», утвержденной Постановлением Правительства РФ от 26 декабря 2017 г. N 1640.

Позиция Конституционного Суда РФ, дважды подтвердившего законность презумпции согласия, изложена в Определениях от 10 февраля 2016 г. № 224-О; от 4 декабря 2003 года № 459-О. Также следует заметить, что судебная практика по преступлениям в области донорства и трансплантации органов, в том числе случаи торговли органами, в России отсутствует.

В настоящее время Минздравом России подготовлен проект Федерального закона «О донорстве органов человека и их трансплантации». Ключевой вопрос, который он должен решить - это создание федерального регистра прижизненных волеизъявлений граждан, механизма для реализации права каждого совершеннолетнего, дееспособного гражданина отказаться от посмертного донорства органов. Кроме того, законопроект разделяет правовое регулирование донорства и трансплантации органов от тканей и костного мозга. Также на стадии проработки находятся предложения по актуализации Порядка оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантации органов и (или) тканей человека)».

Под методологической базой в области донорства и трансплантации органов следует понимать, прежде всего, систему национальных клинических рекомендаций по профилю «трансплантация», разработанных и утвержденных Российским трансплантологическим обществом:

1. Трансплантация почки.
2. Прижизненное донорство почки.
3. Трансплантация печени.
4. Прижизненное донорство фрагментов печени.
5. Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения.
6. Трансплантация легких и комплекса сердце - легкие.
7. Трансплантация поджелудочной железы.
8. Трансплантация тонкой кишки.
9. Посмертное донорство органов.
10. Лекарственный мониторинг и взаимозаменяемость оригинальных и генерических иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом»

В Государственную Думу внесен законопроект Минздрава России о применении клинических рекомендаций при оказании медицинской помощи, уточняющий их правовой статус, порядок разработки, ответственность за их несоблюдение.



## ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПО ПРОФИЛЮ «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ»

В соответствии с Законом РФ от 22 декабря 1992 года № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» медицинскую деятельность по профилю «трансплантация» в РФ могут осуществлять медицинские организации государственной и муниципальной формы собственности.

Лицензия медицинской организации должна включать в себя работы по:

- хирургии (трансплантации органов и тканей человека), если медицинская организация оказывает медицинскую помощь по трансплантации органов и тканей;

- изъятию, хранению органов и тканей человека для трансплантации, если медицинская организация осуществляет медицинскую деятельность по изъятию, хранению органов и тканей человека для трансплантации.

- транспортировке органов и тканей человека для трансплантации, если медицинская организация осуществляет транспортировку органов и тканей человека для трансплантации.

(подробнее см. Постановление Правительства РФ от 16 апреля 2012 г. N 291)

В соответствии с законодательством РФ медицинская организация также должна быть включена в Перечень учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и (или) тканей человека, который утверждается Минздравом России и Российской академией наук (Приказ Минздрава и РАН от 4 июня 2015 г. № 307н/4).

Требования к структуре, штату специалистов и оснащению медицинских организаций, осуществляющих деятельность по профилю «трансплантация», утверждены Приказом Минздрава России от 30 октября 2012 года № 567н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)».

Медицинская помощь по трансплантации оказывается в виде специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. В ее оказании участвуют врачи-специалисты, прошедшие дополнительное обучение в области трансплантации. При этом отдельной клинической специальности «трансплантология» в РФ нет, так как трансплантация органов – это медицинская технология, которая может применяться для лечения пациентов с угрожающими их жизни заболеваниями и состояниями разных профилей.

Медицинская помощь по трансплантации может оказываться в зависимости от вида и объекта трансплантации в отделениях хирургического профиля: в

хирургических отделениях, детских хирургических отделениях, кардиохирургических отделениях, хирургических (торакальных) отделениях, урологических отделениях, отделениях сосудистой хирургии.

Хирургическое отделение, в котором выполняются трансплантации органов, осуществляет следующие функции:

- оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи на основе стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций;
- консультации для определения показаний (противопоказаний) к трансплантации и выработки рекомендаций по подготовке пациента к трансплантации;
- динамическое наблюдение пациента в период ожидания трансплантации;
- обследование живого донора и его предоперационная подготовка;
- ведение листов ожидания трансплантации трупных органов;
- проведение хирургических операций по трансплантации;
- динамическое наблюдение пациентов после трансплантации, включая лабораторное и инструментальное обследование;
- лечение у пациентов осложнений, возникших в связи с оказанием медицинской помощи по трансплантации;
- динамическое наблюдение живых доноров в связи с перенесенной операцией по изъятию органа (фрагмента органа) в целях трансплантации;
- осуществление реабилитации пациентов после трансплантации;
- ведение учетной и отчетной документации, предоставление в установленном порядке отчетов о деятельности отделения трансплантации, сбор данных для учета донорских органов человека, доноров органов, пациентов (реципиентов).

Медицинская деятельность по донорству осуществляется медицинскими организациями, оказывающими специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «анестезиология и реаниматология» и по профилю «хирургия».

Врачебные бригады, выполняющие работы по донорству, осуществляют следующие функции:

- прием информации о поступлении или наличии потенциальных доноров;
- участие в фармакологической подготовке и кондиционировании потенциальных доноров;
- выполнение операций по изъятию донорских органов;
- оценка пригодности изъятых донорских ор-

ганов по данным макроскопического и (или) микроскопического исследований;

- консервация и транспортировка изъятых донорских органов, пригодных для трансплантации;
- передача изъятых, но неостребованных донорских органов, пригодных для трансплантации, с соблюдением сроков консервации в другие медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь по трансплантации, и имеющие потребность в донорских органах;
- ведение учетной и отчетной документации, предоставление в установленном порядке отчетов о деятельности отделения координации донорства, сбор данных для учета донорских органов человека, доноров органов, пациентов (реципиентов).

В осуществлении медицинской деятельности по донорству участвуют врачи-специалисты, прошедшие дополнительное обучение в области донорства органов человека.

#### ЭТАПЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

При наличии у пациента показаний, требующих консультации по вопросу трансплантации, медицинская организация, выявившая соответствующие показания у пациента, направляет его с выпиской из медицинской документации в организацию, оказывающую помощь по трансплантации. Решение о необходимости трансплантации и о включении пациента в лист ожидания принимается врачебной комиссией (подробнее, см. приказ Минздрава России от 25 мая 2007 г. № 358).

В лаборатории клинической иммунологии медицинской организации формируется база из образцов крови пациентов, состоящих в листе ожидания, для выполнения перекрестной лимфоцитотоксической пробы при поступлении донорского органа или ткани; выполняется типирование пациентов по антигенам HLA.

В период ожидания пациентом трансплантации лечащий врач наблюдает его по мере необходимости, но не реже 1 раза в месяц. При наличии медицинских показаний пациент направляется в медицинскую организацию для проведения лечения и устранения возникших противопоказаний к трансплантации. Госпитализация пациента для трансплантации осуществляется при поступлении в медицинскую организацию информации о наличии донорского органа согласно индивидуальному подбору. Динамическое наблюдение пациентов после трансплантации органов осуществляется в медицинских организациях, где им была выполнена трансплантация, а также в медицинских ор-

ганизациях по месту жительства. Динамическое наблюдение пациентов после трансплантации органов осуществляется по мере необходимости, но не реже 1 раза в год, включает в себя клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, мониторинг иммуносупрессии, вирусных и бактериальных инфекций в соответствии с клиническими рекомендациями. Лекарственная терапия пациентам с трансплантированными органами и тканями назначается и проводится в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями.

Пациенты, перенесшие трансплантацию органа или ткани, пожизненно должны принимать лекарственные препараты, подавляющие иммунитет и тем самым не допускающие развитие отторжения трансплантата. Это дорогостоящие лекарственные препараты, и в РФ все пациенты с трансплантированными органами и тканями обеспечиваются ими бесплатно за счет средств федерального бюджета. Для этого Минздрав России ведет Федеральный регистр таких пациентов (подробнее, см. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р; Постановление Правительства РФ № 404 от 26.04.2012 г.). До постановки пациента на учет для лекарственного обеспечения по месту жительства препаратами для иммуносупрессии пациента обеспечивает медицинская организация, где ему выполнялась трансплантация (не более 14 календарных дней). Этапы оказания медицинской помощи по трансплантации представлены на рисунке 1.

Медицинская деятельность по изъятию донорских органов умершего человека осуществляется после констатации смерти (смерти мозга и биологической смерти), проведенной в порядке, установленном законодательством РФ (подробнее, см. Постановление Правительства РФ от 20 сентября 2012 г. N 950).

В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии проводится осмотр и обследование потенциального донора; выполняется комплекс лечебно-диагностических мероприятий, направленных на обеспечение сохранности органов до их изъятия.

Врачи хирургической бригады приступают к изъятию органов у донора после смерти при соблюдении следующих условий:

- констатации смерти донора органов, после подписания протокола о смерти человека;
- при отсутствии у донора органов установленных медицинских противопоказаний к изъятию органов для трансплантации;
- при отсутствии сведений о том, что при жизни умерший гражданин выразил несогласие на изъятие своих органов после смерти;

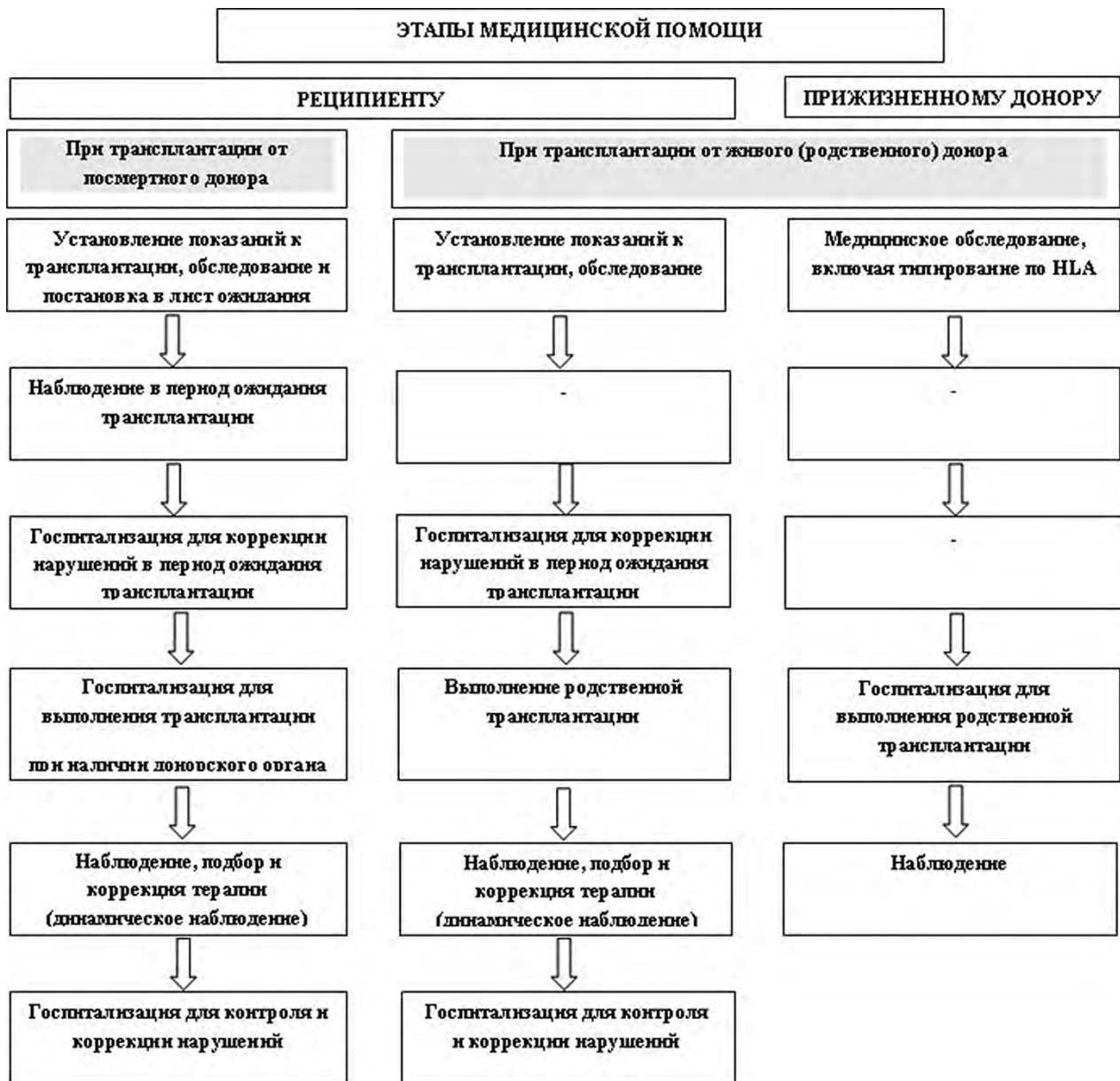


Рисунок 1. Этапы оказания медицинской помощи по трансплантации.

- при отсутствии со стороны родственников умершего гражданина возражений на изъятие его органов, выраженного в устной или в письменной форме;
- при наличии разрешения главного врача медицинской организации или лица, его заменяющего;
- при наличии разрешения судебно-медицинского эксперта в случаях, установленных законодательством РФ.

