

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



2'2013

Научно-практическое издание

ТОМ 28

Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Попов С.В., Криволапов С.Н. "Неинвазивное электрокардиографическое картирование желудочковых нарушений ритма сердца" (С. 28–31)

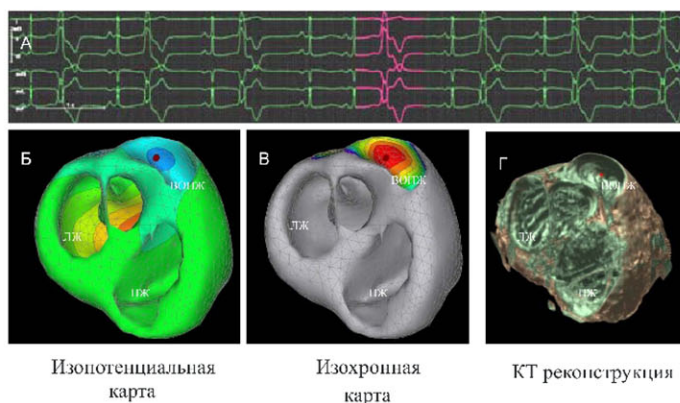


Рис. 1. Топическая диагностика ЖЭС из передне-септальной позиции ВОПЖ: А – стандартные отведения ЭКГ; Б – изопотенциальная карта, полученная методом неинвазивного картирования; В – изохронная карта; Г – 3D-реконструкция сердца, полученная при СКТ

Семухина Е.Н., Семухин М.В., Зырянов И.П., Гапон Л.И. "Поэтапное стентирование почечных артерий под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования у пациента с рефрактерной артериальной гипертонией" (С. 69–74)

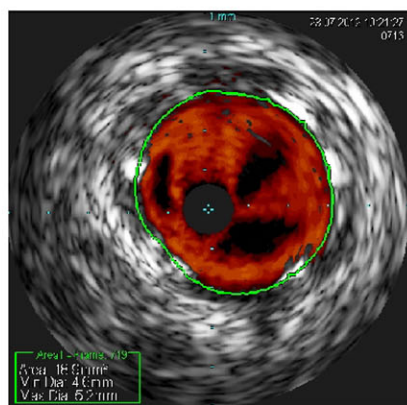


Рис. 1. Контрольное ВСУЗИ левой почечной артерии (ранее имплантированный стент)

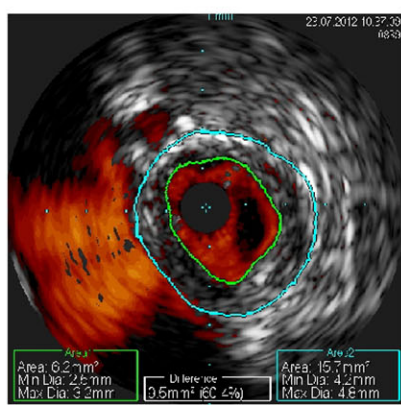


Рис. 2. ВСУЗИ правой почечной артерии (гемодинамически значимое стенотическое поражение правой почечной артерии)

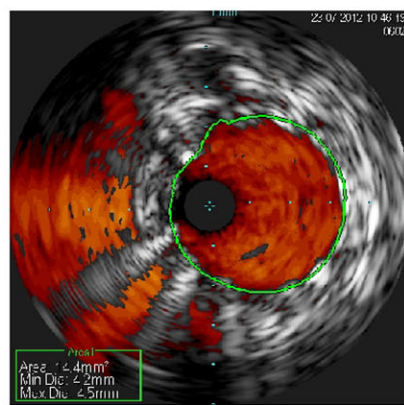


Рис. 3. Контрольное ВСУЗИ правой почечной артерии (после имплантации стента). Остаточного стеноза нет. Диссекций нет. Контрастное вещество: ультравист (йопромид) 370. Количество 100 мл. Время облучения – 9,1 мин

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ

ЖУРНАЛ

ТОМ 28

2'2013

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
"Научно-исследовательский институт кардиологии"
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор –
Р.С. Карпов, академик РАМН**

**Заместитель главного редактора –
Ю.Б. Лишманов, чл.-корр. РАМН**

Л.А. Агаркова, профессор
Ф.В. Алябьев, профессор
А.В. Врублевский, д.м.н.
Н.П. Гарганеева, профессор
В.В. Климов, профессор
М.А. Медведев, академик РАМН
Г.И. Мендрина, профессор
С.А. Некрылов, профессор
В.В. Поддубный, профессор
С.В. Попов, профессор
А.Н. Репин, профессор
Р.Г. Соляник, профессор
Ф.Ф. Тетенев, профессор
И.А. Трубачева, д.м.н.
В.В. Удуд, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.И. Афтанас (Новосибирск)
И.П. Артюхов (Красноярск)
Л.С. Барбараш (Кемерово)
В.М. Брюханов (Барнаул)
В.В. Гафаров (Новосибирск)
А.Я. Евтушенко (Кемерово)
В.П. Казначеев (Новосибирск)
А.М. Караськов (Новосибирск)
С.И. Колесников (Иркутск)
С.И. Кононов (Омск)
В.А. Кузнецов (Тюмень)
Е.Ф. Левицкий (Томск)
А.И. Осипов (Томск)
В.П. Пузырев (Томск)
Л.Д. Сидорова (Новосибирск)
В.А. Труфакин (Новосибирск)
С.Ф. Фоминых (Томск)
Е.Л. Чойнзонов (Томск)
Г.С. Якобсон (Новосибирск)

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер: ПИ №ФС77-42013 от 17 сентября 2010 г.

Входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ (редакция 2010 г.) для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

Журнал основан в 1922 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН.
Тел./факс (3822) 55-84-10, E-mail: smj@cardio.tsu.ru, <http://www.cardio-tomsk.ru>

Электронная версия и архив журнала доступны по адресам:
<http://cardio-tomsk.ru/nauchnaja-dejatelnost/zhurnal.html>
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=25816

THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

S C I E N T I F I C - P R A C T I C A L R E V I E W E D J O U R N A L

VOL. 28

2'2013

*Federal State Budgetary Institution "Research Institute for
Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy
of Medical Sciences*

EDITORIAL STAFF

**Editor-in-Chief –
R.S. Karpov, academician of RAMS**

**Deputy Editor-in-Chief –
Yu.B. Lishmanov,
corresponding member of RAMS**

L.A. Agarkova, Prof.
F.V. Alyabyev, Prof.
A.V. Vrublevsky, M.D.
N.P. Garganeyeva, Prof.
V.V. Klimov, Prof.
M.A. Medvedev,
academician of RAMS
G.I. Mendrina, Prof.
S.A. Nekrylov, Prof.
V.V. Poddubny, Prof.
S.V. Popov, Prof.
A.N. Repin, Prof.
R.G. Solyanik, Prof.
F.F. Tetenev, Prof.
I.A. Trubacheva, M.D.
V.V. Udut, Prof.

EDITORIAL COUNCIL

L.I. Aftanas (Novosibirsk)
I.P. Artyukhov (Krasnoyarsk)
L.S. Barbarash (Kemerovo)
V.M. Bryukhanov (Barnaul)
V.V. Gafarov (Novosibirsk)
A.Ya. Evtushenko (Kemerovo)
V.P. Kaznacheyev (Novosibirsk)
A.M. Karaskov (Novosibirsk)
S.I. Kolesnikov (Irkutsk)
S.I. Kononov (Omsk)
V.A. Kuznetsov (Tyumen)
E.F. Levitsky (Tomsk)
A.I. Osipov (Tomsk)
V.P. Puzyrev (Tomsk)
L.D. Sidorova (Novosibirsk)
V.A. Trufakin (Novosibirsk)
S.F. Fominykh (Tomsk)
E.L. Choinzonov (Tomsk)
G.S. Yakobson (Novosibirsk)

The Journal is registered in the Ministry of mass-media of the Russian Federation. PI №FS77-42013, September, 17, 2010.

The Journal is included in the list of periodicals which are recommended by Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (edition of 2010) for publication of investigations' results.

The journal is established in 1922.

CONTACTS: 634012 Tomsk, 111 a, Kievskaya str., The Research Institute for Cardiology of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences.

Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, E-mail: smj@cardio.tsu.ru, <http://www.cardio-tomsk.ru>

Electronic version and archive of the Journal are available at:

<http://cardio-tomsk.ru/nauchnaja-deyatelnost/zhurnal.html>

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=25816

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редакции 6 Editorial

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

- Эфрос Л.А., Самородская И.В.** 7
Факторы, оказывающие влияние на отдаленную выживаемость после коронарного шунтирования (обзор)
- Матюшов В.Н., Синельников Ю.С., Прохоров С.Н., Омельченко А.Ю., Стенин В.Г., Чашин О.В., Лукьянов А.А.** 14
Общий артериальный ствол: современные подходы к диагностике и лечению
- ВЫШЛОВ Е.В., СЕВАСТЬЯНОВА Д.С., ФИЛЮШКИНА В.Ю., ДЕМЬЯНОВ С.В., ДАНИЛЕНКО А.М., МАРКОВ В.А.** 20
Сравнительная эффективность стрептокиназы и тенектеплазы на догоспитальном этапе у больных инфарктом миокарда
- Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Личикаки В.А.** 25
Особенности изменений показателей сосудистой жесткости у пациентов с артериальной гипертонией, рефрактерной к гипотензивной терапии
- Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Попов С.В., Криволапов С.Н.** 28
Неинвазивное электрокардиографическое картирование желудочковых нарушений ритма сердца
- Журавлёва Л.В., Сокольников Н.В.** 32
Связь резистина, провоспалительных интерлейкинов и показателей диастолической функции у больных кардиомиопатией различного генеза
- Еременко К.В., Дзюман А.Н., Вечерский Ю.Ю., Затолокин В.В., Андреев С.Л.** 36
Морфологические свойства лучевой артерии человека, выделенной в интраоперационный период коронарного шунтирования
- Меринов А.Б., Рыжикова Ю.А., Зоркальцев М.А., Саприна Т.В., Завадовская В.Д., Ворожцова И.Н.** 39
Оценка функционального состояния почек по данным динамической нефросцинтиграфии у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го типа
- Efros L.A., Samorodskaya I.V.**
Factors affecting long-term survival after coronary artery bypass surgery
- Matushov V.N., Sinelnikov Yu.S., Prochorov S.N., Omelchenko A.Yu., Stenin V.G., Chashin O.V., Lukyanov A.A.**
Truncus arteriosus: current approaches to diagnosis and treatment
- Vyshlov E.V., Sevastyanova D.S., Filushkina V.Yu., Demyanov S.V., Danilenko A.M., Markov V.A.**
Comparative efficacy of streptokinase and tenecteplase in patients with acute myocardial infarction at the prehospital stage
- Sitkova E.S., Mordovin V.F., Lichikaki V.A.**
Pchanges in vascular stiffness indicators in patients with refractory arterial hypertension
- Khlynin M.S., Batalov R.E., Popov S.V., Krivolapov S.N.**
Noninvasive electrocardiographic mapping of ventricular arrhythmias
- Zhuravlyova L.V., Sokolnikova N.V.**
Relationship of resistin, proinflammatory interleukines, and diastolic dysfunction in patients with cardiomyopathies of different genesis
- Eremenko K.V., Dzyuman A.N., Vecherski Yu.Yu., Zatolokin V.V., Andreev S.L.**
The morphological properties of the human radial artery, harvested in an intraoperative period of coronary artery bypass grafting
- Merinov A.B., Ryzhikova Y.A., Zorkaltcev M.A., Saprina T.V., Zavadovskaya V.D., Vorozhtsova I.A.**
Dynamic renal scintigraphy in evaluation of renal function in patients with diabetes mellitus type 1

- Симакова Е.С., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Кравцов В.И., Зборовский А.Б.** 44
Прогностическое значение нарушений липидного обмена у больных остеоартрозом
- Свищенко А.В., Алифирова В.М., Вусик Е.А., Усов В.Ю.** 48
Топическая диагностика обострений поясничного остеохондроза средствами контрастированной МР-томографии
- Дическул М.Л., Жестовская С.И., Куликов В.П.** 56
Цветовое дуплексное сканирование краевых синусов мозга
- Новикова О.Н., Ушакова Г.А., Вавин Г.В.** 59
Состояние здоровья и медиаторы иммунного ответа у новорожденных при внутриутробном инфицировании

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Немеров Е.В., Тюкалова Л.И., Черногорюк Г.Э., Еремина Е.М.** 64
Анализ клинических случаев с синдромом одышки
- Семухина Е.Н., Семухин М.В., Зырянов И.П., Гапон Л.И.** 69
Поэтапное стентирование почечных артерий под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования у пациента с рефрактерной артериальной гипертензией
- Борисова Е.В., Плеханов И.Г., Попов С.В.** 74
Качество жизни пациентов после создания полной атриовентрикулярной блокады и имплантации частотно-адаптивного электрокардиостимулятора
- Штегман О.А., Поликарпов Л.С., Новиков О.М.** 78
Приверженность к лечению амбулаторных больных хронической сердечной недостаточностью
- Гусева В.М., Яковлев О.Г., Захарова Н.О., Курмаев Д.П.** 82
Нарушения минерального обмена и артериальная ригидность у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек в сочетании с сердечно-сосудистой патологией

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Крылатов А.В., Барзах Е.И.** 88
Рецепторная природа антиаритмического эффекта дельторфина-II при кратковременной коронароокклюзии и реперфузии
- Медведев Д.В., Звягина В.И.** 92
Изучение окислительных процессов в ткани сердца крыс при моделировании дефицита оксида азота

HELP TO PHYSICIAN

- Nemerov E.V., Tyukalova L.I., Chernogoryuk G.E., Eremina E.M.**
The analysis of clinical cases of patients with the shortness of breath syndrome
- Semukhina E.N., Semukhin M.V., Zyryanov I.P., Gapon L.I.**
Phased stenting of renal arteries using introvascular ultrasound in patient with arterial hypertension
- Borisova E.V., Plekhanov I.G., Popov S.V.**
Quality of life in patients after the creation of artificial complete atrioventricular heart block and pacemaker implantation
- Shtegman O.A., Polikarpov L.S., Novikov O.M.**
Adherence to treatment in outpatients with chronic heart failure
- Guseva V.M., Yakovlev O.G., Zakharova N.O., Kurmaev D.P.**
Disorders of mineral metabolism and arterial stiffness in elderly patients with chronic kidney disease in combination with cardiovascular disease

LABORATORY AND EXPERIMENTAL RESEARCH

- Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Krylatov A.V., Barzakh E.I.**
Receptor nature of antiarrhythmic effect of deltorphin-II during short term coronary artery occlusion and reperfusion
- Medvedev D.V., Zvyagina V.I.**
Study of the oxidative processes in rat heart tissue in nitric oxide deficit modeling

Анищенко А.М., Алиев О.И., Плотникова Т.М., Васильева Н.В. Антитромбоцитарная и антитромбогенная активность фитоэстрогенов экстракта семян льна при экспериментальной овариэктомии	96	Anishchenko A.M., Aliev O.I., Plotnikova T.M., Vasil'eva N.V. Antiplatelet and antithrombogenic activity of phytoestrogens of flax seed extract in experimental ovariectomy
Кологривова И.В. Влияние инсулина и глюкозы in vitro на функциональную активность Т-хелперов-17 при сахарном диабете 2-го типа	99	Kologrivova I.V. Influence of insulin and glucose on the functional activity of T-helper-17 in vitro in type 2 diabetes
Фоменко А.Н., Пехенько В.Г., Тихонова И.Н., Бакина О.В. Оценка биологического действия перевязочного материала на основе полимерной матрицы и наноструктурных частиц оксигидроксида алюминия	103	Fomenko A.N., Pehenko V.G., Tikhonova I.N., Bakina O.V. Biological evaluation of wound dressing based on polymer matrices and nanostructured particles of aluminum oxyhydroxides
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ		SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING
Калинкин Д.Е., Карпов А.Б., Тахауов Р.М., Самойлова Ю.А., Кострыкина Е.В., Ширяева И.В., Бульдович Д.Б. Исследование риска смерти от злокачественных новообразований у лиц, подвергавшихся долговременному профессиональному облучению	108	Kalinkin D.E., Karpov A.B., Takhauov R.M., Samojlova Yu.A., Kostrykina E.V., Shirjaeva I.V., Bul'dovich D.B. Cancer mortality risk in persons exposed to long-term occupational radiation
Введенская Е.С., Даятова М.В. Амбулаторно-поликлиническая помощь больным злокачественными новообразованиями в последний год жизни в системе оказания паллиативной медицинской помощи	115	Vvedenskaya E.S., Dayutova M.V. Outpatient care for cancer patients during the last year of life within the system of palliative care provision
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ		HISTORY OF MEDICINE
Уразова О.И., Некрылов С.А. Роль профессора П.М. Альбицкого в организации кафедры общей патологии Императорского Томского университета	119	Urazova O.I., Nekrylov S.A. Contribution of professor P. M. Albitsky to organization of the department of general pathology at the Tomsk Emperor University
К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ	125	INFORMATION FOR AUTHORS



ОТ РЕДАКЦИИ

Уважаемые читатели!

Сердечно рад приветствовать вас на страницах очередного выпуска журнала «Сибирский медицинский журнал» (Томск). Как всегда на его страницах представлены публикации наших авторов по актуальным проблемам современной теоретической и практической медицины. Буду рад, если материалы номера окажутся интересными и полезными, послужат поводом для новых профессиональных свершений.

Редакция журнала продолжает работать над тем, чтобы статьи наших авторов были доступны широкой читательской аудитории и имели высокий индекс цитирования. Еще раз обращаю ваше внимание на важность во всех публикациях использовать унифицированное название учреждения и однотипное написание фамилии, имени и отчества как на русском, так и английском языках. Каждому автору целесообразно пройти регистрацию в Национальной электронной библиотеке (elibrary.ru), в том числе в системе SCIENCE INDEX. Это будет способствовать наиболее полной «привязке» научной продукции к ее автору в электронных базах цитирования.

Напоминаю, что ознакомиться с полнотекстовыми статьями новых выпусков журнала, а также с архивом публикаций за период 2007–2012 гг. вы можете на сайтах ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН (<http://www.cardio-tomsk.ru/nauchnaja-deyatelnost/zhurnal.html>) и

Национальной электронной библиотеки (elibrary.ru).

Этот выпуск журнала традиционно выходит летом, впереди время каникул и отпусков. Пользуясь случаем, хочу пожелать всем хорошего отдыха. До встречи в новом учебном и академическом году.

С уважением,
главный редактор,
директор ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН,
академик РАМН П.С. Карпов

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.12-089

ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ОТДАЛЕННУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (ОБЗОР)

Л.А. Эфрос¹, И.В. Самородская²¹ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздрава России, Челябинск²ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

E-mail: LLA1905@mail.ru

FACTORS AFFECTING LONG-TERM SURVIVAL AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

L.A. Efros¹, I.V. Samorodskaya²¹Chelyabinsk State Medical Academy²Research Center of Cardiovascular Surgery n.a. A.N. Bakulev of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Проведен анализ результатов исследований, в которых авторы пытались выявить факторы, оказывающие влияние на выживаемость больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в отдаленном периоде после операции. Промонстрировано, что основными из них являются наличие сопутствующих заболеваний, пол и возраст больных, наличие аневризмы левого желудочка (ЛЖ), клиничко-функциональное состояние больного перед операцией. На прогноз у таких пациентов отрицательно влияют наличие таких заболеваний, как сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия, наличие аневризмы ЛЖ, низкое значение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, малый диаметр коронарных артерий, использование венозных трансплантатов при операции коронарного шунтирования (КШ). Худшим является прогноз выживаемости у женщин. Учитывая, что на большинство из перечисленных факторов хирургическое вмешательство не оказывает влияния, поскольку не устраняет основных причин заболевания, сделано заключение, что отдаленная выживаемость больных после кардиохирургического лечения в значительной степени определяется эффективностью реабилитационных программ и степенью вовлеченности в них пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, кардиохирургическое лечение, факторы риска, выживаемость, летальность.

The authors analyzed the results of the study elucidating the factors affecting long-term survival in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass graft surgery (CABG). Data showed that main factors included the presence of comorbidities, gender, age, presence of left ventricular (LV) aneurysm (LVA), and the clinical-functional condition of a patient before surgery. The presence of diabetes mellitus, arterial hypertension, LVA, low LV ejection fraction, small diameter of coronary arteries, and the use of venous grafts for CABG adversely affected the prognosis. Female patients had the worst prognosis for survival. Taking into account the fact that surgery itself does not affect the majority of the aforementioned factors as it does not eliminate the main causes of disease, the authors conclude that long-term survival in CABG patients mainly depends on the efficacy of rehabilitation programs and degree of patient involvement.

Key words: ischemic heart disease, coronary artery bypass graft surgery, cardiac surgery, risk factors, survival, mortality.

Введение

Оценка отдаленных результатов операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) является предметом многочисленных исследований [1, 2, 5, 8, 19]. Хирургический метод лечения ИБС является эффективным методом профилактики внезапной смерти и острого инфаркта миокарда (ОИМ) [1, 2, 8]. В настоящий момент широко используются два основных метода реваскуляризации: чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) со стентированием или без него и АКШ. Срав-

нительный анализ эффективности этих подходов к лечению был выполнен в ходе целого ряда клинических исследований, одним из наиболее масштабных было исследование BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation, 1996), по результатам которого показатели общей выживаемости на протяжении 5 лет при использовании этих методов лечения не различались, составив 86,3% как при ЧТКА, так и при АКШ. Однако после ЧТКА в течение первого года повторная реваскуляризация потребовалась 54%, а после выполнения АКШ – 8% пациентов

[19, 42].

К основополагающим эпидемиологическим исследованиям АКШ на настоящий момент относят три рандомизированных клинических исследования, выполненных в 1972–1979 гг.: VA (Veterans Administration, 686 пациентов), ECSS (European Cardiac Society Study, 768 пациентов) и CASS (Coronary Artery Surgery Study, 780 пациентов). Два главных нерандомизированных исследования – это регистр CASS (25 000 пациентов) и компьютеризированная база данных Дюкского Университета (10 000 пациентов) [2, 19] – были проведены до широкого применения такого вида реваскуляризации, как операция маммарокоронарного шунтирования (МКШ), а также до начала применения аспирина и внедрения баллонной ангиопластики.

В наиболее крупном исследовании – CASS – основное внимание было уделено больным с умеренными клиническими проявлениями ИБС. Через 5 лет после начала исследования выживаемость в контрольных группах (хирургическое лечение против консервативного) статистически достоверно не различалась [33]. Дополнительная рандомизация и суперселекция в последующие годы исследования CASS продемонстрировали, что продолжительность жизни у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями и значительным поражением коронарных артерий имеет преимущество в группе хирургического лечения [18, 30].

В проспективных рандомизированных исследованиях, проведенных в 70–80-х годах, отмечены положительные отдаленные результаты оперативного лечения у 75–95% больных, из них у 33–55% больных стенокардия отсутствовала, у 5–6% наступило ухудшение клинического течения болезни [5, 37, 52].

Общий уровень смертности после операции АКШ составляет около 2–3%, а у молодых пациентов без сопутствующей патологии – 1% [7, 9]. Основными факторами, влияющими на госпитальную летальность после АКШ, являются: возраст более 70 лет, женский пол, низкая фракция выброса (ФВ) (дисфункция ЛЖ), повторность операции АКШ, срочная операция АКШ, стеноз главной левой коронарной артерии больше 70% или эквивалентный стеноз других главных коронарных артерий. Из дополнительных факторов наибольший вес имеют сахарный диабет (СД), поражение периферических артерий, хроническая почечная недостаточность [9].

Совершенствование системы оказания кардиохирургической помощи населению Российской Федерации способствовало в последние годы значительному увеличению потока больных соответствующего профиля, направляемых в специализированные лечебные учреждения и, соответственно, подвергающихся инвазивным вмешательствам в ходе лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Всем больным после АКШ должна быть предложена кардиологическая реабилитация. Тем не менее, неуклонный ежегодный рост количества оперированных больных, частые тромбозы наложенных в ходе операции шунтов, недостаточная эффективность традиционной медикаментозной терапии свидетельствуют о необходимости тщательного мониторинга состояния таких больных в процессе послеоперационной реабили-

тации, разработки системы критериев оценки и прогноза их состояния. Однако, несмотря на проведение ряда ретроспективных исследований, целью которых было сравнение эффективности различных вариантов хирургического лечения ИБС, оценка качества жизни таких пациентов после операции, а также выявление прогностических факторов отдаленной выживаемости больных при различных вариантах поражения коронарного русла практически не проводились, единичные сообщения на эту тему не систематизированы, полученные данные противоречивы и требуют дальнейшего тщательного анализа.

Цель: систематизировать результаты исследований, оценивающих выживаемость после КШ, и определить факторы, влияющие на данный показатель.

Влияние наличия сопутствующих заболеваний

Д.Г. Громовым (2010) в ретроспективном исследовании изучены результаты хирургической реваскуляризации миокарда у 280 больных ИБС (средний возраст – 58 ± 8 ; мужчин – 88%). В исследование не включались пациенты с поражением одной магистральной венечной артерии; хирургической реваскуляризацией миокарда в анамнезе; пациентам, которым выполнены сочетанные операции на сердце или брахиоцефальных сосудах. Инфаркт миокарда был в анамнезе у 71% больных; ФВ левого желудочка (ЛЖ) составила $60 \pm 11\%$; СД – 8,9%; артериальная гипертензия – 75%. Через 8 ± 5 мес. выживаемость составила 100% [4].

По данным мета-анализа, выполненного в Китае X. Zhang et al. (2011), значимым фактором, влияющим на выживаемость после коронарного шунтирования (КШ), является СД. В мета-анализ включены данные, полученные при выполнении 132 исследований, выполненных за период с 1981 по 2008 гг. (100217 пациентов). Средний период наблюдения составил 4,3 года. Риск смерти среди больных с СД был существенно выше, чем у больных без СД (через 1 год отношение рисков (ОР) 1,83; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,56–2,15; 3 года – ОР 1,81; 95% ДИ 1,58, 2,09; через 5 лет – ОР 1,66; 95% ДИ 1,53–1,79; через 10 лет – ОР 1,55; 95% ДИ 1,43–1,68) [59]. Пятилетняя актуарная выживаемость после КШ, по данным G. Filardo, без учета факторов риска составила 83,8 и 65% через 10 лет. В исследование было включено 8529 пациентов, которым выполнено изолированное КШ с 1.01.1997 по 31.08.2010 в Baylor University Medical Center (Dallas, Texas). В анализ не включали пациентов, умерших в ранний послеоперационный период. Смертность в отдаленный период (за 14 лет) составила 27,9%. Анализ, выполненный с помощью модели пропорционального риска, показал, что большинство факторов, связанных с госпитальной послеоперационной летальностью, влияет и на отдаленную выживаемость. Однако вклад этих факторов был низким – суммарный эффект обеспечивал лишь 16,8% вариативности показателей выживаемости [24].

Ю.В. Пя (2009) провел анализ отдаленной выживаемости после коронарного шунтирования у 1044 пациентов, из них 509 пациентов с диагнозом ИБС и СД и 535 больных с ИБС без СД. Все пациенты имели двух- или трехсосудистое поражение коронарных артерий, средний возраст их составил 54 ± 12 в первой группе и 56 ± 11

во второй. У всех больных была клиника стенокардии напряжения (III или IV ФК по Канадской классификации). Инфаркт миокарда (ИМ) был в анамнезе у 73% больных. Значимо чаще ИМ выявлен у пациентов группы ИБС+СД (83% против 64%, $p<0,001$). ФВ ЛЖ у большинства больных была не ниже 30%, составив в среднем для первой группы $43\pm 8\%$, для второй – $45\pm 10\%$. 5-летняя летальность составила в 1-й группе 20% против 7,3% во 2-й группе ($p<0,001$). Мультивариантный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением переменных обнаружил достоверные связи наличия диагноза “диабет” (отношение шансов (ОШ)=4,62; 95% ДИ 3,24–6,60; $p=0,0001$), ФВ ЛЖ (ОШ=1,8; 95% ДИ 1,53–2,27; $p=0,0001$), а также почечной недостаточности ОШ=1,4; 95% ДИ 1,17–1,71; $p=0,0002$) с отдаленной летальностью [6].

Наличие факторов риска и предоперационного состояния пациента

По данным исследования “Swedish Coronary Revascularization-Swedish Council of Technology Assessment study” (включены данные 977 пациентов, которым было выполнено коронарное шунтирование с 1994 по 1995 гг.), 15-летняя выживаемость составила 51% в группе пациентов, у которых не было стеноза ЛКА, 47% – в группе со стенозом ЛКА, но без поражения ПКА и поражение ЛКА в сочетании с поражением ПКА. Наиболее значимыми факторами, связанными с отдаленным прогнозом, были возраст, курение, тяжесть стенокардии, положительный нагрузочный тест, гипертензия, СД и ФВ<50%. При этом не было выявлено существенного влияния особенностей поражения коронарного русла на отдаленную выживаемость [28].

С. Wu et al. (2012) выполнили ретроспективный анализ данных (New York State Cardiac Surgery Reporting System) 8597 пациентов, которым выполнено КШ в 2000 г. Было установлено, что достоверными предикторами отдаленной смертности (через 7 лет после КШ) являются возраст, индекс массы тела, ФВ ЛЖ, нестабильная гемодинамика или кардиогенный шок на момент выполнения операции, поражение ствола левой коронарной артерии, цереброваскулярные болезни, заболевания периферических артерий, застойная сердечная недостаточность, злокачественные желудочковые аритмии, ХОБЛ, СД, почечная недостаточность [57].

R. Cervera et al. (2012) провели многофакторный регрессионный анализ с целью оценки значимости функционального статуса до операции для отдаленной выживаемости после изолированного КШ (318 пациентов с ограничением функционального статуса и 1185 без нарушений функционального статуса) показал, что сниженный функциональный статус до операции не является независимым предиктором десятилетней выживаемости (ОР 1,0 95% ДИ 0,7–1,4; $p=0,85$) [17].

Влияние возраста и пола на отдаленную выживаемость

По данным Исландского регистра “The National University Hospital of Iceland” (513 пациентов, которым выполнено КШ с искусственным кровообращением в 2002–2006 гг.), 5-летняя выживаемость больных составила 92%. Наиболее значимыми факторами, оказывающими влияние на отдаленную выживаемость, оказались пока-

затель EuroSCORE и возраст [50]. В целом среди пациентов старше 65 лет, по данным W.S. Weintraub et al. (2012), смертность через 1 год после КШ составляет 6,24%; через 4 года – 16,4% [56]. Эти результаты получены на основе анализа одной из крупнейших баз данных “National Cardiovascular Data Registry and the STS Adult Cardiac Surgery Database” (США), включавшей данные о 86244 пациентах старше 65 лет с поражением 2–3 коронарных артерий, которым выполнено КШ за период с 2004 по 2008 гг.

B. Sen et al. (2012) сопоставили выживаемость пациентов, которым было выполнено КШ в двух клиниках Германии, в течение 2004–2006 гг. через 1 и 3 года. Первая группа – 240 пациентов в возрасте старше 80 лет (средний возраст больных составил 82,3 года; доля мужчин составила 57,1%); вторая – 376 пациентов более молодого возраста (средний возраст – 66,8, доля мужчин – 61,4%). Выживаемость через 1 и 3 года составила 94,5 и 81,4% среди пациентов старше 80 лет; среди более молодых пациентов – 98 и 91,3% соответственно [49]. По данным N. Gierd et al. (2012), было выявлено, что у пациентов моложе 60 лет полная реваскуляризация по сравнению с неполной была статистически достоверно независимым фактором, снижающим отдаленную выживаемость (ОР 3,27; 95% ДИ 1,21–8,86; $p=0,02$), в то время как в группах пациентов 60–70 лет и старше 70 лет этот фактор не имел существенного значения ($p=0,87$ и $p=0,24$ соответственно). В исследование включены данные на 6539 пациентов, которым выполнено изолированное КШ за период с 2000 по 2008 гг. (период наблюдения – $5,8\pm 2,2$ года) [25].

Женский пол относят к независимым факторам риска летального исхода при выполнении изолированного КШ. Результаты крупного исследования (21534 пациента; 22,2% женщин), проведенного в Австралии в 2001–2009 гг., свидетельствуют, что средний возраст женщин при выполнении операции КШ достоверно выше, чем у мужчин (68 и 65 лет, $p<0,001$), при этом у женщин чаще наблюдаются признаки застойной сердечной недостаточности ($p<0,001$), артериальной гипертензии ($p<0,001$), СД ($p<0,001$) и цереброваскулярной болезни ($p<0,001$). Было установлено, что в отдаленном периоде уровень смертности был достоверно выше среди женщин при однофакторном анализе ($p=0,006$), но не при многофакторном анализе ($p=0,093$). Авторы полагают, что худшие результаты при изолированном КШ среди женщин могут быть связаны с худшими показателями состояния здоровья пациенток до операции по сравнению с мужчинами [44]. В Норвегии A. Norheim et al. (2011) провели ретроспективный анализ выживаемости после изолированного КШ среди 6699 пациентов. Было выявлено, что для женщин отдаленная выживаемость существенно ниже такового показателя для мужчин. Установлено, что низкая ФВ, поражение ствола ЛКА, почечная недостаточность для женщин (особенно в возрасте до 70 лет на момент выполнения КШ) сопряжены с риском увеличенной смертности в отдаленный период [41]. Аналогичное исследование выполнено в Австралии W.A. Ahmed et al. (2011). В ретроспективный анализ включены данные на 1114 (23,5%) женщин и 3628 (76,5%) мужчин, оперированных в 1996–2004 гг. Медиана периода наблюдения составила

7,9 лет. Женщины в исследовании были достоверно старше, имели меньшую площадь поверхности тела, частота наличия сопутствующих заболеваний была у них достоверно выше, чем у мужчин. Многофакторный анализ выявил, что в отдаленном периоде после операции женский пол, возможно, является фактором риска кардиальной смерти (ОР=1,28; 95% ДИ 0,96–1,73; $p=0,10$), но не смерти от других причин (ОР=0,92; 95% ДИ 0,77–1,11; $p=0,38$) [10].

Влияние использования различных видов трансплантатов

Л.А. Бокерия и др. (2012) провели анализ выживаемости в двух группах пациентов (1-я группа – с полной артериальной реваскуляризацией – внутренняя грудная артерия (ВГА) плюс лучевая артерия ($n=43$) – и 2-я группа – одна ВГА плюс венозные шунты ($n=135$)) за период с 2000 по 2010 гг. Среднее количество шунтов ВГА по группам составило $1,1 \pm 0,61$ и $1 \pm 0,12$ соответственно ($p=0,003$). Отдаленная смертность составила 9,5 и 22,1% соответственно ($p=0,051$). Общая отдаленная выживаемость за 8 лет была существенно выше в группе полной артериальной реваскуляризации, чем во 2-й группе (73 и 63,5% соответственно; $p=0,00388$) [3].

В исследование R.F. Tranbaugh et al. (2012) было включено 826 пациентов, которым выполнено первичное КШ с использованием шунтов различных видов. Было установлено, что 1-, 5- и 10-летняя выживаемость составила соответственно 98,3; 93,9 и 83,1% в группе пациентов, в хирургическом лечении которых использовали шунты из лучевой артерии, и соответственно 97,2; 88,7 и 74,3% в группе больных, в лечении которых были использованы венозные шунты (log rank, $p=0,0011$). При этом риск отдаленной смерти был ниже в первой группе (0,72; 95% ДИ 0,56–0,92, $p=0,0084$) [54]. Т. Athanasiou et al. (2011) выполнили мета-анализ, в который были включены 35 исследований, опубликованных с 1965 по октябрь 2009 гг. Исследователи проводили сравнение выживаемости больных после КШ в зависимости от использования различных видов шунтов. Авторы отмечают, что в исследованиях с периодом наблюдения менее 1 года статистически достоверных различий по выживаемости при использовании артериальных и венозных шунтов не выявлено – ОШ=1,04 (95% ДИ 0,68–1,61). В исследованиях с периодом наблюдения от 1 года до 5 лет выживаемость была достоверно выше при использовании артериальных шунтов – ОШ=2,06 (95% ДИ 1,29–3,29) [12]. Аналогичные данные были получены в исследованиях с периодом наблюдения более 5 лет (ОШ=2,28, 95% ДИ 1,32–3,94). По аналогии с результатами других мета-анализов, авторы не исключают возможности статистических ошибок за счет гетерогенности включаемых в анализ исследований. В то же время результаты мета-анализа, выполненного X. Hu et al. (2011), свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий по уровню смертности между различными типами шунтов (сравнивалось использование маммарной артерии и большой подкожной вены) в течение от одного года до шести лет ($p=0,927$), однако при этом было выявлено значительное снижение относительного риска (0,507; $p<0,05$) окклюзии шунта [27].

Общепризнанно, что использование внутренней мам-

марной артерии в настоящее время является “золотым стандартом” выбора коронарного шунта. Ведущие специалисты в области КШ считают доказанным факт более высокой выживаемости после КШ у больных, которым выполнено шунтирование с использованием маммарного шунта [46]. По данным крупных регистров, множественные артериальные шунты используются у 10% больных при выполнении КШ [21]. Правая внутренняя грудная артерия используется у 4% пациентов в США и примерно в 10% случаев в Великобритании и Австралии. Пятилетняя выживаемость (3014) среди пациентов, которым выполнено КШ только с использованием венозных шунтов, по данным R.D. Lopes, J.B. Williams (2012), составила 95,1% [35].

В исследовании T.A. Schwann et al. (2009) был проведен анализ выживаемости пациентов, которым выполнялось коронарное шунтирование в центре Mercy Saint Vincent (в 1996–2007 гг.), при этом у 532 пациентов в качестве шунтов использовали лучевую артерию (438 мужчины; 462 с трехсосудистым поражением), 454 пациентам было выполнено шунтирование с использованием только венозных шунтов. Анализ результатов исследования показал, что 10-летняя выживаемость среди пациентов, которым выполнялось шунтирование с использованием лучевой артерии, составила 76,2 и 79,0% в группе с имплантацией только венозных шунтов [47]. В то же время при выполнении многофакторного анализа с учетом других факторов было установлено, что использование лучевой артерии способствует значимому уменьшению риска смертности в отдаленном периоде после операции (ОШ=0,61 95% ДИ 0,44–0,85; $p=0,003$) [53].

В 2012 г. T.A. Schwann et al. на основании данных вышеуказанного регистра сравнили выживаемость среди 6384 пациентов (69% мужчин) после КШ с использованием только артериальных шунтов и сочетанного применения артериальных (внутренняя грудная артерия) и венозных шунтов. В исследование не включали пациентов, которым выполнено только маммарокоронарное шунтирование, или тех, которые дополнительно к шунтированию нуждались в коррекции порока клапанов сердца. Анализ был выполнен с учетом 47 дооперационных и интраоперационных факторов. Исследование показало, что отдаленная смертность значительно ниже при использовании артериальных шунтов (для мужчин отношение рисков составило 0,65, 95% ДИ 0,54–0,79; $p<0,001$; среди женщин ОШ=0,75, 95% ДИ 0,57–0,99; $p=0,045$) [48].

Проводилось также исследование выживаемости в группе из 2120 пациентов старше 70 лет (в это исследование не были включены пациенты с однососудистым поражением, при наличии КШ в анамнезе, а также те, которым для шунтирования использовали только шунты от внутренней грудной артерии или которые нуждались в хирургической коррекции пороков клапанов сердца или восходящей аорты). Пятилетняя выживаемость (период наблюдения составил минимум 1 мес., максимум – 144 мес.) составила 85,1% в группе с применением шунтов внутренней грудной и лучевой артерий против 70,6% в группе с использованием артериальных и венозных шунтов ($p<0,001$), соответственно 70,9 и 50,5% – через 10 лет [26].

Выживаемость больных после коррекции постинфарктных аневризм левого желудочка

Анализируя сообщения, посвященные оценке результатов хирургической коррекции постинфарктных аневризм ЛЖ, следует отметить их немногочисленность наряду с относительно небольшой выборкой больных, включенных в такого рода исследования. P. Nardi et al. (2010) на основании опыта итальянской клиники сообщают об отдаленных результатах реконструкции ЛЖ у больных с аневризмой в сочетании с многососудистым шунтированием КА (группа 1 – 79 пациентов) и однососудистым шунтированием КА (группа 2 – 25 пациентов). Выживаемость через 12 лет составила 85 и 80% соответственно. Независимыми предикторами отдаленной смертности были желудочковые аритмии в дооперационный период ($p < 0,001$) и гипо/акинезии передней стенки ЛЖ ($p < 0,05$) [39].

В исследовании, выполненном в Хорватии, были представлены результаты реконструкции ЛЖ у 85 пациентов с постинфарктной аневризмой ЛЖ. Средний возраст пациентов составил $58,7 \pm 8,9$ лет, ФВ ЛЖ составила $39,8 \pm 13,1\%$; прогнозируемый показатель летальности по EuroScore – $8,2 \pm 11,9\%$; 44% пациентов имели II ФК (New York Heart Association), 32% – III или IV. Дополнительно к реконструкции ЛЖ 13% пациентов была выполнена реконструкция или протезирование митрального клапана (МК). Отдаленная выживаемость (на основании актуарных кривых) через 1, 5 и 10 лет составила 91; 77 и 68% соответственно [55]. В Китае (на базе 1 клиники) 497 пациентам выполнена геометрическая реконструкция ЛЖ (1995–2005 гг.). Актуарный анализ выживаемости показал, что вероятность дожития в течение 1 и 5 лет после операции составила у этих больных 96 и 86% соответственно. В качестве независимых факторов риска смертности в отдаленный период исследователи выделяют низкую ФВ ЛЖ и перенесенный инсульт [22]. При повторных операциях КШ, по данным исследования, выполненного A. Ali et al. (2010) в Великобритании, актуарная выживаемость через 1, 5 и 8 лет составила 90,1; 84,4 и 76,9% соответственно. В исследование были включены 101 пациент (91 мужчина и 10 женщин, 64% – в возрасте 70 лет и старше) [11].

Механизмы влияния различных факторов прогноза на уровень отдаленной смертности

В настоящее время общепризнанно, что основными причинами развития стенокардии после КШ являются окклюзия шунтов и прогрессирование атеросклероза. Частота ранних тромбозов аутовенозных трансплантатов варьирует от 8 до 10%, при этом тромбоз аортокоронарного шунта обуславливает до 59,7% всех послеоперационных инфарктов миокарда. Большинство исследователей сходятся в том, что в раннем периоде (до года после АКШ) причиной раннего тромбоза шунтов являются реологические и операционно-технические факторы, а в более поздние сроки – прогрессирующий атеросклероз шунтов [23, 31, 51].

К основным факторам, влияющим на проходимость шунтов после операции, относят диаметр коронарных артерий, выраженность проксимального стеноза, курение, гиперлипидемию и дислипидемию, наличие СД, жен-

ский пол, повышенную тромбогенность крови, гипертоническую болезнь. Анализ полученных к настоящему времени данных показывает, что эффективным средством профилактики послеоперационной окклюзии шунтов является использование внутренней грудной артерии для шунтирования. Известно, что гистологическая структура стенки вены отличается от коронарной артерии, при этом имеется значительное несоответствие диаметров сосудов, отрицательное воздействие на стенку вены оказывает артериальное давление. Эти особенности способствовали использованию внутренней грудной артерии при восстановлении кровотока в пораженных коронарных артериях. В настоящее время прослеживается отчетливая тенденция хирургов к выполнению реваскуляризации миокарда за счет шунтирования коронарных артерий с помощью аутоартерий.

Имеются морфологические и ангиографические подтверждения того, что курение является также фактором риска раннего и позднего тромбоза шунтов. Безусловно, гиперлипидемия и дислипидемия остаются ведущими факторами образования атеромы в шунтах. Имеется прямая зависимость выраженности атеросклеротического процесса в шунтах как от переоперационного содержания липидов в плазме, так и от содержания липидов при длительном послеоперационном наблюдении. Показано, что появление новых ангиографических атеросклеротических повреждений спустя 10 лет после АКШ зависит от высокой концентрации холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также низкой концентрации липопротеидов высокой плотности. Несмотря на то, что повышенное содержание триглицеридов не является серьезным фактором риска при естественно прогрессирующем атеросклерозе, однако оно, по данным ряда авторов, является фактором риска развития атеросклероза шунтов. Полагают, что увеличение уровня триглицеридов в сочетании с уменьшением уровня липопротеидов высокой плотности является значимым фактором повышенной смертности после АКШ [32].

Системную гипертензию многие исследователи относят к важнейшим факторам риска развития естественной ИБС и ее осложнений (что подтвердили, в частности, результаты исследования CASS), в то же время гипертензия не является предрасполагающим фактором развития послеоперационной стенокардии в первые и последующие годы после операции АКШ, по данным того же исследования [16]. Более того, ангиографические и морфологические исследования не находят связи между гипертензией и ранней окклюзией (в течение первых лет после АКШ), а также поздней недостаточностью (в интервале от 6 до 12 лет) шунтов [40]. Однако АГ, как и в случае естественного атеросклероза, является одним из основных факторов развития гиперплазии интимы шунтов [13, 20], что создает своего рода “атеросклеротический фон” для последующего повреждения и развития атеросклероза в шунтах [29].