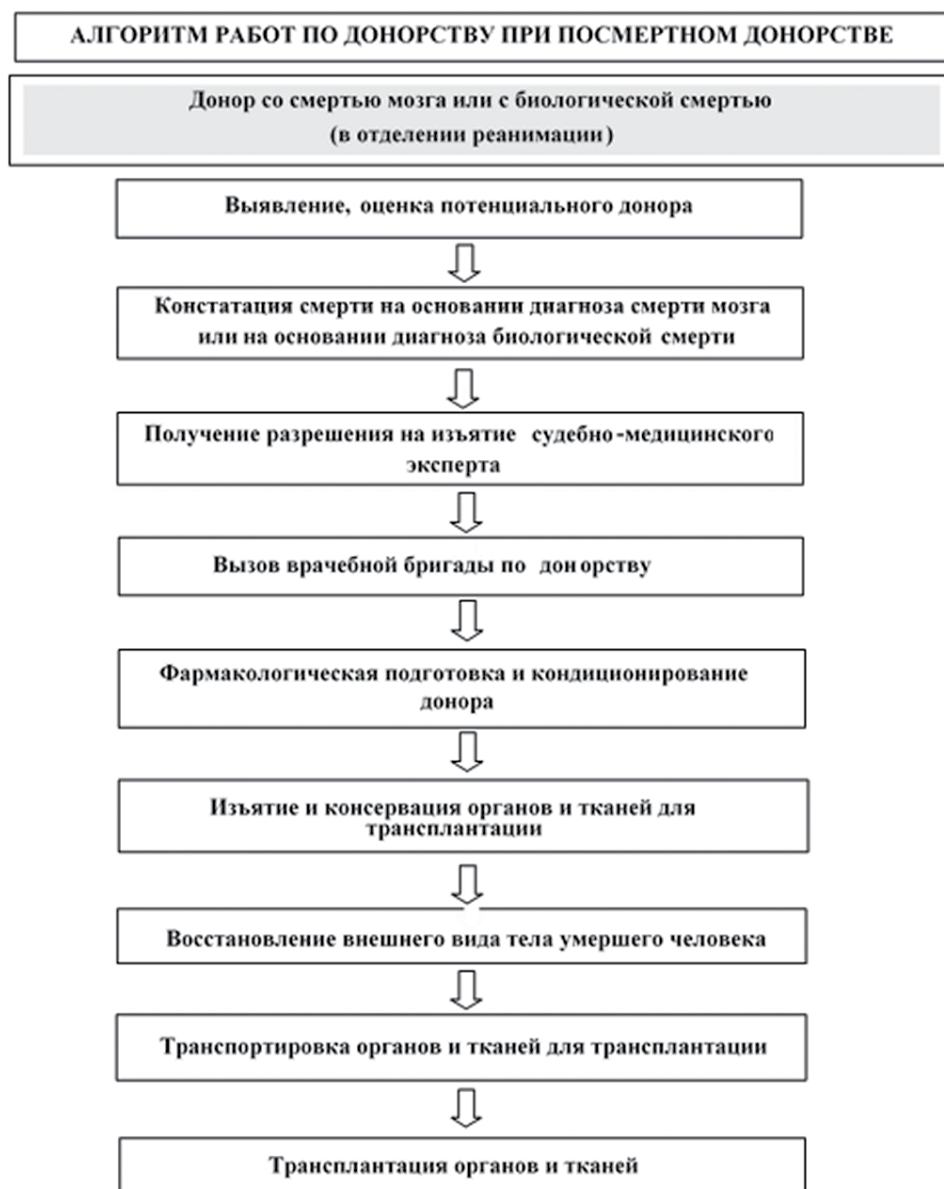
Изъятие органов проводится в условиях операционной по правилам проведения хирургической операции. После изъятия органов у донора после смерти выполняются манипуляции по восстановлению внешнего вида тела умершего.

Распределение изъятых у доноров после смерти органов в медицинские организации для их трансплантации осуществляется в соответствии с

листами ожидания по медицинским критериям совместимости и с учетом статуса экстренности показаний у реципиентов и длительности ожидания трансплантации.

Транспортировка изъятых донорских органов для трансплантации осуществляется с соблюдением требований стерильности, температурного режима и сроков консервации. Изъятые и надлежащим образом упакованные донорские органы для трансплантации транспортируются в сопровождении медицинского работника, прошедшего инструктаж по вопросам транспортировки органов доноров, санитарным автотранспортом, а при необходимости и иными видами транспорта.

Алгоритм медицинской деятельности по посмертному донорству представлен на рисунке 2.



**Рисунок 2.** Алгоритм медицинской деятельности по посмертному донорству.

#### ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2017 ГОДУ

По данным трансплантационного регистра РТО в 2017 году в Российской Федерации функционировали 52 центра трансплантации органов, из которых трансплантация почки осуществлялась в 41, трансплантация печени – в 24, трансплантация сердца – в 16, трансплантация поджелудочной железы – в 3, трансплантация легких – в 4. Перечень медицинских организаций, выполняющих трансплантации органов (по состоянию на декабрь 2017 г.), представлен в таблице 2.

Из 52 центров трансплантации органов: 21 – это учреждения федерального подчинения, включая 13 учреждений Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2 учреждения Федерального агентства научных организаций, 5 учреждений

Федерального медико-биологического агентства; 1 учреждение Министерства обороны Российской Федерации; 31 – это учреждения субъектов РФ. Действующие в РФ центры трансплантации (52) расположены в 29 субъектах РФ с общим населением 91,4 млн. человек.

В 2017 году донорские программы осуществлялись в 26 (из 85) субъектах РФ с населением 89,0 млн. человек. Число медицинских организаций, участвующих в донорских программах (донорские стационары), в 2017 г. составило 201. Перечень субъектов РФ, на территории которых осуществляется медицинская деятельность, связанная с донорством органов после смерти человека в целях трансплантации (по состоянию на декабрь 2017 г.), представлен в таблице 3.

Таблица 2.

Перечень медицинских организаций, выполняющих трансплантации органов  
(по состоянию на декабрь 2017 г.).

№ пп.	Наименование медицинской организации (центра трансплантации), субъект РФ, федеральный округ
1	ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова" МЗ РФ, Москва, ЦФО
2	"Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина" - филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО
3	ФГБУ "Российская детская клиническая больница" МЗ РФ, Москва, ЦФО
4	ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, ЦФО
5	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, ЦФО
6	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» МЗ РФ, Москва, ЦФО
7	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО
8	ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, ЦФО
9	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО
10	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, ЦФО
11	ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Московская область, ЦФО
12	ГБУЗ "Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа", Белгород, ЦФО
13	БУЗ ВО "Воронежская областная клиническая больница № 1", Воронеж, ЦФО
14	ГБУЗ "Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского" ДЗ КК, Краснодар, ЮФО
15	ГБУЗ "Краевая клиническая больница № 2" ДЗ КК, Краснодар, ЮФО
16	ГБУЗ "Волжский областной уронефрологический центр", Волжский, ЮФО
17	ГБУ РО "Ростовская областная клиническая больница", Ростов-на-Дону, ЮФО
18	ФГБУ "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий" МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО
19	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО
20	ГБОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова" МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО
21	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, СЗФО
22	ГБУЗ "Ленинградская областная клиническая больница", Санкт-Петербург, СЗФО
23	ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова", Санкт-Петербург, СЗФО
24	ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич», Архангельск, СЗФО
25	ГБУ РС(Я) "Республиканская больница №1-Национальный центр медицины", Якутск, ДФО
26	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, СФО
27	ГБУЗ НСО "Государственная Новосибирская областная клиническая больница", Новосибирск, СФО
28	ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово, СФО
29	ГБУЗ "Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева", Кемерово, СФО
30	МБУЗ "Городская клиническая больница им. М.А. Подгорбунского", Кемерово, СФО
31	ГБУЗ "Иркутская областная клиническая больница", Иркутск, СФО
32	ФГБУЗ "Западно-Сибирский медицинский центр" ФМБА России, Омск
33	БУЗОО "Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.", Омск, СФО
34	КГБУЗ "Краевая клиническая больница", Барнаул, СФО
35	ФГБУ "Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии" г. Красноярск, СФО
36	ФГБУ "Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России", Красноярск, СФО
37	КГБУ "Красноярская клиническая больница", Красноярск, СФО
38	ГБУЗ СО "Свердловская областная клиническая больница № 1", Екатеринбург, УФО
39	ГБУЗ "Челябинская областная клиническая больница", Челябинск, УФО
40	ГБУЗ ТО "Областная клиническая больница № 1", Тюмень, УФО
41	БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, УФО
42	ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" МЗ РФ, Самара, ПФО
43	ГБОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского" МЗ РФ, Саратов, ПФО
44	ГУЗ "Областная клиническая больница", Саратов, ПФО
45	ФБУЗ "Приволжский окружной медицинский центр" ФМБА России, Нижний Новгород, ПФО
46	ГАУЗ "Республиканская клиническая больница МЗ РТ", Казань, ПФО
47	ГАУЗ "Межрегиональный клиничко-диагностический центр", Казань, ПФО
48	ГБУЗ "Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова", Уфа, ПФО
49	ГБУЗ "Республиканский кардиологический диспансер", Уфа, ПФО
50	ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, ПФО
51	ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучалова», Ульяновск, ПФО
52	МБУЗ "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1", Оренбург, ПФО

Таблица 3.

Перечень субъектов РФ, на территории которых осуществляется медицинская деятельность, связанная с донорством органов после смерти человека в целях трансплантации (по состоянию на декабрь 2017 г.).

№ пп.	Субъект РФ (Регион)	Население в 2017 г., млн.
1	Москва	12,4
2	Московская область	7,4
3	Красноярский край	2,9
4	Самарская область	3,2
5	Кемеровская область	2,7
6	Ленинградская область	1,8
7	Санкт-Петербург	5,3
8	Республика Башкортостан	4,1
9	Свердловская область	4,3
10	Новосибирская область	2,8
11	Оренбургская область	2,0
12	Республика Саха (Якутия)	1,0
13	Волгоградская область	2,5
14	Алтайский край	2,4
15	Краснодарский край	5,6
16	Ростовская область	4,2
17	Нижегородская область	3,2
18	Саратовская область	2,5
19	Белгородская область	1,6
20	Тюменская область	1,5
21	Челябинская область	3,5
22	Омская область	2,0
23	Ханты-Мансийский автономный округ - Югра	1,6
24	Республика Татарстан	3,9
25	Иркутская область	2,4
26	Воронежская область	2,3

В листе ожидания трансплантации почки в течение 2017 г. в РФ состояло 5531 потенциальных реципиентов, то есть 13,8% от общего числа пациентов, получающих лечение гемо- и перитонеальным диализом (приблизительно 40000 – по данным Российского диализного общества). В листе ожида-

ния трансплантации печени - 1666 потенциальных реципиентов; сердца – 645 потенциальных реципиентов.

За 2017 год было выполнено всего 1896 трансплантации органов или 12,9 на 1 млн. населения, таблица 4.

Таблица 4.

Число доноров и трансплантаций органов в Российской Федерации в 2017 году.

Показатель	Количество (абс.)	Показатель на 1 млн. населения*
<b>Донорство органов</b>		
Всего доноров органов	896	6,1
Посмертные доноры	564	3,8
Живые (родственные) доноры	332	2,3
<b>Трансплантация органов</b>		
Всего пересажено органов,	1896	12,9
<i>из них несовершеннолетним</i>	215	1,5
Почка,	1175	8,0
в т.ч. трупная	974	6,6
от живого донора	201	1,4
<i>из них несовершеннолетним</i>	105	0,7
Печень,	438	3,0
в т.ч. трупная	307	2,1
от живого донора	131	0,9
<i>из них несовершеннолетним</i>	106	0,7
Сердце	252	1,7
<i>из них несовершеннолетним</i>	3	0,0
Поджелудочная железа	6	0,0
Легкие	25	0,2
<i>из них несовершеннолетним</i>	1	0,0
*Численность населения РФ в 2017 г. – 146,8 млн. чел. ( <a href="http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2017.xls">http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2017.xls</a> )		

В 2017 году всего было выполнено 1175 трансплантации почки (8,0 на 1 млн. населения), из них 105 пересадок почки детям (несовершеннолетним). Число трансплантаций трупной почки в 2017 г. составило 974; от живого родственного донора – 201.

Число трансплантаций сердца составило 252 (1,7 на 1 млн. населения), из них 3 пересадки детям (несовершеннолетним); трансплантаций легких - 25, в том числе 1 пересадка легких ребенку.

За прошедший год было выполнено 438 трансплантации печени (3,0 на 1 млн. населения), в том числе 16 сплит-трансплантаций печени. Доля трансплантаций печени от живых родственных доноров составила 131 (29,9%). Трансплантаций поджелудочной железы было выполнено 6 пересадок.

Число эффективных доноров в 2017 г. составило 564 или 3,8 на 1 млн. населения, из них число доноров с диагнозом смерти мозга составило 516, их доля в общем пуле эффективных доноров увеличилась до 91,5 %. За год было выполнено 375 мультиорганных изъятий. Среднее количество органов, полученное от одного донора, составило 2,8. Показатель использования донорских почек составил 86,3% от количества изъятых. В 2017 году число изъятий органов от живых родственных доноров

составило 332 или 37,0 % от общего числа изъятий.

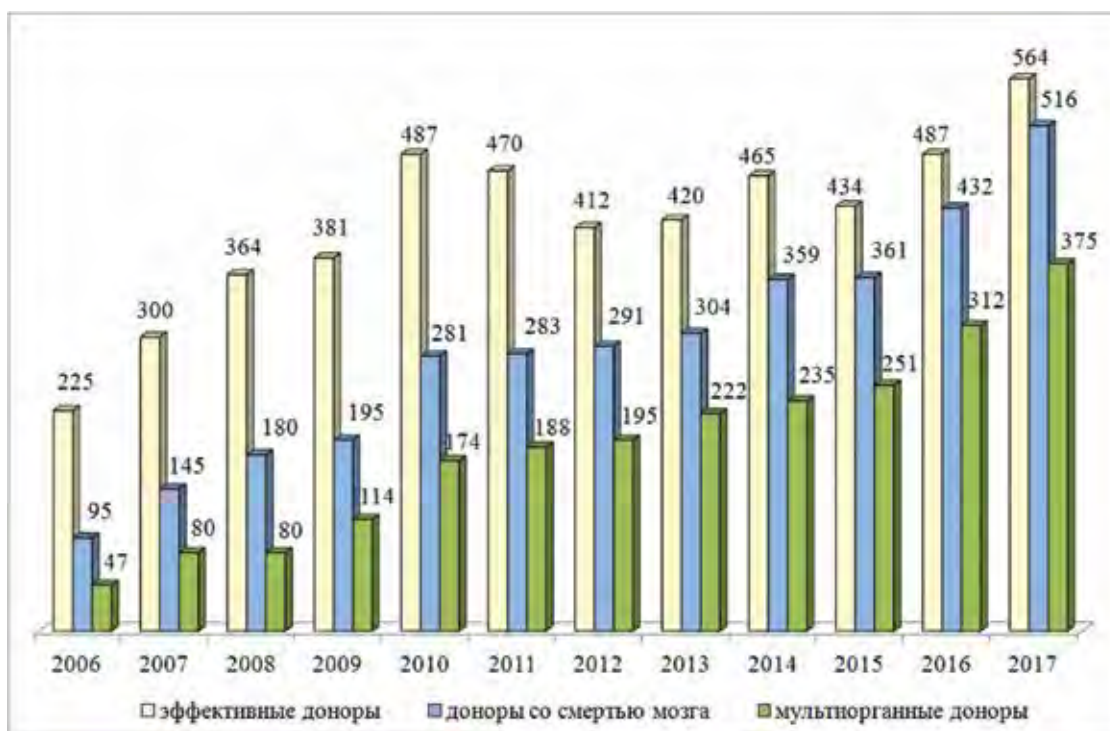
Многолетняя динамика числа доноров органов и числа трансплантаций органов представлены на рисунках 3-6.

Всего с 2006 г. в Российской Федерации было выполнено 15499 трансплантаций органов, в том числе 10952 пересадок почки, 2876 печени, 1414 сердца, 91 легких. Число посмертных доноров органов за тот же период составило – 5004 донора.

С 2006 г. число доноров органов после смерти в год увеличилось на 340 доноров (+151,1%); число трансплантаций органов в год увеличилось:

- почки - на 619 (+111,3%);
- сердца – на 241 (в 21,9 раза);
- печени – на 350 (в 4 раза);
- легких с 1 до 25.

Согласно данным федерального регистра в стране в 2017 г. было 12770 пациентов с трансплантированными органами (87 на млн. населения); из них после трансплантации почки 9658 (65,8 на млн.), после трансплантации печени 2152 (14,7 на млн.), после трансплантации сердца 952 (6,5 на млн.). С 2013 г. (за 5 лет) число пациентов с трансплантированными органами в РФ увеличилось на 4551 (55,4%).

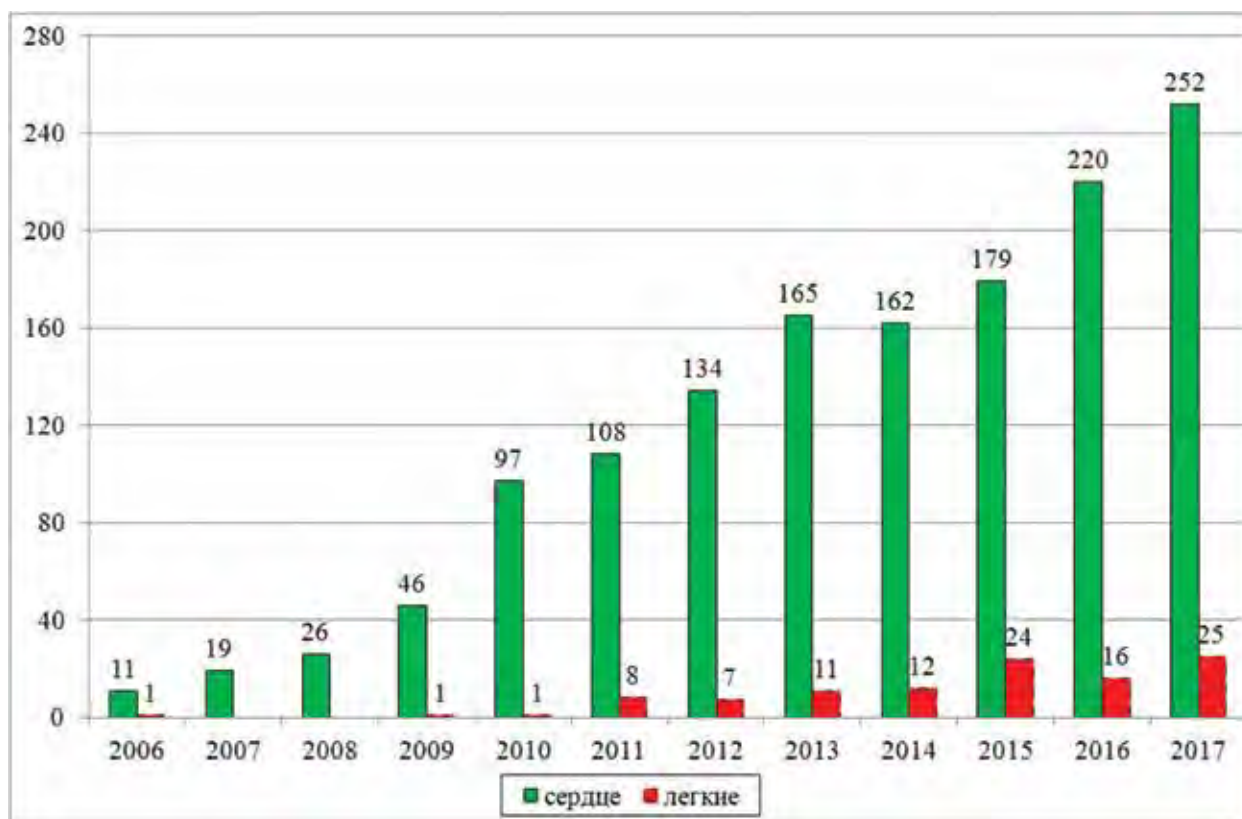


**Рисунок 3.** Многолетняя динамика числа доноров органов и числа трансплантаций органов в Российской Федерации с 2006 по 2017 гг.

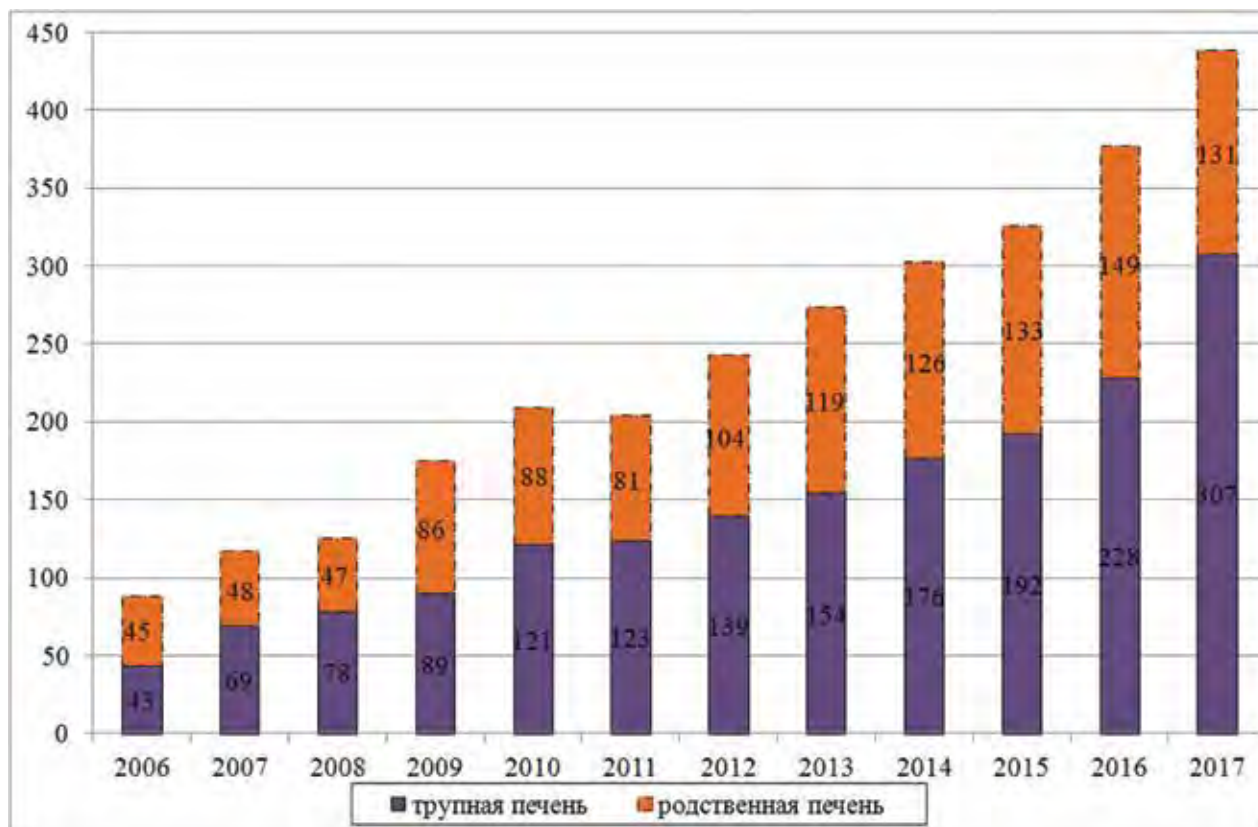


**Рисунок 4.** Многолетняя динамика числа трансплантаций почки в Российской Федерации с 2006 по 2017 гг.





*Рисунок 5. Многолетняя динамика числа трансплантаций торакальных органов в Российской Федерации с 2006 по 2017 гг.*



*Рисунок 6. Многолетняя динамика числа трансплантаций печени в Российской Федерации с 2006 по 2017 гг.*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Действующее законодательство РФ в области донорства и трансплантации органов позволяет медицинским организациям осуществлять деятельность в области донорства и трансплантации органов, регламентирует порядок этой деятельности, предусматривает ее государственное финансирование, а также планомерное развитие.

Минздравом России подготовлен проект нового федерального закона «О донорстве органов человека и их трансплантации», который, после его принятия, существенно изменит существующий порядок работы, к чему следует быть готовым. Новый закон, помимо прочего, создает правовую базу для федерального регистра прижизненных волеизъявлений граждан, то есть механизма для реализации права каждого совершеннолетнего, дееспособного гражданина отказаться от посмертного донорства органов.

Не следует игнорировать уровень регионального законодательства и управления здравоохранением в качестве важного фактора, влияющего на наличие и эффективность программ донорства и трансплантации органов в том или ином регионе. Этот тезис подтверждается разным уровнем и разной динамикой развития донорства и трансплантации органов в субъектах РФ, которую мы наблюдаем, ежегодно проводя анализ данных для трансплантационного регистра РТО с 2006 г.

Организационные основы медицинской деятельности по профилю «трансплантация» регламентируются законодательством РФ, в особенности Порядком оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)», который утвержден Приказом Минздрава России от 31 октября 2012 г. N 567н. Нормативно-правовой акт играет положительную роль в стандартизации медицинской деятельности по профилю «трансплантация» в стране, однако документ нуждается в актуализации и дополнении. Частично его недостатки и пробелы устраняются за счет нормативно-правовых актов на региональном уровне, а также локальных нормативных актов в медицинских организациях.

В России наблюдается стойкая тенденция к увеличению числа эффективных доноров (+10% в год); увеличение числа трансплантаций органов (+10-15% в год); числа новых центров трансплантации.

За последние годы для нашей отрасли сложилась новая ситуация – были созданы ряд существенных предпосылок для качественного и количественного скачка в развитии донорства и трансплантации органов:

нормативно-правовая база (271-ФЗ),  
методическая база (клинические рекомендации, НМИЦ),

финансовая база (ВМП, субсидии на донорство, программа лекарственного обеспечения «Семь нозологий»),

стратегическая база (Государственная программа «Развитие здравоохранения»),

материально-техническая база (Государственная программа «Модернизация здравоохранения»),

рост числа пациентов в листе ожидания (прежде всего за счет увеличения числа пациентов на диализе),

маршрутизация пациентов с ЧМТ и ОНМК (региональные сосудистые центры, нейротравматологические центры).

Те регионы и медицинские организации, которые сумели организовать должным образом свои донорские и трансплантационные программы, получили существенный рост. Регионы и медицинские организации, без стратегии развития, без системы трансплантационной координации, работающие на одном лишь энтузиазме трансплантологов, демонстрировали стагнацию или же спад.

В связи с этим, одна из важных задач на ближайшие годы – это распространение при методическом участии НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова положительного опыта и организационной модели донорства и трансплантации органов из успешных регионов в другие субъекты РФ для выстраивания там эффективных программ (их перезагрузки).

В заключение, модель организации донорства и трансплантации органов в Российской Федерации основана на региональном принципе и состоит из отдельных региональных программ донорства и трансплантации органов, дополненных деятельностью федеральных центров высокотехнологичной медицинской помощи и головным учреждением – национальным медицинским исследовательским центром по профилю «трансплантация». Такая модель представляется вполне рациональной, так как донорский ресурс локализован именно в системе регионального здравоохранения (сосудистые и травматологические центры). Кроме того, основная масса потенциальных реципиентов – это пациенты, получающие заместительную почечную терапию методом диализа, нуждающиеся в трансплантации почки, также получают медицинскую помощь по месту жительства в системе регионального здравоохранения.

В связи с этим, ведомственная программа донорства и трансплантации органов в системе Минобороны РФ вряд ли сможет функционировать

изолированно от региональных программ донорства и трансплантации органов. Целесообразно, чтобы медицинские организации Минобороны РФ были встроены в региональные программы донорства и трансплантации органов, взаимодействовали с региональными центрами донорства и трансплантации органов, так как эта работа сегодня выстроена с федеральными медицинскими центрами Минздрава России, ФАНО и ФМБА России, например, в Москве и Московской области.

### Литература:

1. Состояние органного донорства и трансплантации в России по итогам 2009 года. Трансплантология 2009: итоги и перспективы / Под ред. С.В. Готье. – Вып. I. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2010. – 408 с., 8-20.
2. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006 – 2010 гг. Трансплантология: итоги и перспективы. Том II. 2010 год / Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. – 464 с., 18-32.
3. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 году (IV сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). Трансплантология: итоги и перспективы. Том III. 2011 год / Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2012. – 416 с., 14-37.
4. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году (V сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). Трансплантология: итоги и перспективы. Том IV. 2012 год / Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2013. – 304 с., 8-28.
5. Органное донорство и трансплантация в Рос-

сийской Федерации в 2013 году (VI сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). Трансплантология: итоги и перспективы. Том V. 2013 год / Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 352 с., 32-57.

6. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году (VII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). Трансплантология: итоги и перспективы. Том VI. 2014 год / Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2015. – 488 с., 44-75.

7. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году (VIII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). Трансплантология: итоги и перспективы. Том VII. 2015 год / Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2016. – 448 с., 38-71.

8. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2016 году (IX сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). Трансплантология: итоги и перспективы. Том VIII. 2016 год / Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2017. – 368 с., 33-66.

### Контакты авторов:

*Хомяков С.М. тел. 8 (903) 150-89-55*

*e-mail: profkom\_transpl@mail.ru.*

**Конфликт интересов:** отсутствует

---

УДК 616-085

*Тарасенко Г.Н., Алехнович А.В.*

## ГЕНО-ИНЖЕНЕРНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА: ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

*ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, г. Красногорск*

**Аннотация.** Авторы приводят опыт применения 5 генно-инженерных биологических препаратов в военно-медицинской организации. Основными критериями назначения являлось тяжелое течение заболевания, отсутствие эффекта от ранее проводимой терапии, поражение суставов, а также отсутствие противопоказаний. Авторы отмечают, что терапия антицитокиновыми препаратами - перспективное направление в лечении тяжелых форм псориаза и псориатического артрита. Длительные эффекты данных препаратов, их безопасность требуют дальнейшего изучения и наблюдения в ряде клинических исследований. Появление новых препаратов для биологической терапии псориаза, таких как Козентикс (секукинумаб), Отелла (апремиласт), с другим механизмом действия на ключевые звенья иммунопатогенеза открывает новую страницу в лечении тяжелых форм этого заболевания.

**Ключевые слова:** псориаз, генно-инженерная биологическая терапия, моноклональные антитела, ФНО $\alpha$ , интерлейкины

*Tarasenko G.N., Patsenko M.B.*

## GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL PSORIASIS THERAPY: PROMISING MILITARY MEDICAL DIRECTION

*FSBI "3 Central military clinical hospital named after A.A. Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk*

**Abstract:** Authors result experience of application of 5 genno-engineering biological preparations in the military-medical organisation. The basic criteria of appointment was the heavy current of disease, absence of effect from earlier spent therapy, defeat of joints, and also absence of contra-indications. Authors notice that therapy anticytokine preparations - a perspective direction in treatment of heavy forms psoriasis and psoriatic arthritis. Long effects of the given preparations, their safety demand the further studying and supervision in a number of clinical researches Occurrence of new preparations for biological therapy psoriasis, such as Kozentiks (secukinumab), Otesla (apremilast), with other mechanism of action on key links immunopathogenesis opens new page in treatment of heavy forms of this disease;

**Keywords:** psoriasis, genno-engineering biological therapy, monoclonal antibody, TNF- $\alpha$ , interleukins

Псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакторной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [12]. Он является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний кожи, по-прежнему представляя актуальную проблему медицины. Современный уровень знаний определяет псориаз

как системную болезнь, включающую комплекс взаимообусловленных патогенетических звеньев, среди которых большое значение придают иммунологическим и обменным нарушениям [2,8,9].

Псориазом страдают от 2 до 7 % жителей планеты. В настоящее время его рассматривают как аутоиммунный, генетически детерминированный хронический дерматоз, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалением в дерме, патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и нервной системы. Однако причины возникновения псориаза до сих пор не установлены. Известно более 100

пусковых (триггерных) факторов, которые способствуют возникновению псориаза у лиц с генетической к нему предрасположенностью [7].

В последние годы отмечается увеличение количества тяжелых, резистентных к различным методам лечения форм дерматоза, повышение частоты поражения суставов, что обуславливает учащение случаев длительной нетрудоспособности и инвалидизации [3,4,13,14,16]. Распространение тяжелых форм, сопутствующая патология приводят к значительному увеличению экономических затрат [16,18].

Как правило, значительно страдает качество жизни пациентов. Качество жизни отмечается не только при тяжелых формах псориаза, но и при распространении процесса на доступных осмотру окружающих участки, например волосистую часть головы [5]. А изменения, связанные с физическими и моральными страданиями больных, сходны с изменениями при других серьезных заболеваниях, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, артрит, гипертоническая болезнь, депрессия и другие [10].

Клинические проявления псориаза самые разнообразные: от единичных высыпаний на коже до выраженных изменений кожных покровов, ногтевых пластин и поражения суставов.

В настоящее время важным направлением исследований патогенеза псориаза стало изучение иммунных механизмов. В основе нарушений иммунного статуса при псориазе лежат интерлейкинзависимые иммунодефицитные состояния. Цитокины – интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и другие – вызывают активацию Т-лимфоцитов, воспалительную инфильтрацию и пролиферацию кератиноцитов в очагах поражения кожи псориазом [1].

В последнее время актуальным направлением при псориазе и псориатическом артрите стала антицитокиновая терапия биологическими агентами, которую по праву следует рассматривать как терапию XXI века. Новые биологические подходы к лечению этого заболевания основаны на более глубоком понимании его патогенеза. Принятие тезиса аутоиммунной природы псориаза дали старт бурному развитию генно-инженерных биотехнологий, что позволило кардинальным образом пересмотреть отношение к терапии псориаза, и прежде всего его тяжелых форм. Причем количество новых биологических препаратов, изучаемых на разных стадиях клинических испытаний, с каждым годом увеличивается. На данный момент в практике дерматолога

и ревматолога наиболее распространены следующие генно-инженерные биологические препараты: Ремикейд (инфликсимаб), Хумира (адалимумаб), Энбрел (этанерцепт), Стелара (устекинумаб), Симпони (голимумаб), Козентикс (секукинумаб), Отесла (апремиласт) и другие.

Согласно заключениям ряда авторов, патогенетическая терапия псориаза генно-инженерными биологическими препаратами снижает риск осложнений коморбидного фона, в частности, метаболического синдрома [14]. Следовательно, при выборе терапии конкретному пациенту целесообразно учитывать не только степень тяжести его псориаза, но и, в ряде случаев, коморбидный фон, в совокупности определяющие общее состояние и качество жизни больного [11].

Первым антицитокиновым препаратом в медицинской практике лечения псориаза стал инфликсимаб. В Российской Федерации он официально разрешен к применению у больных псориатическим артритом с 2005 г., а псориазом средней и тяжелой степени - с 2006 г. Инфликсимаб представляет собой IgG1-химерные моноклональные антитела (АТ), которые на 75% состоят из человеческого белка и на 25% из мышинового. Инфликсимаб образует устойчивые соединения с ФНО $\alpha$ , существенно снижая его функциональную активность.

В кожном отделении 3 ЦВКГ мы применяли 5 генно-инженерных биологических препаратов. Основными критериями назначения являлось тяжелое течение заболевания, отсутствие эффекта от ранее проводимой терапии, поражение суставов, а также отсутствие противопоказаний. Перед началом терапии все пациенты прошли объективное клиническое обследование, обязательное обследование для исключения инфекций, туберкулезного процесса, онкозаболеваний, сделаны исходные лабораторные исследования (общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование иммунного статуса) регистрировали показания электрокардиограммы.

Лечение проводили по общепринятым схемам, инфликсимаб ( $n = 21$ ) вводили инфузионно из расчета 5 мг на 1 кг массы тела, введенных исходно, через 2 и 6 недель. У всех больных, получавших инфликсимаб, отмечали положительный эффект в виде исчезновения чувства утренней скованности и восстановление безболезненных активных и пассивных движений в суставах. Кожные проявления после введения препарата стабилизировались, уменьшались гиперемия, инфильтрация и шелушение.

Таблица 1  
Биологическая терапия псориаза  
в 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого

Препарат	Количество больных						Итого
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Инфликсимаб	8	13	-	-	-	-	21
Устекинумаб	2	-	4	11	8	10	35
Голimumаб				1	1	8	10
Этанерсепт			1	1	2	-	4
Секукинумаб						1	1
Итого	10	13	5	13	11	19	71

У некоторых больных кожные изменения начали разрешаться после 2-й инфузии. Переносимость препарата в целом была хорошей, однако у 1 из пациентов на фоне 2-й инфузии развилась анафилактическая реакция (появилось одышка, затрудненное дыхание, слезотечение, отечность в области лица), введение препарата прекратили, а реакцию купировали внутривенным введением преднизолона.

Устекинумаб – биологический препарат антицитокинового ряда, содержащий моноклональные АТ к ИЛ-12 и ИЛ-23 [17,19]. Препарат представляет собой полностью человеческие моноклональные АТ, которые отличаются высокой специфичностью и аффинностью к вышеуказанным ИЛ, подавляя опосредованное ими воспаление. При псориазе устекинумаб (n = 35) вводили подкожно в дозе 45 мг, если масса тела пациента не более 100 кг, и в дозе 90 мг, если она превышала 100 кг. Согласно режиму дозирования, мы применяли по схеме 0-я и 4-я неделя, затем 1 раз через каждые 12 недели. Среди всех антицитокиновых препаратов он зарекомендовал себя как низко иммуногенный препарат и наиболее удобен в применении. У всех больных уже после 1-й инъекции препарата наблюдали клиническое улучшение в виде регресса высыпаний, на 10-е сутки уменьшались шелушение и экссудативные явления, исчезал венчик гиперемии вокруг папул и бляшек, появлялся псевдоатрофический ободок Воронова, уменьшалась инфильтрация элементов. Переносимость устекинумаба в целом была хорошей, побочных эффектов не регистрировали.

Голimumаб это человеческие моноклональные антитела, которые образуют высокоаффинные стабильные комплексы «антиген-антитело». Препарат вводили (n = 5) подкожно в дозе 50 мг (0,5 мл). Кли-

нические проявления псориаза начали разрешаться после первой инъекции, а суставные проблемы (уменьшение боли, чувства скованности и т.д.) исчезали после 2-й и последующих инъекциях.

Этанерсепт препарат с противовоспалительным действием. Ингибитор фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Препарат (n = 4) мы вводили подкожно в дозе 50 мг 1 раз в неделю. Однако выраженных клинических изменений со стороны кожи мы не наблюдали, отмечен положительный эффект суставных проявлений у всех пациентов.

Секукинумаб представляет собой полностью человеческие IgG1mAT, которые связываются с высокой аффинностью с ИЛ17А человека и нейтрализуют активность этого цитокина. Под нашим наблюдением находится 1 пациент. Первые результаты показывают хорошую его эффективность.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- терапия антицитокиновыми препаратами - перспективное направление в лечении тяжелых форм псориаза и псориатического артрита;
- длительные эффекты данных препаратов, их безопасность требуют дальнейшего изучения и наблюдения в ряде клинических исследований;
- появление новых препаратов для биологической терапии псориаза, таких как Козентикс (секукинумаб), Отесла (апремиласт), с другим механизмом действия на ключевые звенья иммунопатогенеза открывает новую страницу в лечении тяжелых форм этого заболевания;

### Литература

1. Бадюкин В.В. Антицитокиновая терапия псориатического артрита. Русский медицинский журнал. 2006; 14(8): 605--9.
2. Косинец В.Н. Сочетанная иммунокорректирующая терапия аутологичными иммуноцитокинами и сывороткой крови в комплексном лечении больных распространенным псориазом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1997.
3. Кубанова А.А. Национальная стратегия дерматовенерологической службы по сохранению и укреплению здоровья населения (статья научного редактора). В кн.: Тезисы научных работ IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. г. Москва, 7 - 10 июня 2005; т. 1.- С. 3.
4. Кунгуров Н. В., Гришаева Е. В., Кохан М.М., Зильберберг Н.В. Задачи и перспективы оказания высокотехнологичной медицинской помощи. В кн.: Тезисы научных работ II Всероссийского конгресса дерматовенерологов, 25--28 сентября 2007 г. СПб.; 2007: 18.
5. Круглова Л.С., Жукова О.В. Псориаз волосистой части головы современные методы терапии и возможности длительного контроля за заболеванием. Клин дерматол венерол 2014,1:86-93

6. Мартынов А. А. Особенности организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным с заболеваниями кожи. В кн.: Тезисы научных работ II Всероссийского конгресса дерматовенерологов, 25--28 сентября 2007 г. СПб.; 2007: 18.
7. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориатический артрит. М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. - 300 с., ил.
8. Новичкова Е.Н. Технологии доказательной медицины в повседневной практике врача. Качество жизни. М.: Медицина; 2003: 77—88.
9. Прокопенко Ю.И. Оценка эффективности профилактики экологически обусловленных изменений здоровья. Профилактика заболеваний и укрепления здоровья. 2001. - №. 4. - С. 16-19
10. Псориаз. Клинические рекомендации по лечению больных псориазом. Кубанова А. А., ред. М.: ДЭКС-Пресс; 2008.
11. Рекомендации по терапии больных псориазом генно-инженерными биологическими препаратами: методические рекомендации / М.М. Хобейш, Е.В. Соколовский – СПб.: Изд-во, 2012-92 с.
12. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.- 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. - 768 с.
13. Шакуров И.Г., Арнаутова М.С. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости псориазом в различных административных районах Самарской области. Совр пробл дерматовенерол иммунол врач косметол 2013; 8: 4: 50-55
14. Channal J. et al. Dermatol. Therapy 2009; 22: 61-73
15. Jankovic S., Raznatoc M., Marinkovic J., Jankovic J., Kosev N., Tomic-Spiric V., Vasiljevic N. Health-related quality of life in patients with psoriasis. J Cutan Med Surg 2011;15:1:29-36.
16. Schafer T. Epidermiology of psoriasis Review and the German perspective. Dermatol 2006, 212:4:327-337
17. Rozenblit M., Lebwohl M. New biologics for psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatol. Ther. 2009; 22(1): 56-60
18. Tang M.M., Chang C.C., Chan L.C., Heng A. Quality of life and cost of illness in patients with psoriasis in Malaysia: a multicenter study. Int. J Dermatol 2013, 52. 3: 314-322
19. Tzu J., Krulig E., Cardenas V., Kerdel F.A. Biological agents in the treatment of psoriasis. G. Ital. Dermatol. Venereol. 2008; 143(5): 315-327.

**Контакты авторов:**

*Алехнович А.В. тел. : 8 903 610-64-71*

*e-mail: vmnauka@mail.com*

**Конфликт интересов: отсутствует**

УДК 614.8.086.4

*Гладких В.Д., Чушняков С.П.*

## СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ СРЕДСТВ АНТИДОТНОЙ ТЕРАПИИ ЛИЧНОГО СОСТАВА ВООРУЖЕННЫХ СИЛ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки, Московская обл.