СД также является важным фактором риска поздней смертности после АКШ. Пятилетняя выживаемость у больных без СД составила 94% при значении этого показателя 80% у больных СД [15, 38]. Следует отметить, что вены больных СД являются уже исходно компрометированным

кондуитом по причине повреждения выработки мощного местного вазодилататора простагличина [15, 45].

Проходимость шунтов у женщин через два года составляет 76,4%, в то время как у мужчин – 82,1% [14, 34]. Половые различия частично объясняются малым диаметром коронарных сосудов даже в относительных величинах (отношение к антропометрическим характеристикам – вес, рост, площадь поверхности тела и т.д.). Несмотря на более частые приступы стенокардии у женщин, выживаемость у женщин и мужчин через 5, 10 и 15 лет одинаковая (согласно данным регистра CASS) [43, 58]. Показано, что применение эстрогенов в качестве заместительной терапии у женщин, оперированных в период постменопаузы, увеличивает выживаемость до 81,4% по сравнению с 65,1% в контрольной группе – при отсутствии применения эстрогенов [36].

Заключение

Проведенный анализ литературных данных указывает, что важнейшими факторами, связанными с выживаемостью больных после операции КШ, являются наличие сопутствующих заболеваний, пол и возраст больного, наличие факторов риска, вид операции, наличие аневризмы ЛЖ, клиничко-функциональное состояние больного перед операцией, вид операции. Установлено, в частности, что на прогноз у таких пациентов отрицательно влияет наличие таких заболеваний, как СД и артериальная гипертензия, наличие аневризмы ЛЖ, низкая ФВ ЛЖ, малый диаметр коронарных артерий, использование венозных трансплантатов при операции КШ. Худшим является прогноз выживаемости у женщин.

В целом проведенный анализ литературных данных подтверждает предположение о том, что хирургическое вмешательство является лишь этапом в комплексном лечении ИБС, поскольку не устраняет основных причин заболевания. Поэтому в дальнейшем после операции должна проводиться профилактика ранней и поздней окклюзии шунтов и профилактика атеросклероза путем устранения факторов риска последнего. Безусловно, немодифицируемые факторы риска (пол, возраст, наследственная предрасположенность) изменить нельзя, однако другие факторы: курение, физическая активность больного, дислипидемия, увеличенный фон тромбообразования – могут быть либо устранены полностью, либо скорректированы в благоприятную сторону с помощью медикаментозной терапии, рациональной диеты и других мероприятий.

Очевидно, что отдаленная клиническая эффективность кардиохирургического лечения в значительной степени будет определяться реабилитационными программами, важнейшими задачами которых является исключение поздних осложнений, снижение уровня летальности, повышение выживаемости пациентов и улучшение их качества жизни.

Литература

1. Акчурун Р.С., Ширияев А.А., Лепилин М.Г. и др. Современные тенденции развития коронарной хирургии // Грудная хирургия. – 1991. – № 6. – С. 3–6.

2. Акчурун Р.С., Ширияев А.А. Актуальные проблемы коронарной хирургии. – М.: Гэотар Медицина, 2004. – С. 7–18.
3. Бокерия Л.А., Коваленко О.А., Ирасханов А.К. и др. Сравнительные отдаленные результаты полного артериального коронарного шунтирования и реваскуляризации внутренней грудной артерией и венами // Бюллетень научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 49–57.
4. Громов Д.Г. Хирургическая и эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных ИБС с многососудистым поражением венечного русла: сравнительный анализ ближайших и средне-отдаленных результатов: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2010. – 22 с.
5. Лекции по кардиологии / под ред. Л.А. Бокерия, Е.З. Голуховой : в 3 т. – М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2001. – Т. 2. – 288 с.
6. Пя Ю.В. Ближайшие и отдаленные результаты реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.
7. Солтоски П.Р., Караманукян Х.Л., Салерно Т.А. Секреты кардиохирургии / пер. с англ. – М.: Медпресс-информ, 2005. – С. 96–102.
8. Шабалкин Б.В. Становление и развитие коронарной хирургии // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2001. – № 2. – С. 4–7.
9. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery) // Circulation. – 1999. – Vol. 100, No. 13. – P. 1464–1480.
10. Ahmed W.A., Tully P.J., Knight J.L. et al. Female sex as an independent predictor of morbidity and survival after isolated coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Surg. – 2011. – Vol. 92 (1). – P. 59–67.
11. Ali A., Ramoutar D., Ashrafian H. et al. What are the predictors that affect the excellent long-term benefits of redo coronary artery bypass grafting? // Heart Lung Circ. – 2010. – Vol. 19 (9). – P. 528–534.
12. Athanasiou T., Saso S., Rao C. et al. Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition – which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2011. – Vol. 40 (1). – P. 208–220.
13. Atkinson J.B., Forman M.B., Vaughn W.K. et al. Morphologic changes in long-term saphenous vein bypass grafts // Chest. – 1985. – Vol. 88, No. 3. – P. 341–348.
14. Brandrup-Wognsen G., Berggren H., Hartford M. et al. Female sex is associated with increased mortality and morbidity early, but not late, after coronary artery bypass grafting // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17, No. 9. – P. 1426–31.
15. Brunkwall J.S., Bergqvist D. Prostacyclin release from the human saphenous vein in diabetics is lower than in nondiabetics // World J. Surg. – 1992. – Vol. 16, No. 6. – P. 1141–1145.
16. Cameron A.A., Davis K.B., Rogers W.J. Recurrence of angina after coronary artery bypass surgery: predictors and prognosis (CASS Registry). Coronary Artery Surgery Study // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 26, No. 4. – P. 895–899.
17. Cervera R., Bakaeen F.G., Cornwell L.D. et al. Impact of functional status on survival after coronary artery bypass grafting in a veteran population // Ann. Thorac. Surg. – 2012. – Vol. 93 (6). – P. 1950–1954.
18. Chaitman B.R., Davis K.B., Kaiser G.C. et al. The role of coronary bypass surgery for 'left main equivalent' coronary disease: the Coronary Artery Surgery Study registry // Circulation. – 1986. – Vol. 74, No. 5, Pt. 2. – P. 1117–1125.

19. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335, No. 4. – P. 217–225.
20. Cox J.L., Chiasson D.A., Gotlieb A.I. Stranger in a strange land: the pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural and functional differences between veins and arteries // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1991. – Vol. 34, No. 1. – P. 45–68.
21. Elghobary T., Legare J.F. What has happened to multiple arterial grafting in coronary artery bypass grafting surgery? // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2010. – Vol. 8 (8). – P. 1099–1105.
22. Fan H.G., Zheng Z., Feng W. et al. Repair of left ventricular aneurysm: ten-year experience in Chinese patients // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2009. – Vol. 122 (17). – P. 1963–1968.
23. Ferreira-Pina B., Ramirez-Castaneda S., Prado-Villegas G. et al. Surgical treatment of an innominate artery aneurysm: case report of incidental finding during myocardial revascularization // *Cir.* – 2009. – Vol. 77, No. 1. – P. 57–60.
24. Filardo G., Hamilton C., Grayburn P.A. et al. Established preoperative risk factors do not predict long-term survival in isolated coronary artery bypass grafting patients // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 93 (6). – P. 1943–1948.
25. Girerd N., Magne J., Rabilloud M. et al. The impact of complete revascularization on long-term survival is strongly dependent on age // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 94 (4). – P. 1166–1172.
26. Habib R.H., Schwann T.A., Engoren M. Late Effects of Radial Artery Versus Saphenous Vein Grafting in Patients Aged 70 Years or Older // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Jul. 7. Epub ahead of print.
27. Hu X., Zhao Q. Systematic comparison of the effectiveness of radial artery and saphenous vein or right internal thoracic artery coronary bypass grafts in non-left anterior descending coronary arteries // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* – 2011. – Vol. 12 (4). – P. 273–279.
28. Ivert T., Brorsson B. Similar survival 15 years after coronary artery surgery irrespective of left main stem stenosis // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2012. – Sep. 20. Epub ahead of print.
29. Iwinski J., Iwinska A., Ochala A. Haemodynamic properties of the internal mammary artery and saphenous vein in young persons and patients with moderate hypertension // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 8. – P. 546.
30. Kaiser G.C., Davis K.B., Fisher L.D. et al. Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS). An observational study // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1985. – Vol. 89, No. 4. – P. 513–524.
31. Kalavrouziotis D., Buth K.J., Vyas T. et al. Preoperative atrial fibrillation decreases event-free survival following cardiac surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – Vol. 36 (2). – P. 293–299.
32. Linden T., Bondjers G., Karlsson T. et al. Serum triglycerides and HDL cholesterol-major predictors of long-term survival after coronary surgery // *Eur. Heart J.* – 1994. – Vol. 15, № 6. – P. 747–752.
33. Loop F.D. CASS continued // *Circulation.* – 1985. – Vol. 72, No. 3. – P. 111–116.
34. Loop F.D., Golding L.R., MacMillan J.R. et al. Coronary artery surgery in women compared with men: analyses of risks and long-term results // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1983. – Vol. 1, No. 2. – P. 383–390.
35. Lopes R.D., Williams J.B., Mehta R.H. et al. Edifoligide and long-term outcomes after coronary artery bypass grafting: Project of Ex-vivo Vein graft ENGINEERING via Transfection IV (PREVENT IV) 5-year results // *Am. Heart J.* – 2012. – Vol. 164 (3). – P. 379–386.
36. MacKenzie T.A., Malenka D.J., Olmstead E.M. et al. Prediction of survival after coronary revascularization: modeling short-term, mid-term, and long-term survival // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 87, No. 2. – P. 463–472.
37. Mathur V.S., Guinn G.A., Anastassiades L.C. et al. Surgical treatment for stable angina pectoris. Prospective randomized study // *N. Engl. J. Med.* – 1975. – Vol. 292, No. 14. – P. 709–713.
38. Morris J.J., Smith L.R., Jones R.H. et al. Influence of diabetes and mammary artery grafting on survival after coronary bypass // *Circulation.* – 1991. – Vol. 84, No. 5, suppl. – P. 11275–11284.
39. Nardi P., Pellegrino A., Scafuri A. et al. Long-term outcomes after surgical ventricular restoration and coronary artery bypass grafting in patients with postinfarction left ventricular anterior aneurysm // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2010. – Vol. 11 (2). – P. 96–102.
40. Neitzel G.F., Barboriak J.J., Pintar K. et al. Atherosclerosis in aortocoronary bypass grafts. Morphologic study and risk factor analysis 6 to 12 years after surgery // *Arteriosclerosis.* – 1986. – Vol. 6, No. 6. – P. 594–600.
41. Norheim A., Segadal L. Relative survival after CABG surgery is poorer in women and in patients younger than 70 years at surgery // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2011. – Vol. 45 (4). – P. 247–251.
42. Rihal C.S., Raco D.L., Gersh B.L. et al. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, No. 20. – P. 2439–2445.
43. Sarno G., Lerman A., Bae J.H. et al. Multicenter assessment of coronary allograft vasculopathy by intravascular ultrasound-derived analysis of plaque composition // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2009. – Vol. 16 – P. 61–69.
44. Saxena A., Dinh D., Smith J.A. et al. Sex differences in outcomes following isolated coronary artery bypass graft surgery in Australian patients: analysis of the Australasian Society of Cardiac and Thoracic Surgeons cardiac surgery database // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 41 (4). – P. 755–762.
45. Schmieder R.E. Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24 (2), suppl. – P. 31–35.
46. Schmitto J.D., Rajab T.K., Cohn L.H. Prevalence and variability of internal mammary graft use in contemporary multivessel coronary artery bypass graft // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2010. – Vol. 25 (6). – P. 609–612.
47. Schwann T.A., Zacharias A., Riordan C.J. et al. Sequential radial artery grafts for multivessel coronary artery bypass graft surgery: 10-year survival and angiography results // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 88 (1). – P. 31–39.
48. Schwann T.A., Engoren M., Bonnell M. et al. Comparison of Late Coronary Artery Bypass Graft Survival Effects of Radial Artery Versus Saphenous Vein Grafting in Male and Female Patients // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Jul. 7. Epub ahead of print.
49. Sen B., Niemann B., Roth P. et al. Short- and long-term outcomes in octogenarians after coronary artery bypass surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 42 (5). – P. 102–107.
50. Sigurjonsson H., Helgadóttir S., Oddsson S.J. et al. Outcome of myocardial revascularisation in Iceland // *Laeknabladid.* – 2012. – Vol. 98 (9). – P. 451–456.
51. Solodky A., Behar S., Boyko V. et al. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience // *Cardiology.* – 2005. – Vol. 103. – P. 44–47.
52. Takaro T.T., Detre K.M., Takaro T. et al. Long-term mortality and morbidity results of the Veterans Administration randomized trial of coronary artery bypass surgery // *Circulation.* – 1985. – Vol. 72, No. 6. – P. 184–189.
53. Tatoulis J., Buxton B.F., Fuller J.A. The right internal thoracic artery: is it underutilized? // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2011. – Vol. 26 (6). – P. 528–535.

54. Tranbaugh R.F., Dimitrova K.R., Friedmann P. et al. Radial artery conduits improve long-term survival after coronary artery bypass grafting // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 90 (4). – P. 1165–1172.
55. Unic D., Baric D., Sutlic Z. et al. Long-term results after reconstructive surgery for aneurysms of the left ventricle // *Heart Surg. Forum.* – 2009. – Vol. 12 (6). – P. 54–56.
56. Weintraub W.S., Grau-Sepulveda M.V., Weiss J.M. et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies // *N Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366 (16). – P. 1467–1476.
57. Wu C.P., Camacho F.T., Wechsler A.S. et al. Risk score for predicting long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125 (20). – P. 2423–2430.
58. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P. et al. Effect of coronary artery bypass surgery on survival: overview of 10-years results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 563–570.
59. Zhang X., Wu Z., Peng X. et al. Prognosis of diabetic patients

undergoing coronary artery bypass surgery compared with nondiabetics: a systematic review and meta-analysis // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2011. – Vol. 25 (2). – P. 288–298.

Поступила 30.11.2012

Сведения об авторах

Эфрос Лидия Александровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО ЧелГМА Минздрава России.

Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

E-mail: LLA1905@mail.ru.

Самородская Ирина Владимировна, докт. мед. наук, профессор, главный врач ИК и СХ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Адрес: 119049, г. Москва, Ленинский пр., 8.

УДК 616.131.3 – 089.168.1

ОБЩИЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ СТОЛ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

В.Н. Матюшов, Ю.С. Синельников, С.Н. Прохоров, А.Ю. Омельченко, В.Г. Стенин, О.В. Чащин, А.А. Лукьянов

ФГБУ "ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина" Минздрава России, Новосибирск

E-mail: matiouchov@mail.ru

TRUNCUS ARTERIOSUS: CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

V.N. Matushov, Yu.S. Sinelnikov, S.N. Prochorov, A.Yu. Omelchenko, V.G. Stenin, O.V. Chashin, A.A. Lukyanov

State Research Institute of Circulation Pathology n.a. E.N. Meshalkin, Novosibirsk

Выполнен анализ литературных данных об особенностях диагностики и лечения общего артериального ствола. Приведены сведения о частоте развития, анатомии и патогенезе нарушений, развивающихся при данном врожденном пороке сердца. Рассмотрены методы хирургического лечения при данной патологии, применяемые с учетом индивидуальных особенностей анатомических аномалий, важнейшей из которых является дисфункция створчатых клапанов. Проанализирована эволюция подходов к лечению общего артериального ствола, в частности особенности коррекции клапанной патологии. Сделано заключение, что расширение диагностических возможностей и успехи хирургического лечения этого врожденного порока сердца приводят к увеличению количества пациентов, наблюдаемых специалистами в послеоперационном периоде, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения отдаленных результатов лечения больных с общим артериальным стволом.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, общий артериальный ствол, клапаны сердца, кардиохирургическое лечение, отдаленные результаты.

The article presents the analysis of available literature data regarding the diagnosis and treatment of truncus arteriosus. Data on incidence, anatomy, and pathogenesis of this congenital heart disease were analyzed. The methods of surgical treatment of truncus arteriosus were reviewed taking into consideration the individual anatomical abnormalities, the most important of which was the truncus arteriosus valve dysfunction. The article reviews the milestones in the development of the approaches to the truncus arteriosus treatment including the correction of valvular disease. The authors concluded that the expanding diagnostic capabilities and advances in surgical treatment of truncus arteriosus lead to increase in a number of patients who require the follow-ups in the postoperative period. This observation suggests that there is a high demand for further studies of long-term outcomes in patients with truncus arteriosus.

Key words: congenital heart disease, truncus arteriosus, heart valve, cardiac surgery, long-term results.

Введение

В структуре смертности от врожденных пороков сердца (ВПС) 91% пациентов составляют дети первого года жизни. Естественная летальность при всех ВПС составляет около 35–40% – в раннем неонатальном периоде (до 6 дней). Около 70% детей умирают в течение первого месяца жизни [1, 3, 24, 25].

Общий артериальный ствол (ОАС) является именно таким пороком развития. ОАС сочетается в 20% случаев с экстракардиальными пороками и хромосомными аномалиями. При своевременной хирургической коррекции выживаемость детей в течение 5 лет составляет 84,4%. Сочетание ОАС с сопутствующими ВПС (единственный желудочек сердца, атрезия митрального клапана, стеноз или недостаточность клапанного аппарата ОАС) и экстракардиальными аномалиями существенно влияет на прогноз жизни плода/новорожденного [1, 5, 18].

В отечественной литературе имеется незначительное количество сообщений об особенностях диагностики и лечения данной патологии, о комплексной хирургической коррекции общего артериального ствола с учетом анатомической формы порока и исходного состояния трункального клапана. Безусловно, необходимо проведение исследований для оценки факторов риска трункальной недостаточности в до- и послеоперационном периоде, анализ результатов пластики трункального клапана и реконструкции выводного тракта правого желудочка разными типами трансплантатов. Вышеизложенное подтверждает актуальность анализа имеющихся сообщений в отечественной и зарубежной литературе о современном состоянии проблемы ОАС.

Цель исследования: анализ имеющихся литературных данных по диагностике и лечению ОАС.

Общие сведения о частоте развития, анатомии и нарушениях гемодинамики при ОАС

При ОАС от сердца отходит один артериальный ствол, который дает начало системному, коронарному и легочному кровообращению. При общем артериальном стволе нет адекватного кровообращения у новорожденного, поэтому в первые дни или месяцы жизни дети с этой формой ВПС умирают от нарастающей сердечной недостаточности [1, 5].

Общий артериальный ствол (ОАС) встречается у 1,7–4,6% новорожденных с врожденными пороками сердца (ВПС) и, будучи сам крайне тяжелой аномалией, нередко осложняется патологией трункального клапана [5, 6]. Трункальный клапан может состоять из двух, трех, четырех и даже пяти-шести полулунных створок. При аутопсии различные аномалии трункального клапана (диспластичные, миксоматозно утолщенные и спаянные по комиссурам створки) выявляются в 81% случаев. Чаще они служат причиной трункальной недостаточности и реже – стеноза [5, 11, 13].

Следует подчеркнуть наличие только одного вентрикулоартериального клапана. Имеется описание клапана трункуса с одной комиссурой, что создает эффект гемодинамического стеноза. Створки могут быть миксоматозно утолщены. Клапан фиброзно связан с митральным, и поэтому его рассматривают как аортальный.

Анатомически ОАС располагается в 42% случаев над

обоими желудочками, в 42% – преимущественно над правым желудочком и 16% – над левым.

ОАС нередко сопутствуют:

- атрезия митрального клапана;
- единственный желудочек сердца;
- аномалии дуги аорты (перерыв дуги и др.);
- тотальный аномальный дренаж легочных вен.

Экстракардиальная патология, сопутствующая общему артериальному стволу, наблюдается у 20% пациентов, это аномалии развития скелетной мускулатуры, патология урогенитальной системы, аномалии кишечника.

Значительных гемодинамических изменений антенатально, при нормальном функционировании клапана ОАС не происходит, т.к. в полостях сердца происходит смешивание артериальной и венозной крови, и сердце функционирует как единая камера. Наличие признаков сердечной недостаточности является свидетельством нарушения функции клапанного кольца трункуса и выраженной регургитации [5, 23].

При отсутствии сужения в устье легочной артерии либо в ее ветвях развиваются выраженные гемодинамические нарушения сразу же после рождения. В полостях сердца в аорте и легочной артерии поддерживается равное давление и происходит переполнение кровью легочных сосудов, развивается легочная гипертензия, приводящая к смерти пациентов. Наличие недостаточности клапанного аппарата усугубляет картину сердечной недостаточности.

Сужение устья легочной артерии предохраняет малый круг от перегрузки объемом и создает наличие градиента давления между аортой и стволом легочной артерии.

М. Lev и O. Saphir в 1942 г. предложили основные морфологические критерии ОАС как самостоятельного порока [30].

В 1949 г. R.W. Collett и J.E. Edwards опубликовали анатомическую классификацию порока. Были предложены 4 типа ОАС:

- тип I: от общего ствола отходит ствол ЛА, который впоследствии разделяется на правую и левую ветви;
- тип II: ветви легочных артерий отходят от задней стенки артериального ствола отдельными устьями;
- тип III: ветви легочных артерий отходят от правой и левой стенок артериального ствола;
- тип IV: ветви легочных артерий отходят от нисходящей аорты.

В 1965 г. R. Van Praagh и S. Van Praagh опубликовали альтернативную классификацию порока. Согласно предложенной ими классификации, порок подразделяется на: тип А (с дефектом межжелудочковой перегородки) и тип В (с интактной межжелудочковой перегородкой). Каждый тип, в свою очередь, подразделяется на 4 подтипа:

- 1 – от общего ствола отходит ствол ЛА, который делится на правую и левую ветви;
- 2 – ветви легочных артерий отходят от ствола отдельными устьями на одном уровне;
- 3 – ветви легочных артерий отходят от ствола отдельными устьями на разных уровнях;
- 4 – общий артериальный ствол с сопутствующим перерывом дуги аорты.

Поздняя классификация Van Praagh была модифицирована: 1 и 2-й подтипы были объединены в один (т.к. тактика хирургической коррекции не различалась).

В зависимости от анатомической формы порока существует три типа нарушения гемодинамики:

- повышенный легочный кровоток с увеличенным давлением в сосудах легких. Проявляется выраженной сердечной недостаточностью и резистентностью к проводимой терапии.
- легочный кровоток нормальный или увеличен незначительно, сопротивление в сосудах легких увеличено, сброс крови не резко выражен, сердечная недостаточность отсутствует, цианоз появляется при нагрузке.
- легочный кровоток снижен из-за стеноза устья легочной артерии. Сопровождается постоянным цианозом в результате нарушения оксигенации крови.

Диагностика ОАС

По мнению специалистов по пренатальной диагностике, этот ВПС редко можно заподозрить, если исследование ограничивается изучением только четырехкамерного среза сердца плода, т.к. при ОАС может измениться лишь положение оси сердца. Ультразвуковая диагностика ОАС основана на визуализации дефекта межжелудочковой перегородки, над которым располагается единственный выносящий сосуд [3, 4, 7, 8].

В режиме цветового доплеровского картирования регистрируется одновременное движение крови из обоих желудочков в общий выходной тракт. Исследование в скрининговом режиме “среза через три сосуда” значительно повышает уровень дородовой диагностики этого ВПС [4, 9, 11]. Эхографическая картина ОАС имеет сходство с таковой при тетраде Фалло, поскольку при этих ВПС визуализируется выносящий сосуд в виде “наездника”. Типичное расширение корня аорты при тетраде Фалло является поводом для тщательного поиска атрезированного легочного ствола и артериального протока с аорто-легочной регургитацией в нем. Изображения четырехкамерного среза сердца при ОАС, тетраде Фалло с атрезией легочной артерии могут быть одинаковыми при наличии обширного дефекта межжелудочковой перегородки [11].

Дифференциально-диагностическими критериями ОАС являются: наличие общего клапана и отсутствие выносящего тракта из правого желудочка. Неблагоприятным прогностическим признаком при этом ВПС служит наличие регургитации.

Следует отметить, что публикация о первом клиническом наблюдении пренатальной диагностики ОАС в нашей стране принадлежит М.В. Медведеву и др. [8]. В последующие годы отечественными специалистами из разных регионов были представлены случаи пренатальной ультразвуковой диагностики ОАС во II триместре беременности. К настоящему времени опубликована серия наблюдений дородовой диагностики ОАС в конце I триместра беременности [3, 7, 8, 11].

В исследовании Л.А. Бокерия и др. (2008) были оценены возможности рентгеновской компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием (КТ АГ) в оценке анатомического строения и морфомет-

рии сердца у детей до года с общим артериальным стволом. Авторы диагностировали ОАС I типа у 23 пациентов (77%), ОАС II типа – у 5 пациентов (17%), ОАС III типа – у 2 пациентов (6%). У всех пациентов сердце было правосторонним, леворасположенным. Трункс был расположен над дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) у 20 пациентов (67%), смещен в сторону правого желудочка – у 10 пациентов (33%) [2]. Трункальный клапан четко визуализировался у 24 пациентов. У 4 пациентов трункальный клапан был двухстворчатый, у 9 – трехстворчатый, у 11 – четырехстворчатый. Субтрункальный мышечный ДМЖП (2,2 мм и 3 мм) определен у 2 пациентов. Вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) выявлен у 15 пациентов (50%). У 17 пациентов дуга аорты правая, у 13 – левая. У 2 пациентов диагностирован перерыв дуги аорты на протяжении 12 и 16 мм, у 2 – постдуктальная коарктация, у 1 – аневризматическое расширение восходящей аорты. У 1 пациента коронарные артерии отходили от левой стенки трункуса единым стволом. Наличие больших аорто-легочных коллатералей к левому и правому легкому отмечалось у 4 пациентов с агенезией левой легочной артерии – ЛЛА (3) и правой легочной артерии – ПЛА (1). Открытый артериальный проток (ОАП) четко визуализировался у 2 пациентов, располагался между левой задне-боковой стенкой трункуса и нисходящей аортой, у 1 пациента ОАП прослеживался фрагментарно. Дополнительно в легких определялась гиперволемиа малого круга кровообращения с признаками легочной гипертензии, что соответствовало картине ОАС. Авторы делают вывод о высокой диагностической ценности метода при изучении порока и морфометрии сердца при ОАС на предоперационном этапе [2].

Лечение ОАС и коррекция аномалии клапана

Первые попытки хирургического лечения ОАС носили паллиативный характер, в виде суживания одной или обеих легочных артерий [31].

В целом существует и используется ряд методов хирургического лечения при данной патологии, которые специалист может применять, учитывая индивидуальные особенности анатомических аномалий, вызывающих недостаточность клапана ствола или стеноз [2, 15, 20].

Ряд исследователей сообщают о своем опыте коррекции дисфункции клапана и последующего ведения таких пациентов [19–21]. Однако остается неясной эффективность в отдаленном периоде после выполненной коррекции клапана.

Впервые хирургическое лечение было предложено D.C. McGoon et al. (1968) в клинике Майо в 1968 г. [27]. Результаты большого количества наблюдений и опыт хирургического лечения ОАС были обобщены Р.А. Ebert et al. в 1984 г. [17]. Исследователи проанализировали результаты обследования и лечения 106 детей, в этой выборке отмечен уровень смертности 11%, 86 пациентов выжили. В результате впервые было показано, что коррекция ОАС может быть выполнена у детей до 6-месячного возраста с удовлетворительными результатами. Были оценены и факторы риска, связанные с хирургической коррекцией в этом возрасте, которые включали: перерыв дуги аорты, отхождение легочных артерий от ствола на

разных уровнях, а также дисфункцию трупального клапана. В настоящее время, очевидно, в связи с техническим прогрессом хирургической техники, исследователи сообщают, что перерыв дуги аорты и раздельное отхождение легочных артерий от трупаса фактически исключены из факторов риска [21].

В нашей стране первая попытка радикальной коррекции порока предпринята В.А. Бухариным в 1972 г. Первая успешная радикальная коррекция осуществлена в 1979 г. В.И. Бураковским.

Важнейшей аномалией, наличие которой усложняет лечение ОАС, является дисфункция стволовых клапанов, в том числе регургитация, реже – стеноз клапана, часто этих аномалий составляет от 14 до 28% [15, 29] и нередко осложняет ведение таких больных, увеличивая уровень смертности [19, 26].

В течение ряда лет происходила эволюция лечения дисфункции трупального клапана. При этом первоначально специалисты с энтузиазмом использовали криосохраненные аллотрансплантаты для замены корня при тяжелой дисфункции клапана [26], однако затем наступило некоторое разочарование в связи с необходимостью повторной операции (в течение нескольких месяцев) вследствие дисфункции аллотрансплантата [13].

D.B. McElhinney (1998) обследовал 89 больных с ОАС и недостаточностью трупального клапана [26]. При этом степень недостаточности клапана была низкой у 37 больных, умеренной – у 33 пациентов, тяжелой – у 19 пациентов. Из этой когорты 8 пациентов (1 с умеренной и 7 с тяжелой недостаточностью клапана) умерли до выполнения хирургического вмешательства. В общей сложности 15 пациентам с сочетанием умеренной и тяжелой недостаточности клапана была выполнена либо пластика, либо замена клапана. В эту группу вошли 5 пациентов, которые подверглись пластике, и 10 пациентов, которым была выполнена замена клапана (6 – механический клапан, 4 – замена аортального корня аллотрансплантатом). В группе с выполненной вальвулопластикой смертности не отмечено, однако 4 из 6 пациентов, которые подверглись замене клапана, и 1 из 4 пациентов, у которых был использован аллотрансплантат, умерли в раннем послеоперационном периоде. Значения показателей 1- и 5-летней выживаемости в этой серии больных составили 56 и 52% соответственно.

Иная техника включала резекцию одной (рудиментарной) створки при наличии 4 створок. Створку вырезали с соответствующим сегментом фиброзного кольца, с дальнейшим выполнением аннулопластики [14, 25]. M. Imamura et al. (1999) использовали этот же метод у 3 новорожденных с хорошим эффектом. Авторы отмечают, что пластика должна выполняться при использовании 7–0 полипропиленовым шовным материалом, обеспечивающим соответствующую комиссуропластику [20].

H. Komai, Y. Naito (1997) описали методику пластики трупальных клапанов, отмечая прочность соединения, что было выявлено во время патологоанатомического исследования через 4 года [24]. В дальнейшем была продемонстрирована эффективность применения этого метода у новорожденных с тяжелой недостаточностью трупального клапана.

R. Henaine et al. (2008) сообщили о 153 пациентах, которые подверглись операции по поводу ОАС. В эту серию были включены 9 больных, перенесших вмешательство на клапане во время первичной операции (вальвулопластика в 6 случаях, замена клапана – в 3 случаях). Отмечено 4 случая ранней смерти в этой серии наблюдений, у 2 больных нативный клапан впоследствии успешно функционировал [19].

Рассматривая факторы, определяющие вероятность повторной операции, R. Henaine et al. (2008) установили, что изначально умеренно или сильно выраженная регургитация трупального клапана является фактором риска последующей повторной операции (замены клапана) [19].

A.K. Kaza et al. (2010) оценивали состояние трупального клапана в отдаленном периоде и “свободу от повторной операции” после пластики клапана, независимо от возраста выполнения коррекции [22]. Исследователи показали, что выполненная пластика трупального клапана при первой операции является важнейшим фактором риска смерти в отдаленном периоде.

H.A. Rajasinghe et al. (1997) также показали, что умеренная или выраженная регургитация у новорожденных является существенным фактором риска смерти в отдаленном периоде, подчеркивая необходимость агрессивной тактики при хирургическом лечении недостаточности клапана с умеренной или значительно выраженной регургитацией. Авторы установили, что практически любая степень имеющейся изначально недостаточности трупального клапана является независимым фактором, свидетельствующим о необходимости выполнения операции на клапане при данном ВПС [28]. Другие исследователи также сообщают о необходимости агрессивной тактики при умеренной регургитации трупального клапана, а не только при тяжелой недостаточности клапана ОАС [20, 29].

В целом исследователи полагают, что несмотря на удовлетворенность текущими результатами, следует ожидать, что примерно половине пациентов потребует повторная операция в течение 10 лет. При этом выполнение пластической операции на трупальном клапане не увеличивает краткосрочный и среднесрочный риск смертности [18], поэтому замена клапана повысит эффективность их лечения.

Заключение

Очевидно, что актуальность комплексного исследования возможностей и особенностей хирургической коррекции ОАС с учетом анатомической формы порока и исходного состояния трупального клапана путем применения современных методов диагностики, с использованием методов доказательной медицины позволит в дальнейшем научно обосновать пути совершенствования тактики ведения таких пациентов. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что расширение диагностических возможностей и успехи хирургической коррекции этого ВПС приводят к увеличению числа пациентов, наблюдаемых специалистами в послеоперационном периоде. Комплекс возможных патологических состояний, развивающихся у оперированных больных, динамика

роста и взросления детей, потребность в оптимизации качества жизни, максимально возможная социализация определяют необходимость взаимодействия педиатров, детских кардиологов и кардиохирургов, а, следовательно, изучения отдаленных результатов лечения больных с ОАС.

Литература

- Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Зайченко Н.М. и др. Врожденные аномалии (пороки развития) в Российской Федерации // Детская больница. – 2003. – № 1. – С. 7–14.
- Бокерия Л.А., Ким А.И., Рогова Т.В. и др. Сложные варианты общего артериального ствола. Возможности диагностики // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 3. – С. 62–68.
- Галкина О.Л., Кондрат Е.В. Общий артериальный ствол: возможности пренатальной диагностики // Пренат. диагн. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 122–124.
- Галкина О.Л., Хаииева И.В. Перинатальные исходы врожденных пороков развития. Общий артериальный ствол // Пренат. диагн. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 35–39.
- Затикян Е.П. Кардиология плода и новорожденного. – М.: Инфо-Медиа, 1996. – С. 134–136.
- Косенко А.И., Горбачевский С.В., Шмалыц А.А. и др. Радикальная коррекция общего артериального ствола в сочетании с расширением фиброзного кольца и протезированием неоаортального клапана // Детские болезни сердца и сосудов. – 2008. – № 1. – С. 67–68.
- Медведев М.В. Эхокардиография плода. – М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 2000. – 160 с.
- Медведев М.В., Алтынник Н.А., Никитин С.В. Трансвагинальная эхокардиография. Эхокардиография плода / под ред. Медведева М.В. – М.: РАВУЗДПГ, 2000. – С. 131–142.
- Рябов И.И., Николаев Л.Т., Салыхиев З.З. и др. Пренатальная ультразвуковая диагностика общего артериального ствола у плода с аномалией развития стебля тела в конце I триместра беременности // Пренат. диагн. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 317–320.
- Ступаков И.Н., Самородская И.В. Вопросы организации специализированной помощи детям с врожденными пороками сердца и сосудов // Детская больница. – 2003. – № 1. – С. 15–19.
- Шевченко Е.А. Пренатальная ультразвуковая диагностика общего артериального ствола в 11–13 нед. беременности // Пренат. диагн. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 13–16.
- Горбатов Ю.Н., Синельников Ю.С. и др. Отбор пациентов, нуждающихся в замене экстракардиальных правосторонних кондуитов: объем предоперационного обследования, показания к повторным операциям // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – № 3. – С. 13–16.
- Bahrami S., Mitropoulos F., Leong F. et al. Truncal valve repair in neonates using pericardial leaflet extension // Congenital Heart Dis. – 2009. – Vol. 4. – P. 281–283.
- Black M.D., Adatia I., Freedom R.M. Truncal valve repair: initial experience in neonates // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – Vol. 65. – P. 1737–1740.
- Brown J.W., Ruzmetov M., Okada Y. et al. Truncus arteriosus repair: outcomes, risk factors, reoperation and management // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2001. – Vol. 20. – P. 221–227.
- Conte S., Jensen T., Jacobsen J.R. et al. Double-homograft repair of truncus arteriosus with severe truncal valve dysfunction // Scand. Cardiovasc. J. – 1997. – Vol. 31. – P. 245–247.
- Ebert P.A., Turley K., Stanger P. et al. Surgical treatment of truncus arteriosus in the first 6 months of life // Ann. Surg. – 1984. – Vol. 200. – P. 451–456.
- Hawkins J.A., Kouretas P.C., Holubkov R. et al. Intermediate term results of repair for aortic, neo-aortic, and truncal valve insufficiency in children // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007. – Vol. 133. – P. 1311–1317.
- Henaine R., Azarnoush K., Belli E. et al. Fate of truncal valve in truncus arteriosus // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 85. – P. 172–178.
- Imamura M., Drummond-Webb J.J., Sarris G.E. et al. Improving early and intermediate results of truncus arteriosus repair: a new technique of truncal valve repair // Ann. Thorac. Surg. – 1999. – Vol. 67. – P. 1142–1146.
- Jahangiri M., Zurakowski D., Mayer J.E. et al. Repair of the truncal valve and associated interrupted arch in neonates with truncus arteriosus // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 119. – P. 508–514.
- Kaza A.K., Burch P.T., Nelangi Pinto et al. Truncal valve repair // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 90. – P. 1307–1312.
- Kaza A.K., Hawkins J.A. Aortic valve repair in children, including pericardial patch reconstruction // Op. Tech. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 14. – P. 243–252.
- Komai H., Naito Y. Truncal valve repair in the neonate: fate of the valve // Ann. Thorac. Surg. – 1999. – Vol. 67. – P. 299–300.
- Mavroudis C., Backer C.L. Surgical management of severe truncal insufficiency: experience with truncal valve remodeling techniques // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72. – P. 396–400.
- McElhinney D.B., Reddy V.M., Rajasinghe H.A. et al. Trends in the management of truncal valve insufficiency // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – Vol. 65. – P. 517–524.
- McGoon D.C., Rastelli G.C., Ongley P.A. An operation for the correction of truncus arteriosus // JAMA. – 1968. – Vol. 205. – P. 69–73.
- Rajasinghe H.A., McElhinney D.B., Reddy V.M. et al. Long-term follow-up of truncus arteriosus repaired in infancy. A twenty-year experience // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – Vol. 113. – P. 869–879.
- Thompson L.D., McElhinney D.B., Reddy M. et al. Neonatal repair of truncus arteriosus: continuing improvement in outcomes // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72. – P. 391–395.
- Lev M., Saphir O. Truncus arteriosus communis persistens // J. Pediatr. – 1943. – Vol. 20. – P. 43.
- Arner R.M., De Oliveira P.F., Lurie P.R. True truncus arteriosus: Review of 17 cases and report of surgery in 7 patients // Circulation. – 1961. – Vol. 24. – P. 878 (abst.).

Поступила 27.02.2013

Сведения об авторах

Матюшов Виктор Николаевич, врач-хирург Центра детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.
E-mail: matiouchov@mail.ru.

Синельников Юрий Семенович, докт. мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением врожденных пороков сердца (новорожденные дети) ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Центр детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей.
Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.
E-mail: ysinelnikov@mail.ru.

Прохоров Станислав Николаевич, канд. мед. наук, за-

ведущий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России, Центр детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: psn_sib@mail.ru.

Омельченко Александр Юрьевич, канд. мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением врожденных пороков сердца (дети раннего возраста) ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России, Центр детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: a.y.omelchenko@mail.ru.

Стенин Владимир Геннадьевич, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник экспертной группы организационно-методического отдела ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им.

акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: stenin@nsk.ru.

Чащин Олег Валерьевич, канд. мед. наук, врач-хирург Центра детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России, Центр детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: chahcina@rambler.ru.

Лукьянов Антон Александрович, врач-хирург Центра детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России, Центр детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: antony1206@rambler.ru.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 615.036.8

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТРЕПТОКИНАЗЫ И ТЕНЕКТЕПЛАЗЫ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Е.В. Вышлов¹, Д.С. Севастьянова², В.Ю. Филюшкина¹, С.В. Демьянов¹, А.М. Даниленко³,
В.А. Марков^{1,2}

¹ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

²ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск

³Станция скорой медицинской помощи, Томск

E-mail: evv@cardio.tsu.ru

COMPARATIVE EFFICACY OF STREPTOKINASE AND TENECTEPLASE IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AT THE PREHOSPITAL STAGE

E.V. Vyshlov¹, D.S. Sevastyanova², V.Yu. Filushkina¹, S.V. Demyanov¹, A.M. Danilenko³, V.A. Markov^{1,2}

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch
under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

²Siberian State Medical University, Tomsk

³Ambulance Cardiology Service, Tomsk

Цель работы: сравнение эффективности и безопасности тромболиза стрептокиназой и тенектеплазой на догоспитальном этапе у больных острым инфарктом миокарда. Больные в первые 6 ч заболевания с показаниями для тромболиза на догоспитальном этапе были рандомизированы на 2 группы: пациентам 1-й группы (n=86) вводилась стрептокиназа в дозе 750 тыс. ЕД за 5–10 мин, пациентам 2-й группы (n=84) вводилась тенектеплаза болюсом в дозе согласно массе тела. Все больные получали двойную антиагрегантную терапию (аспирин и клопидогрел), гепарин, статины, β -блокаторы, ингибиторы АПФ. Оценивались косвенные признаки реперфузии миокарда по данным ЭКГ через 90 мин после введения препаратов. Критерием реперфузии коронарной артерии считали снижение сегмента ST $\geq 50\%$ от исходного уровня в отведении, где его подъем был максимальным. Обнаружено, что тенектеплаза более часто вызывает реперфузию коронарной артерии через 90 мин от начала тромболиза по сравнению со стрептокиназой: 64,3 против 47,6% ($p < 0,05$). В результате в группе стрептокиназы чаще проводили спасительную ангиопластику: 32,5 против 16,7% ($p < 0,05$). Различий в клинических исходах острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при догоспитальном тромболизе стрептокиназой и тенектеплазой – частоте и степени геморрагических осложнений, фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), летальности – не обнаружено.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболизис, стрептокиназа, тенектеплаза, догоспитальный этап.

The aim of this study was to determine the comparative efficacy and safety of streptokinase and tenecteplase in acute myocardial infarction at the prehospital stage. Patients with indications to prehospital thrombolysis (n=170) were randomized into two groups: group 1 included patients who received intravenous injection of 750,000 U of streptokinase over 5 to 10 min (n=86); group 2 consisted of patients who received tenecteplase in a dose according to the patient's weight (n=84). The reperfusion signs were registered 90 min after thrombolysis. The sign of coronary reperfusion was ST-segment decrease by $\geq 50\%$ in the lead with its highest elevation. Data showed that administration of tenecteplase more often resulted in coronary reperfusion 90 min after thrombolysis in comparison with streptokinase administration: 64.3% versus 47.6% ($p < 0.05$). Patients of streptokinase group more often underwent rescue PCI: 32.5% versus 16.7% ($p < 0.05$). No significant differences were found in the values of left ventricular ejection fraction, bleeding complications, and death rates.

Key words: acute myocardial infarction, thrombolysis, streptokinase, tenecteplase, prehospital.

Введение

В настоящее время наиболее эффективными методами лечения острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST являются тромболитическая терапия (ТЛТ) и коронарная ангиопластика. Круглосуточная экстренная ангиопластика в России проводится только в нескольких медицинских центрах крупных городов, поэтому этот метод лечения практически не влияет на статистику исходов заболевания в целом по стране. Казалось бы, ТЛТ, которая требует значительно меньших финансовых и организационных затрат, должна проводиться повсеместно, но даже она выполняется далеко не во всех медицинских учреждениях, где это необходимо. Поэтому до сих пор остро стоит задача по внедрению тромболитизиса в практическое здравоохранение.

На нашем фармацевтическом рынке представлены 4 тромболитических препарата для использования при инфаркте миокарда: стрептокиназа, альтеплаза, тенектеплаза и пуролаза. Все они являются активаторами плазминогена. Наиболее изученными, имеющими самую большую доказательную базу являются стрептокиназа и альтеплаза. Первой в этом ряду является стрептокиназа. Долгое время этот препарат был единственным тромболитиком, который использовался при ИМ. Наиболее распространенный «классический» метод введения стрептокиназы был предложен в 1981 г. Schroder с соавт. и заключается во внутривенной инфузии 1,5 млн ЕД за 60 мин [11]. Именно так проводился тромболитизис в большинстве исследований.

В 80-х годах прошлого столетия был получен тканевой активатор плазминогена Альтеплаза. В отличие от стрептокиназы он имеет короткий период инактивации. Период полураспада альтеплазы составляет 4–8 мин, что требует достаточно продолжительного введения для поддержания терапевтической концентрации в крови.