**Аннотация.** В статье представлена общая характеристика состояния системы антидотной терапии в Российской Федерации. Рассматривается роль и место специфической фармакотерапии в системе оказания медицинской помощи при острых химических отравлениях. Акцентируется внимание на нормативно-производственных аспектах состояния системы антидотного обеспечения и перспективах её развития.

**Ключевые слова:** антидоты, резерв медицинского имущества, химическая безопасность, чрезвычайные ситуации.

*Gladkikh V.D., Chushniakov S.P.*

## THE STATE AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF MEANS OF ANTIDOTE THERAPY PERSONNEL OF THE ARMED FORCES OF THE RUSSIAN FEDERATION

FSUE RPC «Pharmaceutical protection» FMBA of Russia, Khimki, Moscow region

**Abstract:** The article presents a General description of the state system of antidote therapy in Russia. Examines the role and place of specific pharmacotherapy in the system of medical care for acute chemical poisoning. Focuses on the regulatory and manufacturing aspects of the system of antidote welfare and prospects of its development.

**Keywords:** antidotes, reserve of medical property, chemical safety, emergency situations.

**Введение.** В комплексе вредных факторов, негативно сказывающихся на здоровье человека в повседневной жизни и в условиях экстремальных ситуаций, одним из ведущих является химический фактор. Это связано, прежде всего, с глобализацией химической опасности, характеризующей современный период развития мирового сообщества и Российской Федерации (РФ) в частности. В сложившихся условиях обеспечение химической безопасности населения и личного состава Вооруженных Сил (ВС) превращается в одно из важнейших направлений укрепления национальной безопасности государства.

Одной из составляющих концепции медицинского обеспечения химической безопасности является наличие научно-обоснованной системы разработки и применения медицинских технологий диагностики, лечения и профилактики химических отравлений. Ведущее место в системе оказания токсикологической помощи при острых химических отравлениях принадлежит своевременно проводимой этиоспецифической (антидотной) терапии [1].

**Общая характеристика состояния системы антидотной терапии в Российской Федерации.**

Согласно определению экспертов Международной программы химической безопасности Всемирной организации здравоохранения (МПХБ ВОЗ), антидотом является препарат, обладающий способностью устранять или ослаблять специфические эффекты ксенобиотика за счет его иммобилизации, уменьшения концентрации или противодействия на уровне эффективных систем. Главная задача применения антидотов заключается в спасении жизни и максимальном сохранении здоровья пострадавших с острыми химическими отравлениями. По мнению специальной комиссии МПХБ ВОЗ, антидоты существенно сокращают количество медицинских ресурсов, необходимых для лечения пораженных, уменьшают нагрузку на медицинский персонал и приносят существенную экономическую выгоду [2].

Антидотные средства показаны для использования на догоспитальном и госпитальном этапах лечебно-эвакуационного обеспечения (ЛЭО). На догоспитальном этапе антидоты используются при оказании первой помощи, скорой медицинской и первичной медико-санитарной (доврачебной, врачебной, специализированной) помощи. Госпитальный этап ЛЭО реализуется с помощью функцио-



нирующих или дополнительно развернутых вне очага химического поражения медицинских формирований и организаций, предназначенных для оказания исчерпывающих видов медицинской помощи, объединенных в категорию госпитальных видов медицинской помощи для лечения пострадавших до окончательного исхода. Для своевременного и максимально эффективного использо-

вания метода специфической фармакотерапии при ликвидации медико-санитарных последствий ЧС, в Российской Федерации создан резерв антидотов [3]. Номенклатура антидотов, включенных в резерв медицинских ресурсов Минздрава России, с учетом предоставляемого вида медицинской помощи, приведена в табл. 1.

Таблица 1.

**Номенклатура антидотов резерва с учетом предоставляемого вида медицинской помощи.**

Наименование антидота	Использование на этапах медицинской эвакуации		
	первичная доврачебная медико-санитарная помощь	первичная врачебная медико-санитарная помощь	специализированная медицинская помощь
Атропина сульфат (ампулы)	может использоваться	для достижения переатропинизации	в режиме поддерживающей атропинизации
Ацетилцистеин (ампулы)	не используется	используется при подтвержденном диагнозе	используется
Ацизол (ампулы, капсулы)	перорально с профилактической целью за 30 мин до входа в зону загрязнения	инъекционно в 1 дозе	инъекционно до 4-х раз в сутки
Галантамин (ампулы)	не используется	используется	при возобновлении симптоматики
Карбоксим (амп)	не используется	используется в 1 дозе	до 4 доз в сутки
Налоксон (ампулы)	может использоваться	используется при отсутствии асфиксии	используется при отсутствии асфиксии
Натрия тиосульфат (ампулы)	не используется	используется внутривенно, капельно	используется внутривенно, капельно
Пеликсим (шприц-тюбик)	вводится 1 доза	вводится 1 доза	не используется
Пентацин (ампулы)	не используется	не используется	после лабораторного подтверждения диагноза
Пиридоксин (ампулы)	может использоваться	используется	используется
Уголь активированный (таблетки)	может использоваться	используется	используется
Унитиол (ампулы)	не используется	используется	используется
Ферроцин (таблетки)	не используется	не используется	после уточнения диагноза

При оценке роли и места антидотной терапии в системе оказания медицинской помощи при острых химических отравлениях необходимо учитывать ряд обстоятельств:

- список антидотов, применяемых при острых химических отравлениях, постоянно пополняется как за счет разработки новых, так и за счет расширения показаний к использованию известных фармакологических препаратов;

- национальные традиции использования антидотов в разных странах связаны с особенностями разрешительной системы медицинского применения лекарственных средств, наличием собственной производственной базы, доступностью тех или иных зарубежных препаратов, опытом их применения и другими причинами;

- антидоты могут быть разработаны лишь для ограниченного числа токсикантов.

Критериям, позволяющим определить перечень токсичных химических веществ, разработка антидотов к которым актуальна в современных условиях, относятся:

- потенциальная возможность применения токсиканта с полицейскими (средства борьбы с беспорядками) и военными (боевые отравляющие вещества) целями, а также в качестве средств химического терроризма;

- большие масштабы производства химических соединений и высокая вероятность вовлечения их в качестве источника чрезвычайной ситуации (ЧС) химической природы, сопровождающейся формированием групповых и массовых поражений мирного и военного времени;

- установленные механизмы токсического действия химических соединений, позволяющие предполагать возможность разработки противоядия.

В соответствии с этими критериями, к приоритетным токсичным химическим веществам, способным приводить к массовым (групповым) отравлениям, при лечении которых необходимо использование антидотов, следует отнести: фосфорорганические соединения (ФОС), включая фосфорорганические отравляющие вещества (ФОВ); продукты горения (оксид углерода и пр.); цианиды (синильная кислота и ее производные); фосгеноподобные вещества; металлы и их соли (ртуть, таллий, соединения мышьяка); отравляющие вещества кожно-резорбтивного действия (иприты); гидразин и его производные; спирты (метанол, этиленгликоль); психодислептики; наркотики

группы опия, опиоиды (производные фентанила и пр.); вещества раздражающего действия (CS, CR, хлорацетофенон, хлорацетон, бромацетон и др.). [1; 4-5].

**Нормативно-производственные аспекты состояния системы антидотного обеспечения в Российской Федерации.** Комитетом экспертов ВОЗ по использованию лекарственных средств постоянно уточняется номенклатура антидотов, являющаяся базой для определения государствами своих приоритетов в области разработки и использования средств антидотной терапии. Одним из наиболее авторитетных является перечень антидотов, рекомендованный МПХБ ВОЗ [2].

Список антидотов, рекомендованных к применению в клинической практике, определен Приказом Минздрава РФ от 8.01. 2002 - № 9 «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению Российской Федерации» [7]. Перечень антидотов, включенных в резерв медицинских ресурсов Минздрава РФ, предназначенный для ликвидации медико-санитарных последствий ЧС, определен Приказом Минздрава России от 28.09. 2013 - № 598 г «Об утверждении положения о резерве медицинских ресурсов Министерства здравоохранения РФ для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций, его номенклатуры и объема» [8].

Перечень средств антидотной терапии, включенных в нормы снабжения (запасы) медицинским имуществом соединений, воинских частей и организаций ВС РФ на мирное (и военное время) [8-10], в соответствии с Формуляром лекарственных средств медицинской службы Вооруженных Сил РФ, утвержденным Начальником Главного Военно-медицинского Управления» [11] включает активированный уголь, аминостигмин, атропин, ацетилцистеин, ацизол, налоксон, калия йодид, карбоксим, натрия тиосульфат, пеликсим, пентацин, пиридостигмин, ферроцин, этанол. Из них пеликсим, калия йодид, ферроцин и пентацин включены в комплекты медицинского имущества для войскового звена медицинской службы ВС РФ [12].

Сравнение перечней антидотов, изложенных в информационно-справочной системе МПХБ ВОЗ и рекомендованных к применению нормативно-правовыми актами РФ, свидетельствует, что номенклатура антидотов, как средств оказания экстренной медицинской помощи в рутинной медицинской практике и при возможных массовых отравлениях в условиях ЧС мирного и военного времени, в целом согласуется между собой. В табл. 2 представлен сравнительный перечень антидотов, рекомендованных МПХБ ВОЗ, и разрешенных к применению в РФ.

Таблица 2.

**Перечень антидотов, рекомендованных МПХБ ВОЗ и разрешенных к применению в Российской Федерации**

<b>Антидоты, рекомендованные МПХБ ВОЗ</b>	<b>Антидоты, разрешенные к применению в РФ</b>
Амилнитрит	<i>Амилнитрит*</i>
Атропин	Атропина сульфат
Ацетилцистеин	Ацетилцистеин
N-ацетил пеницилламин	-
-	Ацизол
Бензилпенициллин	Бензилпенициллин
Гексацианоферрат калия (Берлинская лазурь С177520)	Гексацианоферрат калия (Ферроцин)
Гидроксикобаламин	-
Глюконат кальция	Глюконат кальция
Глюкагон	Глюкагон
Глюкоза гипертоническая	Глюкоза гипертоническая
Дантролен	-
Дефероксамин	<i>Десферал*</i>
Диазепам	Диазепам
Этилендиаминтетраацетат кобальта (Co-EDTA)	-
Дигоксин-специфические антитела	-
Динатриевая соль этилендиамин-тетраацетата кальция (CaNa <sub>2</sub> -EDTA)	<i>CaNa<sub>2</sub>-EDTA - Тетацин кальция*</i>
Димеркапрол	<i>Димеркапрол*</i>
4-диметиламинофенол (4-DMAP)	<i>Антициан*</i>
Изопреналин	<i>Изопреналин*</i>
Кислород	Кислород
Метиленовый синий	<i>Метиленовый синий (хромосмон)*</i>
Метионин	Метионин
4-метилпиразол	-
Налоксон	Налоксон
Неостигмин	Прозерин
Нитропруссид натрия	<i>Нитропруссид натрия*</i>
Нитрит натрия	<i>Нитрит натрия*</i>
Обидоксим	Карбоксим
Пеницилламин	Купренил
Пентетовая кислота (DTPA)	Пентацин
-	Пеликсим
Пиридоксин	Пиридоксин
Протамин сульфат	Протамин сульфат
Сукцимер (DMSA)	<i>Сукцимер*</i>
Тиосульфат натрия	Тиосульфат натрия
Уголь активированный	Уголь активированный
Унитиол (DMPS)	Унитиол
Физостигмин	<i>Аминостигмин* (галантамин)</i>
Фитоменадион (Витамин К-1)	Викасол
Флумазенил	Флумазенил
Фолиновая кислота	Фолиновая кислота
Этанол	Этанол

**Примечание:** \* в настоящее время в РФ не производится

Анализ информационных данных о состоянии производства (и импорта) антидотов, рекомендованных к применению на территории РФ, свидетельствует об отсутствии на фармацевтическом рынке России ряда значимых антидотов цианидов (амилнитрит, 4-диметиламинофенол, кальция динатрия ЭДТА, метиленовый синий, натрия нитрит), веществ раздражающего действия, суррогатов алкоголя (отсутствие лекарственной формы 5% раствора этанола для инъекций) [4-5; 13].

В соответствии с приказом Минздрава РФ от 15.11.2012 № 925н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями» существующая си-

стема оказания неотложной специализированной токсикологической помощи предусматривает использование средств специфической (антидотной) терапии [14]. В то же время анализ отчетов центров/отделений острых отравлений (Форма № 64) свидетельствует о крайне низкой их укомплектованности значимыми средствами специфической фармакотерапии [15].

Данные, характеризующие состояние производства основных отечественных антидотов, предназначенных для оказания медицинской помощи при ликвидации чрезвычайных ситуаций мирного и военного времени, представлены в табл. 3.

Таблица 3.

## Производство антидотов в Российской Федерации

Поражающие факторы	Антидоты	Наличие производства в РФ
Фосфорорганические соединения	Атропина сульфат (амп. 0,1% - 1 мл)	ОАО «Дальхимфарм» и др. предприятия.
	Карбоксим (амп.15% - 1 мл)	ФГУП НПЦ «Фармзащита»
	Пеликсим (1 мл в шприц-тюбике)	ФГУП «Московский эндокринный завод»
Синильная кислота и её производные	Натрия тиосульфат (амп.30% - 10 мл)	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Семашко» и др. предприятия
Мышьяк-содержащие соединения, ртуть	Унитиол (амп.5% - 5 мл)	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Семашко» и др. предприятия
Тяжёлые металлы	Пентацин (амп. 5%-5 мл)	ФГУП НПЦ «Фармзащита»
Таллий	Ферроцин (табл. по 0,5 г)	ФГУП НПЦ «Фармзащита»
Оксид углерода и продукты горения	Ацизол (амп.6% - 1 мл)	Ампулы – ООО «Фцизол Девелопмент»
Опиоиды	Налоксон (амп.0,04% - 1 мл)	ФГУП «Московский эндокринный завод»
Гидразин	Пиридоксина гидрохлорид (амп. 5% - 1 мл)	ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Семашко» и др. предприятия.
Фосгеноподобные соединения, глогенизированные углеводороды	Ацетилцистеин (порошок для раствора)	ОАО «Марбиофарм»
Центральный антихолинэргический синдром	Нивалин (амп. 0,1% - 1,0)	Импортируется АО «Софарма», Болгария

**Перспективы развития системы антидотной терапии в Российской Федерации.** На основании анализа состояния научно-технологической и производственной базы, исходя из потенциальных опасностей химической природы к основным направлениям оптимизации системы антидотной терапии в РФ следует отнести экспериментально-клинические исследования, направленные на разработку и создание инновационных антидотов (либо адаптацию и лицензирование тех или иных фармакопейных лекарственных средств), в качестве:

-антидотов целевого назначения (прежде всего, антидотов цианидов, веществ раздражающего действия, продуктов горения, опиоидов и суррогатов алкоголя);

-средств купирования критических состояний, угрожающих жизни, безотносительно этиологического фактора и особенностей патогенеза острого отравления (токсический отёк лёгких, токсический судорожный синдром);

-антидотов широкого спектра действия, опосредующих активность за счёт модификации естественных систем метаболизма и детоксикации ксенобиотиков (на основе модуляторов системы микросомального окисления, стимуляторов процессов конъюгации и пр.);

-средств восстановления и сохранения дееспособности при формировании транзиторных реакций токсического генеза (антихолинергический синдром и пр.);

-средств, ускоряющих течение реабилитационного периода и снижающих вероятность развития отдалённых последствий воздействия токсикантов [1].