Сразу же был организован ряд исследований по сравнительной эффективности стрептокиназы и альтеплазы. При первых испытаниях альтеплазы для лечения инфаркта миокарда ее назначали в общей дозе 150 мг в течение 3 ч, затем схему поменяли на 100 мг за 90 мин. В нескольких исследованиях с ангиографическим контролем было показано, что 3-часовая инфузия альтеплазы достоверно чаще вызывает реперфузию коронарной артерии на 60 и 90-й мин тромболитизиса по сравнению со стрептокиназой [9]. Учитывая важное значение скорости реперфузии коронарной артерии, логично было ожидать снижения летальности в группах с альтеплазой, но в исследованиях TIMI-1 (290 больных), GISSI-2 (10372 пациента), ISIS-3 (41299 больных) не было обнаружено достоверного различия в летальности между группами стрептокиназы и альтеплазы. И только в исследовании GUSTO-I, в которое включено 41021 больных, было показано, что ускоренный режим введения альтеплазы (100 мг за 90 мин) позволил уменьшить 30-дневную летальность по сравнению со стрептокиназой: 6,3 против 7,2% соответственно ($p=0,001$) [13]. Казалось бы, что точки над *i* поставлены и преимущество альтеплазы доказано. Но такая однозначная оценка результатов ограничена следующими обстоятельствами:

1. Достоверное различие в смертности наблюдалось только среди больных, которые лечились в США. В других странах такого различия не было [16].
2. В группе альтеплазы развилось больше инвалидизирующих инсультов: 0,72 против 0,54% ($p=0,03$). При этом комбинированная конечная точка (смерть+инсульт) в группе альтеплазы все-таки осталась ниже: 6,9 против 7,8% ($p=0,006$). Повышение частоты геморрагических инсультов при применении фибринспецифических тромболитиков по сравнению со стрептокиназой отмечено также в более позднем мета-анализе [8].
3. В рамках исследования GUSTO-I проводилось подисследование: 2431 больным выполнялась ангиография [12]. Оказалось, что эффективный кровоток (по TIMI 2–3) в инфарктсвязанной коронарной артерии к 90-й мин от начала тромболитизиса в группе альтеплазы был достигнут в 81% случаев, а в группе стрептокиназы – только в 60% случаев. Но через 3 ч различие по этому показателю уже не определялось: 76 и 74% соответственно. При повторной ангиографии на 5–7-е сутки заболевания частота реокклюзии составила: в группе альтеплазы – 5,9%, а в группе стрептокиназы – только 5,5%.

С использованием рекомбинантной ДНК-технологии относительно недавно была разработана наиболее удачная модификация молекулы тканевого активатора плазминогена – препарат тенектеплаза (Метализе). В результате получена молекула с более продолжительным периодом полувыведения, что позволяет вводить ее не в виде продолжительной инфузии, а болюсом.

В исследовании ASSENT-1 была определена наиболее оптимальная доза этого препарата: 30–50 мг в зависимости от веса пациента [15]. Используя эту дозу, в исследовании ASSENT-2 проводилось сравнение альтеплазы и тенектеплазы. Хотя частота нецеребральных кровоизлияний и необходимости гемотрансфузий была меньше в группе тенектеплазы, чем альтеплазы – 26,4 против 28,9%, ($p=0,0003$) и 4,2 против 5,5% ($p=0,0002$) соответственно, смертность в течение 30 суток в обеих группах не различалась: 6,18% в группе, получавшей тенектеплазу, и 6,15% – в группе с альтеплазой. Частота геморрагических инсультов составила соответственно 1,78 и 1,66%. Был сделан вывод об одинаковой терапевтической ценности обоих препаратов, но отмечена более простая методика применения нового тромболитика [14].

Из-за возможности болюсного введения тенектеплазы этот препарат в настоящее время позиционируется как единственный для догоспитального тромболитизиса. Но стрептокиназу также можно вводить достаточно быстро – 750 тыс. ЕД за 5–10 мин – и такой метод введения стрептокиназы возможно использовать на догоспитальном этапе [3, 6]. Введение 750 тыс. ЕД СК за 5–10 мин ускоряет реперфузию коронарной артерии на 36 мин по сравнению с классической схемой введения 1,5 млн ЕД при одинаковой частоте реперфузии [4]. Прямого сравнения тенектеплазы и стрептокиназы не проводилось. Учитывая одинаковую эффективность альтеплазы и тенектеплазы, можно экстраполировать результаты сравнения стрептокиназы с альтеплазой на сравнительную эффек-

тивность тенектеплазы и стрептокиназы, но при классической схеме введения последней. Исходя из этого, представляется важным оценить эффективность ускоренного введения стрептокиназы по сравнению с тенектеплазой на догоспитальном этапе лечения.

Цель работы: сравнить эффективность и безопасность ускоренного введения 750 тыс. ЕД стрептокиназы и тенектеплазы в стандартной дозе согласно массе тела у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе.

Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное исследование методом параллельных групп сравнения. В исследование включались больные до 75 лет в течение первых 6 ч от начала острого инфаркта миокарда с показаниями для тромболизиса на догоспитальном этапе. В исследование включено 170 больных, которые рандомизированы на 2 группы: больным 1-й группы (n=86) ТЛТ проводилась стрептокиназой (750 тыс. ЕД за 5–10 мин), больным 2-й группы (n=84) вводилась тенектеплаза в дозе согласно массе тела (табл. 1).

Пациенты сравниваемых групп по основным клинико-анамнестическим характеристикам и риску летального исхода за 30 дней по шкале GRACE не различались. Все больные получали двойную антиагрегантную терапию (аспирин и клопидогрел), гепарин, статины, β -блокаторы, ингибиторы АПФ, а также по показаниям другие кардиологические препараты (антагонисты кальция, диуретики и др.).

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика групп пациентов

	Стрептокиназа	Тенектеплаза	p
Число, n	86	84	
Возраст, лет	59,2 $\pm$ 10,2	57,5 $\pm$ 9,6	Нд
Пол: мужчины, %	70	74	Нд
Локализация ИМ:			
передний, %	51,4	52,54	Нд
задний, %	48,6	47,46	Нд
Сахарный диабет, %	8,0	7,6	Нд
Курение, %	67,45	71,64	Нд
Ожирение, %	48	52	Нд
Гипертонич. болезнь, %	81,7	77,6	Нд
Дислипидемия, %	78,3	82,9	Нд
GRACE, %	7,5	7,6	Нд

Таблица 2

Основные результаты лечения

Показатели	Стрептокиназа	Тенектеплаза	p
Боль-игла, мин	125,9 $\pm$ 82,8	117,7 $\pm$ 54,9	Нд
Реперфузия через 90 мин	41 (47,6%)	54 (64,3%)	<0,05
Спасительное ЧКВ	28 (32,5%)	14 (16,7%)	<0,05
Подготовленное ЧКВ	21 (24,3%)	30 (35,7%)	<0,05
ФВ, %	56,9	57,9	Нд
Летальность	4 (4,7%)	3 (3,7%)	Нд
Геморрагические осложнения минимальные и умеренные по TIMI	26 (30,2%)	25 (29,8%)	Нд
Геморрагические осложнения тяжелые по TIMI	1 (ЖК кровотечение)	1 (геморрагический инсульт)	Нд

В качестве косвенного метода оценки реперфузии применялся контроль динамики электрокардиограммы. Критерием реперфузии коронарной артерии считали снижение сегмента ST $\geq$ 50% от исходного уровня в отведении, где его подъем был максимальным, через 90 мин после введения препаратов. Кроме частоты реперфузии коронарной артерии оценивали частоту проведения спасительной и подготовленной ангиопластики, фракцию выброса левого желудочка по данным УЗИ сердца на 7-е сутки заболевания, частоту и степень геморрагических осложнений по TIMI, частоту летальных исходов, инсультов.

Статистическую обработку проводили при помощи статистического пакета STATISTICA 6. Значимость различий оценивали с помощью t критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Данные представлены в виде средней $\pm$ ошибка средней, качественные признаки – в виде n, % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе).

Результаты

Время от начала симптомов инфаркта миокарда до введения тромболитика (боль-игла) между группами не различалось и составило около 2 ч (табл. 2).

Частота реперфузии коронарной артерии через 90 мин от начала тромболизиса по ЭКГ-признакам была выше в группе тенектеплазы: 64,3 против 47,6% (p<0,05). Соответственно спасительная ангиопластика (при неэффективном тромболизисе) чаще проводилась в группе стрептокиназы: 32,5 против 16,7% (p<0,05), а подготовленная (отсроченная) – в группе тенектеплазы: 35,7 против 24,3% (p<0,05). Фракция выброса ЛЖ на 7-е сутки заболевания между группами стрептокиназы и тенектеплазы не различалась: 56,9 и 57,9% соответственно. Летальность в обеих группах была низкой и составила 4,7 и 3,7% в 1 и 2-й группах соответственно. Частота минимальных и умеренных геморрагических осложнений между группами не различалась: 30,2 и 29,8% в 1 и 2-й группах. Эти осложнения были представлены в основном подкожными гематомами в местах инъекций гепарина и пункции бедренной артерии во время ангиопластики. Тяжелые (жизнеугрожающие) кровотечения отмечены по одному случаю в каждой группе. В группе стрептокиназы это было кровотечение из желудочно-кишечного тракта, потребовавшее переливания крови, а в группе тенектеплазы это был геморрагический инсульт, в результате которого больная умерла.

Обсуждение

Время ишемии миокарда и скорость реперфузии коронарной артерии – ключевые параметры, которые определяют исход инфаркта миокарда. Несмотря на то, что ускоренное введение 750 тыс. ЕД стрептокиназы более быстро открывает коронарную артерию по сравнению с классической инфузией 1,5 млн ЕД [4], даже этой повышенной скорости не хватает, чтобы достичь временных показателей эффективности теноктеплазы. Исходя из результатов субисследования GUSTO Angiographic Investigators [12], можно предположить, что через 180 мин после введения тромболитика частота реперфузии коронарной артерии в исследуемых группах сравняется. Но в настоящее время, согласно современным клиническим рекомендациям, мы не имеем права откладывать спасительную ангиопластику до этого времени при возможности ее своевременного выполнения, т.е. через 90 мин.

В рамках данной работы этот недостаток стрептокиназы компенсировался более частым проведением спасительной ангиопластики. Вероятно, и этот факт, и относительно небольшое число наблюдений обусловили отсутствие статистически значимого различия в летальности. Летальность в обеих группах была достаточно низкой. Это результат того, что в исследование не включались самые тяжелые пациенты – с поздним обращением, симптомами истинного кардиогенного шока, которые, как правило, доставляются на первичную ангиопластику, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, противопоказаниями к ТЛТ. Несмотря на это, болюсное введение стрептокиназы широко применяется в Томске.

Во-первых, этот препарат более доступен (он на порядок дешевле), и в отличие от теноктеплазы, всегда есть у бригад скорой медицинской помощи и в стационаре. В исследовании GUSTO-I проводилось подисследование по изучению соотношения стоимость/эффективность тромболитика альтеплазой по сравнению со стрептокиназой. Один год спасенной жизни больного в результате проведения тромболитика не стрептокиназой, а альтеплазой “стоит” 32678 долларов США [10]. Это соотношение более эффективно/выгодно при передних инфарктах миокарда и менее эффективно при нижних инфарктах миокарда. Теноктеплаза значительно дороже альтеплазы, следовательно, это соотношение ее со стрептокиназой еще выше.

Во-вторых, стрептокиназа – это более безопасный препарат в отношении риска развития геморрагического инсульта. Поэтому она может быть более предпочтительной у пациентов с повышенным риском такого осложнения: у больных старческого возраста, с артериальной гипертензией, нарушением мозгового кровотока в анамнезе, особенно если имеет место нижний, относительно небольшой инфаркт миокарда, позже 4 ч от его развития. В таких случаях эффект от проведения тромболитика предполагается невысоким, и риск геморрагического инсульта может превышать ожидаемую пользу [7]. Это особенно справедливо в отношении уменьшенной дозы стрептокиназы до 750 тыс. ЕД, которую мы вводим на догоспитальном этапе. По нашим данным, эта доза реже, чем стандартная, вызывает геморрагические осложнения [3, 4]. В настоящее время в Томске 59% пациентов с

инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST получают ТЛТ, из них 50% проводится на догоспитальном этапе [5]. Из всех тромболитиков, проводимых на догоспитальном этапе, в 50% случаев используется стрептокиназа.

Самое большое клиническое отличие стрептокиназы от введения теноктеплазы – это частое развитие гипотонии, иногда вплоть до коллапса. При ускоренном введении стрептокиназы в 44% случаев артериальное давление снижается до 80 мм рт. ст. и ниже [4]. Развитие гипотонии происходит в результате того, что при введении стрептокиназы параллельно активируется калликреин-кининовая система плазмы, в результате чего наступает высвобождение брадикинина и снижение артериального давления [1, 2]. Брадикинин полностью исчезает при однократном прохождении через легочное русло, поэтому эта гипотония, как правило, носит кратковременный характер и часто купируется самостоятельно при приостановке введения стрептокиназы. Напротив, существует мнение, что снижение артериального давления является маркером эффективности ТЛТ, хотя убедительных подтверждений такому предположению не существует. В ряде случаев, при сильном снижении артериального давления, требуется однократное внутривенное введение 0,2 мл 1%-го р-ра мезатона, которого всегда достаточно для нормализации артериального давления. Развивающаяся кратковременная гипотония в этой ситуации сама никогда не представляет опасности для жизни пациента.

Таким образом, при выборе тромболитика необходимо учитывать преимущества и недостатки, которые существуют и у стрептокиназы, и у теноктеплазы. Самое главное, – чтобы пациент обязательно получил ТЛТ, если она ему показана, т.к. сам факт проведения тромболитика любым тромболитиком значительно более важен для исходов заболевания, чем выбор тромболитического препарата.

Выводы

1. Введение теноктеплазы на догоспитальном этапе в дозе согласно массе тела у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST более часто вызывает реперфузию коронарной артерии по ЭКГ признакам через 90 мин от начала тромболитика по сравнению с ускоренным введением 750 тыс. ЕД стрептокиназы: 64,3% против 47,6% ($p < 0,05$). В группе стрептокиназы чаще проводили спасительную ангиопластику: 32,5% против 16,7% ($p < 0,05$).
2. Различий в клинических исходах острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при догоспитальном тромболитике стрептокиназой и теноктеплазой не обнаружено.

Литература

1. Андреев Г.В., Суворов А.В., Бесолицина Л.А. и др. Кининовая система крови у больных острым инфарктом миокарда при лечении тромболитическими препаратами // Кардиология. – 1977. – № 2. – С. 70–74.
2. Дзизинский А.А., Гомазков О.А. Кинины в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. – Новосибирск, 1976. – 206 с.

3. Марков В.А., Вышков Е.В. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. – STT, 2011. – 147 с.
4. Марков В.А., Вышков Е.В., Панфилова Е.В. и др. Сравнение эффективности стрептокиназы при болюсном и капельном введении у больных инфарктом миокарда // Кардиология. – 2002. – № 9. – С. 26–29.
5. Марков В.А., Демьянов С.В., Вышков Е.В. Фармакоинвазивная стратегия лечения больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: реальная клиническая практика в Томске // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – № 4 (выпуск 1). – С. 126–129.
6. Марков В.А., Кун В.И., Варваренко В.И. и др. Тромболитическая терапия острой стадии инфаркта миокарда методом внутривенного быстрого введения средней дозы стрептокиназы // Методические рекомендации Министерства здравоохранения РСФСР от 10.06.1987. – М., 1987. – 13 с.
7. Кэмпбелл В.Ф. Международное руководство по инфаркту миокарда / пер. с англ. В.М. Руда. – М., 1997. – 87 с.
8. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Pogue J. et al. Safety Outcomes in Meta-analyses of Phase 2 vs Phase 3 Randomized Trials. Intracranial Hemorrhage in Trials of Bolus Thrombolytic Therapy // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 444–450.
9. Granger C.B., Califf R.M., Topol E.J. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a review // Drugs. – 1992. – No. 44. – P. 293–325.
10. Mark D.B., Hlatky M.A., Califf R.M. et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 1418–1424.
11. Schroder R., Biamino G., von Leitner E. et al. Intravenous Streptokinase – infusion beim akutem Myokardinfarkt // Dtsch. Med. Wschr. – 1981. – Vol. 106. – P. 294–297.
12. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 1615–1622.
13. The GUSTO Investigator. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 389. – P. 673–682.
14. Van de Werf F. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction. The ASSENT-2 double-blind randomized trial // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 716–722.
15. Van de Werf F., Cannon C.P., Luyten A. et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial // Am. Heart J. – 1999. – Vol. 137. – P. 786–791.
16. Van de Werf F., Topol E.L., Lee K.L. et al. Variations in patient management for acute myocardial infarction in the United States and other countries. Results from the GUSTO Trial // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 1586–1591.

Поступила 11.01.2013

Сведения об авторах

Вышков Евгений Викторович, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: evv@cardio.tsu.ru.

Демьянов Сергей Витальевич, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения неотложной кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: svd@cardio.tsu.ru.

Севастьянова Дарья Сергеевна, аспирант кафедры кардиологии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Филошкина Виктория Юрьевна, аспирант отделения неотложной кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Марков Валентин Алексеевич, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, заведующий кафедрой кардиологии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: markov@cardio.tsu.ru.

Даниленко Арнольд Михайлович, канд. мед. наук, заведующий кардиологической службы станции скорой медицинской службы г. Томска.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, РЕФРАКТЕРНОЙ К ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Е.С. Ситкова, В.Ф. Мордовин, В.А. Личикаки

ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

E-mail: chekruzhova@mail.ru

CHANGES IN VASCULAR STIFFNESS INDICATORS IN PATIENTS WITH REFRACTORY ARTERIAL HYPERTENSION

E.S. Sitkova, V.F. Mordovin, V.A. Lichikaki

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

В последние годы большое значение придается показателям сосудистой жесткости как факторам, влияющим на частоту осложнений и прогноз при артериальной гипертензии (АГ). У пациентов с рефрактерной к гипотензивной терапии АГ риск возникновения органических осложнений является особенно высоким. Цель исследования: сравнительный анализ показателей сосудистой жесткости у пациентов с контролируемой и рефрактерной АГ. В исследование были включены 15 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии и достигнутой нормализацией артериального давления (АД) – (1-я группа), а также 18 больных с ГБ II–III стадии, резистентной к гипотензивной терапии (2-я группа). Всем пациентам был выполнен суточный мониторинг АД, эхокардиографическое исследование, доплер-ультразвуковое исследование сонных артерий, исследование жесткости сосудов. Выявлены достоверно большие показатели индекса массы миокарда во 2-й группе пациентов. Степень выраженности атеросклероза сонных артерий достоверно не различалась ($18,57 \pm 14,33$ и $12,31 \pm 10,20$; $p=0,17$). По данным СМАД, во 2-й группе пациентов систолическое АД составило $157,57 \pm 16,68$, диастолическое АД – $97 \pm 13,81$. В 1-й группе пациентов показатели оказались достоверно ниже (САД $128,64 \pm 8,71$, ДАД $77,21 \pm 9,45$; $p<0,01$). Показатели жесткости сосудистой стенки оказались сопоставимы по уровню индекса Cavi и ABI в сравниваемых группах ($1,12 \pm 0,1$ и $1,10 \pm 0,05$; $p=0,5$). Во 2-й группе пациентов преобладает функциональный компонент ремоделирования сосудистой стенки над морфологическим.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, сосудистая жесткость.

In recent years, a great attention has been given to studying the indicators of vascular stiffness as factors affecting complication rates and prognosis in patients with arterial hypertension. Patients with arterial hypertension refractory to hypotensive therapy have very high risk of organ-specific complications. The aim of the study was to perform comparative analysis of the vascular stiffness indicators in patients with controlled and refractory arterial hypertension. The study included a total of 33 patients: 15 patients with stage 2 arterial hypertension in whom normal values of arterial pressure were achieved (group 1) and 18 patients with stage 2 arterial hypertension resistant to hypotensive therapy (group 2). All patients received 24-hour arterial blood pressure monitoring, carotid Doppler ultrasound, and examination of vascular stiffness. Myocardial mass index was significantly higher in group 2. The degree of severity of carotid artery atherosclerosis did not significantly differ between the groups ($18,57 \pm 14,33$ vs. $12,31 \pm 10,20$; $p=0,17$). Twenty four-hour arterial blood pressure monitoring showed that patients of group 2 had systolic and diastolic arterial blood pressure of $157,57 \pm 16,68$ and $97 \pm 13,81$ mm Hg, respectively. Patients of group 1 had significantly lower values of blood pressure: $128,64 \pm 8,71$ and $77,21 \pm 9,45$ mm Hg ($p<0,01$) for systolic and diastolic blood pressure, respectively. The levels of vascular stiffness indicators, Cavi and ABI ($1,12 \pm 0,1$ and $1,10 \pm 0,05$; $p=0,5$), were comparable in the study groups. The authors hypothesize that the functional component prevails over the structural component of the vascular wall remodeling in patients of group 2.

Key words: refractory arterial hypertension, vascular stiffness.

Введение

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) остается актуальнейшей медико-социальной проблемой и является одним из главных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), мозгового инсульта и сердечной недостаточности, обуславливая тем самым высокий риск сердечно-сосудистой смертности [2–4, 6]. Среди лиц, страдающих АГ, частота встречаемости ИБС, инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения достоверно выше, чем у нормотоников [1]. Ремоделирование

стенки сосудов (главным образом, мелкого калибра) лежит в основе большого разнообразия типов поражения органов-мишеней при АГ, обуславливая повышение общего периферического сосудистого сопротивления. Изучение роли структурно-функциональных сосудистых нарушений в повышении общего периферического сосудистого сопротивления было описано в работах В. Folkow [8, 9].

В последние годы при определении факторов, влияющих на частоту органических осложнений и прогноз у пациентов с АГ, существенное значение придается именно

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов

Параметры	Контролируемая АГ, n=15	Резистентная к лечению АГ, n=18	p
Возраст	53,8	51,5	0,468
Стаж АГ	9,9	15,8	0,219
Индекс массы тела	33,2	31,9	0,557
Холестерин	6,5	5,1	0,001
ЛПНП	4,0	3,3	0,057
ЛПВП	1,2	1,0	0,141
ТГ	2,2	1,9	0,241
Глюкоза	5,9	6,4	0,536
Индекс массы миокарда	94,1	133,9	0,013
Степень атеросклероза сонных артерий	17,3	12,3	0,175

показателям сосудистой жесткости. Доказательством тому является включение последних в число тестируемых параметров при поиске субклинического поражения органов-мишеней, а также факторов, влияющих на прогноз у пациентов с АГ [10, 11]. У пациентов с АГ, рефрактерной к гипотензивной терапии, риск возникновения органических осложнений заболевания является особенно высоким, однако нет ни одной работы, в которой описывались бы изменения показателей сосудистой жесткости у пациентов с этой формой заболевания. Актуальность данной проблемы объясняется тем, что изучение этих показателей в значительной степени позволит ответить на вопрос: является ли такая особенность течения гипертонии следствием выраженного структурного ремоделирования сосудов, или, в данном случае, одним из факторов, определяющих тяжесть гипертонии и ее рефрактерность к терапии, является влияние функциональных изменений сосудистой стенки?

Цель исследования: сравнительный анализ показателей сосудистой жесткости у пациентов с контролируемой и рефрактерной к терапии АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 15 пациентов с подтвержденной по результатам исследований ГБ II стадии и достигнутой на фоне постоянной комбинированной терапии 1–3 гипотензивными препаратами нормализации АД (1-я группа), а также 18 больных, страдающих ГБ II–III стадии, резистентной к комбинированной гипотензивной терапии 3 и более препаратами в оптимальных дозировках, одним из которых является диуретик (2-я группа). Среди общего числа пациентов было 3 курильщика, среди пациентов с рефрактерной гипертонией – 2 пациента с документированными нарушениями мозгового кровообращения. Из исследования были исключены пациенты, страдающие вторичными формами гипертонии, сахарным диабетом средней и тяжелой степеней тяжести, ИБС со значимыми стенозами коронарных артерий, системными заболеваниями соединительной ткани.

Основу медикаментозной терапии пациентов группы рефрактерной АГ составляли ингибиторы АПФ (при их непереносимости назначались антагонисты рецепторов ангиотензина II – 2 пациента), в сочетании с диуретиками и антагонистами кальция или бета-блокаторами. Те-

рапия в группе пациентов с контролируемой АГ была представлена 1–3 препаратами тех же классов, что и в первой группе. Всем пациентам был выполнен мониторинг АД на аппарате Medibase, а также исследование функционального состояния сосудистой стенки при помощи сфигмоманометра и сфигмографа VaSera VS-1000, позволяющего оценивать величину сосудистой жесткости вне зависимости от уровня АД. В плановом порядке пациентам было выполнено эхокардиографическое исследование и доплер-ультразвуковое исследование сонных артерий. Оценка состояния сосудистой стенки осуществлялась путем регистрации плетизмограмм на 4 конечностях с помощью манжет, электрокардиограммы и фонокардиограммы с последующим определением сердечно-лодыжечного (Cavi) и лодыжечно-плечевого индекса ABI. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа групп пациентов выявлена их сопоставимость по возрасту, массе тела, стажу гипертонической болезни, уровню гликемии и показателям липидного спектра за исключением общего холестерина (табл. 1).

По данным исследования, выявлены достоверно большие показатели индекса массы миокарда в группе пациентов с АГ, резистентной к терапии.

Степень выраженности атеросклероза сонных артерий в сравниваемых группах пациентов достоверно не различалась ($18,6 \pm 14,33$ и $12,3 \pm 10,20$; $p=0,17$), хотя незначительное его преобладание отмечено в группе пациентов с контролируемой гипертонией. По данным суточного мониторирования АД, во 2-й группе пациентов уровни систолического АД составили $157,6 \pm 16,68$, для диастолического АД – $97 \pm 13,81$. В группе пациентов с контролируемой гипертонией показатели оказались достоверно ниже (САД $128,6 \pm 8,71$; для ДАД $77,2 \pm 9,45$; $p<0,01$).

Показатели жесткости сосудистой стенки оказались сопоставимы в группах пациентов по уровню индекса Cavi и ABI ($1,1 \pm 0,1$ и $1,1 \pm 0,05$; $p=0,5$) (рис. 1).

Помимо этого проведено изучение корреляционной взаимосвязи между показателями сосудистой жесткости и основными влияющими на них параметрами (возраст, индекс массы тела, индекс массы миокарда, стаж АГ, уро-

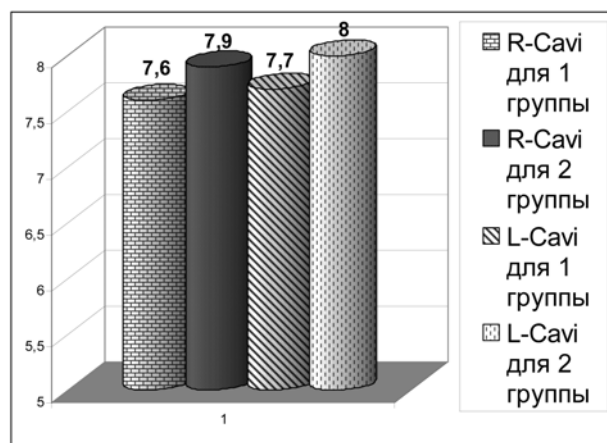


Рис. 1. Оценка индекса Cavi в сравниваемых группах пациентов

вень АД, степень атеросклероза сонных артерий, показатели липидного спектра). По результатам анализа выявлена прямая взаимосвязь между уровнем индекса ABI и стажем АГ, ростом, суточным пульсовым АД, ночным систолическим и пульсовым АД, вариабельностью ночного диастолического и среднего АД. Обратная корреляционная зависимость этого показателя выявлена от уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), возраста, вариабельности пульса за дневной период и весь период измерения. Обратная взаимосвязь также выявлена между индексом Cavi и весом.

Ранее уже было проведено большое количество исследований, касающихся оценки зависимости показателей сосудистой жесткости от ряда факторов, таких как степень АГ, индекс массы тела, показатели липидного спектра, степень выраженности ИБС, наличие перенесенных ранее сосудистых катастроф и т.д., где была получена корреляционная связь между вышеперечисленными факторами и показателями жесткости сосудов [1, 5].

Ремоделирование сосудов, как известно, проходит два этапа: этап функциональных изменений (эндотелиальная дисфункция), обусловленных действием нейрогуморальных и вазоконстрикторных факторов в ответ на повышение трансмурального давления, и этап структурных изменений, представленных гипертрофией и гиперплазией гладкомышечных клеток и кардиоваскулярным фиброзом.

Несмотря на адекватную терапию, у пациентов с рефрактерной формой гипертензии за счет стабильно высоких цифр артериального давления тонус симпатической нервной системы остается по-прежнему высоким. Это запускает каскад реакций с преобладанием вазоконстрикторных факторов, активизацией РААС системы с повышением выработки ангиотензина II (как почечного, так и тканевого), активизацией V1-трансформирующего ростового фактора [7] и повышением синтеза коллагена. Казалось бы, вышеупомянутый механизм непременно должен способствовать прогрессированию структурных изменений сосудов у пациентов с рефрактерной гипертензией и повышению уровня Cavi.

Полученные нами результаты позволяют сделать предположение о преобладании функционального компонен-

та ремоделирования сосудистой стенки над морфологическим в этой группе пациентов и оправдывают применение в данном случае более радикального метода устранения системного симпатического тонуса, которым на настоящий момент является радиочастотная абляция почечных артерий.

Литература

1. Гогин Е.Е. Изменения артериального русла при гипертонической болезни и стратегия лечения больных // Тер. архив. – 1999. – № 1. – С. 64–67.
2. Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Белокопытова Н.В. и др. Возможности бета-блокаторов в коррекции цереброваскулярной патологии у больных АГ, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – Т. 24, № 4, вып. 1 – С. 38–44.
3. Русина А.М., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю. и др. Нормализующее влияние фелодипина на показатели суточного профиля артериального давления // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – Т. 24, № 1. – С. 29–34.
4. Семке Г.В. Цереброкардиальная патология у больных АГ // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – Т. 24, № 3, вып. 2. – С. 97–100.
5. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Червякова Ю.Б. и др. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертензией молодого возраста // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 17–20.
6. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Белокопытова Н.В. и др. Цереброваскулярная патология у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – Т. 24, № 2. – С. 28–32.
7. Laviades C., Varo N., Diez J. Transforming growth factor-P in hypertensives with cardiorenal damage // Hypertension. – 2000. – Vol. 36, No. 4. – P. 517–522.
8. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension // Physiol Rev. – 1982. – Vol. 62, No. 2. – P. 347–504.
9. Folkow B. The “structural factor” in hypertension with special emphasis on the hypertrophic adaptation of the systemic resistance vessels // Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management / eds J.H. Laragh, B.M. Brenner. – New York : Raven Press, 1990. – P. 565–81.
10. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
11. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.

Поступила 14.12.2012

Сведения об авторах

Ситкова Екатерина Сергеевна, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: chekruzhova@mail.ru.

Мордовин Виктор Федорович, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: mordovin@cardio.tsu.ru.

Личикаки Валерия Анатольевна, аспирант отделения
артериальных гипертензий ФГБУ “НИИ кардиологии”
СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: manankovalera@mail.ru.

УДК 616.127-005.8/616-092.9

НЕИНВАЗИВНОЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ КАРТИРОВАНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

М.С. Хлынин, Р.Е. Баталов, С.В. Попов, С.Н. Криволапов

ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, Томск

E-mail: mskhlynin@mail.ru

NONINVASIVE ELECTROCARDIOGRAPHIC MAPPING OF VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

M.S. Khlynin, R.E. Batalov, S.V. Popov, S.N. Krivolapov

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Cardiology” of Siberian Branch
under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Цель исследования: сравнить точность неинвазивной топической диагностики желудочковых аритмий на основе результатов неинвазивного картирования и данных внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ). Был обследован 81 пациент (30 мужчин и 51 женщина) в возрасте от 20 до 67 лет (средний возраст – 43,5 года) с желудочковой экстрасистолой (ЖЭС) различной этиологии и локализации. Всем пациентам проводилось неинвазивное ЭФИ сердца с использованием программно-аппаратного комплекса “Амикард”, затем внутрисердечное ЭФИ и радиочастотная абляция (РЧА) желудочковых нарушений ритмов сердца (НРС). При сравнении результатов неинвазивного и внутрисердечного ЭФИ в 73 случаях было совпадение локализаций аритмогенного фокуса, в 8 случаях документированы расхождения. Таким образом, точность метода для топической диагностики ЖЭС составляла 90,12%.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, неинвазивная топическая диагностика, внутрисердечное электрофизиологическое исследование.

The aim of this study was to test the accuracy of the noninvasively obtained ventricular activation as compared with that of standard invasive mapping in patients with ventricular arrhythmias. A total of 81 patients (30 male and 51 female) aged 20 to 67 years (mean age of 43.5 years) with ventricular arrhythmias of different localization and etiology were examined. All patients underwent noninvasive electrophysiologic examination, which was performed with Amycard System and subsequent intracardiac mapping and radiofrequency catheter ablation. Comparison of data from the noninvasive and intracardiac electrophysiology studies showed identical localization of the arrhythmogenic foci in 73 cases; discordant results were documented in 8 patients. Thereby, the accuracy of the noninvasive mapping in patients with arrhythmias was 90.12%.

Key words: premature ventricular contraction, noninvasive topical diagnostics, intracardiac electrophysiological study.

Как известно, желудочковые нарушения ритма сердца (НРС) являются важной медицинской проблемой: они могут нарушать гемодинамику, приводить к ремоделированию миокарда, а также формированию аритмогенной кардиомиопатии и развитию в конечном итоге сердечной недостаточности со значительным снижением качества жизни пациентов [5, 8]. Среди желудочковых НРС выделяют две большие группы – коронарогенные и некоронарогенные. Группа коронарогенных желудочковых аритмий наиболее распространена и связана с атероск-

леротическим поражением коронарных артерий, ишемической болезнью сердца. Некоронарогенная группа составляет около 15% всех желудочковых аритмий и включает в себя желудочковые НРС у пациентов с кардиомиопатиями, в том числе аритмогенной дисплазией правого желудочка, пороками сердца, перенесенным миокардитом, наследственной каналопатией (синдром Бругада, синдром удлиненного интервала QT и др.), а также ятрогенные и истинно идиопатические желудочковые аритмии [4, 8].

Медикаментозная терапия у пациентов с желудочковыми НРС часто оказывается малоэффективной, поэтому современные подходы к обследованию и лечению таких пациентов связаны с активным внедрением в клиническую практику новых методов электрофизиологической диагностики и интервенционных методов лечения [3, 6, 10, 12]. Развитие электрофизиологической диагностики связано с двумя направлениями: совершенствованием техники инвазивного ЭФИ сердца и разработкой неинвазивных методов электрофизиологической диагностики, среди которых наиболее интересным является направление, связанное с совершенствованием методов топической диагностики аритмий. Первые попытки определить локализацию аритмогенного фокуса были предприняты еще в 1969 г. M.B. Rosenbaum, который попытался классифицировать желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) на право- и левожелудочковые на основании морфологии комплекса QRS по данным поверхностной электрокардиограммы (ЭКГ), базируясь в первую очередь на конфигурации комплекса в виде блокад ножек пучка Гиса [2]. К настоящему времени предложено несколько алгоритмов топической диагностики ЖЭС по стандартной ЭКГ в 12 отведениях [2, 8, 9]. Эти алгоритмы показывают достаточно высокую специфичность и чувствительность в плане определения принадлежности аритмогенного фокуса к тем или иным анатомическим зонам желудочков. Однако размер этих зон достаточно большой, и поэтому точно локализовать аритмогенный фокус невозможно [4].

Новые возможности диагностики сердечных аритмий открывают методы, основанные на вычислительной реконструкции электрофизиологических процессов сердца, в частности, на решении обратной задачи электрокардиографии. Понятие обратной задачи электрокардиографии (Inverse Problem in Electrocardiography) было введено видными электрофизиологами R. Plonsey, R.C. Barr, B. Taccardi в конце 60-х – начале 70-х годов XX в. [1, 13]. Суть данной методики заключается в том, чтобы по данным многоканальной регистрации ЭКГ с поверхности грудной клетки создать вычислительную реконструкцию электрограмм на эпикардиальной и эндокардиальной поверхностях сердца, т.е. по распределению потенциала электрического поля сердца в заданный момент времени на поверхности грудной клетки можно вычислить распределение потенциала на эпикарде и эндокарде и, таким образом, по поверхностной изопотенциальной карте построить изопотенциальную эпикардиальную и эндокардиальную карту. В дальнейшем по имеющимся изопотенциальным эпикардиальным и эндокардиальным картам можно построить изохронные карты и карты распространения волны возбуждения. Таким образом, электрофизиологические методики на основе обратной задачи электрокардиографии позволяют неинвазивным путем получить информацию, по диагностической ценности сопоставимую с результатами инвазивного ЭФИ сердца [7].

Впервые реализовать методику неинвазивного эпикардиального картирования удалось научному коллективу под руководством проф. Y. Rudy (США), предложившему в 2004 г. вариант методики, названный авторами Noninvasive Electrocardiographic Imaging, который предус-

матривает помимо поверхностного ЭКГ-картирования проведение компьютерной томографии (КТ) грудной клетки и сердца. Аналогичную методику под названием Noninvasive Imaging of Cardiac Electrophysiology представила группа исследователей из медицинского университета Инсбрука (Австрия). Отличия этой методики от разработки американских коллег заключались в применении магнитно-резонансной томографии (МРТ) для построения трехмерных моделей торса и сердца и использования существенно меньшего числа ЭКГ-отведений на поверхности грудной клетки [7, 11, 14].

Однако несмотря на значительные успехи, достигнутые рядом научно-исследовательских групп, остаются актуальными задачи разработки более эффективных методов решения обратной задачи электрокардиографии и совершенствования методов электрофизиологической диагностики на ее основе, поскольку по поверхностным эпикардиальным картам при некоторых локализациях желудочковых НРС можно определить только принадлежность аритмогенной зоны к желудочкам сердца. Обычно это возможно при локализации эктопического очага перегородочной позиции. С учетом вышеуказанных недостатков в 2006–2010 гг. в ФГБУ ЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН был разработан российский программно-аппаратный комплекс “Амикард” для неинвазивного ЭФИ сердца, который позволяет проводить реконструкцию потенциала электрического поля сердца не только на эпикардиальной поверхности сердца, но и на эндокардиальной поверхности предсердий и желудочков [4].

Материал и методы

В отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН был обследован 81 пациент (30 мужчин и 51 женщина) в возрасте от 20 до 67 лет (средний возраст – 43,5 года) с желудочковыми НРС различной этиологии и локализации. При поступлении в стационар 63 пациента предъявляли жалобы на перебои в работе сердца (12 пациентов также жаловались на частые головокружения, у 3 пациентов были эпизоды потери сознания в анамнезе); 18 пациентов жалоб не предъявляли. У 60 пациентов на догоспитальном этапе проводилась антиаритмическая терапия препаратами разных классов, однако у 42 пациентов данная терапия оказалась абсолютно неэффективной, а у 18 пациентов отмечался положительный эффект в виде уменьшения количества ЖЭС по данным контрольного холтеровского мониторирования ЭКГ. Однако в дальнейшем данная терапия была отменена в связи с развитием побочных эффектов или увеличением количества ЖЭС. 21 пациенту антиаритмическая терапия не назначалась.

В стационаре пациентам проводилось следующее обследование: ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ, клинический и биохимический анализы крови, трансторакальная эхокардиография. Коронарография проводилась пациентам старше 40 лет для исключения значимых атеросклеротических изменений коронарных артерий и, соответственно, ишемического генеза НРС.

По данным суточного мониторирования ЭКГ, у всех

пациентов документирована частая монотопная ЖЭС (более 5000 за период мониторинга).

Всем пациентам проводилось неинвазивное ЭФИ, включающее в себя:

1. Многоканальную регистрацию ЭКГ в 240 отведениях с поверхности грудной клетки.
2. Спиральную компьютерную томографию (СКТ) в режиме ЭКГ-синхронизации с внутривенным болюсным контрастированием.
3. Обработку результатов на программно-аппаратном комплексе "Амикард" (по данным СКТ строились трехмерные модели сердца, осуществлялась реконструкция электрограмм на поверхность эпикарда и эндокарда, основанная на многоканальной записи ЭКГ с грудной клетки).
4. По полученным эпикардиальным и эндокардиальным изопотенциальным и изохронным картам на трехмерных моделях сердца определялись области наиболее ранней активации, соответствующие проекции эктопического источника.

После предоперационного обследования проводилось внутрисердечное ЭФИ и РЧА желудочковых НРС. Выявленная локализация эктопического источника сравнивалась с данными внутрисердечного ЭФИ.

Результаты

По результатам неинвазивного ЭФИ, у 56 пациентов аритмогенный фокус находился в правом желудочке (ПЖ): у 3 пациентов – в передне-боковой области выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ), у 7 – на передней стенке ВОПЖ, у 17 – в передне-перегородочной области ВОПЖ (рис. 1 на 2-й стр. обложки), у 22 – в перегородочной позиции ВОПЖ, у 2 – на задней стенке ВОПЖ; у 2 – на свободной стенке ПЖ, у 1 – в передне-перегородочной области на границе между верхушечными и средними сегментами ПЖ и у 2 – под кольцом трикуспидального клапана, паракисально, что совпало с данными внутрисердечного ЭФИ. Всем пациентам была успешно проведена РЧА аритмогенного фокуса (рис. 1).

У 17 пациентов источник возбуждения находился в левом желудочке (ЛЖ): у 2 пациентов – в верхушечных отделах межжелудочковой перегородки (МЖП), у 1 – в базальных отделах боковой стенки ЛЖ, у 2 – в базальных отделах задней стенки ЛЖ; у 3 – в проекции некоронарогенного синуса Вальсальвы, у 2 – на границе правого и левого синусов Вальсальвы, у 2 – в проекции устья правой коронарной артерии и у 4 – в проекции устья левой коронарной артерии. Данные локализации также совпали с результатами внутрисердечного картирования.

У 8 пациентов локализации аритмогенного фокуса не совпали. Согласно инвазивному ЭФИ и успешной РЧА, у 1 пациента источник аритмии располагался рядом с устьем левой коронарной артерией, однако неинвазивное картирование показало зону наиболее ранней активации в передне-септальной проекции ВОПЖ; у 2 – ЖЭС была из задне-септальной позиции базальных отделов ЛЖ, при проведении неинвазивного картирования в одном случае нам вообще не удалось определить зону наиболее

ранней активации, а во втором случае мы могли лишь предположить, что аритмогенный фокус находится на задней стенке базальных отделов ЛЖ; у 1 – под кольцом трикуспидального клапана, рядом с пучком Гиса. Неинвазивное картирование показало зону наиболее раннего возбуждения в проекции устья левой коронарной артерии; у 1 – в задне-септальной позиции ВОПЖ, согласно неинвазивному ЭФИ, аритмогенный фокус должен был располагаться в передне-септальной позиции ВОПЖ; у 1 – в базальных отделах свободной стенки ПЖ, однако неинвазивное картирование показало зону наиболее раннего возбуждения в средних отделах МЖП. Еще у 2 – ЖЭС была из папиллярной мышцы ЛЖ, при неинвазивном ЭФИ вообще не удалось определить источник аритмии.

Обсуждение

Наиболее аритмогенной зоной при ЖЭС является ВОПЖ, здесь локализовано 64,1% исследуемых нами желудочковых аритмий. Точность неинвазивной топической диагностики желудочковых НРС в данной области достигает 98,0% (только в 1 случае из 52 мы получили расхождение между результатами внутрисердечного и неинвазивного ЭФИ). В проекциях синусов Вальсальвы локализовано 14,9% исследуемых нами желудочковых аритмий (12 пациентов). Точность диагностики с помощью программно-аппаратного комплекса "Амикард" для данной локализации составляет 91,6% (в 1 случае мы получили расхождение результатов). ЖЭС из приточного отдела ПЖ была у 7 (8,6%) пациентов, в 2 случаях источник аритмии, определенный с помощью неинвазивного картирования, не совпал с данными внутрисердечного ЭФИ. У 10 (12,4%) пациентов аритмогенный фокус располагался в приточном отделе ЛЖ. Данная область сердца, на наш взгляд, представляется наиболее сложной с точки зрения неинвазивного картирования желудочковых аритмий. Точность неинвазивной топической диагностики составляла всего 60% (в 4 случаях из 10 мы получили расхождения между результатами внутрисердечного и неинвазивного ЭФИ). При ЖЭС из папиллярных мышц ЛЖ нам вообще не удалось определить зону начала возбуждения при неинвазивном ЭФИ, используя как эпикардиальное, так и эндокардиальное картирование.

В целом же полученные нами данные показывают, что точность метода для топической диагностики желудочковых НРС составляет 90,12%, что свидетельствует о высокой диагностической ценности и перспективности применения неинвазивного картирования в предоперационном обследовании пациента. Основными причинами погрешности топической диагностики, на наш взгляд, являются: наличие "шума" и "наводок" при записи ЭКГ, дыхательные движения грудной клетки при поверхностном картировании и во время проведения СКТ, качество томограмм, полученных при СКТ, что в большей степени зависит от количества срезов за оборот спирали томографа.

Выводы

Топическая диагностика желудочковых НРС на основе использования неинвазивного активационного карти-

рования позволяет с достаточно высокой степенью точности выявлять зоны ранней активации и локализацию аритмогенного фокуса (точность метода – 90,12%).

Литература

1. Барр Р., Спек М. Решения обратной задачи, выраженные непосредственно в форме потенциала // Теоретические основы электрокардиологии / пер. с англ. – М.: Медицина, 1979. – С. 168–192.
2. Вайнштейн А.Б., Яшин С.М., Думпис Я.Ю. и др. Электрокардиографическая топическая диагностика некоронарогенных желудочковых аритмий // Вестник аритмологии. – 2004. – № 34. – С. 11–17.
3. Голухова Е.З. Желудочковые аритмии. Современные аспекты диагностики и лечения. – М.: НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева, 1996. – 125 с.
4. Ляджина О.С., Калинин В.В., Фетисова Е.А. и др. Топическая диагностика некоронарогенной желудочковой экстрасистолии на основе неинвазивного активационного картирования // Вестник аритмологии. – 2009. – № 57. – С. 47–51.
5. Пармон Е.В., Трешкур Т.В., Шляхто Е.В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма (анализ проблемы) // Вестник аритмологии. – 2003. – № 31. – С. 60–71.
6. Ревитшвили А.Ш., Батуркин Л.Ю., Рзаев Ф.Г. и др. Желудочковые тахикардии: современное состояние проблемы // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 17–26.
7. Ревитшвили А.Ш., Калинин В.В., Ляджина О.С. и др. Верификация новой методики неинвазивного электрофизиологического исследования сердца, основанной на решении обратной задачи электрокардиографии // Вестник аритмологии. – 2008. – № 51. – С. 7–12.
8. Ревитшвили А.Ш., Носкова М.В., Рзаев Ф.Г. и др. Неинвазивная топическая диагностика некоронарогенных желудочковых аритмий // Вестник аритмологии. – 2004. – № 4. – С. 5–10.
9. Ревитшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Снегур Р.Ю. Алгоритм топической диагностики правожелудочковых аритмий // Вестник аритмологии. – 2006. – № 46. – С. 5–1.
10. Яшин С.М., Шубик Ю.В. Трансвенозная катетерная радиочастотная абляция как метод лечения идиопатической правожелудочковой экстрасистолии // Вестник аритмологии. – 2000. – № 20. – С. 80–81.
11. Berger T., Fisher G., Pfeifer B. et al. Single-beat noninvasive imaging of cardiac electrophysiology of ventricular pre-excitation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 2045–2052.
12. Lauck G., Burkhardt D., Manz M. Radiofrequency catheter ablation of symptomatic ventricular ectopic beats originating in the right outflow tract // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1999. – Vol. 22 (Pt 1). – P. 5–16.
13. Plonsey R. Bioelectric phenomena. – New York, 1969. – 380 с.
14. Ramanathan C., Ghanem R.N., Jia P. et al. Electrocardiographic Imaging (ECGI): a noninvasive imaging modality for cardiac electrophysiology and arrhythmia // Nature Medicine. – 2004. – Vol. 10. – P. 422–428.

Поступила 06.02.2013

Сведения об авторах

Хлынин Михаил Сергеевич, аспирант ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: mskhlynin@mail.ru.

Баталов Роман Ефимович, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: romancer@cardio.tsu.ru.

Попов Сергей Валентинович, профессор, чл.-корр. РАМН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: psv@cardio.tsu.ru.

Криволатов Сергей Николаевич, врач анестезиолог-реаниматолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: ksn@cardio.tsu.ru.

СВЯЗЬ РЕЗИСТИНА, ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ КАРДИОМИОПАТИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Л.В. Журавлёва, Н.В. Сокольникова

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

E-mail: l.zhuravlyova@mail.ru

RELATIONSHIP OF RESISTIN, PROINFLAMMATORY INTERLEUKINES, AND DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CARDIOMYOPATHIES OF DIFFERENT GENESIS

L.V. Zhuravlyova, N.V. Sokolnikova

Kharkov National Medical University, Ukraine

Обследовано 102 больных метаболической кардиомиопатией на фоне сахарного диабета 2-го типа, 16 больных кардиомиопатией при расстройствах пищеварения и 20 практически здоровых лиц с целью определения влияния резистина, интерлейкина-1 β и интерлейкина-6 на структурно-функциональные параметры миокарда. У больных метаболической кардиомиопатией на фоне сахарного диабета 2-го типа по сравнению с больными кардиомиопатией при расстройствах пищеварения была более выражена диастолическая дисфункция левого желудочка, которая развивается не только за счет активации медиаторов воспаления, но и за счет влияния таких факторов, как инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, избыточное накопление интраабдоминального жира и, вследствие этого, повышенной экспрессии адипокина с провоспалительной активностью резистина.

Ключевые слова: метаболическая кардиомиопатия, диастолическая дисфункция, резистин, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6.

We studied 102 patients with metabolic cardiomyopathy associated with diabetes mellitus type 2, 16 patients with cardiomyopathy with digestive disorder, and 20 healthy persons in order to determine the effect of resistin, interleukin-1 β and interleukin-6 on structural and functional changes in the myocardium. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with metabolic cardiomyopathy associated with type 2 diabetes was more severe compared to patients with cardiomyopathy and digestive disorder. Left ventricular diastolic dysfunction occurred not only due to the activation of inflammatory processes, but also due to other factors such as insulin resistance, hyperglycemia, excessive accumulation of intra-abdominal fat resulting in the increased expression of adipokine with proinflammatory activity, resistin.

Key words: metabolic cardiomyopathy, diastolic dysfunction, resistin, interleukin-1 β , interleukin-6.

Введение

Заболевания миокарда некоронарогенной природы, различные по происхождению и характеру, встречаются довольно часто и практически во всех возрастных категориях больных.

Вопросы унификации и упорядочения номенклатуры некоронарогенных болезней миокарда были рассмотрены Рабочей группой экспертов ВОЗ совместно с Международным обществом кардиологов и Федерацией кардиологов в 1986 г. Согласно этой классификации, любые заболевания миокарда, связанные с нарушением его функции, называют кардиомиопатиями (КМП) независимо от этиологии [1]. Первичная КМП – это патология миокарда, которая развивается независимо от кардиальных факторов и проявляется нарушением как структуры, так и функции миокарда. На IX Национальном конгрессе кардиологов Украины среди прочих некоронарогенных заболеваний миокарда были выделены эндокринная КМП (КМП метаболического генеза) и КМП при расстройствах пищеварения, которые, на наш взгляд, могут представлять большой интерес как для ученого, так и для практичес-

кого врача современного учреждения здравоохранения [2].

Среди метаболических КМП (МКМП) специалисты “Национального научного центра “Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины” выделяют диабетическую КМП, которая возникает у больных сахарным диабетом (СД) независимо от поражения коронарных сосудов за счет микро-, макроангиопатии, метаболического повреждения кардиомиоцитов и вегетативной нейропатии, характерных для диабета [2]. МКМП на фоне СД приводит к нарушению функции левого желудочка, диастолической дисфункции (ДД) и развитию сердечной недостаточности (СН) [3–5]. При длительном течении заболеваний желудочно-кишечного тракта, связанных с нарушением всасывания и переваривания пищи, возникает поражение миокарда, которое сопровождается снижением массы сердечной мышцы, дегенеративными изменениями в миокарде и постепенно приводит к развитию СН [4, 6]. Наиболее ранним эхокардиографическим признаком развития КМП является нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка [4].

Значительное влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД 2-го типа, который в наше время получил чрезвычайно широкое распространение, оказывает повышенная масса тела [5, 7]. Роль избыточного накопления интраабдоминального жира в развитии МКМП у больных СД 2-го типа определяется нарушением метаболизма висцеральной жировой ткани, в результате чего повышается уровень факторов, которые усиливают инсулинорезистентность (ИР): лептин, резистин, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 (ИЛ-6) и других [7]. Одним из важнейших эффектов адипокинов в настоящее время считается их патогенетическая роль в реализации системного воспаления, что способствует развитию ССЗ, ИР и СД 2-го типа, а также патологии желудочно-кишечного тракта и бронхообструктивных заболеваний [8]. Некоторые ученые допускают влияние дисфункции адипокинов на развитие МКМП на фоне СД 2-го типа [9]. Участие резистина в стимуляции механизмов воспаления, активации эндотелия позволяет рассматривать его в качестве маркера, а, возможно, и этиологического фактора развития ССЗ у больных СД 2-го типа с повышенной массой тела [10]. Учитывая вероятные провоспалительные эффекты резистина, возникают предположения о его патогенетической роли в развитии не только ИР, но и мозгового инсульта, патологии пищеварительной системы и т.д. [11]. Однако на современном этапе биологические и патофизиологические эффекты резистина в миокарде, а тем более его влияние на развитие МКМП на фоне СД 2-го типа, до конца не изучено, и данная проблематика остается темой научных дискуссий.

Регуляцию основных функций организма в норме и при патологических состояниях наряду с другими системами осуществляет многочисленная группа цитокинов, в частности интерлейкины. К группе провоспалительных интерлейкинов, которые принимают непосредственное участие в патогенезе ССЗ за счет цитотоксического действия на миокард, относятся интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и ИЛ-6 [12]. Согласно данным экспериментальных исследований, ИЛ-1 β подавляет сократительную способность миокарда *in vitro* в моделях изолированного сердца и в культуре кардиомиоцитов, индуцирует апоптоз кардиомиоцитов, нарушает функцию сердечной мышцы при СН. ИЛ-1 β способен быстро подавлять потенциалзависимый кальциевый канал в кардиомиоцитах желудочка крыс и сократительную функцию миокарда [13]. ИЛ-6 – это провоспалительный цитокин, который вырабатывается многими типами клеток: фибробластами, эндотелиоцитами, моноцитами, адипоцитами и т.д. ИЛ-6, вероятно, участвует в развитии СД 2-го типа и его осложнений [14, 15]. У мышей, потребляющих много жиров, повышенная продукция ИЛ-6 жировой тканью вызывает ИР в печени [16]. Эти данные свидетельствуют о том, что висцеральная жировая ткань является важным источником ИЛ-6, а также указывают на потенциальную связь между накоплением висцерального жира, воспалением и ИР.

В то же время влияние различных патологических факторов повреждения миокарда на развитие МКМП на фоне СД 2-го типа и КМП на фоне расстройств пищеварения с нормальной и избыточной массой тела до сих пор остается недостаточно изученным.

Цель исследования: определить изменения уровней резистина, ИЛ-1 β и ИЛ-6 у больных МКМП на фоне СД 2-го типа и у больных КМП на фоне расстройств пищеварения, а также определить взаимосвязь изучаемых показателей и структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка у вышеуказанной категории больных.

Материал и методы

Мы обследовали 102 больных МКМП на фоне субкомпенсированного СД 2-го типа с давностью диабета до 9 лет без тяжелых диабетических осложнений и 16 больных КМП при синдроме мальабсорбции на фоне хронического билиарного панкреатита с нормальной массой тела. В контрольную группу были включены 20 практически здоровых лиц, сравнимых по возрасту и полу.

У обследуемых больных были определены масса тела, рост, окружность талии и бедер с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)}/\text{рост (м)}^2$.

Соответственно целям нашей работы у больных определяли содержание глюкозы сыворотки глюкозооксидазным методом Сомоджи–Нельсона по стандартной методике; уровень гликозилированного гемоглобина определяли кинетическим методом с помощью набора реактивов “DAC-Spectro Med” (Молдова); определение общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности проводили ферментативно-фотометрическим методом с помощью набора реактивов “DAC-Spectro Med” (Молдова); холестерин липопротеинов низкой плотности рассчитывали по формуле Фридвальда.

Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR определяли по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{Глюкоза сыворотки (ммоль/мл)} \times \text{Инсулин (мкЕд/мл)}/22,5$.

Уровень резистина определяли иммуноферментным сэндвич-методом с помощью набора реактивов “BioVendor” (Чехия). Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6 определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов “Вектор-Бест” (Россия).

Кроме того, эхокардиографическим методом по общепринятой методике в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества у всех обследуемых определяли показатели диастолической функции: максимальный пик диастолического наполнения во время быстрого наполнения левого желудочка (Е), максимальный пик диастолического наполнения левого желудочка во время систолы левого предсердия (А), отношение Е/А, длительность фазы изоволюметрического расслабления миокарда (IVRT), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT).

Обследованные больные СД 2-го типа методами естественной классификации (методами кластерного анализа) были разделены на две группы по отношению к степени развития МКМП: с умеренным и выраженным развитием кардиомиопатии. В работе использовали метод дискриминантного одномерного разветвления [17, 18]. При этом распределение на группы осуществлялось с помощью всех данных обследования, включая ИМТ, индекс

НОМА-IR, окружность талии, уровни триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, глюкозы натощак, резистина, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и других (всего 31 показатель). Наиболее информативным показателем для распределения больного СД 2-го типа в группу умеренного или выраженного развития МКМП оказалось значение ИМТ. При значениях ИМТ менее 28,47 кг/м² и систолического АД (САД) <150 мм рт. ст. можно говорить об умеренном развитии МКМП. К группе выраженного развития МКМП относились больные с ИМТ более 28,47 кг/м² и САД более 97,38.

Таким образом, все обследованные больные были разделены на группы: 1-я группа (n=38) – больные с умеренно выраженной МКМП на фоне СД 2-го типа, 2-я группа (n=64) – больные с выраженной МКМП на фоне СД 2-го типа, 3-я группа (n=16) – больные КМП на фоне расстройств пищеварения.

Корреляционный анализ проводился между всеми исследуемыми показателями согласно закону их распределения с использованием лицензионной программы STATISTICA 6.0.

Результаты

При сравнении уровня резистина в обследованных группах было выявлено, что уровень этого адипокина во 2 и 3-й группах статистически значимо отличался от уровня этого показателя в 1-й и контрольной группах, одна-

ко уровень резистина в 1-й и контрольной группах между собой не отличался (табл. 1).

Сравнение уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 в исследуемых группах указывает на различия в этих группах (табл. 1).

Сравнение показателей диастолической функции Е/А, IVRT, DT показало, что в исследуемых группах средние значения этих показателей отличались между собой (табл. 2).

Анализ корреляционных связей между показателями диастолической функции левого желудочка с резистином, ИЛ-1 β и ИЛ-6 выявил следующее: в 1-й группе была установлена связь только между Е/А и ИЛ-1 β ($r=-0,328$; $p=0,0018$), в то время как во 2-й группе резистин, ИЛ-1 β и ИЛ-6 коррелировали с Е/А, IVRT, DT (табл. 3), и отсутствовали аналогичные связи с IVRT.

В 3-й группе обследованных больных мы не выявили значимых корреляционных связей между показателями диастолической функции левого желудочка с резистином, ИЛ-1 β и ИЛ-6, однако можно выделить тенденцию к взаимосвязи между отношением Е/А с резистином ($r=-0,18$; $p=0,027$), и с ИЛ-1 β ($r=-0,20$; $p=0,0054$).

Выводы

Очевидно, что выявленные эхокардиографические изменения в миокарде обследованных больных развиваются за счет провоспалительного действия ИЛ-1 β и ИЛ-6. У больных МКМП на фоне СД 2-го типа, имеющих

Таблица 1

Показатели резистина, ИЛ-1 β , ИЛ-6 у обследуемых больных

Исследуемые показатели	Группа контроля (n=20)	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=64)	3-я группа (n=16)
Резистин, нг/мл	10,06 $\pm$ 0,35	10,51 $\pm$ 0,25*	13,19 $\pm$ 0,18**	11,38 $\pm$ 0,37**
ИЛ-1 β , пг/мл	8,12 $\pm$ 0,24	11,34 $\pm$ 0,25*	14,76 $\pm$ 0,28**	12,48 $\pm$ 0,41**
ИЛ-6, пг/мл	8,83 $\pm$ 0,22	10,7 $\pm$ 0,27*	13,28 $\pm$ 0,27**	11,53 $\pm$ 0,49**

Примечание: * $p<0,05$ – статистическая значимость по отношению к группе контроля; ** $p<0,05$ – различия между пациентами 1-й группы и контролем; */*** $p<0,05$ – различия между пациентами 2-й группы и контролем.

Таблица 2

Показатели диастолической функции в обследованных группах

Исследуемые показатели	Группа контроля (n=20)	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=64)	3-я группа (n=16)
Е/А	1,4 $\pm$ 0,075	0,93 $\pm$ 0,04*	0,82 $\pm$ 0,022**	0,96 $\pm$ 0,03**
IVRT, мс	79,75 $\pm$ 1,73	102,84 $\pm$ 1,47*	106,44 $\pm$ 0,94**	93,61 $\pm$ 1,25**
DT, мс	182,2 $\pm$ 3,68	232,47 $\pm$ 3,54*	239,75 $\pm$ 2,25**	203,62 $\pm$ 2,71**

Примечание: * $p<0,05$ – различия по отношению к группе контроля; ** $p<0,05$ – различия между 1-й группой и контролем; */*** $p<0,05$ – различия между 2-й группой и контролем; */**/*** $p<0,05$ – различия между 1-й, 2-й группами и контролем.

Таблица 3

Корреляционные связи между показателями функции диастолы и резистином, ИЛ-1 β , ИЛ-6 у больных 2-й группы

Показатели диастолической функции	Резистин, нг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
Е/А	-0,24 ($p=0,0047$)	-0,27 ($p=0,0015$)	-0,24 ($p=0,0038$)
IVRT, мс	0,20	0,14	0,29
DT, мс	0,26 ($p=0,0029$)	0,27 ($p=0,0015$)	0,02

повышенный ИМТ, по сравнению с больными КМП при расстройствах пищеварения более выражена диастолическая дисфункция левого желудочка, т.к. она развивается не только за счет активации воспалительных процессов, но и за счет таких факторов, как ИР, глюкозотоксичность, избыточное накопление интраабдоминального жира и, следовательно, повышенной экспрессии адипокина с вероятной провоспалительной активностью резистина.

Литература

1. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93 (5). – P. 841–842.
2. Класифікації кардіоміопатій та міокардитів, які були затверджені на IX Національному конгресі кардіологів України [Електронний ресурс]. – Київ, 2008. – URL: <http://www.ukrccardio.org/UserFiles/File/NKKU-IX-Classification.pdf> (дата обращения 10.12.2012 г.).
3. Rijzewijk L.J., van der Meer R.W., Lamb H.J. et al. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, No. 16. – P. 1524–32.
4. Руководство по кардиологии / ННЦ “Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско” АМН Украины ; под ред. В.Н. Коваленко. – К : Морион, 2008. – 1404 с.
5. Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом // *Клинич. медицина*. – 2005. – № 1. – С. 4–9.
6. Костюкевич О.И. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома кахексии с позиции врача-терапевта // *Онкология*. – 2011. – № 1, прил. – С. 24–28.
7. Сергієнко В.О., Сергієнко О.О., Ефімов А.С. Патогенез діабетичної кардіоміопатії // *Журн. АМН України*. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 225–244.
8. Wang J., Leclercq I., Brymora J.M. et al. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 137, No. 2. – P. 712–723.
9. Berghofer A., Pischon T., Reinhold T. et al. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review // *BMC Public Health*. – 2008. – Vol. 8. – P. 200.
10. Barnes K.M., Miner J.L. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans // *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2009. – Vol. 10 (1). – P. 96–107.
11. Schutte A.E., Huisman H.W., Schutte R. et al. Adipokines and cardiometabolic function: How are they interlinked? // *Regulatory Peptides*. – 2010. – Vol. 164. – P. 133–13815.
12. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В. и др. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. – Харьков, 2007. – 226 с.
13. Гирін В.В. Участь цитокінового механізму у формуванні цукрового діабету 1 типу // *Клінічна медицина*. – 2009. – № 1. – С. 28–30.
14. Bastard J.P., Lagathu C., Caron M. et al. Point-counterpoint: interleukin-6 does/does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis // *J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 821–822.
15. Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E. et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1010–1013.
16. Sabio G., Das M., Mora A. et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance // *Science*. – 2008. – Vol. 322. – P. 1539–1543.
17. Журавльова Л.В., Сокольнікова Н.В., Арсеньев А.В. Групи ризику розвитку діастолічної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу // *Український терапевтичний журнал*. – 2012. – № 3–4. – С. 52–57.
18. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. – М. : Изд-во ЛКИ, 2008. – 320 с.

Поступила 26.12.2012

Сведения об авторах

Журавлёва Лариса Владимировна, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины № 3 Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: 61022, Украина, г. Харьков, пр. Ленина, 4.

E-mail: l.zhuravlyova@mail.ru.

Сокольнікова Неля Владимировна, ассистент кафедры внутренней медицины № 3 Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: 61022, Украина, г. Харьков, пр. Ленина, 4.

E-mail: nila777@meta.ua.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛУЧЕВОЙ АРТЕРИИ ЧЕЛОВЕКА, ВЫДЕЛЕННОЙ В ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

К.В. Еременко¹, А.Н. Дзюман¹, Ю.Ю. Вечерский², В.В. Затолокин², С.Л. Андреев²

¹ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск

²ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

E-mail: kamilla988@gmail.com

THE MORPHOLOGICAL PROPERTIES OF THE HUMAN RADIAL ARTERY, HARVESTED IN AN INTRAOPERATIVE PERIOD OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

K.V. Eremenko¹, A.N. Dzyuman¹, Yu.Yu. Vecherski², V.V. Zatolokin², S.L. Andreev²

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

В препаратах лучевой артерии человека, выделенной во время операции коронарного шунтирования, изучали морфологические свойства сосудистой стенки. Установлено, что суммарная толщина tunica intima и tunica media лучевой артерии в проксимальном отделе больше, чем в дистальном за счет увеличения толщины tunica media. При этом объемная плотность tunica media проксимального отдела больше дистального, тогда как объемная плотность tunica intima, напротив, в проксимальном отделе меньше, чем в дистальном. Потому в качестве предпочтительного варианта предлагается анастомозирование дистального отдела лучевой артерии с коронарной артерией.

Ключевые слова: лучевая артерия, аортокоронарное шунтирование, гиперплазия гладкомышечных клеток.

The aim of the study was to examine the histopathological changes of the vascular wall in preparations of human radial artery, harvested during coronary artery bypass surgery. Data showed that the combined thickness of the tunica intima and tunica media in the proximal segment of the radial artery was higher than in the distal segment due to an increase in the thickness of the tunica media. The volumetric density of the tunica media in the proximal segment was higher than in the distal segment, whereas the volumetric density of tunica intima in the proximal segment was lower than in the distal one. Therefore, as a preferred choice for achieving the high-quality anastomosis, we propose to create anastomosis between the distal segment of a radial artery and a coronary artery.

Key words: radial artery, CABG, hyperplasia of smooth muscle cells.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – наиболее распространенная причина смертности и инвалидизации среди населения развитых стран. Основной причиной ИБС является стенозирующее атеросклеротическое поражение коронарных артерий. В мировой практике наиболее распространенным и эффективным методом хирургического лечения данного заболевания является операция аортокоронарного шунтирования (АКШ), позволяющая восстановить кровоснабжение миокарда, а в итоге – повысить выживаемость и качество жизни больных [8].

В практике сердечно-сосудистой хирургии для шунтирования коронарных артерий используются аутоартериальные или аутовенозные шунты [3–6]. Поскольку венозные шунты не всегда обеспечивают стабильность поздних результатов операции коронарного шунтирования, все чаще используются аутоартериальные кондуиты. Наиболее часто используемыми аутоартериальными кондуитами для шунтирования коронарных артерий являются

внутренняя грудная и лучевая артерии (ЛА). ЛА стала объектом выбора для таких операций благодаря структуре сосудистой стенки, диаметру просвета, сопоставимому с веночными артериями, достаточной длине и устойчивости к давлению, относительной простоте выделения, хорошим послеоперационным результатам [1].

Основной трудностью, возникающей во время и после операций коронарного шунтирования, является спазм аутоартериальных шунтов, который ведет к серьезным осложнениям, в том числе к возникновению ишемии и периоперационных инфарктов миокарда. Причинами возникновения спазма ЛА во время и после операций коронарного шунтирования может быть как применение препаратов для лечения пациентов до операции, так и механическое повреждение сосудов во время операции [2]. Немалое значение в последнее время уделяется и морфологическим изменениям сосудистой стенки, в частности, гиперплазии внутренней и средней оболочек.

Цель исследования: изучение строения стенки ЛА человека, выделенной в интраоперационный период.

Материал и методы

Объектом исследования явились фрагменты ЛА человека, выделенные во время операции коронарного шунтирования у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и клиническими проявлениями ИБС. Выделение ЛА проводилось методом скелетирования в 0,5–1 см от места бифуркации плечевой артерии. Проанализировано 96 препаратов из ЛА, выделенной в интраоперационный период у 32 пациентов. Гистологическое, морфометрическое исследование и попарное сравнение проводились у 18 пациентов, у которых извлекалось по 2 сегмента артерии (1 – с проксимальной и 1 – с дистальной части). У оставшихся 14 пациентов, у которых извлекалось по 1 сегменту (проксимальный или дистальный) было проведено только гистологическое исследование. Средний возраст больных составил $55,31 \pm 1,13$ года. Все пациенты были мужского пола. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались гипертоническая болезнь III стадии, риск 4 (90% больных), синдром атерогенной дислипидемии (51,6%), ожирение (29%).

Изолированные сегменты ЛА фиксировались в растворе 10%-го формальдегида и заливались в парафин по стандартной методике. Затем на микротоме изготавливались поперечные срезы лучевой артерии толщиной 5 мкм. Микротомные срезы монтировались на предметные стекла и окрашивались 2 способами: 1) гематоксилином и эозином; 2) орсеином и пикриновой кислотой – для выявления эластических волокон. Световую микроскопию проводили на микроскопе Axioscope 40 (Carl Zeiss, Germany) при увеличении $\times 100$, $\times 400$ и $\times 600$. Морфометрия микропрепаратов ЛА человека осуществлялась с помощью программных пакетов "Image Tool" и "ImageJ". Измерялись отдельная и суммарная толщина и объемная плотность tunica intima и tunica media, а также диаметр сосуда.

Все пациенты давали письменное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты исследования обработаны с помощью программного пакета STATISTICA 6.0, представлены в качестве медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q_{25} – Q_{75}). При сравнении групп независимых переменных использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате морфологического исследования были выделены следующие изменения в сосудистой стенке:

1. Диффузное утолщение tunica intima (ДУТИ) за счет гиперплазии, отека и гиперэластола подэндотелиального слоя, проявляющееся увеличением внутренней оболочки по всему внутреннему контуру ЛА (рис. 1 А на 3-й стр. обложки), с преобладанием в интима эластических структур и мультипликацией, фрагментацией, утолщением, чрезмерной извитостью внутренней эластической мембраны (рис. 1 Б на 3-й стр. обложки);

2. Локальное утолщение tunica intima (ЛУТИ), проявляющееся локализованным увеличением толщины интимы на фоне нормально развитой внутренней оболочки (рис. 2 А на 3-й стр. обложки) и изменением внутреннего контура ЛА с локальным сужением просвета сосуда (рис. 2 Б на 3-й стр. обложки);
3. Гипертрофия и отек tunica media (ГТМ), представляющие собой выраженное увеличение толщины мышечной оболочки без изменения размеров и формы ГМК (рис. 3 А, Б на 3-й стр. обложки) и уменьшение просвета сосуда.

Наиболее частым сочетанием изменений морфологического строения ЛА, встречающимся у 13 пациентов (41%), явились: гиперплазия, отек, гиперэластоз подэндотелиального слоя tunica intima с мультипликацией, фрагментацией, утолщением, чрезмерной извитостью внутренней эластической мембраны и гипертрофия tunica media (рис. 4 на 3-й стр. обложки).

Данные изменения сосудистой стенки наблюдались как по отдельности, так и сочетанно (рис. 5). Одновременное проявление всех вышеперечисленных изменений сосудистой стенки наблюдалось у 6 пациентов (19%). Реже всего наблюдалось сочетание таких изменений, как диффузное и локальное утолщение tunica intima. Последнее сочетание встретилось у 3 пациентов (9%).

Диффузное утолщение tunica intima как проявление самостоятельного процесса установлено у 9 пациентов (28%). Лишь у одного пациента, подвергшегося операции коронарного шунтирования, изменений в стенке ЛА обнаружено не было.

Возможно, данные изменения могут быть причиной послеоперационных осложнений. В частности, утолщение tunica media может приводить к развитию спастической реакции в раннем послеоперационном периоде, а диффузное и локальное утолщения tunica intima (как варианты развития одного и того же процесса) могут приводить к окклюзии шунта из ЛА в позднем послеоперационном периоде. Кроме того, показано, что локальное утолщение tunica intima является проявлением долипидной стадии атеросклеротического поражения ЛА [7]. Этот фактор также влияет на проходимость шунта, а следовательно, и на возникновение осложнений, в том числе периперационного инфаркта миокарда.

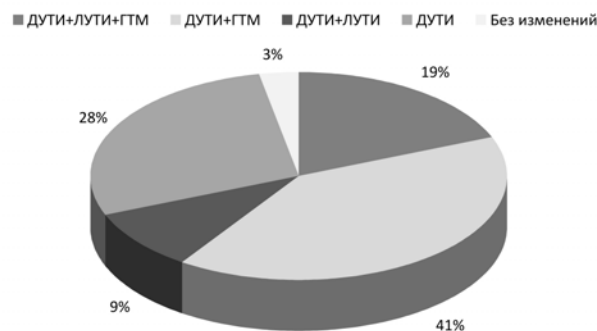


Рис. 5. Соотношения изменений в стенке ЛА человека, выделенной в интраоперационный период

Таблица

Морфометрические показатели внутренней и средней оболочек ЛА у пациентов с ИБС (Ме, Q25–Q75)

	Проксимальный отдел, n=18			Дистальный отдел, n=18		
	Q ₂₅	Me	Q ₇₅	Q ₂₅	Me	Q ₇₅
Толщина tunica intima, мкм	37,39	55,01	103,83	43,86	60,9	91,13
Толщина tunica media, мкм	265,53	309,70	391,85	238,89	281,28	339,41
Объемная плотность tunica intima, %	6,78	10,44	15,59	9,3	12,81	17,64
Объемная плотность tunica media, %	63,61	69,43	74,47	61,09	64,19	67,76
Суммарная толщина tunica intima и tunica media, мкм	327,68	385,68	504,08	277,86	359,51	414,75
Суммарная объемная плотность tunica intima и tunica media, %	75,4	82,54	85,94	74,15	79,11	85,17
Просвет сосуда, мкм	423,15	588,3	684,17	421,3	614,45	699,95

Примечание: Курсивом выделены статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между исследуемыми показателями в проксимальном и дистальном отделах.

В ходе морфометрического исследования проксимального и дистального отделов лучевой артерии человека, выделенной в интраоперационный период, были определены показатели, представленные в таблице.

Суммарная толщина tunica intima и tunica media в проксимальном отделе 385,68 (327,68–504,08) мкм оказалась статистически значимо выше, чем в дистальном 359,51 (277,86–414,75) мкм, преимущественно за счет увеличения толщины tunica media. Последняя в проксимальном отделе составила 309,7 (265,53–391,85) мкм, а в дистальном – 281,28 (238,89–339,41) мкм. Наряду с этим отмечалось статистически значимое отличие в объемной плотности tunica media проксимального и дистального отделов. Она равна 69,43% (63,61–74,47) и 64,19% (61,09–67,76) соответственно. При этом объемная плотность tunica intima в проксимальном отделе составляла 10,44% (6,78–15,59) и была статистически значимо ниже, чем в дистальном 12,81% (9,3–17,64). Более выраженный мышечный слой в проксимальном отделе ЛА может быть препятствием к использованию этого участка артерии для дистального анастомоза в операциях АКШ из-за высокой вероятности спастической реакции. В этом случае предпочтительным вариантом анастомозирования с коронарной артерией является дистальный отдел ЛА.

Заключение

Таким образом, при морфологическом и морфометрическом исследовании препаратов ЛА, полученных у больных ИБС с выраженным стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, выявлены исходные изменения сосудистой стенки радиальных артерий, используемых в качестве шунтов, которые могут стать причиной ранних и поздних послеоперационных осложнений КШ. Полученные нами данные позволяют предположить, что для создания анастомоза между радиальной и коронарной артериями при выполнении операции коронарного шунтирования следует выбирать дистальный отдел ЛА. В дистальном отделе ЛА менее развиты гладкомышечные клетки в tunica media, которые являются основным субстратом для развития спастических реакций.

Литература

1. Вечерский Ю.Ю., Андреев С.Л., Затолокин В.В. Сравнительное исследование функционирования различных аутоартериальных и венозных графтов по данным шунтографии

после изолированного коронарного шунтирования // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2010. – № 4, вып. 1. – С. 43–49.

2. Мамчур С.Е., Вечерский Ю.Ю., Фадеев М.В. Морфология внутренне грудной и лучевой артерий у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию // Бюл. сиб. медицины. – 2004. – № 2. – С. 85–89.
3. Шнейдер Ю.А., Толкачев В.В., Жорин С.П. Реваскуляризация миокарда с помощью лучевой артерии // Вестник хирургии. – 2004. – № 3 – С. 14–18.
4. Iaco A.L., Teodori G., Di Giammarco G. Radial artery for myocardial revascularization: long-term clinical and angiographic results // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72. – P. 464–468.
5. La Villa G., Lazzeri C., Fronzaroli C. et al. Brain natriuretic peptide // Ann. Ital. Med. Mt. – 1995. – Vol. 10, No. 4. – P. 233–241.
6. Tatoulis J., Buxton B., Fuller J. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 77. – P. 87–92.
7. Wildhirt S.M., Voss B., Von Canal F. et al. Graft function, histopathology and morphology of radial arteries used as conduits for myocardial revascularization in patients beyond age 70 // Eur. J. Cardio-thoracic Surg. – 2006. – Vol. 30. – P. 333–340.
8. Wilson J.M., Ferguson J.J., Hall R.J. Coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary revascularization: impact on morbidity and mortality in patients with coronary artery disease // Cardiovascular Medicine. – NY : Springer, 2007. – P. 1073–1112.

Поступила 17.05.2012

Сведения об авторах

Еременко Камилла Валентиновна, врач-интерн отделения лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.

E-mail: kamilla988@gmail.com.

Дзюман Анна Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.

E-mail: dzyman@mail.ru.

Вечерский Юрий Юрьевич, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: vjj@cardio.tsu.ru.

Затолокин Василий Викторович, аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: zatolokin@cardio.tsu.ru.

Андреев Сергей Леонидович, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: anselen@rambler.ru.

УДК 616.61-073.755.4-06

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК ПО ДАННЫМ ДИНАМИЧЕСКОЙ НЕФРОСЦИНТИГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

А.Б. Меринов^{1,2}, Ю.А. Рыжикова¹, М.А. Зоркальцев¹, Т.В. Саприна¹, В.Д. Завадовская¹, И.Н. Ворожцова^{1,2}

¹ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск

²ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

E-mail: merinovanton@mail.ru

DYNAMIC RENAL SCINTIGRAPHY IN EVALUATION OF RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

A.B. Merinov^{1,2}, Y.A. Ryzhikova¹, M.A. Zorkaltcev¹, T.V. Saprina¹, V.D. Zavadovskaya¹, I.A. Vorozhtsova^{1,2}

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch
under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

В исследование были включены 27 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1), среди которых было 17 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 55 лет. Среди пациентов с СД 1 преобладали лица, у которых была выявлена диабетическая нефропатия (ДН) в стадии микроальбуминурии (МАУ; n=18; 66,7%); у остальных больных установлена нормоальбуминурия (НАУ; n=9; 33,3%). Результаты лабораторных тестов статистически значимо не различались между группами (p>0,05). Анализ результатов динамической нефросцинтиграфии, выполненный для оценки функционального состояния почек у больных с СД 1, свидетельствовал о нарушении фильтрационной и эвакуаторной функции почек у больных с ДН в стадии МАУ в виде снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), увеличения T_{max} и задержки выведения радиофармпрепарата из паренхимы обеих почек, а также удлинения времени полувыведения в правой почке, что указывает на высокую чувствительность скинтиграфических показателей. О большей чувствительности скинтиграфических показателей в оценке функции почек по сравнению лабораторными показателями свидетельствуют результаты исследования больных СД 1 с ДН в стадии НАУ и МАУ при стаже заболевания менее 10 лет. Была обнаружена корреляционная взаимосвязь лабораторных и скинтиграфических показателей у больных с МАУ в зависимости от стажа заболевания (до 10 и свыше 10 лет). Четко прослеживается тенденция к изменениям показателей времени достижения максимальной радиоактивности в левой почке у больных с МАУ с различным стажем заболевания. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что динамическая нефросцинтиграфия может использоваться в комплексной оценке функции почек у пациентов с ДН при СД 1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая нефропатия, динамическая нефросцинтиграфия.

The study included 27 patients (17 men and 10 women aged from 18 to 55) with diabetes mellitus type 1. Diabetic nephropathy with microalbuminuria was found in 18 patients (66.7%); normoalbuminuria was detected in the rest 9 patients (33.3%). Data of laboratory tests did not significantly differ between the groups (p>0.05). Analysis of the dynamic renal scintigraphy data showed that patients with abnormal glomerular filtration in microalbuminuria group had significant increase in T_{max} , delay in excretion of radiopharmaceutical in both kidneys, and increase in radiopharmaceutical excretion half-time in right kidney. The observations suggested that dynamic renal scintigraphy had high sensitivity in the evaluation of renal function in patients with duration of the disease less than 10 years. Data showed correlation between the results of the laboratory tests and dynamic renal scintigraphy in patients with microalbuminuria depending on diabetes duration. There was a clear upward trend in the time to maximum counts in left kidney in patients with microalbuminuria and different duration of diabetes mellitus. Data of the study provided evidence that dynamic renal scintigraphy may be used for the integrative evaluation of renal function in patients with diabetes mellitus type 1 and diabetic nephropathy.

Key words: diabetes mellitus type 1, diabetic nephropathy, dynamic renal scintigraphy.

Введение

Одним из тяжелых осложнений сахарного диабета (СД) является диабетическая нефропатия (ДН), характеризующаяся нарастающим снижением почечных функций. В основе ДН лежит развитие узелкового или диффузного гломерулосклероза, ведущего к хронической почечной недостаточности (ХПН) вплоть до ее терминальной стадии [5]. Скрининг на наличие ДН проводится в рамках Сент-Винсентской декларации и включает в себя общеклинический анализ мочи, исследование мочи на наличие микроальбинурии (МАУ) и определение неселективной протеинурии [3]. Таким образом, существующие методы диагностики позволяют диагностировать ДН уже на стадии МАУ. Однако все большее количество исследований свидетельствует о том, что ДН протекает у некоторых пациентов не так, как считалось ранее [9]. Поражение почек может развиваться у пациентов с МАУ и у тех, у кого уровни альбумина в моче находятся в пределах допустимой нормы. У пациентов, страдающих СД, особенно 1-го типа, прогрессирование ДН в макроальбинурию случается реже, чем регрессия до нормоальбинурии (НАУ), либо стадия МАУ остается неизменной [9]. В связи с этим актуальной является проблема поиска маркера, позволяющего говорить о диабетическом поражении почек на стадии НАУ, когда структурные и функциональные изменения почек еще носят обратимый характер.

Большую роль в патогенезе ДН играют изменения почечной гемодинамики и, как следствие, нарушение функционального состояния почек. Одним из методов оценки степени нарушения функции почек является динамическая нефросцинтиграфия, позволяющая качественно и количественно оценить фильтрационную и эвакуаторную функцию почек. Радиоизотопная диагностика позволяет обнаружить нарушения функции почек уже в начальных стадиях заболевания, когда другие методы еще малоинформативны [2]. Однако лишь небольшое число исследований посвящено использованию скинтиграфического метода для оценки функционального состояния почек у больных СД 1 [7, 8, 12].

Цель исследования: изучение диагностических возможностей метода динамической нефросцинтиграфии в раннем выявлении нарушений функционального состояния почек у больных СД 1.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе эндокринологической клиники, кафедр эндокринологии и диабетоло-

гии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России). В исследование были включены 27 пациентов с СД 1, среди которых было 17 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 55 лет. Среди пациентов с СД 1 преобладали лица, у которых была выявлена ДН в стадии МАУ ($n=18$) – 66,7%; у остальных больных установлена НАУ ($n=9$) – 33,3% (табл. 1).

Средний возраст пациентов, страдающих СД и имеющих ДН в стадии МАУ, составил $33,44 \pm 13,12$ года и статистически значимо не отличался от возраста больных СД с ДН в стадии НАУ – $30,89 \pm 10,17$ лет. Средний возраст всех обследованных лиц составил $32,59 \pm 12,08$ года, средний стаж заболевания – $11,76 \pm 8,09$ лет.

Обе группы сопоставимы по возрасту, уровню креатинина, мочевины и СКФ по формуле Кокрофта–Голта, но отличаются по стажу заболевания – у больных с МАУ стаж заболевания СД выше, чем у больных с НАУ.

Для уточнения стадии ДН всем пациентам проводилось исследование уровня протеинурии в суточной моче, при ее отсутствии – анализ мочи на МАУ, расчет клиренс креатинина (СКФ) по формуле Кокрофта–Голта с коррекцией на стандартную поверхность тела ($1,73 \text{ м}^2$) [1]. Пациенты были разделены на две основные группы: 1-я группа ($n=9$) включала больных, у которых была диагностирована доклиническая стадия ДН, 2-я группа ($n=18$) – больных с ДН в стадии МАУ. У всех пациентов была выявлена нормотензия. Больные группы МАУ в течение 6 мес. получали терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента в субпрессорных дозировках согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД [5]. Критериями исключения являлись наличие у больных протеинурии, ХПН, вирусных гепатитов, артериальной гипертензии, а также беременность.

Всем больным была выполнена динамическая нефросцинтиграфия на двухдетекторной гамма-камере (ОФЭКТ) Philips BrightView с использованием радиофармпрепарата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА (Пентатех, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, «Диамед», Россия). Радиофармпрепарат (РФП) вводили внутривенно в дозе 74 мБк. Динамическая нефросцинтиграфия проводилась в течение 20 мин в режиме 2 кадра в минуту. В процессе исследования были получены серии скинтиграмм с изображением почек в различные временные интервалы; по нативным скинтифото выбирали зоны интереса с области обеих почек, мочевого пузыря и фона, по которым формировали кривые «активность–время». Оценивали пока-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых пациентов

Параметры	1-я группа ($n=9$)	2-я группа ($n=18$)	Mann-Whitney (T-Test) p
Возраст, лет	$30,89 \pm 10,17$	$33,44 \pm 13,12$	0,6064
Стаж СД, лет	$6,00 \pm 3,46$	$14,64 \pm 8,25$	0,0031
Креатинин, ммоль/л	$0,09 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$	0,6233
Мочевина, ммоль/л	$4,49 \pm 0,90$	$4,57 \pm 0,98$	1,0000
СКФ, Кокрофт–Голт, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$	$100,00 \pm 17,81$	$86,73 \pm 17,21$	0,0570

Примечание: 1-я группа – стадия НАУ; 2-я группа – стадия МАУ; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; p – статистическая значимость различий по отношению к исходному значению (здесь и далее).

затели фильтрационной и экскреторной функции почек: время максимального накопления РФП (T_{max}), период полувыведения РФП ($T_{1/2}$), остаток РФП на 20-ю мин исследования, вклад каждой почки в фильтрацию и СКФ, в том числе отдельно для левой и правой почки. Для расчета СКФ использовались данные об активности шприца до и после инъекции РФП. Обработка скинтиграмм осуществлялась с использованием программного обеспечения "JetStream Workspace 3.0" (Philips Medical system, Нидерланды).

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие с планом диагностических мероприятий.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и пакета статистического анализа данных STATISTICA 8.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а также медианы и 25, 75-й перцентилей. Наличие статистически значимых различий между независимыми группами оценивалось с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты динамической нефросцинтиграфии представлены в таблице 2. Из полученных данных видно, что имеет место снижение СКФ со стороны обеих почек в обеих группах обследованных пациентов, то есть отсутствуют статистически значимые межгрупповые отличия в средних значениях данного показателя. Полученные результаты соответствуют недавнему анализу клинических и эпидемиологических исследований диабета и его осложнений, проведенному R.J. Macisaac и G. Jerums [10], согласно которому у 24% людей, страдающих СД 1, был достигнут критический порог расчетной скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин/1,73 м²), не связанный, тем не менее, с переходом НАУ на МАУ или макроальбуминурический уровень.