При разработке средств антидотной терапии в интересах военной медицины, следует учитывать специфику деятельности военнослужащих, то есть современные медикаментозные средства противохимической защиты должны отвечать определенным требованиям.

*По фармакокинетики:* быстрое действие препарата должно обеспечивать купирование симптомов поражения до развития осложнений или угрожающих жизни состояний, а продолжительность действия – обеспечение сохранения эффектов во время оказания медицинской помощи на этапах эвакуации и при транспортировке пораженных.

*По фармакодинамике:* спектр защитного действия лекарственных средств должен обеспечивать эффективность их применения при совместном действии с препаратами патогенетической и симптоматической терапии острых химических отравлений.

*По эргономике:* медицинские средства защиты

и средства их введения должны быть интегрированы в индивидуальную экипировку военнослужащих или в комплектацию групповых аптечек, введение лекарственных препаратов – учитывать возможность введения через защитное обмундирование и ингаляционное введение в подмасочное пространство.

*Ближнесрочные задачи научно-производственного развития системы антидотной терапии в Российской Федерации* связаны [1] с:

- окончанием разработки, регистрации и принятия на снабжение отечественных средств антидотной терапии на основе имеющегося экспериментально-технологического обоснования, которое в том или ином объеме выполнено научно-исследовательскими учреждениями РФ (антидоты цианидов, продуктов горения, веществ раздражающего действия, психодислептиков);

- совершенствованием технических средств применения имеющихся антидотов;

- нормативно-правовым урегулированием в сфере обеспечения антидотами медицинских формирований и организаций.

Реализация рассмотренных выше перспективных направлений разработки специальных средств медикаментозной противохимической защиты позволит оптимизировать ресурсное обеспечение функциональных элементов национальной системы радиационно-химической безопасности Российской Федерации.

### **Литература**

1. Концептуальные подходы к развитию системы антидотного обеспечения Российской Федерации /Под ред. Уйба В.В., Назарова В.Б., Гладких В.Д. М: Изд-во «Комментарий», 2013. 300 с.
2. Руководство по контролю за ядами /Публикация ВОЗ в сотрудничестве с ЮНЕП и МОТ. Женева. – 1998 - Т.IX // Пер с англ. – М.: Медицина.- 1998. – 113 с.
3. Приказ Минздрава России от 28.09. 2013 - № 598 г «Об утверждении положения о резерве медицинских ресурсов Министерства здравоохранения РФ для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций, его номенклатуры и объёма».
4. Антидотная терапия отравлений высокотоксичными веществами в условиях чрезвычайных ситуаций. Руководство /Под ред. Гладких В.Д., Сарманаева С.Х., Остапенко Ю.Н. - Издание М.: ООО «Комментарий». - 2014. – 271 с.
5. Чиж И.М., Гладких В.Д., Белых В.Г., Тимошевский А.А., Кушнир Л.А. К вопросу формирования резервов средств антидотной терапии для ликви-

дации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2015. № 2. С. 119-124.

6. Приказ Минздрава России 2002 г. № 9 «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению Российской Федерации».

7. Приказ Минздрава России от 28.09. 2013 - № 598 г «Об утверждении положения о резерве медицинских ресурсов Министерства здравоохранения РФ для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций, его номенклатуры и объема».

8. Приказ Министра обороны Российской Федерации от 12.08. 2013 г. № 590 «Об утверждении норм снабжения медицинским имуществом соединений, воинских частей и организаций Вооруженных Сил Российской Федерации на мирное время».

9. Приказ Министра обороны Российской Федерации от 18. 2012 г. № 3740 «Об утверждении норм снабжения медицинским имуществом соединений, воинских частей и организаций Вооруженных Сил Российской Федерации и запасов на военное время».

10. Директива Министра обороны Российской Федерации от 3.04. 2010 г. № Д-29 «Об утверждении расчетных норм медицинского имущества для оказания медицинской помощи и лечения раненых и больных в военное время».

11. Формуляр лекарственных средств медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации. М. - ГВМУ МО РФ. 2010 г.

12. Приказ начальника Главного Военно-меди-

цинского Управления Министерства обороны Российской Федерации от 12 июля 2011 г. № 77 «Об утверждении описей комплектов медицинского имущества для войскового звена медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации на военное время».

13. Гладких В.Д., Чиж И.М., Белых В.Г. Антидотная терапия в системе мероприятий, направленных на ликвидацию медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций// «Медицина катастроф» 2015. №3. – Стр. 29 -33.

14. Приказ Минздрава РФ от 15.11.2012 № 925н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями».

15. Остапенко Ю.Н., Рожков П.Г., Казачков В.И. и др. Острые отравления в России и состояние токсикологической помощи. //Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные направления развития медицинских средств защиты от экстремальных факторов» Изд. «Спектр». - М.2017- С.25-30.

**Контакты авторов:**

*Гладких В.Д. тел. : 8 495 562-02-23*

*e-mail: Zhospital@mail.com*

**Конфликт интересов:** отсутствует

---

*Мурашко Д.А.<sup>2,3</sup>, Ильин М.А.<sup>3</sup>, Алехнович А.В.<sup>1</sup>*

## **АНАЛИЗ КЛОНАЛЬНОГО СОСТАВА И ФЕНОТИПА ОТДЕЛЬНЫХ БЛАСТНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ДЛЯ ПОДБОРА ПРЕПАРАТОВ И РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ АГРЕССИВНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

<sup>1</sup>ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого» Министерства обороны РФ, Красногорск;

<sup>2</sup>Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева;

<sup>3</sup>АНО Межотраслевой Исследовательский Центр, г. Москва;

*Murashko D.A.<sup>2,3</sup>, Ilyin M.A.<sup>3</sup>, Alekhnovich A.V.<sup>1</sup>*

## **CLONAL COMPOSITION AND PHENOTYPE OF INDIVIDUAL BLAST POPULATIONS ANALYSIS FOR THE DRUGS AND THERAPY REGIMENS SELECTION IN AGGRESSIVE TUMOR DISEASES TREATMENT**

<sup>1</sup>FSBI "3 Central military clinical hospital named after AA Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk

<sup>2</sup>National Scientific and Practical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev

<sup>3</sup>ANO Interindustry Research Center, Moscow

В настоящее время в лечении ряда агрессивных опухолевых заболеваний, таких как глиомы головного мозга, рефрактерные карциномы с инвазивным характером роста (рак простаты, рак молочной железы, рак полости рта), саркомы и некоторые другие нозологии, может быть применен подход с определением клонального состава опухоли и фенотипа отдельных бластных популяций для назначения персонализированного лечения. При этом определить фенотип опухоли возможно, как в выращиваемой культуре опухолевой ткани больного, так и непосредственно в больном с помощью системного введения радиотрейсеров с препаратом. Первый подход применим в основном для глиом головного мозга, где разнообразие опухолевых клонов и подходящих для терапевтического связывания рецепторов достаточно велико, а при определении мишеней проводимая терапия таргетным препаратом, радиофармпрепаратом или живой клеточной вакциной включает местное интратуморальное введение с расчетом дозировок с помощью МРТ сканирования и математического моделирования. Второй подход применяется при кастрационно-резистентном раке предстательной железы, когда основным рецептором-мишенью является простат-специфический антиген и связывание препарата с опухолевыми тканями и общую опухолевую биомассу определяют предварительным введением низкой активности радиотрейсера с препаратом, с последующей детекцией ПЭТ-КТ или ПЭТ-МРТ сканированием с последующим расчетом терапевтической активности препарата для

введения больному. Указанные подходы терапии достаточно сложны, требуют опытный врачебный коллектив и включают достаточно сложную работу для множества медицинских специалистов, однако за счет прицельного уничтожения основной злокачественной опухолевой клеточной популяции, позволяют стабилизировать состояние больного на продолжительное время и в некоторых случаях приводят к продолжительным ремиссиям

### **Контакты авторов:**

*Алехнович А.В. тел. : 8 903 610-64-71*

*e-mail: vmnauka@mail.com*

**Конфликт интересов:** отсутствует.

## ПРИНЦИПАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ В ЖУРНАЛЕ «ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: НАУКА И ПРАКТИКА»

**1. Настоящие правила разработаны** на основе рекомендаций Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России, Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), Международной инициативной группы по повышению качества и прозрачности медицинских исследований ЭКВАТОР (Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) Network), а также методических рекомендаций, подготовленных под редакцией Ассоциации Научных Редакторов и Издателей (Обновление инструкции для авторов научных журналов: Методические материалы. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Гаспаряна, О.В. Кирилловой. Пер. с англ. А.В. Бажанова. – СПб.: Сев.-Зап. Ин-т упр. – фил. РАНХиГС, 2015. – 48 с.).

**2. Прежде чем направлять статью в редакцию журнала, пожалуйста, внимательно ознакомьтесь со следующими материалами:**

- Тематическими рубриками и направленностью журнала, изложенными в разделе «Информация о журнале», на сайте госпиталя в сети Интернет [www.3hospital.ru](http://www.3hospital.ru)

- Настоящий журнал «Клиническая и военная медицина» придерживаются принципов редакционной этики The **Committee on Publication Ethics (COPE)**.

### **3. Заявление о подаче статьи.**

Все авторы, указанные в рукописи, должны подписать и направить в редакцию «Заявление о подаче статьи к публикации», бланк, которого можно скачать на сайте [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru). Заявление должно иметь визу руководителей учреждений (или подразделений), в которых проводилась работа.

Фактом подачи статьи авторы подтверждают, что они согласны с перечисленными ниже положениями и принципами.

### **4. Определение авторства.**

Авторами статьи могут быть лица, внесшие существенный вклад в работу, ее доработку или исправление, окончательное утверждение для публикации, а также ответственные за целостность всех частей рукописи. Лица, выполнявшие иную роль в подготовке статьи (специалисты по статистике, языку, технический персонал и др.), могут быть указаны в разделе статьи «Благодарность/Acknowledgments» на русском, английском или обоих языках.

Необходимо указывать долевое участие авторов (Contribution) в написании статьи (на русском и английском языках).

Авторам нужно обязательно указывать ссылки на свой профиль на <http://orcid.org>.

Подробнее информацию об авторстве можно найти на сайте Международного комитета редакторов медицинских журналов по ссылке <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

### **5. Конфликт интересов.**

Авторы обязуются сообщать о любых имеющихся или потенциальных конфликтах интересов. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация, способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Форма для выявления потенциальных конфликтов интересов содержится в «Заявлении о подаче статьи к публикации». Информация о конфликтах интересов или их отсутствии должна быть приведена в статье в разделе «Конфликт интересов/ Conflict of interest» на русском и английском языках. Если конфликт интересов отсутствует, нужно указать: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **6. Плагиат и вторичные публикации.**

Недопустимо использование недобросовестного текстуального заимствования и присвоение результатов исследований, не принадлежащих авторам подаваемой рукописи.



Проверить статью на оригинальность можно при помощи сервисов <https://www.antiplagiat.ru/> (для русскоязычных текстов) и <http://www.plagiarism.org/> (для англоязычных текстов). Редакция оставляет за собой право проверки поступивших рукописей на плагиат. Текстовое сходство в объеме более 20% считается неприемлемым.

Нельзя направлять в редакцию работы, напечатанные в иных изданиях или отправленные в иные издания.

### 7. Авторское право.

Фактом подачи статьи и сопровождающих файлов (далее – «Произведение») к публикации в журнале автор (а также все авторы данного произведения, если оно создано в соавторстве) согласен с тем, что предоставляет журналу «**Клиническая и военная медицина**» исключительное и бессрочное право использования произведения на безвозмездной основе (исключительную, бессрочную и безвозмездную лицензию) на территории России и зарубежных стран в следующих пределах и объёме:

- на публикацию произведения в бумажном и/или электронном формате, производство репринтов произведения, размещение его в сети Интернет, как в открытом, так и платном доступе, отправку метаданных произведения или полных текстов в различные индексирующие базы данных и депозитари;

- воспроизведение произведения, то есть изготовление одного и более экземпляра произведения или его части в любой материальной форме, в том числе в форме звуко- или видеозаписи. При этом запись произведения на электронном носителе, в том числе запись в память ЭВМ, также считается воспроизведением;

- распространение произведения путем продажи или иного отчуждения его оригинала или экземпляров;

- публичный показ произведения, то есть любая демонстрация оригинала или экземпляра произведения непосредственно либо на экране с помощью пленки, диапозитива, телевизионного кадра или иных технических средств, а также демонстрация отдельных кадров аудиовизуального произведения без соблюдения их последовательности непосредственно либо с помощью технических средств в месте, открытом для свободного посещения, или в месте, где присутствует значительное число лиц, не принадлежащих к обычному кругу семьи, независимо от того, воспринимается произведение в месте его демонстрации или в другом месте одновременно с демонстрацией произведения;

- импорт-экспорт произведения или его частей в любых законных целях как на платной так и на безвозмездной основе оригинала или экземпляров произведения в целях распространения;

- перевод или другая переработка произведения.