В то же время установлено отличие между группами

по показателям времени достижения максимальной радиоактивности (для правой почки $4,50 \pm 2,81$ и $6,25 \pm 4,09$; $p=0,0458$; для левой почки $3,28 \pm 0,67$ и $6,03 \pm 3,79$; $p=0,0023$ соответственно) и остатку РФП на 20 мин в обеих почках ($37,93 \pm 4,98$ и $57,80 \pm 15,40$; $p=0,0003$; $38,62 \pm 5,00$ и $51,94 \pm 13,13$; $p=0,0018$ для правой и левой почек соответственно), отражающих процессы выведения индикатора из почечной паренхимы. Увеличение указанных показателей у пациентов с МАУ, вероятнее всего, было обусловлено нарушением процессов канальцевой реабсорбции, поскольку известно, что дисфункция почек у больных СД проявляется не только снижением СКФ, повышением экскреции альбумина с мочой, но также нарушением функции канальцевого аппарата [6, 11]. Установлено, что у пациентов с СД 1 наиболее важные структурные изменения в почках наблюдаются в гломерулярном аппарате; у этих пациентов диабетическая гломерулопатия характеризуется утолщением базальной гломерулярной мембраны и мезангиальным разрастанием. Все вместе эти изменения ведут к прогрессирующему снижению площади поверхности клубочковой фильтрации, а в дальнейшем – к сочетанному развитию очагов повреждения в почечных артериолах, канальцах и интерстиции [6, 11]. Средние значения T_{max} и остаток РФП в почках на 20-й мин у пациентов группы МАУ превышали аналогичные показатели у пациентов с НАУ, что совпадает с данными Rajic M. и соавт. [12], согласно которым у четверти больных диабетом, осложненным МАУ, была выявлена гиподисфункция почек по сравнению с пациентами с НАУ.

Кроме того, имело место статистически значимое увеличение периода полувыведения РФП у больных с МАУ из чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) правой почки ($8,84 \pm 2,92$ и $18,94 \pm 14,55$; $p=0,0069$). В литературе не описаны механизмы дисфункции мочевыводящей системы, возникающей у больных с ДН. Можно предположить, что в основе замедленной эвакуации радиофармпрепарата из ЧЛС заложена воспалительная инфильтрация межуточной ткани со снижением тонуса ЧЛС почек, поскольку, как показано в исследовании ряда ученых, воспаление является одним из главных факторов, способствующих развитию осложнений СД [13, 14].

Нами также был проведен анализ исследованных показателей в зависимости от стажа заболевания. Пациен-

Таблица 2

Показатели динамической нефросцинтиграфии у больных СД 1 в зависимости от стадии ДН

Показатели	1-я группа (n=9)	2-я группа (n=18)	p
<i>Правая почка</i>			
T_{max} , мин	$4,50 \pm 2,81$	$6,25 \pm 4,09$	0,0458
$T_{1/2}$, мин	$8,84 \pm 2,92$	$16,72 \pm 7,26$	0,0069
Остаток на 20-й мин, %	$37,93 \pm 4,98$	$57,80 \pm 15,40$	0,0003
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$37,70 \pm 8,34$	$37,42 \pm 7,47$	0,8370
<i>Левая почка</i>			
T_{max} , мин	$3,28 \pm 0,67$	$6,03 \pm 3,79$	0,0023
$T_{1/2}$, мин	$10,46 \pm 3,66$	$15,16 \pm 7,22$	0,1358
Остаток на 20-й мин, %	$38,62 \pm 5,00$	$51,94 \pm 13,13$	0,0018
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$45,94 \pm 8,16$	$40,14 \pm 9,21$	0,1108
СКФ, мл/мин/1,73 м ² общая	$83,64 \pm 10,96$	$77,54 \pm 15,50$	0,3158

Примечание: 1-я группа – стадия НАУ; 2-я группа – стадия МАУ; T_{max} – время максимального накопления радиофармпрепарата; $T_{1/2}$ – период полувыведения радиофармпрепарата.

Таблица 3

Сравнительная характеристика пациентов с СД 1-го типа в зависимости от стажа заболевания

Показатели	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=13)	p
Возраст, лет	28,71±9,42	36,77±13,55	0,0889
Креатинин, ммоль/л	0,09±0,01	0,10±0,01	0,0437
Мочевина, ммоль/л	4,38±1,07	4,72±0,76	0,2214
СКФ, Кокрофт–Голт, мл/мин/1,73 м ²	100,24±14,99	81,38±16,61	0,0053
<i>Правая почка</i>			
Tmax, мин	5,07±3,62	6,31±3,93	0,1173
T1/2, мин	11,81±6,35	16,55±7,41	0,0805
Остаток на 20-й мин, %	47,31±13,87	55,34±17,47	0,1737
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	39,17±7,31	35,72±7,81	0,1901
<i>Левая почка</i>			
Tmax, мин	5,11±3,45	5,12±3,39	0,6059
T1/2, мин	12,05±6,33	15,25±6,69	0,1325
Остаток на 20-й мин, %	44,26±10,80	50,99±14,06	0,1143
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	46,28±7,63	37,55±8,69	0,0133
СКФ, мл/мин/1,73 м ² общая	85,45±10,82	73,25±15,12	0,0348

Примечание: 1-я группа – стаж СД менее 10 лет; 2-я группа – стаж СД более 10 лет; Tmax – время максимального накопления радиофармпрепарата; T1/2 – период полувыведения радиофармпрепарата.

Таблица 4

Сравнительная характеристика больных СД 1 со стажем заболевания менее 10 лет в зависимости от стадии ДН

Показатели	1 группа (n=8)	2 группа (n=6)	p
Возраст, лет	30,88±10,87	25,83±6,91	0,3630
Креатинин, ммоль/л	0,09±0,01	0,09±0,01	0,5740
Мочевина, ммоль/л	4,43±0,93	4,32±1,33	0,5168
СКФ, Кокрофт–Голт, мл/мин/1,73 м ²	98,81±18,65	102,13±9,44	0,8973
Стаж СД, лет	5,13±2,42	6,33±3,08	0,2688
<i>Правая почка</i>			
Tmax, мин	3,75±1,79	6,83±4,79	0,1035
T1/2, мин	8,88±3,12	15,73±7,69	0,0707
Остаток на 20-й мин, %	38,80±4,54	58,67±14,18	0,0036
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	36,99±8,62	42,08±4,15	0,1556
<i>Левая почка</i>			
Tmax, мин	3,19±3,45	7,67±4,07	0,0026
T1/2, мин	10,39±3,91	14,27±8,52	0,6056
Остаток на 20-й мин, %	38,33±5,26	52,17±11,53	0,0064
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	44,79±7,89	48,27±7,48	0,4386
СКФ, мл/мин/1,73 м ² общая	81,78±10,07	90,35±10,57	0,1556

Примечание: 1-я группа – стадия НАУ; 2-я группа – стадия МАУ; Tmax – время максимального накопления радиофармпрепарата; T1/2 – период полувыведения радиофармпрепарата.

тов с СД 1-го типа разделили на группы со стажем заболевания до 10 лет (n=14; средний стаж – 5,64±2,68 года) и свыше 10 лет (n=13; средний стаж – 18,35±6,57 лет). В группе со стажем заболевания более 10 лет у 12 человек из 13 (92,3%) была установлена стадия МАУ. Сходные данные получены в исследовании Д.Ч. Таджиевой [4], в котором установлено, что больные диабетом с МАУ имели больший стаж заболевания по сравнению с пациентами группы НАУ. Среди пациентов со стажем заболевания менее 10 лет у 8 человек (57%) диагностирована стадия НАУ, у 6 (43%) – МАУ. В таблице 3 представлена сравнительная характеристика пациентов в зависимости от стажа заболевания.

Как следует из таблицы 3, имели место статистически значимые отличия в группах по таким лабораторным показателям, как уровень сывороточного креатинина (0,09±0,01 и 0,10±0,01; p=0,0437) и СКФ по формуле Кокрофта–Голта (100,24±14,99 и 81,38±16,61; p=0,0053). В

то же время среди скинтиграфических показателей чувствительными оказались общая СКФ (85,45±10,82 и 73,25±15,12; p=0,0348) и СКФ левой почки (46,28±7,63 и 37,55±8,69; p=0,0133).

Деление пациентов со стажем заболевания менее 10 лет в зависимости от стадии ДН на группы с НАУ (n=8) и с МАУ (n=6) показало, что при подобном подходе более чувствительными были также показатели динамической нефросцинтиграфии. Так, при отсутствии статистически значимых отличий в лабораторных показателях (креатинин, мочевина, СКФ по формуле Кокрофта–Голта) было получено статистически значимое увеличение остатка РФП на 20-й мин в обеих почках (38,80±4,54 и 58,67±14,18 при p=0,0036; 38,33±5,26 и 52,17±11,53 при p=0,0064) и увеличение Tmax в левой почке (3,19±3,45 и 7,67±4,07; p=0,0026). Сравнительная характеристика больных СД 1 со стажем заболевания менее 10 лет в зависимости от стадии ДН представлена в таблице 4.

Таблица 5

Сравнительная характеристика больных СД 1 с ДН в стадии МАУ в зависимости от стажа заболевания

Показатели	1-я группа (n=6)	2-я группа (n=12)	p
Возраст, лет	25,83±6,91	37,25±14,04	0,1108
Креатинин, ммоль/л	0,09±0,01	0,10±0,01	0,0658
Мочевина, ммоль/л	4,32±1,33	4,69±0,79	0,2023
СКФ, Кокрофт-Голт, мл/мин/1,73 м ²	102,13±9,44	79,03±14,93	0,0043
<i>Правая почка</i>			
Tmax, мин	6,83±4,79	5,96±3,89	0,5679
T1/2, мин	15,73±7,69	20,55±17,08	0,5116
Остаток на 20 мин, %	58,67±14,18	57,37±16,57	0,7785
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	42,08±4,15	35,08±7,79	0,0752
<i>Левая почка</i>			
Tmax, мин	7,67±4,07	5,21±3,53	0,0457
T1/2, мин	14,27±8,52	15,61±6,86	0,6396
Остаток на 20 мин, %	52,17±11,53	51,83±14,35	0,8513
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	48,27±7,48	36,08±7,19	0,0114
СКФ, мл/мин/1,73 м ² общая	90,35±10,57	71,13±13,64	0,0149

Примечание: 1-я группа – стаж СД менее 10 лет; 2-я группа – стаж СД более 10 лет; Tmax – время максимального накопления радиофармпрепарата; T1/2 – период полувыведения радиофармпрепарата.

Нами было проведено сравнительное исследование лабораторных и скинтиграфических показателей у пациентов с МАУ со стажем заболевания до 10 лет (n=6) и свыше 10 лет (n=12). При вычислении U-критерия Манна-Уитни установлено уменьшение СКФ по формуле Кокрофта-Голта (102,13±9,44 и 79,03±14,93; p=0,0043) при стаже заболевания более 10 лет, сочетающееся с уменьшением общей СКФ (90,35±10,57 и 71,13±13,64; p=0,0149) и СКФ левой почки (48,27±7,48 и 36,08±7,19; p=0,0114) по данным динамической нефроскintiграфии. В таблице 5 представлена сравнительная характеристика больных СД 1 с ДН в стадии МАУ в зависимости от стажа заболевания.

Заключение

Анализ результатов динамической нефроскintiграфии, выполненный для оценки функционального состояния почек у больных с СД 1, свидетельствует о нарушении фильтрационной функции почек у больных с ДН в стадии МАУ в виде статистически значимых увеличений Tmax и задержки выделения РФП в обеих почках, а также увеличения времени полувыведения в левой почке.

При этом необходимо отметить отсутствие отличий в лабораторных показателях по группам, что указывает на большую чувствительность скинтиграфических показателей.

О большей чувствительности скинтиграфических показателей в оценке функции почек свидетельствуют результаты исследования больных СД 1 с ДН в стадии МАУ и МАУ при стаже заболевания менее 10 лет. Достоверными признаками функциональных нарушений явились: увеличение остатка радиофармпрепарата на 20-й мин в обеих почках и увеличение времени максимальной активности в левой почке при отсутствии статистически значимых отличий лабораторных показателей. Согласованность в лабораторных и скинтиграфических показателях получена у больных с МАУ в зависимости от стажа заболевания (до 10 и свыше 10 лет), состоящая в корреляции нарушений СКФ по данным лабораторных и скин-

тиграфических исследований.

Определенный интерес представляет четко прослеживаемая тенденция к изменению показателей времени достижения максимальной радиоактивности в левой почке у больных с МАУ с различным стажем заболевания.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что динамическая нефроскintiграфия может использоваться в комплексной оценке функции почек у пациентов с ДН при СД 1.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет (Приложение к журналу № 3). – 2011. – Вып. 5. – С. 25.
2. Веснина Ж.В. Радионуклидная диагностика в нефрологии и урологии // Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – Томск: STT, 2010. – Т. 2. – С. 190–215.
3. Сент-Винсентская декларация, 1989 // Современные концепции клинической диабетологии / под ред. И.И. Дедова. – М., 1999. – С. 115.
4. Таджиева О.Ч. Ранняя диагностика диабетических нефропатий у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1999. – 17 с.
5. Эндокринология: Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1072 с.
6. Fioretto P., Caramori M.L., Mauer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi Lecture 2007 // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51 (8). – P. 1347–1355.
7. Frieske I., Pietrzak-Stelmasiak E., Bienkiewicz M. et al. Conventional and parametric kidney scintigrams – reproducibility of semiquantitative image evaluation // Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur. – 2008. – Vol. 11 (1). – P. 22–25.
8. Frieske I., Surma M.J., Rogozinska-Zawislak A. et al. Parametric clearance kidney scintigrams; diagnostic potential in diabetes // Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur. – 2007. – Vol. 10 (1). – P. 16–20.
9. Halimi J.M. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients // Diabetes

- Metab. – 2012. – Vol. 38 (4). – P. 291–297.
10. Macisaac R.J., Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2011. – Vol. 20 (3). – P. 246–257.
 11. Parving H-H., Mauer M., Ritz E. Diabetic nephropathy // Brenner & Rector's The Kidney. – 7th edn. / ed. B.M. Brenner. – Philadelphia, 2004. – P. 1777–1818.
 12. Rajic M., Ilic S., Vlakovic M. et al. Radionuclide staging of renal function in type 1 diabetes mellitus // Ren. Fail. – 2007. – Vol. 29 (6). – P. 685–691.
 13. Taslipinar A., Yaman H., Yilmaz M.I. et al. The relationship between inflammation, endothelial dysfunction and proteinuria in patients with diabetic nephropathy // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2011. – Vol. 71 (7). – P. 606–612.
 14. Wu C.C., Chen J.S., Lu K.C. et al. Aberrant cytokines/chemokines production correlate with proteinuria in patients with overt diabetic nephropathy // Clin. Chim. Acta. – 2010. – Vol. 411 (9–10). – P. 700–704.

Поступила 08.05.2013

Сведения об авторах

Меринов Антон Борисович, врач рентгенолог отделения рентгеновских и томографических методов диагностики ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.
Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.
E-mail: merinovanton@mail.ru.

Рыжикова Юлия Александровна, врач эндокринолог, аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.
Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.
E-mail: kabirowa.y86@mail.ru.

Зоркальцев Максим Александрович, врач радиолог, канд. мед. наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.
Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.
E-mail: zorkaltsev@mail.ru.

Саприна Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.
Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.
E-mail: tvsaprina@sibmail.com.

Завадовская Вера Дмитриевна, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.
Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.
E-mail: wdzav@mail.ru.

Ворожцова Ирина Николаевна, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.
Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.
E-mail: abv1951@mail.ru.

УДК 616.5-036.22

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Е.С. Симакова, Б.В. Заводовский, Л.Е. Сивордова, Ю.В. Полякова, В.И. Кравцов, А.Б. Зборовский

ФГБУ “НИИ клинической и экспериментальной ревматологии” РАМН, Волгоград
E-mail: pebma@pebma.ru

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LIPID DISORDERS IN OSTEOARTHRITIS PATIENTS

E.S. Simakova, B.V. Zavodovsky, L.E. Sivordova, Yu.V. Polyakova, V.I. Kravtsov, A.B. Zborovsky

Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd

Цель работы: изучение клинико-патогенетического значения уровня окисленных липопротеинов низкой плотности (ОЛПНП) и антител к ним у больных остеоартрозом (ОА). При обследовании 130 больных ОА твердофазным иммуноферментным методом выявлен высокий уровень ОЛПНП и анти-ОЛПНП в сыворотке крови у 60 и 29% пациентов соответственно. Для больных, имеющих высокий уровень ОЛПНП и анти-ОЛПНП, были характерны тяжелые формы полиостеоартроза с вторичным синовитом, большей длительностью заболевания, с выраженной функциональной недостаточностью суставов. Можно предположить, что ОЛПНП и анти-ОЛПНП могут играть определенную роль в патогенезе ОА.

Ключевые слова: окисленные липопротеины низкой плотности, антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности, остеоартроз.

The aim of the study was to elucidate the clinical-pathogenetic significance of the levels of the oxidized low density lipoproteins (OxLDL) and antibodies against them (anti-OxLDL) in patients with osteoarthritis. A total of 130 osteoarthritis patients were studied by using the enzyme-linked immunosorbent assay. The high levels of OxLDL and anti-OxLDL were found in 60 and 29% of patients, respectively. Patients with the high levels of OxLDL and anti-OxLDL had severe polyosteoarthritis with secondary synovitis, longer duration of the disease, and profound decline in joint function. These data may suggest a possible role of OxLDL and anti-OxLDL in the pathogenesis of osteoarthritis.

Key words: oxidized low density lipoprotein, autoantibodies against oxidized low density lipoprotein, osteoarthritis.

Остеоартроз (ОА) – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, которые имеют сходные биологические, морфологические и клинические аспекты. Причины остеоартроза многообразны, при этом выделяют различные факторы, имеющие значение в патогенезе и прогрессировании заболевания [2, 3, 5, 11]. В настоящее время некоторые исследователи рассматривают ОА как системную метаболическую болезнь, являющуюся частью метаболического синдрома [4, 8]. Метаболический синдром представляет собой комплекс многих сцепленных на биохимическом и физиологическом уровне факторов, которые обуславливают суммарный риск многих заболеваний, прежде всего таких, как сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз, ОА [1]. Чрезвычайно трудно найти единственную первопричину в патогенезе метаболического синдрома, поскольку все его причины тесно взаимосвязаны и взаимообусловлены. Одну из ключевых ролей в прогрессировании метаболического синдрома и развитии клинических его проявлений играют окисленные липопротеины низкой плотности (оЛПНП). Перекисная модификация липопротеинов низкой плотности сопровождается существенным повышением их иммуногенности, в результате чего начинают образовываться антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности (анти-оЛПНП). Образовавшиеся антитела являются дополнительным фактором повреждения в патогенезе многих заболеваний. Есть данные, что анти-оЛПНП могут использоваться в качестве теста, отражающего окислительные процессы, происходящие *in vivo*. В последние годы появилось много работ о влиянии оЛПНП на патогенез различных заболеваний, таких как атеросклероз, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром [1, 3, 8]. Показано, что оЛПНП могут активировать Т-клетки, что приводит к выработке цитокинов. Последние могут контролировать активность макрофагов, секрецию металлопротеиназ, модулировать пролиферацию гладкомышечных клеток, образование окиси азота, апоптоз и индуцируют активацию эндотелия. Высокие концентрации уровня оЛПНП и анти-оЛПНП были выявлены и при ОА. Эксперименты на культуре суставных хондроцитов крыс [10] показали, что оЛПНП вовлекаются в патогенез ОА и вызывают гибель хондроцитов. В литературе имеются данные о том, что оЛПНП в сыворотке крови могут откладываться в синовиальном выпоте и в синовиальной оболочке и губительно действовать на метаболизм хондроцитов [2, 6, 9].

Цель исследования: изучить клинико-патогенетическое значение уровня окисленных липопротеинов низкой плотности сыворотки крови и антител к ним у больных с остеоартрозом.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 175 человек, из которых 130 больных ОА и 45 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения. Больные ОА были в возрасте от 34 до 77 лет, из которых 78 женщин (60%) и 52 мужчины (40%). Средний возраст женщин с ОА составил $49,26 \pm 3,89$ лет, мужчин – $51,31 \pm 4,03$ лет и был сопоставим с группой здоровых лиц ($t=0,54$, $p>0,05$; $t=0,29$, $p>0,05$ соответственно). Контрольная группа состояла из 25 женщин и 20 мужчин в возрасте от 26 до 58 лет, не имеющих жалоб на боли в суставах в течение всей жизни, и без клинических проявлений ОА. Окисленные липопротеины низкой плотности и антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности определялись иммуноферментным методом (Biomedica Gruppe, Oxidised LDL, cat № 20042 и Biomedica Gruppe, OLAB-IgG, cat № 20032 соответственно) до и после лечения.

Результаты и обсуждение

Средний уровень оЛПНП в сыворотке крови здоровых людей составил $114,3 \pm 4,2$ нг/мл, анти-оЛПНП – 324 ± 14 МЕд/мл везде ($M \pm m$). Уровень нормальных показателей оЛПНП и анти-оЛПНП, определяемый как $M \pm 2\sigma$, составил от 60 до 168 нг/мл – для оЛПНП и от 244 до 404 МЕд/мл – для анти-оЛПНП. Частота выявления оЛПНП в сыворотке крови у здоровых лиц составила 4,4% (2 чел.), анти-оЛПНП – 2,2% (1 чел.). Повышенный уровень оЛПНП в сыворотке крови больных ОА был обнаружен у 78 (60%), анти-оЛПНП – у 38 пациентов (29%), что было статистически значимо чаще, чем у здоровых лиц ($p<0,001$). Средний уровень оЛПНП у больных ОА составил $252,2 \pm 3,4$, анти-оЛПНП – $484,5 \pm 12,5$ МЕд/мл, что статистически значимо превышало показатели здоровых лиц ($p=0,0014$ и $p<0,001$ соответственно).

Были изучены исходные уровни оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови у больных ОА в зависимости от возраста и пола. Было обнаружено повышение уровня оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови у больных ОА старше 50 лет, эти различия были статистически значимы ($p<0,01$).

Средний уровень оЛПНП в сыворотке крови у мужчин составил $257,6 \pm 3,7$ нг/мл, у женщин – $251,6 \pm 3,8$ нг/мл. Средний уровень анти-оЛПНП в сыворотке крови у мужчин составил $472,8 \pm 13,7$ МЕд/мл, у женщин – $489,8 \pm 13,8$ МЕд/мл ($t=0,83$, $p>0,05$). Таким образом, уровень оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови больных ОА не зависит от пола пациентов. Как видно из таблицы 1, наиболее высокий исходный уровень оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови обнаружен у больных ОА в более старших возрастных группах (от 50 до 77 лет). Вероятнее всего, повышение оЛПНП и анти-оЛПНП в сы-

Таблица 1

Уровень окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в сыворотке крови больных ОА в зависимости от возраста и пола

Показатели	Число больных n=130	Средний уровень олПНП (нг/мл)	Различия с донорами по уровню олПНП	Средний уровень анти-олПНП (мЕд/мл)	Различия с донорами по уровню анти-олПНП
<i>Возраст</i>					
30–40 лет	6 (4,6%)	230,9±3,4	t=18,52, p<0,001	270,9±13,6	t=1,38, p>0,05
41–50 лет	38 (29,2%)	246,8±4,5	t=16,46, p<0,001	296,8±14,5	t=1,34, p>0,05
51–60 лет	41 (31,5%)	257,9±3,7	t=21,23, p<0,001	469,9±13,7	t=7,42, p<0,001
61–70 лет	30 (23,2%)	267,6±4,8	t=17,96, p<0,001	637,6±14,8	t=14,94, p<0,001
Старше 71 года	15 (11,5%)	279,4±4,3	t=21,38, p<0,001	579,4±14,3	t=9,93, p<0,001
<i>Пол</i>					
Мужчины	52 (40%)	257,6±3,7	t=21,19, p<0,001	472,8±13,7	t=7,56, p<0,001
Женщины	78 (60%)	251,6±3,8	t=19,84, p<0,001	489,8±13,8	t=7,87, p<0,001

Таблица 2

Зависимость уровня олПНП и анти-олПНП от клинических проявлений ОА

Клинические проявления	Число больных	Уровень анти-олПНП (М±m)	Различия с донорами по уровню анти-олПНП	Уровень олПНП (М±m)	Различия с донорами по уровню олПНП
Моноолигоартроз	46	350,2±13,1	p>0,05	268,2±3,1	p<0,001
Полиоостеоартроз	84	528,6±13,9	p<0,001	235,2±3,9	p<0,001
Форма заболевания:					
– узелковая	41	468,8±23,7	p<0,001	253,8±3,7	p<0,001
– безузелковая	89	488,5±23,4	p<0,001	250,5±3,4	p<0,001
Течение заболевания:					
– медленнопрогр.	104	324,2±24,4	p>0,05	224,2±4,4	p<0,001
– быстропрогрес.	26	657,4±17,7	p<0,001	277,4±3,7	p<0,001
Наличие синовита:					
– с вторичным синовитом	61	648,3±18,7	p<0,001	253,3±3,7	p<0,001
– без синовита	69	346,2±23,9	p>0,05	251,2±3,9	p<0,001
Длительность заболевания:					
– до 5 лет	35	298,2±18,1	p>0,05	198,2±3,1	p<0,001
– 5–10 лет	49	306,6±23,5	p>0,05	256,6±3,5	p<0,001
– 10–15 лет	30	644,8±19,5	p<0,001	254,8±3,5	p<0,001
– свыше 15 лет	16	449,3±17,1	p<0,001	259,3±3,1	p<0,001
Рентгенологическая стадия:					
St(I)	14	378,2±20,8	p>0,05	198,2±3,8	p>0,05
St(II)	76	342,2±19,8	p>0,05	212,2±3,8	p<0,001
St(III)	30	678,2±17,8	p<0,001	268,2±3,8	p<0,001
St(IV)	10	467,2±21,7	p<0,001	257,2±3,7	p<0,001
Функциональная недостаточность					
I	36	344,2±20,7	p>0,05	224,2±3,7	p<0,001
II	68	430,9±15,5	p<0,001	240,9±3,5	p<0,001
III	26	649,2±23,6	p<0,001	269,2±3,6	p<0,001

воротке крови при ОА происходит за счет усиления окислительных реакций. Согласно свободно-радикальной теории Хармана (1995) [6], прогрессирование ОА происходит за счет повреждения свободными радикалами, гидроперекисями и окисленными липопротеинами низкой плотности биополимеров, входящих в состав клеточных мембран околоуставных тканей и хряща. С возрастом в организме нарастает интенсивность окислительного повреждения биомолекул и тканей, развивается окислительный стресс. Показателями окислительного стресса принято считать увеличение содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов и окисленных липопротеинов низкой плотности.

В нашем исследовании повышение уровня олПНП и анти-олПНП происходило при более длительном тече-

нии ОА. Это подтверждают данные о том, что с возрастом ослабевают антиоксидантные системы и увеличивается уровень окислительных реакций. В популяционных исследованиях было показано, что увеличение распространенности ОА и его прогрессирование также усиливаются с возрастом. Это можно объяснить разными причинами. Вероятно, хондроциты человека в процессе старения теряют способность к пополнению и восстановлению матрикса суставного хряща. С другой стороны, с возрастом суставной матрикс становится более чувствительным к микротравмам, снижаются его способности к регенерации и восстановлению. В экспериментах на культуре суставных хондроцитов крыс было показано, что олПНП и анти-олПНП вовлекаются в патогенез ОА и вызывают гибель суставных хондроцитов [7, 8, 10]. Поэтому

мы изучили уровень оЛПНП и анти-оЛПНП в сыворотке крови у больных ОА в зависимости от клинической картины заболевания. Данные представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что уровень оЛПНП у больных ОА был статистически значимо выше, чем у здоровых лиц во всех группах, кроме ОА с рентгенологической стадией I ($p > 0,05$). У больных с высоким уровнем анти-оЛПНП в сыворотке крови статистически значимо чаще преобладал полиостеоартроз, с узелковой и безузелковой формой заболевания, быстро прогрессирующим течением, вторичным синовитом, с продолжительностью заболевания более 10 лет, рентгенологической стадией III и IV, с III классом функциональной недостаточности суставов.

Выводы

Таким образом, повышенный уровень оЛПНП был обнаружен у 60%, анти-оЛПНП – у 29% больных с ОА. Для больных, имеющих высокий уровень оЛПНП, характерен следующий симптомокомплекс: моно- и олигоартроз, с длительностью заболевания более 5 лет, III и IV рентгенологической стадией заболевания, III классом функциональной недостаточности суставов. Для больных, имеющих высокий уровень анти-оЛПНП, характерен полиостеоартроз с быстро прогрессирующим течением, наличием вторичного синовита, большей длительностью заболевания (более 10 лет) III рентгенологической стадией заболевания, II–III классом функциональной недостаточности суставов. Таким образом, можно предположить, что оЛПНП и анти-оЛПНП могут играть определенную роль в патогенезе ОА.

Литература

- Грехов Р.А., Александров А.В., Алехина И.Ю. и др. Использование показателей качества жизни при восстановительной терапии воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний // Терапевтический архив. – 2009. – № 12. – С. 51–54.
- Заводовский Б.В., Никитина Н.В., Яшина Ю.В. и др. Прогностическое значение определения адипокина-лептина у больных с остеоартрозом // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – Т. 2 (39), № 2. – С. 31–34.
- Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 5–8.
- Носкова А.С., Красивина И.Г., Долгова Л.Н. Абдоминальное ожирение как фактор развития остеоартроза коленного сустава // Тер. Архив. – 2007. – Т. 79, № 5. – С. 29–31.
- Попов Д.А., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е. и др. Клинико-патогенетическое значение определения уровня резистина в сыворотке крови больных остеоартрозом // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – № 2. – С. 109–111.
- Терешина Е.В. Роль жирных кислот в развитии возрастного окислительного стресса. Гипотеза // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20, № 1. – С. 59–64.
- Chen X.P. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: protein, ligands, expression and pathophysiological significance // Chin. Med. J. (Engl.). – 2007. – Vol. 120, No. 5. – P. 421–426.
- Conaghan P.G., Vanharanta H., Dieppe P.A. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64, No. 11. – P. 1539–1541.
- Gudimeta P., Crawford R., Oloyede A. The influence of lipid-extraction method on the stiffness of articular cartilage // Clin. Biomech. – 2007. – Vol. 22, No. 8. – P. 924–931.
- Nakagawa T., Yasuda T., Hoshikawa H. LOX-1 expressed in cultured rat chondrocytes mediates oxidized LDL-induced cell death-possible role of dephosphorylation of AKT // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2002. – Vol. 299, No. 1. – P. 91–97.
- Zavodovsky B., Popov D., Seewordova L. et al. Significance of serum resistin determination in patients with osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70, Suppl. 3. – P. 381.

Поступила 20.09.2012

Сведения об авторах

Симакова Екатерина Станиславовна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБУ “НИИ клинической и экспериментальной ревматологии” РАМН.

Адрес: 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76.

E-mail: pebma@pebma.ru.

Заводовский Борис Валерьевич, докт. мед. наук, профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБУ “НИИ клинической и экспериментальной ревматологии” РАМН.

Адрес: 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76.

E-mail: pebma@pebma.ru.

Сивордова Лариса Евгеньевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБУ “НИИ клинической и экспериментальной ревматологии” РАМН.

Адрес: 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76.

E-mail: seeword@mail.ru.

Полякова Юлия Васильевна, научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБУ “НИИ клинической и экспериментальной ревматологии” РАМН.

Адрес: 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76.

E-mail: pebma@pebma.ru.

Кравцов Василий Игоревич, клинический ординатор ФГБУ “НИИ клинической и экспериментальной ревматологии” РАМН.

Адрес: 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76.

E-mail: pebma@pebma.ru.

Зборовский Александр Борисович, академик РАМН, заместитель директора по научной работе ФГБУ “НИИ клинической и экспериментальной ревматологии” РАМН.

Адрес: 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76.

E-mail: pebma@pebma.ru.

ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОБОСТРЕНИЙ ПОЯСНИЧНОГО ОСТЕОХОНДРОЗА СРЕДСТВАМИ КОНТРАСТИРОВАННОЙ МР-ТОМОГРАФИИ

А.В. Свищенко¹, В.М. Алифирова², Е.А. Вусик², В.Ю. Усов³

¹Медицинское объединение "Здоровье", Томск

²ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск

³ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

E-mail: ussov1962@yandex.ru

TOPICAL DIAGNOSIS OF LUMBAR DEGENERATIVE DISK DISEASE BY USING CONTRAST-ENHANCED MRI OF THE SPINE

A.V. Svischenko¹, V.M. Alifirova², E.A. Vusik³, W.Yu. Ussov³

¹Non-State Medical Institution "Zdorovje", Tomsk

²Siberian State Medical University, Tomsk

³Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch
under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Изучалась возможность использования парамагнитного контрастирования при МР-томографическом исследовании позвоночника у пациентов с дегенеративно-дистрофическим поражением поясничного отдела и радикулопатией или болевым синдромом. Во всех случаях исследование проводилось с получением сагиттальных, фронтальных и аксиальных (по плоскости межпозвоночных дисков) срезов в Т1-взвешенном спин-эхо режиме с параметрами времени повторения TR=350–550 мс и времени эхо TE=15–25 мс. Контрастирование осуществлялось в дозе 2 мл 0,5М парамагнетика на 10 кг массы тела. Послеконтрастные исследования выполнялись спустя 8–12 мин после введения парамагнетика. Выделены основные синдромы контрастирования дегенеративно-дистрофических поражений поясничного отдела позвоночника, в частности: 1) изолированное усиление Т1-взвешенного спин-эхо изображения поврежденных циркулярных волокон межпозвоночного диска, наблюдаемое обычно при прогрессировании его протрузионного выпячивания (тип 1); 2) контрастирование изображения собственно дисковой грыжи, краевых экзостозов и прилежащей эпидуральной клетчатки при грыжевых выпячиваниях межпозвоночных дисков (тип 2). Степень контрастного усиления не коррелировала достоверно с анатомическими параметрами и размерами патологического выпячивания, но в свою очередь оказалась фактором, определяющим болевой синдром в локализации, соответствующей пораженному межпозвоночному диску.

Ключевые слова: остеохондроз позвоночника, дорсалгия, МРТ, парамагнитное контрастирование.

The diagnostic capabilities of paramagnetic contrast enhancement of the spine MRI have been studied in patients with degenerative spondylosis of the lumbar spine and radiculopathy or pain syndrome. In all cases, T1-weighted spin-echo MRI examinations were performed in sagittal, frontal, and axial planes with repetition times (TR) of 350 to 550 ms, echo times (TE) of 15–25 ms, and MRI slice thickness of 4 to 5 mm. Contrast enhancement was carried out with 2 ml of 0.5 M paramagnetic per 10 kg of body weight. Postcontrast studies were performed 8 to 12 min after the injection exactly the same way as the pre-contrast examinations. Two main syndromes were identified in contrast-enhanced MRI studies of the lumbar spine, in particular: (i) isolated enhancement of the T1-weighted image of the pars annularis of the intervertebral disk in the progressive protrusion (Type 1), and (ii) enhancement of images of discal hernia (extrusion), exostoses, and surrounding epidural tissue in hernia extrusions of the intervertebral discs (Type 2). Degree of enhancement did not significantly correlate with anatomic parameters of the pathologic protrusion (extrusion), but was the very factor determining the degree of pain syndrome at the respective innervation level.

Key words: lumbar spondylosis, back pain syndrome, MRI, paramagnetic contrast enhancement.

Введение

Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника остаются одной из ведущих причин утраты трудоспособности и инвалидизации населения России, несмотря на прогресс хирургических методик лечения и совершенствование комплексной медикаментозной противоспалительной терапии [4]. Лучевая диагностика поражений собственно межпозвоночных дисков, а также сопутствующих синдромов, в первую очередь, спондилеза и спондилоартроза, их осложнений, представля-

ет собой едва ли не наиболее хорошо развитую область лучевой диагностики благодаря совершенствованию методов МР-томографии [2, 3]. Развитие детальных методов МР-томографической визуализации позволяет, по устойчивому мнению [10], практически не использовать при дегенеративно-дистрофической патологии позвоночника парамагнитное контрастирование, прибегая к нему лишь при подозрениях на те или иные опухолевые поражения позвоночника и спинного мозга, но не при собственно дегенеративно-дистрофических поражениях [16].

Однако диагностика прогрессирования и обострения

дегенеративно-дистрофического поражения межпозвонковых дисков, микротравм собственно межпозвоночных дисков и связочного аппарата по-прежнему представляют собой существенную практическую проблему, поскольку исчерпывающая МР-томографическая характеристика процесса в целом далеко не всегда сопровождается топической верификацией местного обострения даже при использовании высокопольных МР-томографов и специализированных радиочастотных катушек [9].

По данным патоморфологических исследований, обострение дегенеративно-дистрофического поражения межпозвоночных дисков, как правило, сопровождается заметным воспалительным ответом, неоваскулогенезом, явлениями отека и нарушениями трансапикалярного обмена [6]. Наиболее эффективным средством лучевой визуализации патологии сосудистого обмена как в клинике, так и в эксперименте является контрастированная МРТ [8]. Однако визуализационные исследования картины контрастированной МРТ при обострениях остеохондроза позвоночника в литературе практически не представлены и ограничены описаниями клинических случаев [13].

Поэтому мы стремились изучить картину контрастированной МРТ и ее взаимоотношения с клинико-неврологическими данными на материале исследований у пациентов с дегенеративно-дистрофическим поражением в период обострения заболевания для случая преимущественной локализации заболевания в поясничном отделе позвоночника.

Материал и методы

Пациенты. Было обследовано 18 пациентов с дегенеративно-дистрофическим поражением пояснично-крестцового отдела позвоночника (остеохондрозом 1–3-го периода), все в период обострения, из них 11 (61,1%) мужчин и 7 (38,9%) женщин в возрасте $47,2 \pm 1,7$ года. Продолжительность заболевания колебалась от 1 года до 19 лет, в среднем составляя $14,7 \pm 3,5$ лет. Пациенты обращались к неврологу с жалобами на боли в пояснице, иррадиирующие в нижнюю конечность, сопровождающиеся парестезиями, гипестезиями и слабостью мышц в зоне иннервации пораженного корешка.

В неврологическом статусе отмечалось нарушение походки, ограничение подвижности в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, локальная болезненность при пальпации остистых отростков и паравerteбральных точек, напряжение мышц пояснично-крестцового отдела позвоночника, снижение и выпадение ахилловых рефлексов, слабость мышц перонеальной группы и гипестезия в зоне иннервации пораженного корешка.

Все пациенты затем получали стандартную терапию, включающую: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), миорелаксанты, мочегонную терапию, хондропротекторы, корректоры нарушения кровообращения, физиотерапию.

Контрастированная МРТ при патологии позвоночника. МР-томографическое исследование включало в себя на начальном этапе выполнение бесконтрастной МРТ с получением сагиттальных, фронтальных и аксиальных (по плоскости межпозвоночных дисков) срезов в T2-,

flair-, stir-, а также в T1- взвешенном спин-эхо режиме с параметрами времени повторения $TR=350-550$ мс и времени эхо $TE=15-25$ мс. Во всех случаях изображения МРТ записывались в матрицу 256×256 , при толщине среза 4–5 мм. Затем осуществлялось парамагнитное контрастирование каким либо из общедоступных препаратов — парамагнетиков в дозе 2 мл 0,5М контраста на 10 кг массы тела. Послеконтрастные исследования выполнялись в T1- взвешенном спин-эхо режиме спустя 8–12 мин после введения парамагнетика и в точности повторяли исходные как по физическим параметрам, так и по анатомическому расположению.

Обработка результатов. Во всех случаях обработка и клинический доклад результатов контрастированной МРТ проводились врачами-рентгенологами, не информированными о деталях неврологической картины у конкретного пациента. По данным сравнения результатов контрастированной и исходной T1-взвешенной МРТ, наряду с общепринятым описанием состояния межпозвоночных дисков, анатомически характеризовались области накопления парамагнетика — усиления интенсивности T1-взвешенного изображения МРТ — по их локализации, протяженности и степени усиления изображения с использованием традиционного для контрастированных исследований индекса усиления, определяемого как соотношение средних по анатомической зоне накопления парамагнетика интенсивностей изображения:

$$\text{Индекс усиления} = \frac{\text{Интенсивность T1-взв. МРТ контраст}}{\text{Интенсивность T1-взв. МРТ исходн.}}$$

При этом предварительно была проведена оценка стабильности статистических характеристик изображения анатомических объектов при повторных МРТ-исследованиях. Оказалось, что изменения интенсивности T1-взв. изображений МРТ у одного и того же субъекта от исследования к исследованию не выходят за пределы 3–7%, составляя в среднем $4,8 \pm 1,5\%$, что позволяет относить эффекты, оказываемые на интенсивность изображения при контрастном парамагнитном усилении, целиком на счет собственно парамагнетика.

Статистическая обработка данных проводилась затем с использованием параметрических и непараметрических критериев для парных (при анализе изменений после введения парамагнетика) и непарных выборок. Результаты представлены как среднее $\pm$ среднеквадратичное отклонение.

Результаты

При анализе картины МР-томографии поясничного отдела позвоночника у всех наших пациентов патологическое выпячивание диска носило характер циркуляризированной протрузии (8 пациентов) или грыжи (10 пациентов) без критической компрессии (стеноза) спинномозгового канала или фораминальной области. Во всех случаях выстояние диска в просвет не превышало 12 мм. У 10 пациентов (5 – с протрузионными выпячиваниями и 5 – с грыжевыми) ведущими синдромом была дорсалгия и другие болевые проявления, тогда как у 8 остальных (3 – с протрузиями и 5 – с дисковыми грыжами) –

нейродистрофические, вегетососудистые и расстройства чувствительности.

При оценке результатов контрастированной МРТ позвоночника и в частности характера накопления контраста-парамагнетика у наших пациентов с обострением поясничного остеохондроза выделяли особенности визуальной картины патологии, составившие представленные ниже визуальные синдромы аккумуляции контраста-парамагнетика в области собственно межпозвоночного диска как такового и прилежащих анатомических структур. Типичные случаи, соответствующие этим синдромным типам накопления контраста-парамагнетика, представлены на рисунках 1–3.