- доведение произведения до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения);

- размещение произведения, либо его частей в различных сборниках аналогичных произведений;

- предоставление прав, предусмотренных настоящей статьёй, в полном объёме или в части третьим (физическим и юридическим) лицам, как на платной, так и на безвозмездной основе.

Авторские экземпляры предусмотрены; журнал можно получить также по подписке на бумажный или электронный вариант издания.

**8. Финансирование исследований и публикаций.** В случае если проведение исследования и/или подготовка статьи имели финансовую поддержку, то необходимо указать источник финансирования. Если финансовой поддержки не было, нужно указать на ее отсутствие. Данная информация должна быть представлена на русском, английском или обоих языках после текста статьи в разделе «Финансирование/Funding».

**9. Редакция журнала оставляет за собой право на сокращение** и редактирование присланных статей. Датой поступления статьи считается время поступления окончательного (переработанного) варианта статьи в случае ее доработки авторами после рецензирования.

**10. Рукописи, а также сопроводительные документы могут быть поданы в редакцию одним из следующих способов:**

- по электронной почте на адрес, указанный на сайте госпиталя в сети Интернет (Текст статьи подается в формате Microsoft Word, а сопроводительные документы с оригинальными подписями прикрепляются к письму в формате PDF);

- обычной почтой (1 экз. распечатки рукописи с обязательным приложением электронной версии (в формате Microsoft Word) на CD-диске, а также оригиналы всех необходимых сопроводительных документов).

### **11. Сопроводительные документы.** К сопроводительным документам относятся:

- заявление о подаче статьи к публикации (бланк заявления размещен на сайте госпиталя в сети Интернет [www.3hospital.ru](http://www.3hospital.ru));
- копия заключения этического комитета относительно исследования (при необходимости);
- заключение официального бюро переводов о соответствии англоязычного и русскоязычного текстов для авторов, которые хотят опубликовать полный текст статьи и на русском, и на английском языках;
- контрольный лист (бланк размещен на сайте госпиталя в сети Интернет).
- экспертное заключение об отсутствии ограничений на публикацию материала в открытой печати.

### **12. Требования к рукописям, направляемым в журнал.**

**12.1.** Рукопись должна быть проверена на орфографию и грамматику. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman или Arial, размер шрифта 12, с 1,5-интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

Вся текстовая часть статьи должна быть записана в 1 файле (титульный лист, резюме, ключевые слова, текст статьи, таблицы, список цитированной литературы, сведения об авторах); файл с текстом статьи должен быть назван по фамилии первого автора статьи (Иванов. Текст). Рисунки и сканы документов записываются отдельными файлами, также содержащими фамилию первого автора (Иванов. Рисунок).

Объем статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений – 3 страницы. Большой объем публикации может быть обсужден с ответственным секретарем журнала.

#### **12.2. Язык статьи.**

К публикации в журнале принимаются рукописи из любых стран на русском и/или английском языках. В случае если статья написана на русском языке, то обязателен перевод метаданных статьи на английский язык (Ф.И.О. авторов, официальное название на английском языке учреждений авторов, адреса, название статьи, резюме статьи, ключевые слова, информация для контакта с ответственным автором, а также пристатейный список литературы (References) – см. ниже).

При желании, авторы могут предоставить полный текст статьи, как на русском, так и на английском языках. Сопровождение перевода заключением любого официального бюро переводов о соответствии англоязычного и русскоязычного текстов обязательно. При наличии полных текстов статей на двух языках – в печатной версии журнала публикуется русскоязычный текст, а в электронной версии оба варианта.

В случае, если авторы не предоставили метаданных статьи на английском языке или перевод некачественный, то редакция прибегает к услугам переводчика самостоятельно (право выбора переводчика остается за редакцией). Некачественные переводы полных текстов не редактируются и не публикуются.

Редколлегия журнала не несет ответственности за качество перевода, но контролируют сохранение достоверности информации, предоставленной авторами на оригинальном языке.

Статьи зарубежных авторов на английском языке могут публиковаться по решению главного редактора журнала без перевода на русский язык (за исключением названия, резюме и ключевых слов) или с полным или частичным переводом (названия и подписи к рисункам, таблицам).

#### **12.3 Титульный лист.** Титульный лист должен начинаться со следующей информации:

- 1) фамилия, инициалы авторов,
- 2) название статьи (для повышения цитируемости рекомендуется не давать в названии статьи географических указаний),
- 3) полное наименование учреждения, в котором работает каждый автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности,
- 4) почтовый индекс учреждения, город, страна;
- 5) контактная информация ответственного автора: Ф.И.О. полностью, ученая степень, звание, должность, учреждение с адресом, адрес электронной почты автора, ответственного за переписку;
- 6) авторские профили на портале <http://orcid.org>.

Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой

индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно, достаточно указать учреждение один раз. Если у автора несколько мест работы, каждое обозначается отдельным цифровым индексом.

**Образец начала титульного листа:**

Рахманин Ю.А.<sup>1</sup>, Зыкова И.Е.<sup>1</sup>, Федичкина Т.П.<sup>1</sup>, Соленова Л.Г.<sup>2</sup>

ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ РОЛИ ВОДНОГО ФАКТОРА В РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»

Минздрава России, 119121, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России», 115211, Москва, Россия

Для корреспонденции: Соленова Лия Геннадьевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН, E-mail: lsolenova@mail.ru

For correspondence: Liya G. Solenova, Dr. Sci. Biol., lead researcher of the department of chemical carcinogenesis "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center", E-mail: lsolenova@mail.ru

**Information about authors:**

Bunyatyán A.A., <http://orcid.org/0000-0002-5845-588X>

Vyzhigina M.A., <http://orcid.org/0000-0002-6024-0191>

Nikoda V.V., <http://orcid.org/0000-0001-9605-254X>

**12.4. План построения оригинальных статей.**

Структура оригинальных статей должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion). План построения оригинальных статей должен быть следующим: резюме и ключевые слова на русском языке, резюме и ключевые слова на английском языке, введение; материал и методы; результаты; обсуждение; выводы по пунктам или заключение по желанию авторов, информация о финансовой поддержке работы, гранты, благодарности; указание на конфликт интересов; список цитированной литературы, подрисуночные подписи при наличии рисунков.

Во введении дается краткий обзор релевантных данных, критическая оценка литературы, имеющей отношение к рассматриваемой проблеме, обоснование новизны и значимости исследования в глобальном плане (не только в плане данного города или страны), определяются нерешенные вопросы и ставятся четко сформулированные цели и задачи, поясняющие дальнейшее исследование. Каждое ключевое слово статьи должно найти отражение во введении. Рекомендуется избегать длинных анализов и длинных исторических экскурсов.

Раздел «Материал и методы» должен содержать: где и когда проведено исследование; критерии включения и исключения пациентов, опытных животных...; описание метода исследования (когортное, проспективное, рандомизированное испытание лекарств, ретроспективное, серия наблюдений); детальное описание нового лекарства, метода, модификации, эксперимента, хирургического вмешательства в определенной последовательности; краткое описание протокола (Standard Operating Protocol - SOP).

Настоятельно рекомендуется руководствоваться «Едиными стандартами представления результатов и испытаний Экспертной группы CONSORT» (Consolidated Standards of Reporting Trials), с которыми можно ознакомиться по ссылке:

<http://www.consort-statement.org>

Методы, опубликованные ранее, должны сопровождаться ссылками: автором описываются только относящиеся к теме изменения.

В работах, представляющих результаты научных исследований, должны быть использованы современные методы статистической обработки данных, которые необходимо описать в разделе статьи «Материал и методы».

**Обязательное в статистическом анализе:**

- расчет размера выборки на основе статистической мощности;
- определение нормальности распределения по Колмогорову-Смирнову или Шапиро-Уилку;
- детальное представление моделей логистического или линейного регрессионного анализа (детерминанты и коварианты); статистический пакет и версия.

Изложение результатов и обсуждения в одном разделе не допускается.

Результаты должны быть ясными и лаконичными. Данные следует представлять в абсолютных чис-

лах и в процентах, должны быть указаны 95% доверительный интервал (95 CI%) и значение *p*. Планки погрешностей требуются на всех точках экспериментальных и расчетных данных с объяснением в тексте того, каким образом эти погрешности были установлены.

В Обсуждении дается убедительное объяснение результатов и показывается их значимость. В случае проведения вычислительных исследований, полученные результаты должны быть сопоставлены с информацией из опубликованных экспериментальных работ, если подобное возможно.

При представлении в печать экспериментальных работ следует руководствоваться «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Помимо вида, пола и количества использованных животных, авторы обязательно должны указывать применявшиеся при проведении болезненных процедур методы обезболивания и методы умерщвления животных. Нужно указать, являются ли приводимые числовые значения первичными или производными, привести пределы точности, надёжности, интервалы достоверности, оценки, рекомендации, принятые или отвергнутые гипотезы, обсуждаемые в статье.

### **12.5. Оформление обзоров**

Оформление обзорных статей осуществляется аналогично оригинальным статьям. Желательно, чтобы составление обзоров соответствовало международным рекомендациям по систематическим методам поиска литературы и стандартам. Резюме обзорных статей должны содержать информацию о методах поиска литературы по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ и другим. В ключевые слова обзорных статей следует включать слово «обзор».

В название систематического обзора должны быть включены слова «систематический обзор». С подробной информацией относительно составления обзоров можно ознакомиться в руководстве PRISMA (Рекомендуемые элементы отчетности для систематического обзора и мета-анализа), доступном по ссылке <http://prisma-statement.org>

### **12.6 Оформление описания клинических наблюдений.**

Клинические наблюдения, оформленные согласно рекомендациям CARE, имеют приоритет. С рекомендациями CARE можно ознакомиться по ссылке

<http://care-statement.org>.

### **12.7. Стандарты.**

Все термины и определения должны быть научно достоверны, их написание (как русское, так и латинское) должно соответствовать «Энциклопедическому словарю медицинских терминов» (2001 г., 2-е издание под ред. В.И. Покровского, изд. «Медицина», <http://www.twirpx.com/file/123175/>). Лекарственные препараты должны быть приведены только в международных непатентованных названиях, которые употребляются первыми, затем в случае необходимости приводится несколько торговых названий препаратов, зарегистрированных в России (в соответствии с информационно-поисковой системой «Клифар-Госреестр» [Государственный реестр лекарственных средств]). Дозы лекарственных средств, единицы измерения физических величин должны быть указаны в системе СИ.

Желательно, чтобы написание ферментов соответствовало стандарту Enzyme Nomenclature (<http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>)

Желательно, чтобы наследуемые или семейные заболевания соответствовали международной классификации наследуемых состояний у человека («Mendelian Inheritance in Man» [<http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>]).

Названия микроорганизмов должны быть выверены в соответствии с изданием «Медицинская микробиология» (под ред. В.И. Покровского <http://www.webmedinfo.ru/medicinskaya-mikrobiologiya-pozdeev-o-k-pokrovskij-v-i.html>). Написание Ф.И.О., упоминаемых в тексте, должно соответствовать списку литературы.

Рукопись может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении). Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т. д. Тип приборов, установок следует водить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали

спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы.

### **12.8. Авторские резюме.**

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме должно излагать только существенные факты работы, не содержать общих слов. Для оригинальных статей обязательна структура резюме, повторяющая структуру статьи и включающая введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение (выводы). Однако: предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Резюме должно начинаться с информации, содержащейся на титульном листе. Объем текста авторского резюме должен быть **строго** от 200 до 250 слов.

Резюме должно сопровождаться несколькими ключевыми словами или словосочетаниями, отражающими основную тематику статьи и облегчающими классификацию работы в компьютерных поисковых системах. Ключевые слова перечисляются через точку с запятой. В конце перечисления ставится точка.

Резюме и ключевые слова должны быть представлены как на русском, так и на английском языках. Ключевые слова на английском языке должны быть взяты из организованного словаря Medline (MeSH, Emtree...). При переводе фамилий авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>. Англоязычные авторы указываются в формате John Y. Smith. В отношении организации(ий) важно, чтобы был указан официально принятый английский вариант наименования.

### **12.9. Требования к рисункам.**

*Общие вопросы.* Каждое изображение подается отдельным файлом. Файлы с графическими изображениями должны иметь логические имена (Иванов.Рисунок 1).

Подписи к изображениям должны быть сгруппированы и даны отдельно.

Следует использовать единую систему буквенных обозначений и масштабирования изображения.

Следует последовательно нумеровать изображения в тексте.

Максимальный размер рисунка: ширина 180 мм, высота 230 мм.

В изображении следует применять шрифты: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol или схожие с ними шрифты.

Надписи в рисунках следует, по возможности, заменять цифровыми или буквенными обозначениями, объясняемыми в тексте статьи или в подписях к рисункам. Ссылки на рисунки (и таблицы) даются в тексте статьи, а их местоположение (по первому упоминанию) указывается на левом поле.

*Форматы.* Черно-белые штриховые рисунки: формат файла – TIFF (расширение \*.tiff), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe PhotoShop, Adobe Illustrator и т. п.); режим – bitmap (битовая карта); разрешение 600 dpi (Adobe Fotoshop); возможно использование сжатия LZW или другого.

Черно-белые тоновые рисунки (grayscale), цветные тоновые рисунки (RGB, CMYK)

формат файла–tiff (расширение .tiff) разрешение 300 dpi (Adobe Fotoshop)

Векторная графика: расширение ai., созданные в Adobe Illustrator CS6.

Если электронное графическое изображение создано в приложении Microsoft Office (Word, PowerPoint, Excel), то его следует представлять по принципу «как есть» в том же формате.

*Не следует присылать:*

- файлы, которые отформатированы для показа на экране (например, GIF, BMP, PICT, WPG); они, как правило, имеют низкое разрешение и ограниченный набор цвета;

- файлы с очень низким разрешением;

- трехмерные изображения;

- рисунки, опубликованные ранее в других работах авторов. Редакция оставляет за собой право проверки рисунков на плагиат через Google Images.

**12.10. Подписи к рисункам и фотографиям.** Подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе и даются на отдельной странице после списка литературы (все). Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение.