Тун. 1. (рис. 1). Накопление контраста-парамагнетика в области повреждения (надрыва) циркулярных волокон,

а также эпидуральной клетчатки и задней продольной связки при поражении диска по типу эластической протрузии. При этом типе контрастирования пораженного сегмента индекс усиления составлял в среднем $1,48 \pm 0,12$, циркулярная протяженность – 14 ± 4 мм, а выстояние в просвет канала – $4,9 \pm 0,4$ мм. Сопутствующее усиление изображения дугоотростчатых суставов было слабым и составляло по индексу усиления $1,12 \pm 0,04$. В приведенном ниже клиническом примере (рис. 1) представлены данные пациента, в течение 19 лет страдавшего от остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника (с обострениями 2–3 раза в год); периодически проходит курсы лечения у невролога (НПВС, поливитамины) без значительного улучшения. В неврологическом статусе: походка шатающаяся (шадит правую ногу), сгибание в по-

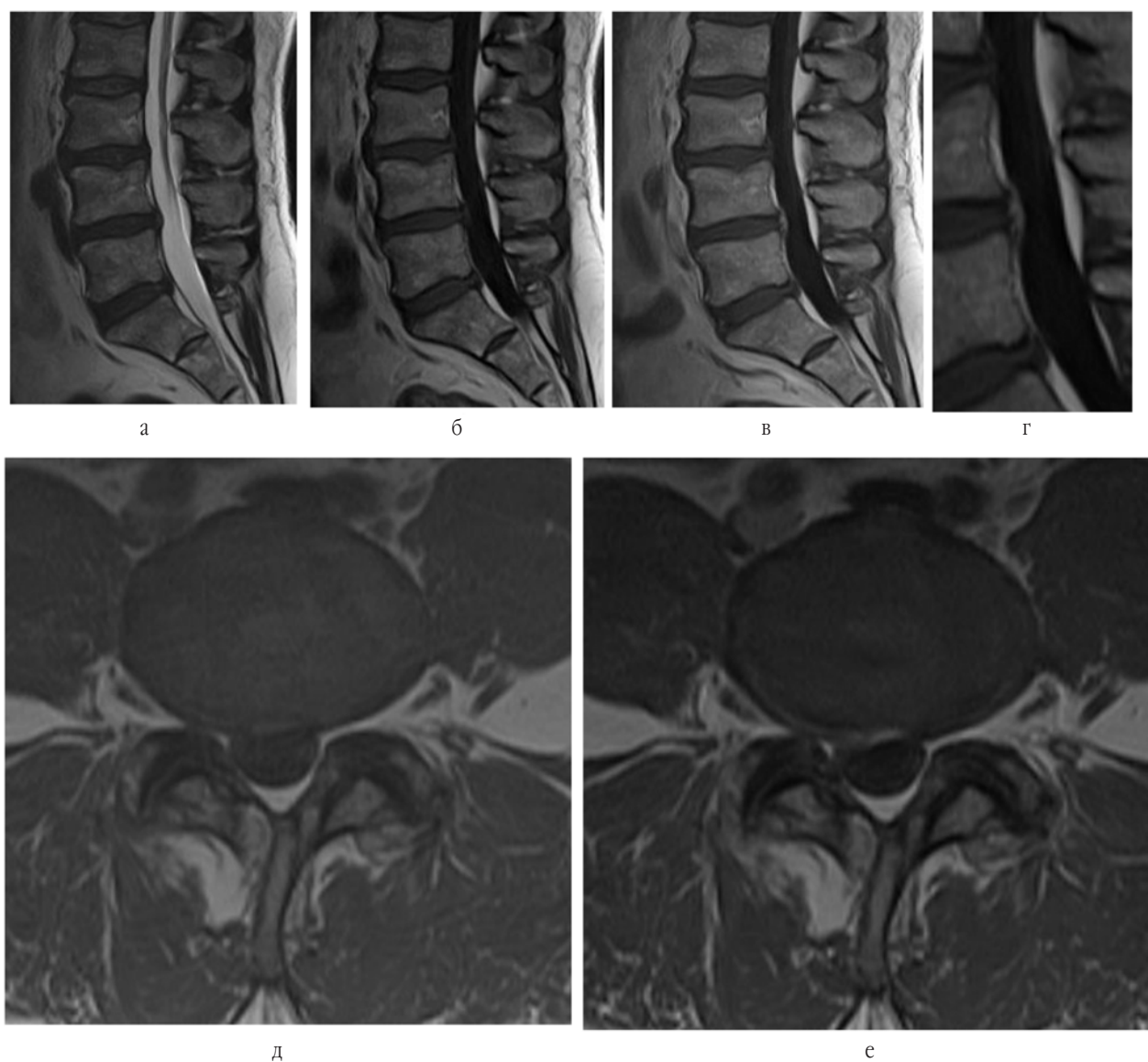


Рис. 1. Хроническая радикулопатия L5 на фоне остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника: 2-й период, правосторонняя парамедианная протрузия диска L4–L5, хроническое рецидивирующее течение, стадия обострения, выраженный болевой синдром, умеренный мышечно-тонический синдром. Патологическое накопление контрастного препарата по ходу периферических циркулярных волокон диска L4–5 и эпидуральной клетчатки преимущественно справа парамедианно и фораминально

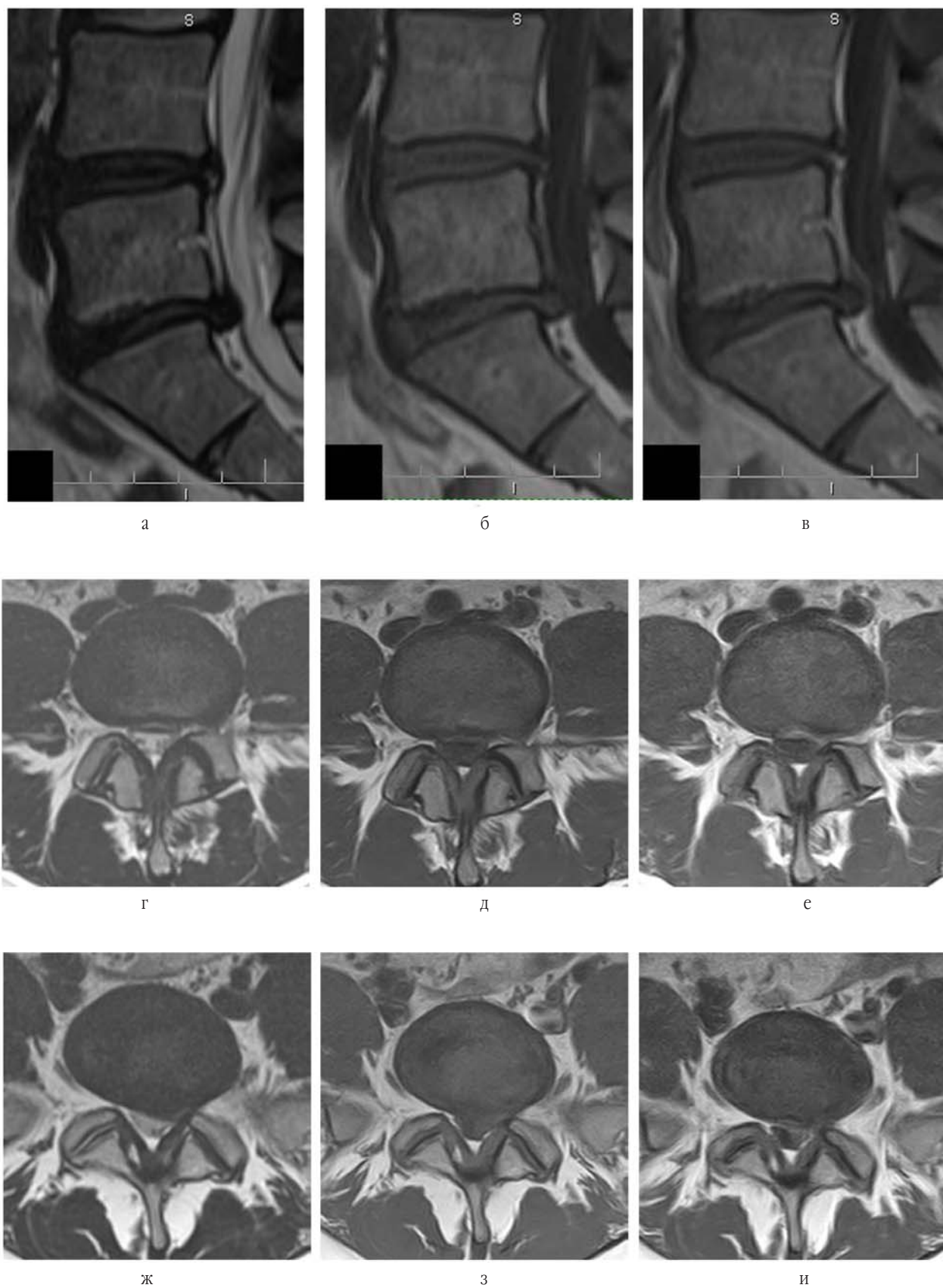


Рис. 2.

яспичном отделе позвоночника ограничено до верхней трети голени, ахилловы рефлексы средней живости D=S, болезненность при пальпации остистых отростков и паравертебральных точек в области L4–L5, L5–S1, S1–S2 и паравертебрально справа, гипестезия корешка L5 справа, симптомы натяжения: положительный симптом Нери, симптом посадки, симптом Лассега под углом 50° справа. Выполнена контрастированная МРТ поясничного отдела позвоночника с введением пациенту парамагнетика в дозировке 3 мл 0,5М препарата на 10 кг веса тела. На T2-взвешенных (рис. 1 а) и T1-взвешенных (рис. 1 б) в сагиттальной плоскости визуализируется картина множественных циркулярных протрузий дисков, выступающих в просвет канала до 2–3,5 мм, без отслойки задней продольной связки, без компрессии дурального мешка и фораминальных выходов на каком-либо уровне. Однако при контрастировании парамагнетиком визуализируется накопление контраста в области диска L4–5, медианно и практически по всей канальной части циркулярных волокон этого диска — как видно на рисунке 1 в на контрастированной сагиттальной T1-взвешенной спин-эхо МРТ — и на рисунке 1 г — в увеличении участка изображения фрагмента области аккумуляции парамагнетика в дорсальной (медианной и парамедианной) поверхности диска L4–5. На рисунке 1 е хорошо видно патологическое накопление контрастного препарата по ходу периферических циркулярных волокон диска L4–5 и эпидуральной клетчатки преимущественно справа парамедианно и фораминально. Индекс усиления при введении контраста-парамагнетика 1,80, а объем включения контраста — до 0,22 см³.

Тип 2. (типичный пример — на рисунке 2). Накопление парамагнетика в зонах прогрессирования грыжевого выпячивания, когда на фоне предсуществующей грыжи имеется недавнее повреждение циркулярных волокон и волокон задней продольной связки в краевых участках грыжи, а также явления локального асептического воспаления эпидуральной клетчатки. В этом случае индекс усиления был $1,38 \pm 0,10$, циркулярная протяженность — $21 \pm 5,4$ мм, а высота в просвет канала — $9,2 \pm 0,9$ мм. Активного артрита дугоотростчатых суставов не было выявлено, и индекс усиления составлял для них в среднем $1,14 \pm 0,06$.

На изображениях демонстрационного случая (рис. 2) представлены данные исследования пациентки, страдающей болями в пояснице в течение 1 года. Жалобы при обращении в клинику на сильные тянущие боли в пояснице, иррадиирующие по задней поверхности левого бедра до стопы, онемение по задней поверхности левого бедра. В неврологическом статусе: походка шатающаяся (шатает левую ногу), сгибание в пояснице ограничено до нижней трети голени, болезненность при пальпации паравертебральных точек в области S1–S2, S3–S4, умеренное напряжение прямых мышц пояснично-крестцового отдела позвоночника больше слева, гипестезия в зоне иннервации корешка S1 слева, симптомы натяжения: Нери, Дежерина, симптом посадки, симптом Лассега под углом 60° слева. С целью уточнения характера патологии проведена контрастированная МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника с введением парамагнетика в до-

зировке до 3 мл 0,5М раствора. Контрастированная МРТ позволила определить, что имеет место обострение патологии в виде микронадрыва диска L4–5 слева парамедианно, с выраженной воспалительной реакцией, визуализированной как интенсивное накопление контраста парамагнетика.

На сагиттальных срезах в T2-взвешенном спин-эхо (рис. 2 а) и T1-взвешенном спин-эхо (рис. 2 б, в) режимах отмечается формирование циркулярной, без преимущественной латерализации, дисковой протрузии на уровне межпозвоночного диска L4–5 (до 4 мм) и левосторонней парамедианной дисковой грыжи L5–S1 (до 6–6,5 мм).

При контрастированной МРТ в T1-взвешенном спин-эхо режиме в сагиттальной плоскости (рис. 2 в) и в аксиальных срезах на уровне дисков L4–5 (рис. 2 г–2 е) и L5–S1 (рис. 2 ж–2 и) визуализируется интенсивное накопление в области циркулярной протрузии и в особенности в области микронадрыва циркулярного волокна слева фораминально и парамедианно. Индекс усиления составил 1,58, а объем включения парамагнетика — до 0,24 см³. На уровне L5–S1 при контрастировании отмечается достоверное умеренно-интенсивное включение контраста в окружении грыжевого выпячивания. Индекс усиления 1,36, объем включения — до 0,18 см³.

Тип 3. (рис. 3). Парамагнитное контрастирование реактивного воспалительного поражения задней продольной связки, сопровождающее грыжевое или протрузионное выпячивание, а также формирование краевых экзостозов тел позвонков. При типе 3 парамагнитного контрастирования индекс усиления был в области эпидуральной клетчатки $1,54 \pm 0,08$, а протяженность зоны усиленного накопления в области задней поверхности позвонков — задней продольной связки и эпидуральной клетчатки в краниокаудальном направлении — 48 ± 10 мм. Очевидно, что третий тип накопления контраста-парамагнетика не является самостоятельным как таковым и, как правило, сопутствует первым двум. В частности при повреждении циркулярных волокон диска и прогрессировании протрузионного выпячивания сопутствующее усиление эпидуральной клетчатки и задней продольной связки происходит с индексом усиления $1,32 \pm 0,08$. При обострении грыжевого выпячивания и наличии краевых экзостозов индекс усиления по ходу эпидуральной клетчатки по поверхности тел, формирующих грыжу позвонков, составлял $1,50 \pm 0,08$.

Типичный пример представляют собой данные пациента Т., 55 лет, парализующий ишиас слева на фоне остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника, хроническое рецидивирующее течение, стадия обострения, выраженный болевой синдром, умеренный мышечно-тонический синдром. В течение 16 лет страдает остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника с частыми обострениями (3–5 раз в год). Обратился в клинику к неврологу с жалобами на выраженные острые и тянущие боли в пояснице, иррадиирующие по задне-боковой поверхности левого бедра до стопы, онемение левой стопы, слабость в левой стопе. Для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения дополнительно было проведено МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника с внутривенным контра-

стированием. На уровне межпозвоночного диска L2–3 выявлена циркулярная протрузия до 5 мм, с местными спастическими изменениями эпидуральной клетчатки, ущемленной с заметным накоплением контраста при введении парамагнетика, на уровне диска, особенно по ходу задней продольной связки выше и ниже диска.

МРТ поясничного отдела позвоночника в сагиттальной плоскости медианно в T2-взвешенном (рис. 3 а), исходная (рис. 3 б) и контрастированная (рис. 3 в) в T1-взвешенном спин-эхо режиме. На уровне L2–L3 циркулярная протрузия до 5 мм, с местными спастическими изменениями эпидуральной клетчатки, ущемленной с заметным накоплением контраста при введении парамагнетика, на уровне диска, в особенности по ходу задней продольной связки выше и ниже диска, центральная (медианная) конфликтная протрузия диска L4–L5, протрузии дисков L3–L4, L5–S1

Нам не удалось обнаружить достоверной корреляции между интенсивностью контрастирования, оцениваемой по показателю индекса усиления, и такими анатомическими параметрами, как степень выстояния грыжи в просвет спинномозгового канала, протяженность ее основания, или степень ущемления краями формирующих позвонков. Однако имелась тенденция к более выраженному контрастированию в определенном дисковом сегменте в том случае, если у пациента отмечался выраженный болевой синдром – дорсалгия соответствующей сегментарной локализации межпозвоночного нерва данного уровня. В случае, когда ведущим синдромом было выпя-

дение или выраженное повреждение функции, но не болевой синдром, степень контрастного усиления была достоверно меньшей. В частности, при ведущем патологическом синдроме боли показатель индекса усиления при контрастном усилении МРТ составлял $1,46 \pm 0,10$, тогда как при ведущих вегетативно-сосудистых или нейродистрофических проявлениях, но без выраженной люмбаго-и-алгии индекс усиления был меньше: $1,32 \pm 0,12$ ($p < 0,05$). Во всех случаях протяженность зоны контрастного усиления структур межпозвоночных дисков и эпидуральной клетчатки соответствовала именно сегментам, иннервирующим область, где как раз отмечалось клиническое обострение.

Обсуждение

МР-томография давно заняла место диагностического метода выбора в клинике травматических и дегенеративных поражений позвоночника и при всем спектре патологии опорно-двигательного аппарата. Показано, что именно МР-томография позволяет с наибольшей чувствительностью и специфичностью выявлять весь спектр дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника [3, 9, 11]. При этом для визуализации патологического выпячивания межпозвоночного диска, наличия спондилеза и поражений дугоотростчатых суставов, оценки анатомических соотношений тел позвонков, задних комплексов, фораминальных отделов и межпозвоночных суставов, выявления всех уровней, на которых присутству-



Рис. 3.

ют патологические изменения, в первую очередь, используются Т2-взвешенные импульсные последовательности МРТ, главным образом благодаря высокой чувствительности в оценке состояния гидратации межпозвоночных дисков. Считается, что МРТ-визуализация вообще необходима не при первичном обследовании пациентов с дорсалгией и нейродистрофическими синдромами, но лишь при повторном и длительном болевом синдроме [10, 12].

Контрастирование при дегенеративной и воспалительной патологии позвоночника не считается необходимым и даже целесообразным, т.к. комплекс основных патологических изменений, по которому осуществляется стадирование болезни и планируется консервативная или хирургическая тактика, хорошо виден уже при не-контрастированном исследовании в Т1-взвешенном и особенно Т2- взвешенном режиме [1, 12], а миелографические методики позволяют судить о состоянии ликвородинамики также без всякой нужды в парамагнитном усилении [5]. Напротив, при исследовании больных с послеоперационными изменениями после хирургического удаления грыж дисков контрастирование используется давно и широко [14, 15].

Однако при обследовании пациентов с дегенеративно-дистрофическим поражением позвоночника, как правило, не учитывается неравномерность развития патологии, тот факт, что в данный момент прогрессирующее повреждение локализуется преимущественно в пределах какого-либо конкретного сегмента [4, 7]. Повреждение структур диска, связочного аппарата и клетчатки обычно сопровождается воспалительным ответом и нарушениями транскапиллярного обмена жидкости и проницаемости, в первую очередь, – повышением проницаемости гистогематического эндотелиального барьера [6].

Как следует из наших данных, такое обострение в отношении МР-томографической диагностики дегенеративно-дистрофической патологии позвоночника имеет прямое выражение в виде усиленного накопления контраста-парамагнетика в области поврежденных структур межпозвоночного диска, задней продольной связки или эпидуральной клетчатки.

Тот факт, что контрастирование при болевом синдроме как ведущем более интенсивно и показывает уровень “текущего” поражения межпозвоночного диска, в свою очередь, позволяет считать целесообразным контрастирование при МР-томографии позвоночника у пациентов с дегенеративно-дистрофическими поражениями различной тяжести – от начального поражения межпозвоночного диска до выраженного спондилеза. При этом существенно, что парамагнитное контрастирование оказывается клинически взаимосвязано именно с болевым синдромом как таковым, но не со степенью vystояния патологического дискового выпячивания в просвет спинномозгового канала или с его протяженностью.

В то же время, по нашим первоначальным данным, представленным здесь, рано судить о диагностических показателях метода контрастированной МР-томографии при различных стадиях и формах поражения позвоночника: это требует существенного расширения статистики исследования. В доступной литературе отсутствуют как

таковые статистически обоснованные данные для расчетов диагностических показателей контрастированной МРТ позвоночника при его дегенеративно-дистрофической патологии. В настоящее время такое исследование ведется.

Кроме того, представляло бы значительный интерес использование контрастированной МРТ позвоночника не только в качестве первичного диагностического метода, но и для оценки эффективности консервативной терапии (речь не о хирургической дискэктомии – при ней контрастирование используется широко [14, 15]). В случае удачи, это позволило бы заметно расширить спектр аппаратных объективных методов, имеющихся в распоряжении невропатолога.

Однако в любом случае, уже теперь обоснованно считать парамагнитное контрастирование полезным дополнением к рутинной методике МР-томографии при дегенеративно-дистрофическом поражении позвоночника, заслуживающим массового практического испытания и дальнейшего пристального исследования.

Литература

1. Аблязов О.В. Лучевая диагностика поясничного позвоночного стеноза, вызванного дегенеративными поражениями межпозвоночных дисков // Радиология – Практика. – 2010. – № 6. – С. 6–11.
2. Левшакова А.В., Бочкова А.Г., Бунчук Н.В. и др. МРТ в диагностике воспалительных изменений позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом // Мед. визуализация. – 2010. – № 6. – С. 96–105.
3. Жарков П.Л. Остеохондроз и другие дистрофические изменения опорно-двигательной системы у взрослых и детей. – М.: Видар, 2009. – 375 с.
4. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология) : руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 672 с.
5. Тулупов А.А., Летягин А.Ю., Савелов А.А. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в визуализации ликворотока // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, Клиническая медицина. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 68–75.
6. Nguyen-minh C., Haughton V.M., Papke R.A. et al. Measuring Diffusion of Solutes into Intervertebral Disks with MR Imaging and Paramagnetic Contrast Medium // Am. J. Neuroradiol. – 1998. – Vol. 19. – P. 1781–1784.
7. Gallucci M., Anselmi M., Di Sibio A. et al. Annular tears, fissures or HIZ? // Neuroradiology. – 2011. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. S161–S165.
8. Ibrahim M.A., Haughton V.M., Hyde J.S. Effect of disk maturation on diffusion of low-molecular-weight gadolinium complexes: an experimental study in rabbits // Am. J. Neuroradiol. – 1995. – Vol. 16. – P. 1307–1311.
9. Miller P.C. Classification, diagnostic imaging, and imaging characterization of a lumbar herniated disk // Radiol. Clin. of North America. – 2000. – Vol. 3, No. 6. – P. 1012–1015.
10. Miller T.T. Imaging of disk disease and degenerative spondylosis of the lumbar spine // Semin. Ultrasound CT MR. – 2004. – Vol. 25, No. 6. – P. 506–522.
11. Modic M.T., Obuchowski N.A., Ross J.S. et al. Acute low back pain and radiculopathy: MR imaging findings and their prognostic role and effect on outcome // Radiology. – 2005. – Vol. 237. – P. 597–604.
12. Modic M.T., Ross J.S. Lumbar degenerative disk disease // Radiology. – 2007. – Vol. 245, No. 1. – P. 43–61.

13. Muzin S., Isaac Z., Walker J. The role of intradiscal steroids in the treatment of discogenic low back pain // Curr. Rev. Musculoskelet. Med. – 2008. – Vol. 1. – P. 103–107.
14. Ross J.S., Delamarter R., Hueftle M.G. et al. Gadolinium-DTPA-Enhanced MR imaging of the postoperative lumbar spine: time course and mechanism of enhancement // Am. J. Roentgenol. – 1989. – Vol. 152, No. 4. – P. 825–834.
15. Ross J.S. MR imaging of the postoperative lumbar spine // Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. – 1999. – Vol. 7, No. 3. – P. 513–524.
16. Waddell G., Burton A.K. Occupational health guidelines for the management of low back pain at work – evidence review. – London : Faculty of Occupational Medicine, 2000. – 7 p.

Поступила 18.11.2012

Сведения об авторах

Свищенко Анна Викторовна, врач-невропатолог Медицинского объединения “Здоровье”.
Адрес: 634034, г. Томск, ул. Котовского, 19.

E-mail: s_vishenka@rambler.ru.

Алифирова Валентина Михайловна, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.

E-mail: alifirova@ssmu.ru.

Вусик Елена Александровна, рентгенлаборант отделения рентгеновских и томографических методов диагностики ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: vusik@cardio.tsu.ru.

Усов Владимир Юрьевич, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: ussov1962@yandex.ru.

V Съезд кардиологов Сибирского федерального округа

«Сибирская наука российской практике»

состоится 10–11 октября 2013 г. в г. Барнауле

совместно с Региональной научно-практической конференцией

«Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертензии»

Тематика съезда:

- Эпидемиология и профилактика болезней системы кровообращения в РФ и Сибирском федеральном округе.
- Медикаментозное лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы.
- Хирургическое лечение сердечно-сосудистой патологии. Проблемы инвазивной кардиологии.
- Лабораторная, функциональная и лучевая диагностика болезней системы кровообращения.
- Вопросы реабилитации больных с сердечно-сосудистой патологией.
- Болезни системы кровообращения и сочетанная патология.
- Нерешенные вопросы детской кардиологии.
- Проблемы женского сердца.
- Организация медицинской помощи при патологии сердечно-сосудистой системы.

Адрес организационного комитета:

656055, г. Барнаул, ул. Малахова, 46

КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер

Тел.: 8 (3852) 44-02-84,

E-mail: akkd@list.ru

ЦВЕТОВОЕ ДУПЛЕКСНОЕ СКАНИРОВАНИЕ КРАЕВЫХ СИНУСОВ МОЗГА

М.Л. Дическул¹, С.И. Жестовская², В.П. Куликов¹

¹ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России, Барнаул

²ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России, Красноярск

E-mail: mldicheskul@mail.ru

COLOR ULTRASOUND DUPLEX SCANNING OF THE MARGINAL SINUSES OF THE BRAIN

M.L. Dicheskul¹, S.I. Zhestovskaya², V.P. Kulikov¹

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Krasnoyarsk State Medical University n.a. Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

Цветовое дуплексное сканирование краевых синусов (КС) через трансокипитальный доступ было выполнено у 80 добровольцев (группа контроля), 64 пациентов с легкой черепно-мозговой травмой (группа ЧМТ) и 111 пациентов с патологией шейного отдела позвоночника (группа ШОП). Частота визуализации КС в контрольной группе была достоверно меньше по сравнению с группами ЧМТ и ШОП. V_{mean} КС у пациентов с ЧМТ была достоверно больше, чем в группе ШОП, но обе группы не имели значимых различий по величине V_{mean} с контрольной группой. Патологическое повышение $V_{max} > 30$ см/с было зарегистрировано в 18,6% случаев у пациентов с ЧМТ и в 14,3% случаев – в группе ШОП. Нам представляется полезным при рутинном транскраниальном исследовании обращать внимание на факт визуализации и показатели кровотока в краевых синусах. Частота визуализации краевых синусов выше у пациентов с признаками венозной дисциркуляции, независимо от ее варианта. Линейная скорость кровотока в краевых синусах соответствует показателям в других мозговых синусах, но пульсативность венозного спектра более выражена.

Ключевые слова: цветное дуплексное сканирование, краевой синус.

Color duplex scanning of the marginal sinuses via the transoccipital insonation approach was performed in 80 volunteers (control group), 64 patients with cerebral concussion (CC group), and 111 patients with cervical spondylosis (group CS). The marginal sinus detection rates were significantly lower in the control group compared with CC and CS groups. V_{mean} of marginal sinus was significantly higher in patients with cerebral concussion than in those with cervical spondylosis, but V_{mean} in both groups did not significantly differ compared with the control group. High-flow $V_{max} > 30$ cm/s was recorded in 18.6% of patients with CC and in 14.3% of cases in CS group. The authors conclude that imaging and measuring of the blood flow indicators in the marginal sinuses during routine transcranial color-coded sonography may be useful. The rates of marginal sinus visualization are higher in patients with abnormal venous circulation regardless of the type of discirculation. The linear blood flow velocity in the marginal sinuses corresponds to the indicators in other cerebral sinuses, but the venous Doppler waveform pulsatility is more pronounced.

Key words: color duplex scanning, marginal sinus.

Введение

Внедрение в практику цветового дуплексного сканирования позволило визуализировать и регистрировать кровотоки в мозговых венах и синусах. На данный момент подробно описана методика ультразвукового сканирования основных синусов, в частности прямого, поперечного, нижнего каменистого и сфенопарietального [3, 4, 7]. Определена частота их локации, в т.ч. в зависимости от возраста и пола, установлены нормальные значения показателей кровотока [4, 8, 9]. Для описания пульсативности венозного спектра была предложена калькуляция индекса фазности (ИФ) по аналогии с вычислением индекса резистентности для артерий [8]. Признаком внутричерепной гипертензии считают повышение максимальной скорости кровотока в мозговых синусах более 30 см/с, а патологическая межполушарная разница венозного кровотока составляет 50% [2, 4, 5].

Краевые синусы (КС) обрамляют полукольцом большое затылочное отверстие. Анатомо-морфологическое исследование в сочетании с магнитно-резонансной флебографией показало, что правый и левый КС в 70% случаев не формируют циркулярный синус, наиболее вероятно, вследствие ненаполненности, т.к. в целом их наличие было зафиксировано в 83,3% случаев [6]. Особенностью КС является дренаж крови, преимущественно в вентральную венозную систему, а не в югулярную [6]. Вместе с тем, несмотря на доступность ультразвуковой локации краевого синуса, до настоящего времени показатели кровотока в нем не изучены.

Материал и методы

Цветовое дуплексное сканирование краевых синусов было выполнено у 80 добровольцев, из них 47 женщин и 33 мужчины в возрасте от 18 до 56 лет без симптомов

венозной дисциркуляции (группа Контроль). Для сравнения были обследованы 64 пациента с легкой черепно-мозговой травмой, из них 17 женщин и 47 мужчин в возрасте от 18 до 47 лет (группа ЧМТ) и 111 пациентов с патологией шейного отдела позвоночника, из них 69 женщин и 42 мужчины в возрасте от 18 до 57 лет (группа ШОП). Данные патологии были выбраны в связи с тем, что они могут сопровождаться нарушением венозной гемодинамики, соответственно по дистоническому и застойно-гипоксическому варианту [1]. Изучение параметров кровотока в краевом синусе проводили при помощи ультразвуковой системы VIVID-3 PRO (GE, США) секторным датчиком (2,5–3,6 МГц) через трансоципитальный доступ. Анатомическим ориентиром служил контур большого затылочного отверстия.

Регистрировали максимальную (V_{ps} , см/с) и усредненную по времени максимальную скорость кровотока (V_{mean} , см/с). Вычисляли индекс фазности венозного спектра (ИФ, усл. ед.) по формуле: $(V_{max} - V_{min}) / V_{max}$, где V_{min} – минимальная скорость кровотока за сердечный цикл.

Статистический анализ был проведен с помощью программы STATISTICA 6 для Windows. Количественные данные представлены в виде медианы, 5 и 95-го процентилей (Me) [5]. Полученные результаты сравнивались при помощи критерия Манна–Уитни, двустороннего точного критерия Фишера (Р). Статистическая значимость принималась для всех параметров при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика частоты визуализации КС при цветовом дуплексном сканировании по полу и локализации представлена в таблице 1.

Как видно из представленных результатов, частота

визуализации краевого синуса в контрольной группе была достоверно меньше, как по сравнению с частотой локализации краевого синуса в группе ЧМТ ($p < 0,0001$), так и в группе ШОП ($p < 0,001$), а также меньше частоты локализации других синусов у здоровых взрослых [4, 8, 9]. Во всех группах частота визуализации краевого синуса у мужчин и женщин достоверно не различалась. Также во всех группах доминировала визуализация краевых синусов с обеих сторон. При односторонней инсоляции КС в контрольной группе преобладали случаи локализации левого, а в группе ШОП – правого КС. Сканограмма и доплеро-

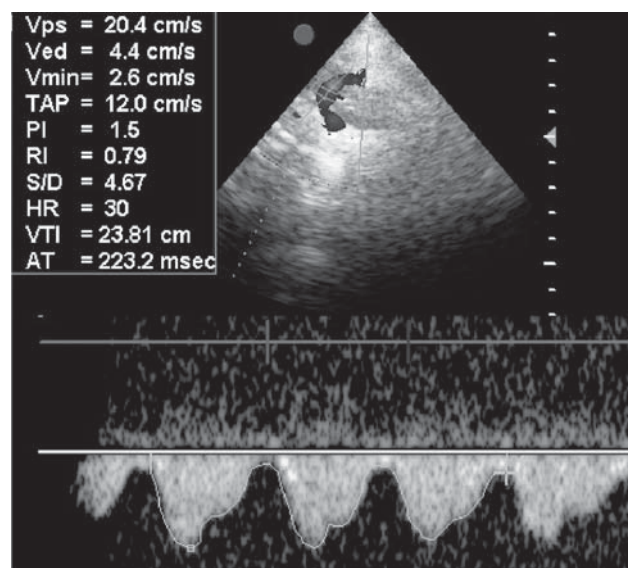


Рис. 1. Краевой синус в режиме ЦДК и доплерограмма кровотока у пациента Ю., 19 лет с легкой ЧМТ

Таблица 1

Характеристика частоты визуализации краевого синуса

Показатели	Группа					
	Контроль (n=80)		ЧМТ (n=64)		ШОП (n=111)	
	n	%	n	%	n	%
Частота визуализации	16	20	35	54,7	49	41,1
Пол:						
Мужской	7	21,2	24	51,1	25	59,5
Женский	9	19,1	11	64,7	31	49,2
Сторона визуализации:						
Правая	3	18,7	4	11,4	15	30,6
Левая	6	37,5	7	20	6	12,2
Обе	7	43,7	24	68,6	28	57,1

Примечание: n – число обследованных.

Таблица 2

Величина показателей кровотока в краевом синусе

Показатели	Группа		
	Контроль (n=23)	ЧМТ (n=59)	ШОП (n=77)
V_{max} , см/с	16,0 [7,8; 27,3]	18,0 [9,6; 42,0]	15,4 [8,0; 37,2]
V_{mean} , см/с	12,1 [4,4; 24,9]	15,5 [6,5; 36,3]*	11,5 [5,8; 31,0]
ИФ, усл.ед.	0,42 [0,22; 0,79]	0,37 [0,15; 0,77]	0,40 [0,15; 0,80]

Примечание: n – количество исследованных сосудов; * – $p < 0,01$ по сравнению с группой ШОП.

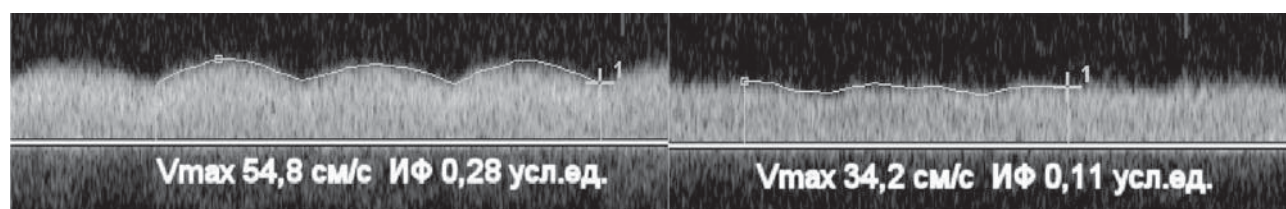


Рис. 2. Примеры доплерограммы краевого синуса с повышенной скоростью кровотока

рамма краевого синуса представлены на рисунке 1.

Величины изученных параметров кровотока в краевом синусе во всех группах отображены в таблице 2.

Как видно из представленных результатов, средняя скорость кровотока у пациентов с ЧМТ была достоверно больше, чем в группе ШОП, но обе группы не имели значимых различий по величине V_{mean} с контрольной группой. Полученные нами величины линейной скорости кровотока не разнятся с таковыми в других мозговых синусах [4, 8]. Патологическое повышение максимальной скорости кровотока более 30 см/с было зарегистрировано в 18,6% случаев у пациентов с ЧМТ и в 14,3% случаев в группе ШОП. Примеры доплерограмм с повышенной скоростью кровотока в краевом синусе представлены на рисунке 2.

Средние величины индекса фазности КС не имели межгрупповых различий и оказались несколько больше величин ИФ для прямого и поперечного синусов ($0,30 \pm 0,9$ усл. ед.), установленных другими авторами, которые тоже использовали цветное дуплексное сканирование [8].

Заключение

Учитывая, что краевой синус, являясь одним из немногих, который обеспечивает дренаж венозной крови в венозную систему и играет немаловажную роль в компенсации венозной дисциркуляции как дистонической, так и застойно-гипоксической, нам представляется полезным при рутинном транскраниальном исследовании обращать внимание на факт визуализации и показатели кровотока в краевых синусах. Частота визуализации краевых синусов выше у пациентов с признаками венозной дисциркуляции, независимо от ее варианта. Линейная скорость кровотока в краевых синусах соответствует показателям в других мозговых синусах, но пульсативность венозного спектра более выражена.

Литература

1. Бердичевский М.Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга / М.Я. Бердичевский. – М.: Медицина, 1989. – 224 с.
2. Valdueza J.M., Schmieder K., Mehraein S. et al. Assessment of normal flow velocity in basal cerebral veins // Stroke. – 1996. – Vol. 27, No. 7. – P. 1221–1225.
3. Niesen W.-D., Rosenkranz M., Schummer W. et al. Cerebral venous flow velocity predicts poor outcome in subarachnoid hemorrhage // Stroke. – 2004. – Vol. 35, No. 8. – P. 1873–1878.

4. Schreiber S.J., Stolz E., Valdueza J.M. Transcranial ultrasonography of cerebral veins and sinuses [review] // Eur. J. Ultrasound. – 2002. – Vol. 12, No. 16. – P. 59–72.
5. Stolz E., Kaps M., Dorndorf W. Assessment of intracranial venous hemodynamics in normal individuals and patients with cerebral venous thrombosis // Stroke. – 1999. – Vol. 30, No. 1. – P. 70–75.
6. San Millan Ruiz D., Gailloud P., Rufenacht D.A. et al. The craniocervical venous system in relation to cerebral venous drainage // AJNR. – 2002. – Vol. 23, No. 9. – P. 1500–1508.
7. Doepp F., Hoffmann O., Lehmann R. et al. The inferior petrosal sinus: assessment by transcranial Doppler ultrasound using the suboccipital approach // J. Neuroimaging. – 1999. – Vol. 9, No. 4. – P. 193–197.
8. Stolz E., Kaps M., Kern A. et al. Transcranial color-coded duplex sonography of intracranial veins and sinuses in adults: reference data from 130 volunteers // Stroke. – 1999. – Vol. 30, No. 5. – P. 1070–1075.
9. Baumgartner R.W., Gonner F., Arnold M. et al. Transtemporal power- and frequency-based color-coded duplex sonography of cerebral veins and sinuses // AJNR. – 1997. – Vol. 18, No. 9. – P. 1771–1781.

Поступила 21.03.2013

Сведения об авторах

Дическул Маргарита Леонидовна, канд. мед. наук, ассистент-совместитель кафедры патофизиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. отделением функциональной диагностики КГБУЗ «Городская больница № 1».

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1.

E-mail: mldicheskul@mail.ru.

Жестовская Светлана Ивановна, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1.

Куликов Владимир Павлович, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И МЕДИАТОРЫ ИММУННОГО ОТВЕТА У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ВНУТРИУТРОБНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ

О.Н. Новикова¹, Г.А. Ушакова¹, Г.В. Вавин²

¹ГБОУ ВПО "Кемеровская государственная медицинская академия" Минздрава России

²МБУЗ Кемеровской области ОКБ № 1

E-mail: Oxana777_07@mail.ru

HEALTH STATUS AND IMMUNE MEDIATORS IN NEWBORNS WITH PRENATAL INFECTIONS

O.N. Novikova¹, G.A. Ushakova¹, G.V. Vavin²

¹Kemerovo State Medical Academy

²Kemerovo Regional Hospital No. 1

Реализация внутриутробной инфекции у новорожденного зависит от его иммунитета. Цель исследования: изучение особенностей состояния плода во время беременности и в родах, уровня медиаторов иммунного ответа у новорожденных при внутриутробном инфицировании. Проведено ретроспективное исследование "случай–контроль", в которое включено 308 новорожденных (I группа – 177 новорожденных от женщин с инфицированным плодным яйцом, II группа – 131 новорожденный от неинфицированных женщин). Проведен анализ особенностей анамнеза, течения беременности и родов у женщин с внутриутробным инфицированием, клиническое и иммунологическое обследование их новорожденных. Установлено, что уровень провоспалительных и противовоспалительных медиаторов воспаления у новорожденных от матерей с инфицированным плодным яйцом статистически значимо превышал аналогичные показатели неинфицированных новорожденных.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, новорожденные, цитокины.

Progression of prenatal infection in a newborn depends on the baby's immune system. The aim of the study was (i) to examine the characteristics of fetuses during pregnancy and delivery and (ii) to determine the immune modulator levels in newborns with prenatal infections. The retrospective "case–control" study included 308 newborns: group I consisted of 177 babies born to mothers with infected gestational sac; group II consisted of 131 babies born to non-infected mothers. The past medical history, gestation course, and delivery in women with intrauterine infection were analyzed; clinical and immunological examinations of their new born babies were performed. Data showed that the level of proinflammatory and anti-inflammatory mediators were significantly higher in babies born to mothers with infected gestational sac in comparison with the corresponding indicators in non-infected newborns.

Key words: prenatal infection, newborn, cytokines.

Введение

Значительное распространение вирусно-бактериальных инфекций у женщин во время беременности приводит к росту частоты внутриутробного инфицирования плода, которое обуславливает развитие перинатальных осложнений [2, 7, 10]. Реализация внутриутробной инфекции у новорожденного во многом зависит от его иммунитета [1, 9, 17], который определяется состоянием здоровья матери. Носительство хронических инфекций у матери во время беременности способствует длительной внутриутробной антигенной стимуляции иммунной системы плода и приводит к нарушению формирования адекватного иммунного ответа новорожденного [8].

Цель исследования: изучение особенностей состояния плода во время беременности и в родах, уровня медиаторов иммунного ответа у новорожденных при внутриутробном инфицировании.

Материал и методы

В ретроспективное исследование "случай–контроль"

включено 308 новорожденных от женщин, родоразрешенных в родильном доме № 1 МБУЗ ГКБ № 3 им. М.А. Подгорбунского г. Кемерово за период 2009–2010 гг. Анализировали особенности анамнеза, течения беременности и родов у матерей и одновременно проводили клиническое и иммунологическое обследование их новорожденных. Всех новорожденных разделили на 2 группы. В I группу включили 177 новорожденных от матерей с инфицированным плодным яйцом, во II – 131 новорожденного от матерей с неинфицированным плодным яйцом. Критерии включения в I группу: наличие клинически и лабораторно подтвержденных инфекций TORCH-комплекса у матери во время беременности с морфологически подтвержденным диагнозом гематогенного поражения последа. Критерии включения во II группу: отсутствие клинических и лабораторных проявлений у матери и новорожденного инфекций TORCH-комплекса, отсутствие воспалительных изменений в последе при морфологическом исследовании.

Критерии исключения из исследования: наличие у матери тяжелой соматической патологии, преэклампсии

во время настоящей беременности, изосерологической несовместимости крови матери и плода по группе или резус-фактору, наличие в организме матери очагов хронической инфекции (гестационного пиелонефрита, бронхита, пневмонии, инфекций кожи и т.д.), курение, отсутствие информированного согласия матери на участие в исследовании.

Для оценки уровня медиаторов иммунного ответа после рождения плода в сыворотке пуповинной крови определяли уровни интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), α -частиц фактора некроза опухоли (ФНО- α). Кровь забирали из пуповины (путем свободногоного поступления крови в пробирку) до момента отделения плаценты. Исследование концентраций цитокинов (пг/мл) выполнялось методом твердофазного иммуноферментного анализа в системе бидетерминантного определения антигена (ELISA) с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента в культурах клеток крови новорожденных. Исследование проведено на базе клинико-биохимической лаборатории ОКБ № 1 г. Кемерово (зав. лабораторией – к.м.н. Вавин Г.В.).

Оценка маточно-плацентарного кровотока проводилась при помощи аппарата "Aloka-SD 1200" (Япония). По общепринятой методике производили качественный анализ кривых скоростей кровотока посредством определения индекса резистентности (ИР) в маточных и плацентарных артериях, артериях пуповины. Оценка степени тяжести нарушений маточного, плацентарного и плодового кровотоков производилась с использованием критериев М.В. Медведова [3], выделяющих три степени тяжести нарушения кровотока: IA – нарушение маточно-плацентарного кровотока (МПК) при сохранении фетоплацентарного кровотока (ФПК), IB – нарушение ФПК при сохранении МПК, II – одновременное нарушение МПК и ФПК, не достигающее критических значений, III – критическое нарушение ФПК.

Кардиотокографическое исследование (КТГ) проводилось с целью функциональной оценки состояния плода на аппарате "Fetalgard Lite" (Япония). Оценка данных КТГ проводилась по 10-балльной шкале (Fisher W., 1976) [5], где в размахе от 0 до 2 баллов оценивались такие параметры, как основная базальная частота сердечных сокращений, частота осцилляций, амплитуда осцилляций, акцелерации и децелерации. При суммарной оценке 8–10 баллов КТГ считалась нормальной, при оценке 5–7 баллов – подозрительной, при оценке 0–4 балла – патологической.

Нестрессовый тест (НСТ-тест), основанный на миокардиальном рефлексе плода, оценивался как положительный, или реактивный при наличии в ответ на маточное сокращение или собственное движение двух и более акцелераций за 20 мин; тест оценивался как отрицательный, или ареактивный в случае отсутствия акцелераций в ответ на шевеления плода; тест оценивался как сомнительный при наличии одной акцелерации [10]. Обследование новорожденных проводилось по общепринятой методике [12], регистрировались манифестные формы (генерализованные и локальные) внутриутробной инфекции и клинические неспецифические проявления инфек-

ционного процесса (появление и нарастание патологической неврологической симптоматики, синдрома дыхательных расстройств, раннее появление желтухи, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром, анемия, тромбоцитопения и т.д.) [4]. При обнаружении симптоматики у новорожденного проводилось лабораторное и инструментальное обследование с целью подтверждения диагноза.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ StatSoft STATISTICA 6.1 (лицензия № BXXR006BO92218FAN11). Для представления данных использовали как абсолютные, так и относительные показатели (доли, %), методы описательной статистики: среднее (М) $\pm$ стандартное отклонение (σ). Статистическую значимость различий показателей сравниваемых групп оценивали с помощью непараметрического критерия Фишера. Статистически значимыми различия считали при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний срок беременности в группах на момент исследования не имел различий и составил соответственно $39,33 \pm 0,15$ и $39,53 \pm 0,17$ недель ($p < 0,001$). В I группе чаще отмечалось такое осложнение течения беременности, как угроза ее прерывания ($78,53$ и $63,61\%$, $p = 0,004$). По частоте таких осложнений, как нарушение плацентации ($21,47$ и $16,03\%$, $p = 0,293$), патология амниона ($31,64$ и $25,19\%$, $p = 0,218$), родовое излитие околоплодных вод ($31,64$ и $22,31\%$, $p = 0,095$), патология сердечно-сосудистой системы ($31,64$ и $37,4\%$, $p = 0,351$), гестационная анемия ($22,6$ и $20,61\%$, $p = 0,781$), истмико-цервикальная недостаточность ($7,91$ и $6,87\%$, $p = 0,902$), задержка роста плода ($18,64$ и $19,08\%$, $p = 1,000$) значимых различий между группами не установлено.

При анализе КТГ за 2–5 дней до родов средняя оценка по W. Fisher в основной группе составила $7,34 \pm 0,06$ баллов, в группе сравнения – $7,38 \pm 0,08$ баллов ($p = 0,898$). НСТ-тест был реактивным у 137 ($77,4\%$) пациенток основной группы и 105 ($80,77\%$, $p = 0,567$) пациенток группы сравнения. Антенатальный дистресс плода легкой степени диагностирован в основной группе у 44 ($24,86\%$), средней степени – у 8 ($4,52\%$), тяжелой степени – не выявлен. В группе сравнения данные показатели составили соответственно 26 (20% , $p = 0,388$), 2 ($1,54\%$, $p = 0,259$), тяжелый антенатальный дистресс также не выявлен ни в одном случае.

По ультразвуковому доплеровскому исследованию МПК и ФПК нарушение I степени зарегистрировано в основной группе у 6 ($4,26\%$), в группе сравнения – у 3 ($2,88\%$, $p = 0,826$); II степени – у 6 ($4,26\%$) и у 2 ($1,92\%$, $p = 0,515$) соответственно; III степени – у 2 ($1,42\%$) и у 1 ($0,96\%$, $p = 0,980$).

У большинства пациенток обеих групп ($81,92$ и $86,92\%$ соответственно, $p = 0,306$) роды произошли в срок. Доля запоздалых родов ($9,04$ и $10,77\%$) не имела значимых различий в отличие от преждевременных родов ($9,04$ и $2,31\%$, $p = 0,030$). Средняя продолжительность родов в группе инфицированных составила $7,37 \pm 0,3$ ч, в группе неинфицированных – $7,69 \pm 0,44$ ч ($p = 1,000$). Безводный

промежуток у рожениц I группы оказался статистически значимо больше, чем во II группе – $4,38 \pm 0,3$ ч и $3,22 \pm 0,31$ ч соответственно ($p < 0,001$). Аномалии родовой деятельности встречались в группах с одинаковой частотой (24,86 и 18,47%).

Средняя масса плода при рождении в основной группе составила $3245,77 \pm 64,46$ г, длина – $51,73 \pm 0,39$ см, окружность головы – $34,45 \pm 0,17$ см, окружность груди – $32,88 \pm 0,29$ см. В группе сравнения эти показатели были соответственно: $3561,09 \pm 40,88$ г ($p = 0,003$), $52,5 \pm 0,24$ см ($p = 0,894$), $33,95 \pm 0,15$ см ($p = 0,125$), $33,26 \pm 0,17$ см ($p = 0,944$). Массо-ростовые коэффициенты в основной группе и группе сравнения значимо не различались – 62,73 и 67,83 соответственно ($p = 0,355$).

Оценка по Апгар на первой минуте жизни в основной группе составила 7,22 $\pm$ 0,09 баллов, на пятой минуте – 8,06 $\pm$ 0,06 баллов; в группе сравнения соответственно – 7,41 $\pm$ 0,08 и 8,17 $\pm$ 0,06 баллов, без значимых отличий. Детей, рожденных в тяжелой асфиксии, в основной группе оказалось 6 (3,43%), в группе сравнения – 2 (1,55%, $p = 0,517$); в умеренной асфиксии родились соответственно 18 (10,28%) и 7 (5,43%, $p = 0,325$) детей.

Уровень медиаторов иммунного ответа у новорожденных представлен в таблице 1.

Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) входит в группу провоспалительных цитокинов и играет центральную роль в остром и хроническом воспалении как локально, так и системно [3, 15]. ИЛ-1 β продуцируется в основном макрофагами и фагоцитами, а также лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными клетками. Он представляет собой полипептид с молекулярной массой 17 kDa. ИЛ-1 β инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов, молекул адгезии, простагландинов; повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность сыворотки крови; запускает реакции воспалительно-регуляторного каскада, стимулирует синтез коллагена. Однако роль ИЛ-1 β не ограничивается воспалением, он также участвует в формировании костной ткани, секреции инсулина, развитии лихорадки, является медиатором взаимодействия между иммунной и нервной системами. Как правило, клетки организма не способны к спонтанному синтезу ИЛ-1 β , а отвечают его продукцией на инфекцию, действие микробных токсинов. Гиперпродукция ИЛ-1 β на местном уровне приводит, например, к разрушению костной ткани; на системном уровне – к катастрофическому нарушению гемодинамики и часто – к летальному исходу [15]. У новорожденных от матерей с инфицированным

плодным яйцом уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 β оказался в 1,5 раза выше, чем у новорожденных группы сравнения ($2130,24 \pm 270,72$ и $1362,92 \pm 294,57$; $p < 0,001$).

Интерлейкин-6 представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 21–28 kDa, является плеотропным цитокином с широким спектром биологической активности. ИЛ-6 регулирует иммунный ответ, острофазный ответ, воспаление, гемопоэз и др. [13–15]. Одной из основных функций ИЛ-6 является регуляция процессов созревания антителопродуцирующих клеток из В-лимфоцитов и продукции иммуноглобулинов. Повышение продукции ИЛ-6 часто связано с повреждением тканей и развитием стресса, например, при ишемии. ИЛ-6 может стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, активность которой играет важную роль в механизмах антистрессовой защиты. В нашем исследовании у новорожденных от матерей с инфицированным плодным яйцом уровень ИЛ-6 также превышал значения такового у детей, рожденных неинфицированными матерями ($73,57 \pm 30,57$ и $47,9 \pm 35,16$; $p = 0,001$).

Интерлейкин-8 относится к хемокинам и является мощным хемотаксическим и активирующим фактором для нейтрофилов. ИЛ-8 – самый ранний провоспалительный цитокин, представляющий собой протеин с молекулярной массой 8 kDa, продуцируется многими клетками, включая моноциты/макрофаги, Т-клетки, нейтрофилы, фибробласты, эндотелиальные клетки, гепатоциты, хондроциты в ответ на различные стимулы, в том числе на провоспалительные цитокины, бактерии и вирусы, продукты их метаболизма. Повышенный уровень ИЛ-8 наблюдается при тяжелых бактериальных поражениях, причем коррелирует с тяжестью повреждения. ИЛ-8 обладает ангиогенной активностью и способен вызвать миграцию эпителиальных клеток, экспрессирующих рецепторы к хемокинам [13, 15]. У новорожденных в группе пациенток с инфицированным плодным яйцом уровень ИЛ-8 более, чем в 2 раза превышал уровень у неинфицированных новорожденных ($49,84 \pm 23,36$ и $20,51 \pm 9,77$; $p < 0,001$).

Интерлейкин-10 представляет собой димер с молекулярной массой 36 kDa, состоящий из двух полипептидных цепей, по 160 аминокислот каждая, и является ключевым регулятором иммунного ответа. ИЛ-10 продуцируется активированными Th-лимфоцитами, моноцитами/макрофагами, тучными клетками и кератиноцитами. ИЛ-10 обладает мощным противовоспалительным, иммуномодулирующим, иммуносупрессивным эффектом. Главная роль ИЛ-10 – это ингибирование избыточного синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β ,

Таблица 1

Уровень иммуноцитокинов у новорожденных при рождении

Группы, n	Показатели цитокинов, пкг/мл ($M \pm \sigma$)				
	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ФНО- α
I, n=40	$2130,24 \pm 270,72$	$73,57 \pm 30,57$	$49,84 \pm 23,36$	$11,95 \pm 4,46$	$3,89 \pm 0,54$
II, n=40	$1362,92 \pm 294,57$	$47,9 \pm 35,16$	$20,51 \pm 9,77$	$1,32 \pm 0,72$	$3,13 \pm 0,43$
p	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,479

Таблица 2

Клинические проявления внутриутробной инфекции у новорожденных

Клинические проявления	Основная группа, n=177		Группа сравнения, n=131		p
	абс.	%	абс.	%	
Пневмония	12	6,78	2	1,53	0,029
Менингит	3	1,69	0	–	0,137
Некротизирующий энтероколит	9	5,08	1	0,76	0,034
Миокардит	2	1,13	0	–	0,222
ВПС (ДМЖП, ООП, ОАП)	15	8,47	4	3,05	0,051
Везикулостуллез	9	5,08	0	–	0,009
Конъюнктивит	21	11,86	2	1,53	0,001
Геморрагический синдром	3	1,69	1	0,76	0,475
Желтуха	9	5,08	2	1,53	0,096
СДР	16	9,03	5	3,82	0,072
ЗВУР 1–2-й степени	33	18,64	28	21,37	0,552
Синдром формирующихся двигательных нарушений	92	51,98	30	22,9	0,000
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	53	29,94	10	7,63	0,000
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	5	2,82	0	–	0,525

ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и др.) активированными макрофагами и Th1-клетками. Благодаря потенциальным иммуносупрессивным и противовоспалительным свойствам ИЛ-10 играет важную роль при воспалении, ангиогенезе и отторжении трансплантата. Повышенный уровень ИЛ-10 ассоциирован с сепсисом, бактериальным менингитом, причем его высокие концентрации связывают с неблагоприятным прогнозом [3, 14]. У новорожденных в группе пациенток с инфицированным плодным яйцом уровень ИЛ-10 в 9 раз превышал уровень у неинфицированных новорожденных ($11,95 \pm 4,46$ и $1,32 \pm 0,72$; $p < 0,001$).

Фактор некроза опухолей – альфа (ФНО- α) – это плеiotропный провоспалительный цитокин, состоящий из двух длинных вытянутых β -цепей с молекулярной массой 17 kDa, который выполняет регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении. Основные продуценты ФНО- α – моноциты и макрофаги. Этот цитокин выделяется также лимфоцитами и гранулоцитами крови, натуральными киллерами (НК), Т-лимфоцитами. Главными индукторами ФНО- α являются компоненты микроорганизмов. Кроме того, роль индукторов могут выполнять ИЛ-1, ИЛ-2, интерферон- α . Основные направления биологической активности ФНО- α – активация гранулоцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток, гепатоцитов (продукция белков острой фазы), остеокластов и хондроцитов (резорбция костной и хрящевой ткани); транскрипция других провоспалительных цитокинов; стимуляция пролиферации и дифференцировки нейтрофилов, фибробластов, эндотелиальных клеток (ангиогенез); противовирусная активность и др. ФНО- α участвует не только в защитных реакциях, но и в процессах деструкции и репарации, сопутствующих воспалению, и служит одним из медиаторов деструкции тканей, обычной при длительном, хроническом воспалении [13, 15]. У новорожденных в группе пациенток с инфицированным плодным яйцом уровень ФНО- α статистически значимо не отличался от такового у неинфицированных новорожденных ($3,89 \pm 0,54$ и $3,13 \pm 0,43$; $p = 0,479$).

Повышение уровня про- и противовоспалительных

цитокинов в группе пациенток с инфицированным плодным яйцом нашло отражение в увеличении выявленных клинических форм внутриутробной инфекции (табл. 2).

У новорожденных основной группы статистически значимо отличалась частота как манифестных форм внутриутробной инфекции (пневмонии, НЭК, конъюнктивитов и т.д.), так и синдромов, косвенно подтверждающих возможность внутриутробного инфицирования.

Выводы

Таким образом, уровни провоспалительных и противовоспалительных медиаторов воспаления у новорожденных от матерей с инфицированным плодным яйцом статистически значимо превышали аналогичные показатели у неинфицированных новорожденных. Причем повышение цитокинов, относящихся к разным фазам динамики патологического процесса (I фаза – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8; III фаза – ИЛ-10), позволяет судить о длительности антигенной стимуляции организма плода еще в утробе матери и говорит не только о внутриутробном инфицировании, но и о течении внутриутробной инфекции.

Литература

1. Володин Н.Н., Дегтярева М.В. Иммунология перинатального периода // Педиатрия. – 2001. – № 4. – С. 4–8.
2. Гриноу А., Осборн Дж., Сазерленд Ш. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции. – М.: Медицина, 2000. – 287 с.
3. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 3. – С. 3–6.
4. Краснопольский В.И. и др. Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных группы высокого инфекционного риска: Медицинская технология. – М.: МАКС Пресс, 2009. – 28 с.
5. Медведев М.В. Основы доплерографии в акушерстве: практическое пособие для врачей. – М.: Реал Тайм, 2010. – 80 с.: ил.
6. Павлова Н.Г., Коган И.Ю., Константинова Н.Н. Кардиотокография: учеб.-метод. пособ. / под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.

- : Изд-во Н-Л, 2009. – Серия Ex Libris “Журнал акушерства и женских болезней”. – 28 с.
7. Перинатальные инфекции : практическое пособие / под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. – М. : МИА, 2005. – 318 с.
 8. Сухих В.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес. – Н. Новгород : НГМА, 1997. – 224 с.
 9. Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. и др. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии // Int. J. on Immunorehabilitation. – 1997. – № 6. – Р. 112–122.
 10. Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / пер. с нем. – М. : Медицина, 2003. – 424 с.
 11. Качалина Т.С. и др. Хроническая плацентарная недостаточность : учебно-методическое пособие. – Н. Новгород : Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2008. – 72 с.
 12. Шабалов Н.П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 640 с.
 13. Bahar A.M., Ghalib H.W., Moosa R.A. et al. Maternal serum interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in preterm labor // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2003. – Vol. 82 (6). – Р. 543–546.
 14. Julkunen et al. Introduction – Cytokine receptors, signaling pathways and viruses // Cytokine and Growth Factor Reviews. – 2001. – Vol. 12. – Р. 129–131.
 15. Kazmierczak I.A., Korzeniewski J., Grybos M. Evaluation of congenital infection risk on the basis of cytokines Il-1 beta, Il-6 and TNF alpha levels in blood serum and amniotic fluid in pregnant women and umbilical blood of neonates // Gynecol. Pol. – 2003. – Vol. 74 (4). – Р. 297–302.
 16. Raes M., Alliet P., Gillis P. et al. Lymphocyte subpopulations in healthy newborn infants: comparison of cord blood values with five days after birth // J. Pediatr. – 1993. – Vol. 123 (3). – Р. 465–467.

Поступила 7.03.2012

Сведения об авторах

Новикова Оксана Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” Минздрава России.

Адрес: 650099, г. Кемерово, ул. Н. Островского, 22 А.
E-mail: Oхana777_07@mail.ru.

Ушакова Галина Александровна, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” Минздрава России.

Адрес: 650099, г. Кемерово, ул. Н. Островского, 22 А (МБУЗ ГКБ № 3 им. М.А. Подгорбунского, родильный дом № 1, кафедра акушерства и гинекологии № 1).

Вавин Григорий Валерьевич, канд. мед. наук, заместитель главного врача по лабораторной службе ГБУЗ КО “Кемеровская областная клиническая больница”.

Адрес: 650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22.
E-mail: okb-lab@ya.ru.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.24-008.47

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ С СИНДРОМОМ ОДЫШКИ

Е.В. Немеров, Л.И. Тюкалова, Г.Э. Черногорюк, Е.М. Еремина

ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск
E-mail: kurdina85@mail.ru

THE ANALYSIS OF CLINICAL CASES OF PATIENTS WITH THE SHORTNESS OF BREATH SYNDROME

E.V. Nemerov, L.I. Tyukalova, G.E. Chernogoryuk, E.M. Eremina

Siberian State Medical University, Tomsk

Анализируются трудности диагностики причин одышки, связанной с тревогой. На примере двух клинических наблюдений раскрываются характерные диагностические ошибки: "эффект ранней фокусировки", "негативный эффект узкой специализации". Обсуждается возможная обусловленность диагностических проблем тесными нейрофизиологическими связями мозговых структур, вовлеченных в восприятие этих состояний, согласно результатам современных исследований функциональной визуализации мозга.

Ключевые слова: одышка, тревога, ранняя фокусировка, диагностические ошибки, нейрофизиологические связи.

The article presents the analysis of the diagnostic problems in determining the causes of shortness of breath associated with anxiety. By the example of two clinical cases, the authors elucidated typical diagnostic mistakes such as "the effect of inappropriate early diagnostic focus" and "the negative effect of the narrow specialization". The authors discussed possible origination of the diagnostic problems in the context of close neurophysiological links between the cerebral structures involved in perception of shortness of breath and anxiety based on the results of state-of-the-art brain imaging studies.

Key words: shortness of breath, anxiety, inappropriate early diagnostic focus, diagnostic mistake, neurophysiological links.

Введение

Одышка – одно из наиболее тягостных и мучительных субъективных ощущений дыхательного дискомфорта. Одышка является распространенной жалобой среди трети пациентов первичного звена здравоохранения и половины стационарных больных, наиболее частой причиной ограничения физической активности и качества жизни [1–4]. Это трудно описываемое состояние встречается при широком спектре патологических процессов: сердечно-сосудистых, легочных, нервно-мышечных и многих других заболеваниях, а также сопровождает интенсивные физические нагрузки, эмоциональные стрессы; достигая наибольшей выраженности при декомпенсации легочных и сердечных болезней [отек легких, приступ бронхиальной астмы – (БА)], а также при выраженных тревожных расстройствах (панические атаки). Наиболее частыми причинами одышки [5] являются сердечно-сосудистые и легочные болезни. Поэтому при внезапно возникшей одышке в диагностических кардиологических

схемах одно из первых мест занимает тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), а у пульмонологов лидирует БА.

До сих пор не существует единого определения этого состояния, что отражает трудности четкого понимания данного феномена [1, 2]. Термин "одышка (диспноэ)" применяется для описания разнообразных, неоднородных, качественно различных ощущений затруднения дыхания и даже включает вторичную эмоционально-когнитивную реакцию на эти ощущения, как предложено J. Comroe в 1966 г. [1, 2, 3, 6]. Так, в англоязычной литературе даже не существует единого термина, который заменяется большим разнообразием понятий, среди которых наиболее частые: "dyspnea", "shortness of breath", "breathlessness", "lack of breath", "difficulty breathing". P.M. Simon и др. [7, 8] установили, что существуют специфические ощущения одышки при различных патологических состояниях у больных и при различных вариантах ограничения дыхания у здоровых, и что в их основе лежат различные пато-

логические и физиологические механизмы.

Одышка тесно связана с психологическим состоянием пациентов, особенно с тревогой, образуя сложные взаимоотношения. При этом одышка может быть как причиной (эмоциональная реакция личности на мучительное, пугающее ощущение, часто внезапно возникшее), так и соматическим проявлением (симптомом со стороны вегетативной нервной системы) тревоги, являясь самым частым проявлением тревожных расстройств, панических атак, агорафобии, гипервентиляционного синдрома [1, 3, 6, 9]. К тому же эти два процесса оказывают взаимное влияние, усиливая эффект друг друга: одышка вызывает и усиливает тревогу, тревога – одышку [1, 3, 6, 9].

Дифференциация этих состояний не всегда является простой. Причины этого часто связаны со сложностью патологического процесса, многообразием физиологических, патофизиологических и психологических механизмов, лежащих в основе одышки, но иногда с проблемами взаимодействия смежных специалистов (особенно при подозрении на психопатологию) и реже – с узкой специализацией, узкой направленностью клинического мышления врача.

Диагностические трудности при верификации причины одышки у пациента с высоким уровнем тревоги иллюстрируют следующие два клинических наблюдения.

Представление клинических случаев

Клиническое наблюдение 1

Женщина 35 лет, длительно и бесконтрольно принимающая оральные контрацептивы, обратилась на консультацию с жалобами на приступообразный непродуктивный кашель, одышку, приступы удушья в ночное время.

Заболела 3 недели назад, когда внезапно появились приступы одышки, которые сопровождались чувством тревоги и страха. С подозрением на миокардит пациентка была госпитализирована в терапевтическую клинику. Воспалительных изменений в анализе крови не было выявлено. На рентгенограмме и компьютерной томограмме органов грудной клетки границы сердца в пределах нормы, легкие без инфильтративных изменений. На ЭКГ неполная блокада правой ножки пучка Гиса. По данным ЭхоКГ, размеры сердца находятся в пределах нормы, клапанный аппарат не изменен, систолическая и диастолическая функции сердца не нарушены. Проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга: патологических очагов и нарушений ликвородинамики не определено. Пациентка была выписана с диагнозом “астено-депрессивный синдром, обусловленный приемом гормональных контрацептивов”.

Вышеуказанные жалобы сохранились (“легче не стало: с чем пришла, с тем и ушла”). Появились приступы удушья в ночное время с выраженным страхом и паникой. Объективно: эмоциональная неустойчивость и повышенная возбудимость; акцент 2 тона над легочной артерией. На ЭКГ появились признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса, которых не было одним годом ранее.

Учитывая, что гормональные контрацептивы могут вызвать нарушения в системе гемостаза, было высказано предположение о возможной немассивной тромбоэмбо-

лии легочной артерии (ТЭЛА) на фоне их приема. Больная была направлена на госпитализацию в кардиологический стационар, где на сцинтиграммах легких было выявлена аперфузия четвертого сегмента правого легкого, при УЗИ установлены признаки тромбоза левой глубокой бедренной вены и окончательно верифицирован диагноз: “тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии в S4 правого легкого”. На фоне лечения антикоагулянтами и антиагрегантами наступила быстрая положительная динамика, и одышка купировалась.

Клиническое наблюдение 2

Женщина 53 лет жалуется на приступы кашля и удушья, возникающие без видимых причин и сопровождающиеся выраженной потливостью, покраснением кожи, сердцебиением, плаксивостью, эмоциональной лабильностью.

Данные респираторные нарушения появились внезапно на фоне полного здоровья в возрасте 25 лет и связывались пациенткой с “простудой на работе”. Пациентка наблюдалась у участкового врача, затем была направлена к пульмонологу. Учитывая пароксизмы одышки и кашля, было высказано предположение о БА, и пациентка была госпитализирована в пульмонологическое отделение. Однако вентиляционные показатели оказались в пределах нормы, признаков гиперреактивности дыхательных путей не было обнаружено. В течение последнего года была выявлена варикозная болезнь вен нижних конечностей, и в качестве причины пароксизмов одышки предположена ТЭЛА, но проведенное исследование, сцинтиграфия легких и КТ с контрастированием не подтвердили этого диагноза. Пациентка была повторно направлена в пульмонологическое отделение. При обследовании показатели вентиляции легких вновь оказались в пределах нормы (ОФВ1 – 94,1%, ФЖЕЛ – 108,7%), метахолиновый тест был отрицательным. Диагнозы БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) были в очередной раз отклонены.

При осмотре отмечалась эмоциональная (резкая смена настроения, плаксивость) и вегетативная (потливость, сердцебиение) лабильность. Над легкими определяется легочный перкуторный звук, везикулярное дыхание. Со стороны других внутренних органов патологии выявлено не было.

Обращал на себя внимание резкий диссонанс между скудной физикальной симптоматикой и выраженными изменениями в эмоциональной сфере, поэтому в ходе доверительной беседы был внимательно изучен анамнез жизни, особенно на этапе дебюта болезни. Выявлены большие стрессовые жизненные события – серьезные трудности в семейной жизни: в 18 лет неудачное замужество, развод, повторный брак, который “не принес семейного благополучия”, “вся жизнь – сплошные конфликты с мужем”. Примерно в этот период появились первые эпизоды дыхательного дискомфорта и непродуктивного кашля. Пациентка не видит четкой связи между жизненными стрессами и нарушением дыхания, лишь отмечает, что при появлении семейных проблем испытывает нарастающую тревогу, внутреннее напряжение, иногда возникновение “затрудненного дыхания” и желание глубоко вдохнуть. Но она четко отметила, что “после сильных

семейных скандалов с криками и слезами появляется “чувство разрядки”: грудь “свободно расширяется” и появляется “легкое дыхание”. Поэтому ведущий клинический синдром был расценен как психогенная одышка, и пациентка была направлена для консультации к психиатру и психотерапевту.

Но при повторном осмотре выяснилось, что возникла новая проблема. Психиатр дал заключение об отсутствии психической патологии и направил к психотерапевту, который, в свою очередь, обратил внимание на повышенную массу тела (индекс массы тела – 28 кг/м²) и порекомендовал психокоррекцию избыточной массы тела, что увело диагностический поиск от проблемы; только привлечение психиатра, “ориентированного на психосоматическую патологию”, позволило начать длительный совместный путь ее решения.

Обсуждение

Оба случая ярко высвечивают характерную диагностическую ошибку, известную в теории диагноза как “эффект ранней фокусировки”. Этот термин теории диагноза заимствован у рентгенологов, смысл его заключается в следующем: прежде чем сфокусировать свое внимание на ярких и необычных особенностях нужно оценить снимок (клиническую картину) в целом. В первом случае “ранняя фокусировка” на резко выраженном эмоциональном компоненте клиники болезни привела терапевта к ранней постановке диагноза психопатологии, оставив “за кадром” другие диагностические версии, “пропустив” такую серьезную патологию, как ТЭЛА. Таким образом, эффект фокусировки сдерживает ход врачебной мысли, делает мышление менее гибким, что может привести к врачебной ошибке из-за неспособности распознать истинную цель обращения к врачу; неумения ясно определить понятия; неумения критически оценить достоверность полученных сведений; невнимания к невербальной информации; нежелания пересмотреть вопрос о том, какая из жалоб является основной [10].

Наличие у больных симптомов тревоги наряду с проявлениями вегетативной дисфункции является общим проявлением невротических соматоформных расстройств, при которых собственно психические нарушения скрываются за соматическими (псевдосоматическими) жалобами [11]. Поэтому интернисты часто предполагают невротическую природу соматической симптоматики, обращая внимание на форму (артистизм, демонстративность) и выраженную эмоциональную окраску жалоб, изложенных больными, их чрезвычайную обеспокоенность своим состоянием и активное стремление к различным диагностическим процедурам. Данный подход также привел к ошибочному заключению в первом клиническом случае.

Выбор ведущего синдрома имеет решающее значение, т.к. определяет направление диагностического поиска. Во втором клиническом наблюдении врач-пульмонолог, естественно, в качестве ведущего клинического синдрома выделил бронхиальную обструкцию, оставив “за кадром” яркий психологический компонент клиники болезни по принципу: “свой – чужой”. В этом случае основную при-

чину диагностической ошибки можно определить как “негативный эффект узкой специализации”, который добавился к “эффекту ранней фокусировки” на соматической составляющей болезни.

С увеличением уровня и объема знаний и усложнением диагностических и лечебных технологий в различных областях внутренней медицины усугубилась тенденция четкого разграничения между соматической и психической патологией. Это “психосоматическое расчленение” по принципу “или – или”: или соматическая патология, или психологическая проблема, хотя сочетание соматической болезни и психических расстройств в условиях целого организма является скорее правилом, чем исключением.

Узость “узких” специалистов не всегда следует подвергать критике, во многих случаях это позитивно и необходимо. Но тогда возникает необходимость в “широком” специалисте, который четко следит за динамикой клинической картины, осуществляет интегративную функцию, взаимодействие со специалистами. Таким специалистом является участковый терапевт, специалист амбулаторно-поликлинического звена, но в данных случаях его связующая и направляющая роль не прослеживалась.

Возможно, во втором клиническом случае сыграли свою роль и социокультурные особенности пациентки, также хорошо информированной о специализации в медицине и точно знающей, какие жалобы какому специалисту следует излагать: “врачу-пульмонологу нужно рассказывать только о своих легких”.

Ведение таких пациентов – трудная задача, которая требует сотрудничества различных специалистов в каждом конкретном случае как на этапе диагностики, так и лечения.

Взаимодействие интернистов с психиатрами – особая тема для разговора. Многие респираторные симптомы (особенно такие, как одышка) присутствуют и в арсенале психиатров, но иногда не воспринимаются в данном контексте терапевтом. Как показала завершающая стадия диагностического поиска во втором случае, “простое” направление на консультацию к психиатру может иметь отрицательный результат. Часто многие психиатры также “сфокусированы” только на “больших психозах”, не обращая внимания на невротические состояния, это ведет к необходимости взаимодействия интернистов с психиатрами, “сфокусированными” на психосоматической патологии.

Но при этом необходимо обратить внимание на то, что в клинических рекомендациях [5], предназначенных для практических врачей, четко регламентирован алгоритм принятия клинических решений, состоящий из 3 этапов. На 1-м этапе проводятся неотложные мероприятия по диагностике и лечению при угрожающих жизни состояниях (таких как ТЭЛА). На 2-м этапе осуществляется дифференциальная диагностика для исключения наиболее частых причин одышки (болезней органов дыхания и кровообращения). И только на 3-м этапе в сложных случаях, сопряженных с тревожностью и тревожно-депрессивными состояниями, с участием психиатра решается вопрос о психических нарушениях.

Почему тщательно разработанные и фактически стан-

дартизированные этапы диагностического поиска не были выполнены ни в одном из представленных случаев? В чем же причина возникших диагностических проблем?

Все же, как представляется, главные причины диагностических трудностей таятся в самих синдромах и особенно в их сочетании.

Прежде всего, следует подчеркнуть факт наличия множества взаимосвязанных механизмов развития одышки, связанных с многочисленными стимулами большого количества рецепторов, при множестве состояний и болезней с разнообразными симптомами [1, 2, 3, 12]. Поэтому ощущение дыхательного дискомфорта разными людьми может быть испытано по-разному, а описание и объяснение симптомов может в значительной степени различаться [9].

Большим прорывом в понимании дыхательного дискомфорта стали нейробиологические исследования, при помощи которых удалось определить и локализовать определенные участки мозга, которые активируются в момент развития ощущения одышки [1]. Обзор современных методов функциональной визуализации мозга обращают внимание на удивительное открытие: восприятие таких разных ощущений, как одышка и боль, связанные с активацией сходных мозговых структур [13].

Одышка – больше, чем только физическое ощущение. Влияние на выраженность дыхательного дискомфорта оказывает эмоциональное состояние пациента [3]. Помимо физиологических механизмов, психологические факторы, такие как отрицательные эмоции, особенно уровень тревоги, могут оказывать существенное влияние. Тревога может уменьшать точность восприятия одышки [9], усиливать ее чувственное восприятие [1], модулировать восприятие пациентом других своих ощущений и откладывать отпечаток на продуцирование жалоб. Уровень тревоги меняет в значительной степени восприятие одышки и других симптомов. Кроме распространенной точки зрения, что одышка – результат механизмов обратной связи на различные изменения в физиологическом состоянии организма, рассматривается и *feed-forward mechanism* (механизм прямой связи, положительной обратной связи, упреждающий механизм). При различных эмоциональных состояниях, особенно тревожных, одышка может быть результатом несоответствия между текущим паттерном дыхания и дыхательным паттерном, необходимым “перед лицом воспринятой опасности” [9].

Только в последние годы эти взгляды получили нейробиологическое обоснование: выявление сходства мозговых субстанций ощущения одышки и отрицательных эмоций позволило С. Peiffer et al. [14] утвердиться в своей гипотезе, что эмоциональные факторы влияют на восприятие одышки. И, что наиболее интересно, было получено экспериментальное доказательство тесной связи этих состояний. А. Von Leupoldt и др. [15], вызывая экспериментальные отрицательные эмоции в течение вызванной нагрузкой одышки, определили, что неприятность (мучительное ощущение одышки, собственно дыхательный дискомфорт) связана с нейронными активациями в лимбических структурах мозга: правой передней *insula* и правой амигдале. А. D. Schon и др. [16] показали, что вос-

приятие одышки, особенно воспринятой неприятности (эмоционального компонента), притуплялось после неврологических повреждений в этой области. В ходе поиска доказательства прямого влияния тревоги на дыхание, проведенного в одном из исследований у пациентов с эпилепсией, было показано, что правая амигдала преобладающе активизирована при тревоге и связанных с тревогой физиологических реакциях, в том числе учащении дыхания; при этом хирургическое повреждение области левой амигдалы привело к уменьшению активности правой амигдалы, что сопровождалось снижением как уровня тревоги, так и частоты дыхания [17].

Таким образом, в момент развития и чувства одышки, и тревоги выявлено повышение активности в одних и тех же структурах мозга, относящихся к лимбической системе, ответственной за анализ отрицательных эмоций [1]. Это позволило уже с нейрофизиологических позиций объяснить, почему “одышка всегда ассоциируется с чувством тревоги и страха” [2].

Активация области лимбической системы (правая передняя *insula* и правая амигдала) в ответ на влияние негативных эмоций также позволила дифференцировать сенсорный (интенсивность) и эмоциональный (неприятность, страдание, собственно дыхательный дискомфорт) компоненты одышки, подтвердив теоретические предположения о двойной корковой обработке диспноэтических дыхательных сигналов [6, 15]. Поэтому в патофизиологии дыхания тщательно разделяют такие понятия, как “ощущение одышки”, являющийся следствием стимуляции периферических рецепторов, и “перцепция одышки” – сложный процесс реакции на ощущение, включающий восприятие, осознание, понимание [2, 6]. На перцепцию одышки влияют психологические и культурные факторы. На конечном этапе формирования восприятия одышки участвуют когнитивная и поведенческая функции высших отделов головного мозга [1, 6, 12, 14]. Вот почему так часто отмечаются проблемы обследования пациентов с одышкой: трудности изложения симптома больными, сбора жалоб и анамнеза, отсутствие детализации и объективной оценки этого дыхательного дискомфорта, что может явиться причиной диагностических ошибок.

Например, при исследовании проблемы широкой распространенности астмы получена интересная находка: диагноз астмы, установленный врачом, не был подтвержден в 30% случаев при выполнении проб на реактивность бронхов, и было высказано предположение о гипердиагностике болезни [18]. А у 29% взрослых, наблюдавшихся с диагнозом БА в первичном звене здравоохранения, выявили симптомы дисфункционального дыхания [19]. Этот сложный синдром, описывающий неправильные паттерны дыхания, обязательно включающий в себя диспноэ и различные проявления тревоги, имеет много других названий, наиболее часто: гипервентиляционный синдром, поведенческая одышка. Возможно, совпадение этих цифр не случайно. Известно, что симптомы тревожных расстройств (особенно паники) и гипервентиляции часто приписывают астме [20]. При этом диагноз астмы, выставленный однажды, как правило, остается на всю жизнь [18].

А.Г. Чучалин обращает внимание на парадоксальный факт взаимодействия врача и пациента при самых распространенных жалобах. Если пациента беспокоит боль, то врач тщательно оценивает ее характер, локализацию, иррадиацию и другие особенности. Но в случаях дыхательного дискомфорта характеристики одышки обычно не уточняются и не детализируются, а внимание направлено только на интенсивность и причины ее возникновения [1]. Боль обычно воспринимается как угроза повреждения ткани, чаще локального, в то время как одышка – угроза повреждения всего организма в результате нарушения газообмена и последующих нарушений гомеостаза: “Соженная рука является ничтожной во время удушья” [4].

На основании всего вышесказанного можно сделать вывод, что современная диагностика одышки должна опираться не только на физиологические измерения, но и на тщательную оценку субъективных ощущений больного, включающих “язык, словарь одышки” – набор предложений, описывающих типичные ощущения затрудненного дыхания, шкалы для измерения одышки [1–3]. При оценке одышки врач должен учитывать и психологический статус пациента [3], это даст много полезной информации для клинициста, чтобы выбрать правильный алгоритм действия и избежать ненужных исследований, применять и совершенствовать современные технологии лечения. Поэтому первый шаг к диагнозу должен начинаться с детального описания ощущений пациента. А как показывают клинические наблюдения, в ходе диагностического поиска неизбежно возникают проблемы взаимоотношения специалистов, которые требуют дальнейшего совершенствования.

Заключение

Одышка – одна из наиболее частых жалоб при очень многих физиологических и патологических состояниях. Она тесно переплетается с тревогой сложными причинно-следственными связями, что обусловлено близостью нервных структур головного мозга, вовлеченных в восприятие этих состояний, как показали результаты нейрофизиологических исследований. Степень выраженности тревожного компонента в клинической картине конкретного пациента в значительной степени влияет на восприятие и интерпретацию одышки не только пациентом, но и лечащим врачом, что часто определяет алгоритм диагностического поиска.

В связи с этим существует опасность возникновения диагностических ошибок. Основная проблема диагностического поиска при одышке, ассоциированной с тревогой, – ранняя “фокусировка” врача или на соматической, или на психологической составляющей клиники болезни. Переоценка психологического компонента – опасность “пропустить” серьезное соматическое заболевание, опасное для жизни состояние. Недооценка психоэмоционального состояния больного может вести к повторяющимся избыточным обследованиям.

Приведенные клинические наблюдения в очередной раз подтверждают устойчивость классических истин о целесообразности целостного взгляда на больного. Каждый конкретный случай одышки требует полного всесто-

ронного и исчерпывающего субъективного и объективного обследования в полном объеме, с использованием всех возможностей современных методов диагностики, сохранением целостного системного подхода к конкретному больному, что отражено во всех современных клинических рекомендациях. В сложных диагностических случаях не следует ограничиваться консультациями, а тесно взаимодействовать с другими специалистами, особенно с психиатрами.

Литература

1. Чучалин А.Г. Одышка. Патфизиологические и клинические аспекты. // Пульмонология – 2004. – № 5. – С. 6–16.
2. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – С. 407–418.
3. Одышка: механизмы, оценка, лечение. Консенсус // Пульмонология. – 2005. – № 2. – С. 9–36.
4. Banzett R.B., Gracely R.H., Lansing R.W. When it's hard to breathe, maybe pain doesn't matter. Focus on “Dyspnea as a noxious sensation: inspiratory threshold loading may trigger diffuse noxious inhibitory controls in humans” // J. Neurophysiol. – 2007. – Vol. 97 (2). – P. 959–960.
5. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Выпуск 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 196–204.
6. Peiffer C. Dyspnea and emotion: what can we learn from functional brain imaging // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177 (9). – P. 937–939.
7. Simon P.M., Schwartzstein R.M., Weiss J.W. et al. Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers // Am. Rev. Respir. Dis. – 1989. – Vol. 140. – P. 1021–1027.
8. Simon P.M., Schwartzstein P.M., Weiss J.W. et al. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath // Am. Rev. Respir. Dis. – 1990. – Vol. 142. – P. 1009–1014.
9. De Peuter S., Van Diest I., Lemaigre V. et al. Dyspnea: The role of psychological processes // Clin. Psychol. Rev. – 2004. – Vol. 24. – P. 557–581.
10. Ригельман Р.К. Как избежать врачебных ошибок. Книга практикующих врачей. – М.: Практика, 1994. – С. 28.
11. Трудный больной на приеме у интерниста и психиатра // Вестник практического врача. – 2003. – № 1. – С. 7–12.
12. Burki N.K., Lee L.Y. Mechanisms of dyspnea // Chest. – 2010. – Vol. 138 (5). – P. 1196–1201.
13. Von Leupoldt A., Dahme B. Cortical substrates for the perception of dyspnea // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 345–354.
14. Peiffer C., Poline J.P., Thivard L. et al. Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 951–957.
15. Von Leupoldt A., Sommer T., Kegat S. et al. The unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177 (9). – P. 1026–1032.
16. Schon D., Rosenkranz M., Regelsberger J. et al. Reduced perception of dyspnea and pain after right insular cortex lesions // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 178 (11). – P. 1173–1179.
17. Masaoka Y., Hirasawa K., Yamane F. et al. Effects of left amygdala lesions on respiration, skin conductance, heart rate, anxiety, and activity of the right amygdala during anticipation of negative stimulus // Behav. Modif. – 2003. – Vol. 27. – P. 607–619.
18. Luks V.P., Vandemheen K.L., Aaron S.D. Confirmation of asthma in an era of overdiagnosis // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 36. – P. 255–260.
19. Thomas M., McKinley R.K., Freeman E. et al. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary

care: cross sectional survey // BMJ. – 2001. – Vol. 322. – P. 1098–1100.

20. Thomas M., Griffiths C. Asthma and Panic: Scope for Intervention // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P. 197–1198.

Поступила 25.02.2013

Сведения об авторах

Немеров Евгений Владимирович, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.

E-mail: nemerevg@mail.ru.

Тюкалова Людмила Ивановна, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии

ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.

Черногорюк Георгий Эдинович, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.

E-mail: Chernogoryuk@yandex.ru.

Еремينا Екатерина Михайловна, интерн кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.

E-mail: kurdina85@mail.ru.

УДК 616.136.7-007.271-089.819.5-07

ПОЭТАПНОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ ПОД КОНТРОЛЕМ ВНУТРИСОСУДИСТОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТА С РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Е.Н. Семухина, М.В. Семухин, И.П. Зырянов, Л.И. Гапон

Филиал ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”

E-mail: semuxin@gmail.com

PHASED STENTING OF RENAL ARTERIES USING INTROVASCULAR ULTRASOUND IN PATIENT WITH ARTERIAL HYPERTENSION

E.N. Semukhina, M.V. Semukhin, I.P. Zyryanov, L.I. Gapon

Tyumen Cardiology Centre, Branch of Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Cardiology” of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences

Описан клинический случай диагностики и лечения пациента молодого возраста, 33 лет, с двусторонним стенотическим поражением почечных артерий, проживающего в сельской местности Тюменской области и госпитализированного для выполнения плановой брюшной аортографии по поводу симптоматической артериальной гипертензии вазоренального происхождения. После установления диагноза больной был успешно прооперирован.

Ключевые слова: стенотическое поражение почечных артерий, баллонная ангиопластика почечных артерий, вазоренальная артериальная гипертензия, внутрисосудистое ультразвуковое исследование почечных артерий.

The article presents a brief description of clinical presentation, diagnosis, and treatment of young 33 years-old patient diagnosed with bilateral stenosis of renal arteries. The patient resided in rural area of Tyumen Oblast and was hospitalized for planned abdominal aortography due to symptomatic renovascular hypertension. After the diagnosis had been established, the patient underwent successful surgery.

Key words: stenosis of renal artery, balloon angioplasty of renal artery, renovascular hypertension, intravascular ultrasound of renal arteries.

Введение

Причиной формирования реноваскулярной артериальной гипертензии (АГ) является гемодинамически значимое стенозирование почечных артерий, часто сопро-

вождающееся развитием почечной недостаточности. Основными методами лечения симптоматической артериальной гипертензии и почечной недостаточности являются транслюминальная баллонная ангиопластика, стентирование почечных артерий или оперативное вмеша-

тельство. Эффективность лечения напрямую зависит от правильно выработанных показаний и тщательной подготовки больного к тому или иному виду вмешательства. Строго говоря, основной проблемой коррекции стенозов почечных артерий является не вопрос о том, какое именно вмешательство выбрать, а о том, целесообразно ли вообще проводить вмешательство [13].

Двумя основными причинами, приводящими к возникновению стенозов почечных артерий, являются фибромышечная дисплазия и атеросклероз. Фибромышечная дисплазия встречается реже, в основном у женщин моложе 50 лет, и поражает дистальные отделы почечной артерии. Атеросклеротическое поражение почечных артерий чаще встречается у пожилых людей, как правило, сопровождается другими проявлениями системного атеросклероза и поражает устье и проксимальный сегмент почечной артерии [10, 14]. Частота обнаружения атеросклероза почечных артерий колеблется от менее 5% у лиц младше 50 лет до 60% у лиц более старшего возраста с артериальной гипертензией, проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклеротическим поражением периферических артерий и хронической почечной недостаточностью [11]. В отличие от фибромышечной дисплазии, атеросклероз почечных артерий имеет тенденцию к быстрому прогрессированию – около 60% больных с исходным стенозированием почечной артерии менее 50% по диаметру через 2–4 года демонстрируют появление гемодинамически значимого стеноза или окклюзии [6, 18].

Рефрактерная гипертензия определяется как высокое артериальное давление (АД), не поддающееся адекватному контролю согласно текущим рекомендациям (т.е. АД > 140/90 мм рт. ст. в целом, > 130–139/80–85 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом, > 130/80 мм рт. ст. у больных с хроническими заболеваниями почек), несмотря на одновременное применение трех или более антигипертензивных средств различных классов, включая диуретик, в максимальных или наивысших переносимых дозах [5, 8].

Ведение пациента с диагностированным атеросклеротическим стенозом почечных артерий направлено на устранение симптоматики (прежде всего, на контроль АД, уменьшение скорости прогрессирования почечной дисфункции, угнетение активности атеросклеротических процессов, улучшение прогноза, в том числе в отношении серьезных кардиоваскулярных событий).

Терапия атеросклеротического поражения почечных артерий в настоящее время в значительной степени является «кардиологически ориентированной». Лекарственные препараты и оперативные вмешательства, рекомендуемые при этой патологии, согласно актуальной доказательной базе, близки к тем стратегиям лечения, которые используются при ведении пациента с ИБС или атеросклеротическим стенозом сонных и церебральных артерий. Поэтому кардиологи должны быть как можно сильнее вовлечены в терапию такого больного [2].

Одним из важных методов лечения атеросклеротического стеноза почечных артерий является малоинвазивная (внутрисосудистая) хирургия. Такие вмешательства проводятся по тому же принципу, что и чрескожные ко-

ронарные вмешательства. Ангиопластика и стентирование почечных артерий в настоящее время приобретают все большую распространенность, и у большинства пациентов, которые подлежат оперативному лечению, они обеспечивают хорошую эффективность.

Из рандомизированных контролируемых исследований, касающихся сравнения малоинвазивных вмешательств на почечных артериях и консервативной терапии при атеросклеротическом стенозе почечных артерий, обращают на себя внимание исследования ЕММА (1998), J. Webster et al. (1998) и DRASTIC (2000), а также мета-анализ с объединенными результатами этих исследований, проведенный N.J. Ives et al. (2003). Все эти доказательные данные пока предоставляют противоречивые ответы на вопросы о преимуществах ангиопластики (стентирования) почечных сосудов в сравнении с медикаментозной терапией. В большинстве исследований не было обнаружено достоверной разницы по изменениям почечной функции у пациентов, подвергшихся реваскуляризации, по сравнению с консервативной терапией, как и по выживаемости больных. По разным данным имеются определенные факты не только в пользу реваскуляризации (например, снижение потребности в антигипертензивных препаратах), но и против нее (например, увеличение риска прогрессирования почечной дисфункции из-за периперационной травмы, обуславливающей почечный инфаркт, тромбоз стента, холестериновую эмболию, образование псевдоаневризмы или другие нарушения).