**12.11. Оформление таблиц.** Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы (если таблиц больше, чем одна), ниже дается ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах долж-

ны соответствовать цифрам в тексте. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

**12.12. Математические формулы.** Математические уравнения следует представлять как редактируемый текст, а не в виде изображений. Переменные следует обозначать курсивом. Уравнения следует нумеровать по порядку.

### **12.13. Библиографические списки.**

В журнале применяется Ванкуверский стиль цитирования (в списке литературы ссылки нумеруются не по алфавиту, а по мере упоминания в тексте независимо от языка, на котором дана работа).

В оригинальных статьях желательно цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — не более 15. Минимальное число источников в списке литературы – 10. Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются цифрами в квадратных скобках. Количество цитируемых источников может дополнительно обсуждаться с ответственным секретарем журнала.

Необходимо убедиться в том, что все ссылки, приведенные в тексте, присутствуют в списке литературы (и наоборот).

Библиография должна содержать помимо основополагающих работ публикации за последние 5 лет, прежде всего статьи из журналов, ссылки на высоко цитируемые источники, в том числе из Scopus и Web of Science. Ссылки должны быть проверяемыми.

Каждый научный факт должен сопровождаться отдельной ссылкой на источник. Если в одном предложении упоминается несколько научных фактов, после каждого из них ставится ссылка (не в конце предложения). При множественных ссылках они даются в порядке хронологии [5-9].

**Названия журналов** в сокращенном виде должны даваться в соответствии с List of Title Word Abbreviations (перечень сокращений названий):

<http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa>

Ссылки на интернет-источники должны быть надежными и долговечными. Как минимум, следует давать полный URL-адрес и дату, когда ссылка стала доступной. Также следует дать любую иную дополнительную информацию, если таковая известна: DOI, имена авторов, даты, ссылки на источники публикации и т. д.

Не следует ссылаться на неопубликованные, ретрагированные (отозванные из печати) статьи. Не допустимо самоцитирование, кроме случаев, когда это необходимо (в обзоре литературы не более 3 – 5 ссылок).

Не следует ссылаться на диссертации, а также авторефераты диссертаций, правильнее ссылаться на статьи, опубликованные по материалам диссертационных исследований.

**Документы** (Приказы, ГОСТы, Медико-санитарные правила, Методические указания, Положения, Постановления, Санитарно-эпидемиологические правила, Нормативы, Федеральные законы) нужно указывать не в списках литературы, а сносками в тексте.

**Библиографическое описание книги** (после ее названия): город (где издана); после двоеточия название издательства; после точки с запятой год издания. Если ссылка дается на главу книги: (авторы); название главы; после точки ставится «В кн.:" или «In:" и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и выходные данные.

**Библиографическое описание статьи из журнала:** автор(ы); название статьи; название журнала; год; том, в скобках номер журнала, после двоеточия цифры первой и последней страниц. При авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах 6 первых авторов «и др.», в иностранных «et al.»); если упоминаются редакторы, после фамилии И.О., после запятой, следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»

Учитывая требования международных систем цитирования, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), и отдельным блоком тот же список литературы (**References**) в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные.

При ссылке на переводные источники в References нужно ссылаться на оригинал.

Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите. Транслитерируются фамилии авторов и русскоязычные названия источников. Переводятся на английский язык названия статей, монографий, сборников статей, конференций с указанием после выходных данных, которые даются цифрами, его языка (in Russian). Название источника выделяется курсивом.

Список литературы в латинице может готовиться с помощью систем транслитерации свободного досту-

па (<http://www.translit.ru>) и переводчика Google. Вручную делать транслитерацию не допускается в целях избегания ошибок. Поскольку возможны различные варианты транслитерации фамилий, при подготовке ссылок на статьи, рекомендуется использование данных с сайтов [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru) или [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

#### **12.14. Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.**

На сайте <http://www.translit.ru> можно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

1) Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии, кроме названия книги или статьи, на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

2) Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.

3) Переводим с помощью переводчика Google название статьи, монографии, сборника, конференции и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования.

4) Объединяем описания в транслите и переводное, оформляя в соответствии с принятыми правилами. При этом необходимо раскрыть место издания (например, Moscow) и, возможно, внести небольшие технические поправки.

5) В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

#### **Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи:**

##### **Описание русскоязычного варианта статьи из журнала:**

Krasovskiy G.N., Yegorova N.A., Bykov I.I. Methodology of harmonizing hygienic standards for water substances, and its application to improving sanitary water legislation. *Vestnik RAMN*. 2006; 4: 32-6. (in Russian)

##### **Описание русскоязычной книги (монографии, сборника):**

Pokrovskiy V.M., Korot'ko G.F., eds. *Human Physiology*. [Fiziologiya Cheloveka]. 3rd ed. Moscow: Meditsina; 2013. (in Russian)

Latyshev V.N. *Tribology of Cutting. vol.1: Frictional Processes in Metal Cutting*. Ivanovo: Ivanovo St. Univ.; 2009. (in Russian)

##### **Описание материалов конференций:**

Sukhareva O.Yu., Galitsina N.A., Shestakova M.V. *Retrospective evaluation of the factors that predict the development of type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance. Fifth All-Russian Congress of Diabetes. [Pyatyy Vserossiyskiy diabetologicheskii kongress]*. Moscow; 2010: 123. (in Russian)

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. Features of the design of field development with the use of hydraulic fracturing. In: *New Energy Saving Subsoil Technologies and the Increasing of the Oil and Gas Impact: Proceedings of the 6th International Symposium*. Moscow; 2007: 267-72. (in Russian)

##### **Описание Интернет-ресурса:**

APA Style (2011). Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

##### **Описание патента:**

Palkin M.V. *The Way to Orient on the Roll of Aircraft with Optical Homing Head*. Patent RF N 2280590,; 2006. (in Russian)

#### **Примеры оформления ссылок на литературу для русскоязычной части статьи**

##### **Журнальные статьи:**

Веркина Л.М., Телесманич Н.Р., Мишин Д.В., Ботиков А.Г., Ломов Ю.М., Дерябин П.Г. и др. Конструирование полимерного препарата для серологической диагностики гепатита С. *Вопросы вирусологии*. 2012; 1: 45-8.

Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты). *Пульмонология*. 2010; Прил. 1: 3-8.

Aiuti A., Cattaneo F., Galimberti S., Benninghoff U., Cassani B., Callegaro L. et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(5): 447-58.

Glaser T.A. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology*. 2002; 58(12, Suppl. 7): S6-12.

Coudray-Meunier C., Fraisse A., Mokhtari C., Martin-Latil S., Roque-Afonso A-M., Perelle S. Hepatitis A virus subgenotyping based on RT-qPCR assays. *BMC Microbiology*. 2014; 14: 296. Doi: 10.1186/s12866-014-0296-1.

##### **Книги:**

Медик В.А. *Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения*. М.:

Медицина; 2003.

Воробьев А.И., ред. *Руководство по гематологии*. 3-е изд. М.: Ньюдиамед; 2005; т.3.

Радзинский В. Е., ред. *Перионеология: Учебное пособие*. М.: РУДН; 2008. 78 с.

Beck S., Klobes F., Scherrer C., eds. *Surviving globalization? Perspective for the German Economic Model*. Berlin: Springer; 2005.

Michelson A.D., ed. *Platelets*. 2<sup>nd</sup> Ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2007.

#### Главы в книге:

Иванова А.Е. Тенденции и причины смерти населения России. В кн.: Осипов В.Г., Рыбаковский Л.Л., ред. *Демографическое развитие России в XXI веке*. М.: Экон-Информ; 2009: 110-31.

Silver R.M., Peltier M.R., Branch D.W. The immunology of pregnancy. In: Creasey R.K., Resnik R., eds. *Maternal-fetal Medicine: Principles and Practices*. 5th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004: 89-109.

#### Материалы научных конференций:

*Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы научно-практической конференции*. Санкт-Петербург, 8 июля 2009 г. СПб.; 2009.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: *Материалы IV Российского форума «Мать и дитя»*. М.; 2000; ч. 1: 516-9.

Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G., eds. *Germ Cell Tumours V: Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference*. 2001, Sept. 13-15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

#### Электронные источники:

Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций № 66/288. Будущее, которого мы хотим. 27 июля 2012 года. Available at: <http://www.uncsd2012.org/thefuturewewant.html>; <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N11/476/12/PDF/N1147612.pdf?OpenElement>

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am. J. Nurs.* 2002; 102 (6). Available at: <http://www.psvedu.ru/journal/2011/4/2560.phtml>. 10

**Программное обеспечение для формирования ссылок.** В настоящее время существует ряд сервисов для формирования ссылок. Ниже приведен ряд примеров таких сервисов:

- <http://sci-hub.org/>

- <https://www.mendeley.com/>

- <http://endnote.com/>

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

**Дополнительные материалы.** Редакция журнала принимает от авторов статей любые видео- и аудиоматериалы, призванные помочь читателям более полно раскрыть и понять научное исследование. Это могут быть краткие презентации в стиле вебинара, видеозапись эксперимента или медицинской манипуляции. Дополнительные материалы могут быть размещены в электронной версии журнала.

**12.15. Информация для РИНЦ.** На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность, название организации, почтовый индекс, город, страна, e-mail для контактов с авторами статьи (можно один e-mail на всех авторов).

**12.16. Апелляция.** Авторы имеют право обжалования редакторских решений относительно принятия или отклонения статей. Вариант апелляции опубликован издательством «Медицина» - см. по ссылке:

[http://medlit.ru/static/pages/files/00%20General/20140711\\_appeal\\_ru.pdf](http://medlit.ru/static/pages/files/00%20General/20140711_appeal_ru.pdf)

**12.17. Изъятие статей.** Изъятие уже опубликованной статьи является крайней мерой и применяется в случае вскрытия фактов, которые не были известны в ходе рецензирования:

- выявление фактов нарушения законодательства и диффамации;

- обнаружение ложных или неточных данных, особенно таких, использование которых может создать риск для здоровья;

- объема заимствований более 20%.

**12.18.** С подробным изложением пунктов «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов, в частности этических вопросов, можно ознакомиться на сайте [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org).



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENT

<b>Есипов А.В., Абушинов В.В.</b> Проблемы организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации .....3	<b>Esipov A.V., Abushinov V.V.</b> Problems of the organization of internal quality control and safety of medical activity in medical organization .....3
<b>Викторов А.А., Алехнович А.В., Гладких В.Д.</b> Прогнозирование профессионального долголетия военнослужащих на основе кинетической теории старения .....12	<b>Viktorov A.A., Alekhnovich A.V., Gladkikh V.D.</b> Forecasting the professional longevity of servicemen on the basis of the kinetic theory of aging .....12
<b>Ким А.В., Антонов Г.И., Переходов С.Н., Васильченко М.И., Лазарев В.А., Миклашевич Э.Р., Мельничук С.В., Гладышев С.Ю., Ким Э.А.</b> Результаты хирургического лечения ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии в остром периоде .....18	<b>Kim A.V., Antonov G.I., Perekhodov S.N., Vasilchenko M.I., Lazarev V.A., Miklashevich E.R., Melnichuk S.V., Gladishev S.Y., Kim E.A.</b> Results of surgical treatment of ischemic stroke in the basin of the middle cerebral artery in acute period .....18
<b>Беганская Л.А., Кишкун А.А., Есипов А.В., Шарпов Г.Н., Паценко М.Б.</b> Диагностика острого коронарного синдрома с позиций доказательной медицины .....27	<b>Beganskaya L.A., Kishkun A.A., Esipov A.V., Sharapov G.N., Patsenko M.B.</b> Diagnosis of acute coronary syndrome in terms of evidence-based medicine .....27
<b>Рожков А.Г., Карандин В.И., Данилин А.Н.</b> О новом критерии оценки общего гомеостаза организма. Дополнительный критерий отбора военнослужащих для работы в экстремальных условиях .....42	<b>Rozhkov A.G., Karandin V.I., Danilin A.N.</b> On a new criterion for assessing the overall homeostasis of an organism. An additional criterion for the selection of servicemen for work in extreme conditions .....42
<b>Яровая А.С., Чучалин А.Г., Есипов А.В.</b> Применение ингаляционного оксида азота у пациентов с легочной гипертензией при ТЭЛА. Клинический случай .....50	<b>Yarovaya A.S., Chuchalin A.G., Esipov A.V.</b> Use of inhaled nitric oxide in patients with pulmonary hypertension with pulmonary embolism. Clinical case .....50
<b>Яшина Е.Р., Ушаков И.Б., Турзин П.С., Есипов А.В.</b> Определение инновационной значимости научных разработок .....53	<b>Yashina E.R., Ushakov I.B., Turzin P.S., Esipov A.V.</b> Determining of the innovative importance of scientific developments .....53
<b>Готье С.В., Хомяков С.М.</b> Правовые и организационные основы донорства и трансплантации органов в Российской Федерации .....61	<b>Gautier S.V., Khomyakov S.M.</b> Legal and Organizational Basis of Organ Donation and Transplantation in the Russian Federation .....61
<b>Тарасенко Г.Н., Алехнович А.В.</b> Генно-инженерная биологическая терапия псориаза: перспективное направление в военно-медицинской организации .....75	<b>Tarasenko G.N., Alekhnovich A.V.</b> The state and prospects of development of means of antidote therapy personnel of the armed forces of the Russian Federation .....75
<b>Гладких В.Д., Чушняков С.П.</b> Состояние и перспективы разработки средств антидотной терапии личного состава вооруженных сил Российской Федерации .....79	<b>Gladkikh V.D., Chushniakov S.P.</b> The state and prospects of development of means of antidote therapy personnel of the armed forces of the russian federation .....79
<b>Мурашко Д.А., Ильин М.А., Алехнович А.В.</b> Анализ клонального состава и фенотипа отдельных бластных популяций для подбора препаратов и режимов терапии в лечении агрессивных опухолевых заболеваний .....86	<b>Murashko D.A., Ilyin M.A., Alekhnovich A.V.</b> Clonal composition and phenotype of individual blast populations analysis for the of drugs and therapy regimens selection in aggressive tumor diseases treatment .....86
Принципиальные требования к статьям для опубликования в журнале «Госпитальная медицина: наука и практика» .....87	Principal requirements for articles for publication in the journal «Hospital medicine: science and practice» .....87