Тем не менее, в настоящее время American College of Cardiology (ACC, Американский Колледж Кардиологии) и American Heart Association (АНА, Американская Ассоциация Сердца) считают возможным рекомендовать проведение реваскуляризации следующим категориям больных с атеросклеротическим стенозом почечных артерий: при значительном двустороннем стенозе или стенозе артерии единственной почки в сочетании с хронической болезнью почек (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В); реваскуляризация может быть целесообразной и в случае одностороннего стеноза (при сохранном кровообращении в контрлатеральной артерии) при хронической почечной недостаточности (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности С). [13].

Транслуминальная баллонная ангиопластика является операцией выбора для больных с фибромышечной дисплазией, устойчивых к антигипертензивной терапии [4, 7, 16]. При атеросклеротическом варианте поражения, напротив, непосредственные и отдаленные результаты плохие, в течение первых 6 мес. после вмешательства частота рестенозов превышает 50%. Устьевые поражения почечных артерий не подходят для ангиопластики, поскольку сопровождаются обратным эластическим спаданием «рекоилом» и диссекцией [15].

Стентирование имеет преимущества перед ангиопластикой, поскольку позволяет уменьшить резидуальный стеноз и остаточный постстенотический градиент давления до минимума. Непосредственный успех стентирования составляет 90–100%, а частота рестенозов через 1 год приближается к 10%. Стентирование больше подходит для вмешательства на устьевых стенозах почечных

артерий, устранения рестенозов и коррекции неудачных результатов ангиопластики (остаточный стеноз более 30% или диссекция [9, 17].

Клинический случай

Пациент Х., 1979 г. рожд., житель села Киево Тюменской области, находился на лечении в Тюменском кардиологическом центре (ТКЦ) с 02.05.2012 по 05.05.2012 гг., с 28.05.2012 по 01.06.2012 гг., с 25.06.2012 по 29.06.2012 гг. Первая госпитализация осуществлена в плановом порядке для проведения брюшной аортографии и определения дальнейшей тактики ведения. Две последующие госпитализации – с целью поэтапного проведения баллонной ангиопластики со стентированием правой и левой почечных артерий.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на периодические головные боли, повышенную утомляемость при умеренных физических нагрузках, иногда учащенное сердцебиение в покое, проходящее самостоятельно, периодические покалывания в области сердца с иррадиацией под левую лопатку.

Считает себя больным с 1995 г., когда впервые стало повышаться АД до 160/110 мм рт. ст., эпизоды максимального АД 200/130, ситуационно принимал анаприлин, лозап, повышение АД субъективно не ощущал. В ноябре 2011 г. проходил амбулаторное обследование – медицинский осмотр по месту работы, выявлено повышение АД до 170–180/120 мм рт. ст., стабильно высокое, субъективно протекающее малосимптомно. Самостоятельно в феврале 2012 г. обратился в клинику-консультативное отделение ТКЦ, обследовался амбулаторно, при проведении цветного дуплексного картирования почечных артерий выявлены признаки стенотического поражения правой почечной артерии либо гемодинамически значимого изгиба, при проведении ЭхоКГ: гипертрофия миокарда левого желудочка до умеренной в базальном отделе межжелудочковой перегородки (МЖП) 15–16 мм, задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) 13 мм. По назначению кардиолога пациент постоянно принимал вальс Н (160/12,5), амлодипин 5 мг, коронал 5 мг, АД не контролировал. Наследственный анамнез не отягощен. Вредные привычки: курит много лет по 1 пачке в сутки.

Объективный статус без особенностей. АД правая; левая рука: 180/120 и 180/110 мм рт. ст. на терапии. Пульс – 72 уд./мин.

При лабораторном исследовании выявлено: креатинин – 123 мкмоль/л; мочевины – 8,17 ммоль/л; общий холестерин – 5,36 ммоль/л; Скорость клубочковой фильтрации – СКФ (MDRD) – 62,15 мл/мин/1,7; триглицериды – 1,99 ммоль/л; холестерин липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛПВП) – 1,09 ммоль/л; холестерин липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) – 3,88 ммоль/л; индекс атерогенности (ИА) – 3,92 ед.

Электрокардиография (ЭКГ) – без патологии.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов: правая почка: расположение типичное, размеры 112x54x15 мм, структура нормальная, чашечно-лоханная система (ЧЛС) не расширена, конкрементов нет. Левая почка: расположение типичное, размеры 106x50x11 мм, структура нормальная, ЧЛС не расширена, конкрементов нет.

Данные брюшной селективной ангиографии почечных артерий: почечные артерии типичного ветвления. Определяется стенотическое поражение средней трети правой почечной артерии до 70%, неровности контуров на протяжении. Левая почечная артерия – контуры неровные, в средней трети стенотическое поражение 90%. Заключение: гемодинамически значимое стенотическое поражение правой и левой почечных артерий. Рекомендовано проведение чрескожной баллонной ангиопластики со стентированием левой и правой почечных артерий поэтапно, с интервалом в 1 мес. Контрастное вещество: ультравист (йопромид) 370. Количество 50 мл. Время облучения – 1,3 мин.

С целью дообследования и определения функции почек проведена динамическая сцинтиграфия почек с ^{99m}Tc – пентатехом. Заключение: выраженное нарушение накопительно-выделительной функции обеих почек, сцинтиграфические признаки хронической почечной недостаточности (ХПН).

Данные осмотра уролога – диагноз: гемодинамическое значимое стенотическое поражение правой и левой почечной артерии. ХПН 2-й ст. Рекомендовано: леспенефрил по схеме, курантил по 1 таб. 3 раза в день. Решение вопроса о стентировании почечных артерий.

Клинический диагноз: артериальная гипертензия III стадии, 3-й степени, риск 4. Дислипидемия. ХСН I. ФК I (NYHA). Гемодинамически значимое стенотическое поражение правой и левой почечных артерий. ХПН 2-й ст. Брюшная селективная ангиография почечных артерий (03.05.2012 г.).

Лечение: диета: 10, конкор 5 мг/сут, диувер 5 мг/сут, кардиопин 10 мг/сут, физиотенз 0,4 мг/сут.

28.05.2012 г. госпитализирован в ТКЦ с целью проведения баллонной ангиопластики со стентированием левой почечной артерии.

При рутинном клинико-биохимическом исследовании характер изменений прежний. На фоне терапии: АД правая; левая рука: 166/98 и 166/98 мм рт. ст., пульс 70 уд./мин.

С целью профилактики контрастиндуцированной нефропатии проводилась внутривенная инфузия физиологического раствора в дозе 600 мл в течение 6 ч до процедуры и в течение 6 ч после нее.

После предилатации проведена баллонная ангиопластика со стентированием левой почечной артерии. Стент – PALMAZ blue Cordis L 12 D 6, Р 10 атм. Получен хороший ангиографический результат. Остаточного стеноза нет. Диссекций нет. Контрастное вещество: ультравист (йопромид) 370. Количество 150 мл. Время облучения – 6 мин.

Диагноз прежний.

На фоне проводимого лечения: жалоб нет, АД 140/90 мм рт. ст.; пульс 68 уд./мин.

Рекомендовано продолжить прежнее лечение, дополнительные назначения: аторис 20 мг/сутки, кардиомагнил 75 мг/сутки, плавикс 75 мг/сутки на 1 мес. после баллонной ангиопластики со стентированием левой почечной артерии.

25.06.2012 г. госпитализирован в ТКЦ с целью проведения баллонной ангиопластики со стентированием ле-

вой почечной артерии.

При поступлении пациент отмечает нормализацию АД до значений 120/80–130/90 мм рт. ст. после последней госпитализации в ТКЦ, слабость на фоне снижения АД до 110/70 мм рт. ст.

В динамике при проведении биохимического исследования крови наблюдается улучшение функции почек: креатинин – 107 мкмоль/л; мочевины – 5,59 ммоль/л; СКФ (MDRD) – 72,99 мл/ мин/1,7; СКФ (Кокрофт–Гаулт) – 114,89 мл/ мин/1,7.

Проведена профилактика контрастиндуцированной нефропатии.

Выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ): левая почечная артерия: проксимальная площадь просвета – 21,9 мм², дистальная площадь просвета – 21,7 мм², референсная площадь просвета – 21,8 мм². Должная площадь просвета – 17,44 мм². Фактическая площадь просвета – 18,9 мм². Прилегание ранее установленного стента полное, симметричное (рис. 1 на 2-й стр. обложки).

Правая почечная артерия: проксимальная площадь просвета – 21,3 мм², дистальная площадь просвета – 10,6 мм², референсная площадь просвета – 15,95 мм². Должная площадь просвета – 12,76 мм². Площадь просвета стенозированного участка – 6,2 мм² (61%), (рис. 2 на 2-й стр. обложки).

Выполнено стентирование правой почечной артерии. Стент – PALMAZ blue Cordis L 15 D 6, P 8 атм. Контрольное ВСУЗИ: фактическая площадь просвета стента – 14,6 мм², прилегание стента полное, симметричное (рис. 3 на 2-й стр. обложки).

Окончательный диагноз: артериальная гипертензия III стадии, 3-й степени. Риск – 4. Дислипидемия. Хроническая сердечная недостаточность-1 (ХСН-1). ФК-1 (NYHA). Брюшная селективная ангиография почечных артерий (03.05.2012 г.). Гемодинамически значимое стенотическое поражение правой и левой почечных артерий. ХПН 2-й ст. Состояние после баллонной ангиопластики левой почечной артерии со стентированием (PALMAZ blue Cordis), 30.05.2012 г. Баллонная ангиопластика правой почечной артерии со стентированием (PALMAZ blue Cordis). ВСУЗИ почечных артерий, 26.06.2012 г.

На фоне проводимого лечения самочувствие пациента улучшилось, жалоб нет, состояние удовлетворительное, АД 120–130/80 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 уд./мин.

Рекомендовано лечение: конкор 5 мг/сут, кардиопин 10 мг/сутки, физиотенз 0,4 мг/сут под контролем АД, аторис 20 мг/сут, кардиомагнил 75 мг/сут, плавикс 75 мг/сут на 1 мес. после баллонной ангиопластики со стентированием правой почечной артерии.

Осмотрен 30 июля 2012 г. (через 1 мес. после операции) амбулаторно в ТКЦ. Самочувствие хорошее. Жалоб нет. Состояние удовлетворительное. АД стабилизировалась на цифрах 120/80–110/70 мм рт. ст. Проведена коррекция гипотензивной терапии. Рекомендовано лечение: конкор 5 мг/сут, кардиомагнил 75 мг/сут, аторис 20 мг/сут; кардиопин и физиотенз отменены.

Обсуждение

Применение ангиопластики и стентирования почечных артерий в сроки наблюдения до 3 лет приводит к нормализации или улучшению течения АГ у большинства (более 80%) больных вазоренальной АГ. Однако за этот же период времени в 1,5–25% случаев выявляется рестеноз в области ранее выполненной пластики с рецидивом вазоренальной АГ, что требует повторных рентгенохирургических вмешательств [3]. Поэтому при рентгенохирургических операциях ВСУЗИ показало существенные преимущества перед ангиографией в плане выбора оптимального инструмента. Оценка диаметра просвета в дистальном референсном сегменте и диаметра “медиа-медиа” в зоне поражения позволяли оптимально подобрать размер стента и баллона для постдилатации. Ангиографические и ультразвуковые измерения существенно отличались в плане выбора инструмента [1]. По данным Оренбургской областной клинической больницы, технический успех операции достигнут в 95,1% случаев, гипотензивный эффект – в 80%. Осложнения в виде поздних тромбозов и рестенозов зарегистрированы в 12,2% случаев. После любых рентгеноэндоваскулярных или хирургических вмешательств на почечных артериях больные вазоренальной АГ подлежат диспансерному наблюдению с контролем АД и проходимости зоны реконструкции артерии (проведение УЗИ, магнитно-резонансной ангиографии и других неинвазивных методов диагностики). По показаниям, в ходе динамического наблюдения проводится комплексная антигипертензивная и гиполипидемическая терапия, коррекция сопутствующих факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Помимо обеспечения гипотензивного эффекта комплексная медикаментозная терапия вазоренальной АГ предусматривает необходимость воздействия на основной патогенетический процесс при установлении этиологии АГ.

Терапия вазоренальной АГ атеросклеротической этиологии включает применение гиполипидемических препаратов. Прием статинов при ишемической болезни почек способствует обеспечению нефропротекции у этой категории больных. Атеросклеротический стеноз почечных артерий – сложная клиническая проблема, которая требует междисциплинарного подхода. В последнее время появляется все больше доказательных данных в пользу того, что эта патология является в значительной степени кардиологической проблемой, существенно влияющей на сердечно-сосудистый континуум и прогноз пациента в целом. Актуальность реноваскулярных нарушений возрастает и в связи с их значительной распространенностью как в популяции в целом, так и среди когорты больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Значительная доля пациентов на приеме у кардиолога – это больные с атеросклерозом почечных сосудов (как правило, не выявленным). Очень важно всегда помнить об этой патологии – она может существенно влиять как на клиническую картину, так и на выживаемость больных, особенно пожилых, даже при отсутствии специфической для стеноза злокачественной АГ.

Подходы к диагностике и лечению этого заболевания пока опираются на недостаточное количество доказательных данных, однако уже сегодня очевидно, что ведение

пациента с атеросклеротическим стенозом почечных артерий пересекается со многими аспектами работы кардиолога и потому должно обращать на себя внимание не только таких узких специалистов, как нефрологи.

Особенностью данного случая является двустороннее выраженное атеросклеротическое поражение средней трети обеих почечных артерий у молодого пациента. Своевременная диагностика позволила провести полноценную реваскуляризацию сосудов почек, что благоприятно отразилось на клиническом течении заболевания, и достичь оптимального контроля АД и улучшения функции почек под контролем биохимического исследования крови. При повторной ангиографии под контролем ВСУЗИ было выявлено, что раскрытие ранее установленного стента полное, симметричное. С целью улучшения результатов операции – совершенствования самого этапа вмешательства, в частности посредством более оптимального выбора размеров используемых инструментов [1], выполнена ВСУЗИ правой почечной артерии, размер стеноза расценен как 61%. Проведение ангиопластики и стентирования под контролем ВСУЗИ привело к полному устранению стенозов, отсутствию осложнений в раннем и отсроченном послеоперационном периоде, а также стабилизации клинического состояния пациента. По данным наблюдения через 1 мес. после операции состояние больного удовлетворительное, достигнут стойкий гипотензивный эффект, уменьшены дозы и количество принимаемых гипотензивных препаратов.

Литература

- Демин В.В., Демин А.В., Алмакаев А.К. и др. Внутрисосудистый ультразвуковой контроль при ангиопластике и стентировании почечных артерий // Тезисы четвертого съезда интервенционных кардиологов. – 2011. – 39–40 с.
- Картышева А.Ф. Обзор: Атеросклеротический стеноз почечных артерий – находится ли эта проблема в ведении кардиолога? *Medicine Review* // Научно-практический медицинский журнал. – 2009. – № 3 (8). – С. 36–45.
- Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Симптоматические артериальные гипертензии. Диагностика и лечение // *Болезни сердца и сосудов*. – 2006. – № 3. – С. 30–34.
- Brawn L.A., Ramsay L.E. Is “improvement” real with percutaneous transluminal angioplasty in the management of renovascular hypertension? // *Lancet*. – 1987. – Vol. 2. – P. 1313–1316.
- Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 510–526.
- Choudhri A.H., Cleland J.G., Rowlands P.C. et al. Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease // *BMJ*. – 1990. – Vol. 301. – P. 1197–1198.
- Cicuto K.P., McLean G.K., Oleaga J.A. et al. Renal artery stenosis: anatomic classification for percutaneous transluminal angioplasty // *Am. J. Roentgenol.* – 1981. – Vol. 137. – P. 599–601.
- Deutsche Hochdruckliga E.V. // DHL: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Nieren- und Hochdruckkrankheiten. – 2009. – Vol. 38. – P. 137–88.
- Dorros G., Prince C., Mathiak L. Stenting of a renal artery stenosis achieves better relief of the obstructive lesion than balloon angioplasty // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* – 1993. – Vol. 29. – P. 191–198.
- Dustan H.P., Humphries A.W., Dewolf V.G. et al. Normal arterial pressure in patients with renal arterial stenosis // *JAMA*. – 1964. – Vol. 187. – P. 1028–1029.
- Hansen K.J., Edwards M.S., Craven T.E. et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study // *J. Vasc. Surg.* – 2002. – Vol. 36. – P. 443–451.
- Himanshu Shah. Patient selection and preparation for renal angioplasty // *Peripheral vascular interventions*. – 2001. – P. 247–248.
- Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. et al. American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113 (11). – P. 463–654.
- Holley K.E., Hunt J.C., Brown A.L. Jr. et al. Renal artery stenosis: a clinical-pathologic study in normotensive and hypertensive patients // *Am. J. Med.* – 1964. – Vol. 37. – P. 14–22.
- Martin L.G., Cork R.D., Kaufman S.L. Long-term results of angioplasty in 110 patients with renal artery stenosis // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 1992. – Vol. 3. – P. 619–626.
- Tegtmeyer C.J., Selby J.B., Hartwell G.D. et al. Results and complications of angioplasty in fibromuscular disease // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83 (Suppl). – I. – P. 155–161.
- Van de Ven P.J., Kaatee R., Beutler J.J. et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 282–286.
- Wilms G., Marchal G., Peene P. et al. The angiographic incidence of renal artery stenosis in the arteriosclerotic population // *Eur. J. Radiol.* – 1990. – Vol. 10. – P. 195–197.

Поступила 02.04.2013

Сведения об авторах

Семухина Елена Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, врач-кардиолог Филиала ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625016, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: semuxina@gmail.com.

Семухин Михаил Витальевич, канд. мед. наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1.

Адрес: 625016, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

Зырянов Игорь Павлович, канд. мед. наук, заведующий отделения рентгенохирургических методов диагнос-

тики и лечения № 1, заместитель директора по научной и лечебной работе.

Адрес: 625016, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

Гапон Людмила Ивановна, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела

клинической кардиологии Филиала ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН "Тюменский кардиологический центр".

Адрес: 625016, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

УДК 616.127-005.8/616-092.9

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ СОЗДАНИЯ ПОЛНОЙ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ БЛОКАДЫ И ИМПЛАНТАЦИИ ЧАСТОТНО-АДАПТИВНОГО ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА

Е.В. Борисова, И.Г. Плеханов, С.В. Попов

ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск
E-mail: evb08@mail.ru

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS AFTER THE CREATION OF ARTIFICIAL COMPLETE ATRIOVENTRICULAR HEART BLOCK AND PACEMAKER IMPLANTATION

E.V. Borisova, I.G. Plekhanov, S.V. Popov

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch
under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Проведена оценка качества жизни пациентов с различными формами фибрилляции предсердий, резистентной к медикаментозному лечению, после создания полной атриовентрикулярной блокады и имплантации частотно-адаптивного электрокардиостимулятора. При помощи общего опросника EQ-5D было оценено качество жизни пациентов, которым выполнена операция радиочастотной абляции атриовентрикулярного соединения и проведена имплантация частотно-адаптивного электрокардиостимулятора в отдаленном послеоперационном периоде. Все опрошенные отмечали наличие проблем со здоровьем в той или иной степени выраженности, причем более всего у пациентов страдает способность к передвижению и повседневная активность. Наиболее часто встречалось состояние, которое характеризовалось как некоторые проблемы с передвижением в пространстве, с самообслуживанием, выполнением повседневных дел, выраженная боль или дискомфорт и выраженная тревога и депрессия.

Ключевые слова: качество жизни, опросник EQ-5D, радиочастотная абляция, электрокардиостимулятор.

The study assessed the quality of life in patients with various forms of drug-resistant atrial fibrillation after the creation of artificial complete atrioventricular (AV) heart block and implantation of rate-adaptive pacemaker. The generic EQ-5D questionnaire was used to assess the quality of life in patients in the late postoperative period after they underwent surgical AV radiofrequency ablation and received implantation of the rate-adaptive pacemaker. All interviewees reported about the presence of health problems with varying degrees of severity; patients' ability to move and daily living activities were compromised the most. The incidence rate of a health condition presented with motion disabilities, self-care and daily living activity impairment, severe pain and discomfort, and severe anxiety and depression was the highest.

Key words: quality of life, EQ-5D questionnaire, radiofrequency ablation, pacemaker.

Введение

Качество жизни – субъективный показатель физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанный на его субъективном восприятии [2]. Показатель "качество жизни" используется различными исследователями для более точного определения степени эффективности лечения.

Качество жизни является относительно новой научной мерой, позволяющей оценить эффективность лече-

ния, отражает здоровье пациента и может существенно улучшить оценку оптимального режима стимуляции [7].

Исследования качества жизни стали популярными в аритмологии, они показывают в основном, что эта цель достигнута. Известно, что у больных с фибрилляцией предсердий качество жизни существенно хуже, чем у здоровых людей или лиц, страдающих заболеваниями сердца с синусовым ритмом [18]. Такое широко распространенное нарушение ритма сердца, как фибрилляция предсердий, неуклонно прогрессирует в персистирующую и постоянную формы. Эта аритмия обуславливает возник-

новение каждого пятого инсульта, приводит к инвалидизации пациента, тревожно-депрессивным расстройствам [3, 9]. За счет возникновения бессимптомных эмболий мозговых артерий появляется когнитивная дисфункция, включая сосудистую деменцию [3].

Отношение к болезни определяет актуальное психическое состояние пациента, его качество жизни, приверженность к лечению, медицинский прогноз [2, 3]. Одним из способов контроля частоты сердечных сокращений является катетерная абляция атриовентрикулярного соединения с последующей имплантацией частотно-адаптивного электрокардиостимулятора [4–6]. В настоящее время перед электрокардиостимуляцией стоят новые задачи. Это задачи не простого продления жизни пациента, а улучшения как функциональных способностей в ежедневной жизни, так и способности достигать и поддерживать уровень социального благополучия, удовлетворяющий самого пациента [13]. Ожидается возвращение пациента к активной деятельности после имплантации искусственного водителя ритма сердца [5, 6, 11–13, 15].

Для оценки качества жизни пациентов используют общие и специфические опросники. Общие опросники применяются при любом патологическом состоянии с целью оценки качества жизни при различных заболеваниях. Последние разработаны в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practice (GCP) [18]. К таким относится опросник общего характера EQ-5D (EuroQol), он прост для заполнения, применяется в различных странах и дает в ходе обработки данных единый балл для оценки качества жизни [16, 17]. Он широко используется в различных клинических ситуациях. Наиболее важной и интересной функцией опросника является возможность анализа эффективности лечения. При этом следует помнить, что субъективная оценка пациентом самочувствия (качества жизни) ни в коем случае не подменяет объективных данных [1, 10].

В настоящее время существует ряд опросников (шкал), состоящих из определенного перечня категорий или параметров, включающих заданное количество вопросов. Оценка осуществляется по полярным шкалам, или каждый ответ выражается в баллах. При этом параметр может отражать какую-либо сторону жизни пациента [1, 8].

Цель работы: оценка качества жизни с использованием международного опросника EQ-5D у пациентов с фибрилляцией предсердий, которым выполнена имплантация электрокардиостимулятора.

Материал и методы

Проведено исследование, в котором наблюдалось 83 пациента (из них 58 мужчин; средний возраст – $57,72 \pm 9,42$ лет) с постоянной формой фибрилляции предсердий. Диагноз основного заболевания устанавливался на основании общепринятых клинико-диагностических критериев.

Ишемической болезнью сердца страдали 25 пациентов (у 3 диагностирован постинфарктный кардиосклероз, у 5 – ревматический порок сердца, из них у 4 – сложный митральный, у 1 – комбинированный митрально-аорталь-

ный порок, у 27 – миокардитический кардиосклероз, у 9 – дилатационная кардиомиопатия, у 14 – гипертоническая болезнь, у 3 – идиопатическое нарушение ритма сердца).

Недостаточность кровообращения I степени (NYHA) имела у 44 пациентов (53%), II степени – у 32 (38,5%), III степени – у 7 (8,5%).

Всем пациентам с неэффективным контролем частоты желудочковых сокращений, низкой толерантностью к физическим нагрузкам, сохраняющейся на фоне лечения недостаточности кровообращения, проводилось оперативное лечение – радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения и имплантация частотно-адаптивного электрокардиостимулятора в режиме VVIR.

Для оценки качества жизни мы применяли валидированную версию международного опросника EQ-5D, официально полученного (R. Rabin, Executive Officer, EuroQol Group Foundation) и разрешенного к применению (Russian Version for Russia), разработанного Европейской группой исследования качества жизни. Русская версия EuroQol-5D (EQ-5D) зарегистрирована Международным обществом по исследованию качества жизни (ISOQOL).

Опросник EQ-5D представляет собой стандартизированный инструмент для оценки результатов мероприятий по охране здоровья. Он применим к широкому спектру состояний здоровья и методов лечения, содержит простую описательную характеристику и единый количественный показатель состояния здоровья. Первоначально опросник EQ-5D был призван дополнять собой другие инструменты, такие как SF-36, NHP, SIP и опросники по конкретным заболеваниям, но в настоящее время все чаще используется в качестве “автономной” меры. Опросник EQ-5D предназначен для самостоятельного заполнения респондентами. Он прост в освоении, а на его заполнение требуется лишь несколько минут [1, 16].

Данный опросник позволяет более полно оценить сферы жизнедеятельности, составляющие основу понятия “качество жизни”.

Всем пациентам исходно, через 6, 15, 36 мес. после оперативного лечения оценивали психометрические и физические свойства с помощью международного опросника EQ-5D. Опросники заполнялись самостоятельно пациентами в присутствии врача во время плановых визитов оценки параметров стимуляции искусственного водителя ритма сердца.

Опросник состоит из двух частей: первая часть представлена как индекс здоровья, вторая часть имеет визуально-аналоговую шкалу – “термометр здоровья”, который оценивается от 0 до 100 баллов. Шкала EQ-5D, разработанная группой EuroQoL в 1987 г., непрерывно совершенствуется по настоящее время, представляет собой вопросник, предназначенный для оценки общего качества жизни, связанного со здоровьем.

Первая часть опросника включает 5 компонентов, связанных со следующими аспектами жизни: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль/дискомфорт и беспокойство/депрессия. Каждый компонент разделен на три уровня в зависимости от степени выраженности проблемы (отсутствие проблемы – 1, незначительная проблема – 2, значительная проблема

Таблица 1

Характеристика психометрических и физических свойств пациентов по данным опросника EQ-5D

Состояние здоровья	N (%)	N (6 мес.)	N (15 мес.)	N (36 мес.)
Подвижность				
– Нет проблем	36 (43,4%)	39 (46,9%)	51 (61,5%)	48 (57,8%)
– Есть некоторые проблемы	47 (56,6%)	44 (53,1%)	32 (38,5%)	35 (42,2%)
– Прикован к постели	0	0	0	0
Уход за собой				
– Нет проблем	51 (61,5%)	55 (66,2%)	67 (80,7%)	66 (79,5%)
– Есть некоторые	32 (38,5%)	28 (33,7%)	16 (19,3%)	17 (20,5%)
– Не в состоянии самостоятельно	0	0	0	0
Привычная повседневная деятельность				
– Нет проблем	31 (37,4%)	35 (42,2%)	60 (72,3%)	58 (69,9%)
– Несколько затруднительна	52 (62,6%)	48 (57,8%)	23 (27,7%)	25 (30,1%)
– Не в состоянии	0	0	0	0
Боль/дискомфорт				
– Не испытываю	39 (46,9%)	38 (45,7%)	72 (86,7%)	71 (85,5%)
– Умеренная боль и дискомфорт	33 (39,7%)	45 (54,3%)	11 (13,3%)	12 (14,5%)
– Сильная боль и дискомфорт	11 (13,2%)	0	0	0
Тревога/депрессия				
– Нет тревоги и депрессии	48 (57,8%)	45 (54,3%)	64 (77,1%)	65 (78,3%)
– Умеренная тревога и депрессия	22 (26,5%)	28 (33,7%)	19 (22,9%)	18 (21,7%)
– Выраженная тревога и депрессия	13 (15,6%)	10 (12%)	0	0

– 3).

Результаты ответов исследуемых были представлены как в виде профиля “состояние здоровья” EQ-5Q-profile, так и количественного показателя “индекса здоровья” EQ-5Q-utility. По этим результатам может быть получено 243 варианта различных состояний здоровья. Для каждой категории пациент выбирает одно из трех описательных состояний здоровья, после чего подсчитывается число/процент пациентов, выбравших каждое состояние. Например, отмеченные состояния 11111 означают, что у пациента нет проблем ни по одному компоненту.

Вторая часть опросника предусматривает оценку состояния здоровья в баллах от 0 до 100 по визуально-аналоговой шкале “термометру”, где 100 представляет полное здоровье.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ STATISTICA 5.0 StatSoft. Изменение качества жизни, связанное со здоровьем по сравнению с исходным уровнем по ВАШ EQ-5D в качестве непрерывной переменной, анализировали с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона–Манна–Уитни. Для определения параметров динамики качества жизни использовали калькулятор EQ-5D. Изменение процента пациентов, не испытывавших нарушений ни по одному из показателей, анализировали с помощью критерия хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

Исходно, до оперативного лечения, все опрошенные пациенты имели проблемы со здоровьем в той или иной степени выраженности. Все пациенты указывали на значительный физический и эмоциональный дискомфорт при наличии нарушения ритма сердца – фибрилляции

Таблица 2

Результаты исследования качества жизни по данным опросника EQ-5D

Сроки	Индекс здоровья (баллы)	Визуально-аналоговая шкала (мм)
Исходно	0,59±0,27	57,1±20,77
Через 6 мес.	0,83±0,18	80,5±12,79
Через 15 мес.	0,89±0,28	77,1±21,19
Через 36 мес.	0,86±0,27	71,4±13,99

предсердий.

По общему опроснику EQ-5D, состоящему из индекса здоровья и визуально-аналоговой шкалы, были получены данные до оперативного лечения, через 6, 15 и 36 месяцев наблюдения. Характеристика состояния здоровья опрошенных пациентов представлена в таблице 1.

При оценке динамики качества жизни выявлено, что по компонентам “подвижность”, “уход за собой”, “привычная деятельность” отсутствовали пациенты, которые бы оценили свое состояние как “не в состоянии осуществлять”.

Большинство пациентов по всем компонентам качества жизни имели проблемы средней (умеренной) степени выраженности.

Изменение состояния здоровья по компоненту “подвижность” через 6 мес. улучшилось у 6 пациентов (7,2%), через 15 и 36 мес. улучшение в состоянии здоровья отметили 24 (28,9%) пациента.

По второму компоненту, отражающему самообслуживание (уход за собой) через 6 мес. не имели проблем 55 пациентов (66,2%), через 15 и 36 мес. – 67 (80,7%) и 66 (79,5%) опрошенных соответственно.

Привычная повседневная деятельность изменилась следующим образом: через 6 мес. улучшилась у 8 пациентов (9,6%), через 15 и 36 мес. не имели проблем 60 (72,3%) и 58 (69,9%) соответственно.

Через 6, 15 и 36 мес. все пациенты отметили отсутствие сильной боли/дискомфорта.

Состояние тревоги/депрессии в различное время пациенты оценили следующим образом: через 6 мес. исчезла выраженная тревога у 3 (3,6%) пациентов, сохранялась умеренная тревога/депрессия – у 28 (33,7%) опрошенных. К 15 и 36 мес. тревога и депрессия отсутствовали у 64 (77,1%) и 65 (78,3%) опрошенных, сохранялась умеренная тревога и депрессия – у 19 (22,9%) и 18 (21,7%) пациентов соответственно.

По шкале EQ-5D к концу исследования отмечен достоверный положительный эффект по субшкалам, которые оценивают привычную повседневную деятельность, тревогу и депрессию ($p < 0,05$), появилась тенденция к увеличению общего уровня качества жизни, хотя она не достигла статистически значимого уровня.

При оценке динамики качества жизни с помощью опросника EQ-5D выявлено, что у большинства пациентов отсутствовала оценка своего состояния как “тяжелое” по категориям “уход за собой”, “привычная повседневная деятельность” и “тревога/депрессия”.

Перед 3-м визитом (36 мес.) в различные сроки четыре пациента пережили острое сердечно-сосудистое событие, а именно: острый инфаркт миокарда (1 пациент), тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии (2 пациента), острое нарушение мозгового кровообращения (1 пациент). Это отразилось в ходе заполнения опросника в оценке своего состояния как “тяжелое” по категориям “привычная повседневная деятельность”, “тревога/депрессия”, “боль/дискомфорт”.

Количественный показатель “индекс здоровья” EQ-5D-utility рассчитывали с помощью EQ-5D index calculator.

По второй части опросника пациенты оценивали свое состояние здоровья на момент заполнения в единицах от 0 до 100 по визуально-аналоговой шкале (от 0 – худшее состояние здоровья, до 100 – наилучшее состояние здоровья), таблица 2.

При включении в исследование средние показатели качества жизни были следующими: индекс здоровья составлял $0,59 \pm 0,27$ баллов, по визуально-аналоговой шкале – $57,1 \pm 20,77$ единиц.

Через 6 мес.: индекс здоровья – с $0,59 \pm 0,27$ до $0,83 \pm 0,18$ баллов; по шкале – с $57,1 \pm 20,77$ до $80,5 \pm 12,79$ единиц ($p = 0,001$).

Через 15 мес.: индекс здоровья – с $0,59 \pm 0,27$ до $0,89 \pm 0,28$ баллов; по шкале – с $57,1 \pm 20,77$ до $77,1 \pm 21,19$ единиц ($p = 0,001$).

Через 36 мес.: индекс здоровья – с $0,59 \pm 0,27$ до $0,86 \pm 0,27$; по шкале – с $57,1 \pm 20,77$ до $71,4 \pm 13,99$ единиц ($p = 0,001$).

К 36 мес. наблюдения значимое улучшение обобщенных оценок качества жизни по вопроснику EQ-5D отмечалось на фоне постоянной частотно-адаптивной электрокардиостимуляции как у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий – 59 человек (прирост составил $0,42 \pm 0,32$ балла; $p < 0,001$), так и у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий – 24 человека (прирост на $0,32 \pm 0,22$ балла; $p < 0,001$).

Показатель качества жизни, определенный по визуально-аналоговой шкале опросника EQ-5D, достоверно

увеличился на фоне частотно-адаптивной стимуляции: с $57,1 \pm 20,77$ исходно до $80,5 \pm 12,79$ единиц через 6 мес. и до $71,4 \pm 13,99$ единиц через 36 мес. ($p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями).

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют, что проведенное оперативное лечение (радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения и имплантация частотно-адаптивного электрокардиостимулятора) оказывает положительное влияние на состояние физического и психологического компонента качества жизни у больных.

У всех пациентов повышалось качество жизни в целом при значительном улучшении по всем пяти компонентам здоровья.

Заключение

Оценка качества жизни по опросникам очень важна при рассмотрении эффективности проведенного оперативного лечения, поскольку врач может дать только субъективную оценку качества жизни своих пациентов.

Показатели качества жизни могут быть использованы в качестве дополнительного критерия эффективности лечения наряду с общепринятыми, позволяя оценить влияние проведенного лечения на все составляющие жизнедеятельности человека.

Литература

1. Амирджанова В.Н., Эрдеc III. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D) // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 3. – С. 69–76.
2. Алехин А.Н., Трифонова Е.А., Чумакова И.О. и др. Отношение к болезни пациентов с фибрилляцией предсердий, проходящих лечение методом катетерной абляции // Вестник аритмологии. – 2012. – № 67. – С. 50–58.
3. Бокерия Л.А., Оганов Р.Г., Ревишвили А.Ш. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. – М.: ВНОА, ASKON-LINE, 2011. – 518 с.
4. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б. и др. Психологическая диагностика отношения к болезни: пособие для врачей. – СПб.: Изд-во НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2005. – 318 с.
5. Вершинина Е.О., Репин А.Н., Попов С.В. и др. Влияние постоянной электрокардиостимуляции на клиническое течение заболеваний, сопровождающихся брадиаритмиями // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 1, вып. 1. – С. 93–97.
6. Вершинина Е.О., Репин А.Н., Попов С.В. и др. Качество жизни пациентов с электрокардиостимуляторами, имплантированными по поводу брадиаритмий // Вестник аритмологии. – 2010. – № 60. – С. 54–57.
7. Воробьев П.А., Сидорова Л.В., Кулигина Ю.А. и др. Методологические подходы к оценке качества жизни, связанного со здоровьем // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2003. – № 8. – С. 20–25.
8. Евсина О.В. Качество жизни, тревожно-депрессивные нарушения и прогноз у больных с различными формами фибрилляции предсердий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Рязань, 2009. – 26 с.
9. Лыткина К.А., Сидорова Л.В., Воробьев П.А. и др. Качество жизни больных остеопорозом // Проблемы стандартиза-

- ции в здравоохранении. – 2007. – № 5. – С. 54–60.
10. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 314 с.
11. Чирейкин Л.В., Варшавский С.Ю., Бурова Н.Н. и др. Оценка качества жизни у больных с нарушениями функции синусового узла // Вестник аритмологии. – 1998. – № 10. – С. 39–43.
12. Arteaga W.J., Windle J.R. The quality of life of patients with life-threatening arrhythmias // Arch. Intern. Med. – 1995. – Vol. 155, No. 19. – P. 2086–2091.
13. Kouchaksaraei F.R., Akbarzadeh F., Hashemi M. Quality of life of patients with implanted cardiac pacemakers in north west of Iran // ARYA Atherosclerosis J. – 2007. – Vol. 2. – P. 4–9.
14. Ageel M., Shafguat A., Salahuddin N. Pacemaker patients perception of unsafe activities: a survey // BMC Cardiovascular Disorders. – 2008. – P. 8–31.
15. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M. et al. Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. – Lincoln, RI: Quality Metric, 2000. – P. 150–158.
16. Rabin R., de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group // Ann. Med. – 2001. – No. 33. – P. 337–343.
17. Notes on the use of EQ-5D developed by the EuroQol Group [Электронный ресурс] / the EuroQol Group // EuroQol Business Management. – 2003. – URL: www.euroqol.org.
18. Thrall G., Lane D., Carroll D. et al. Quality of life in patients with

atrial fibrillation: a systematic review // Am. J. Med. – 2006. – No. 119. – P. 448–480.

Поступила 06.02.2013

Сведения об авторах

Борисова Елена Вячеславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: evb08@mail.ru.

Плеханов Игорь Геннадьевич, канд. мед. наук, зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: igp@cardiol.tsu.ru.

Попов Сергей Валентинович, профессор, чл.-корр. РАМН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: psv@cardio.tsu.ru.

УДК 616.12-008.1

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

О.А. Штегман, Л.С. Поликарпов, О.М. Новиков

ГБОУ ВПО “Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого” Минздрава России
E-mail: cvb2@list.ru

ADHERENCE TO TREATMENT IN OUTPATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

O.A. Shtegman, L.S. Polikarpov, O.M. Novikov

Krasnoyarsk State Medical University n.a. Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

С целью оценки приверженности к лечению обследовано 150 амбулаторных больных (средний возраст – 67,2 года) хронической сердечной недостаточностью (ХСН), консультированных кардиологом, и 34 врача первичного звена здравоохранения, оказывающих помощь больным ХСН. Повторное обследование проведено через год амбулаторного лечения. 51,3% оказались некомплаентными. За год отмечено существенное уменьшение частоты применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, антикоагулянтов, дезагрегантов и статинов. Установлено, что недостаточная комплаентность связана с выраженными расстройствами памяти, встречающимися у больных ХСН, проблемами льготного лекарственного обеспечения, недостаточными знаниями и эмоциональным выгоранием личности врачей первичного звена.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, приверженность, лекарственное обеспечение, эмоциональное выгорание.

The aim of the study was to evaluate the adherence to treatment in outpatients with chronic heart failure (CHF) and the factors affecting the adherence. The study included 150 outpatients (mean age of 67.2 years) and 34 primary care physicians providing care to patients with CHF. Outpatients received consultations with cardiologist. Follow-up examination of CHF

outpatients was performed one year after the outpatient treatment. Over half of outpatients (51.3%) did not show compliance with the recommended treatment. A significant decrease in the frequency of use of ACE inhibitors, beta-blockers, anticoagulants, antiplatelets, and statins was found over one year. The study showed that poor medication compliance was associated with the severe memory disorders in CHF outpatients, problems with reimbursement of medicinal products, insufficient knowledge, and emotional burnout in primary care physicians.

Key words: heart failure, adherence, reimbursement of medicinal products, emotional burnout.

Введение

Лечение хронических сердечно-сосудистых заболеваний требует регулярного применения препаратов. Чем тяжелее заболевание, тем важнее становится четкость соблюдения рекомендаций врача. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенным [11] и прогностически тяжелым [16] состоянием. За последние годы получены доказательства возможности улучшать прогноз больных ХСН с помощью многокомпонентной лекарственной терапии. Так, в исследовании SHIFT на фоне комплексной терапии в группе больных с фракцией выброса менее 35% смертность за время наблюдения около двух лет составила 16% [17].

Существуют значимые различия между клиническими трайлами и реальной практикой [9], связанные как с инертностью врачей [10], так и с низкой приверженностью больных к лечению [14].

Цель исследования: оценка приверженности к лечению амбулаторных больных ХСН и определение факторов, оказывающих на нее влияние.

Материал и методы

Обследовано 150 амбулаторных больных ХСН, которые прошли консультацию кардиолога. Средний возраст больных составил 67,2 года (95% ДИ: 65,9–68,4), мужчины составили 26,8% пациентов, 85% больных имели изолированное нарушение диастолической функции. У 60,7% в основе ХСН лежало сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии, у 24,7% больных ХСН явилась следствием артериальной гипертензии, у 12% пациентов причиной ХСН был порок сердца. Остальные 2,6% больных имели другие причины ХСН. Больным проводилась оценка получаемой терапии сразу после консультации кардиолога и через год амбулаторного лечения.

С целью оценки комплаентности к лечению всем пациентам через год применялся опросник Мориски–Грина [13]. При утвердительном ответе на один из четырех вопросов диагностировалось снижение приверженности к терапии. С целью выявления когнитивных нарушений использовался тест Mini-Cog [6], включающий тест на запоминание трех предметов и тест рисования часов. Когнитивные нарушения диагностировались, если пациент не мог вспомнить три предмета или правильно нарисовать часы с заданным временем. Оценка уровня ситуативной и личностной тревожности осуществлялась с помощью опросника Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина [3].

Оценка эмоционального выгорания личности по методике В.В. Бойко [2] проводилась у 34 врачей первичного звена, которые осуществляли амбулаторное наблюдение за больными ХСН. Кроме того, врачей просили отве-

тить на 10 вопросов, касающихся основных принципов ведения больных ХСН, и уточнялась полнота рекомендаций, которые они дают пациентам с ХСН. Все опросы врачей проводились анонимно.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы STATISTICA 7.0. Рассчитывали следующие статистики: среднее арифметическое (M), 95%-й доверительный интервал (ДИ). Оценка значимости различий двух средних чисел проводилась с помощью непараметрического критерия Mann–Whitney. Корреляционный анализ проводили путем расчета коэффициента корреляции Спирмена (r). Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что через год доля пациентов, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, снизилась с 76,7 до 52,7% (динамика достоверна при $p < 0,001$). Доля пациентов, принимавших антагонисты рецепторов ангиотензина II, за год существенно не изменилась (26% – исходно и 24,7% – через год). Доля больных, принимавших бета-блокаторы, уменьшилась с 88 до 72% (динамика достоверна при $p < 0,001$). Частота применения мочегонных препаратов также уменьшилась достоверно с 72,7 до 55,3% ($p < 0,001$). Количество пациентов, принимавших дигоксин, за год не изменилось (10,7%). Доля больных с фибрилляцией или трепетанием предсердий, принимавших оральные антикоагулянты, снизилась за год с 54,5 до 33,3%. Доля пациентов с ИБС, принимавших антиагреганты, за год уменьшилась с 77,7 до 48,9% ($p < 0,001$). Частота использования больными ИБС статинов претерпела редукцию с 88,3 до 26,6% (динамика достоверна при $p < 0,001$).

В целом количество принимаемых больными препаратов тоже уменьшилось. Полностью прекратили лечение 3,4% обследуемых. Среднее количество лекарственных средств, приходящихся на одного больного ХСН, уменьшилось с 5,69 (ДИ: 5,49–5,89) до 3,98 (ДИ: 3,69–4,27; $p < 0,001$).

По данным канадского исследования [5], семейные врачи реже, чем кардиологи назначают бета-блокаторы для лечения больных ХСН. При этом недостатки, имеющиеся в ведении больных ХСН семейными врачами, на 29% увеличивают риск годичной смерти по сравнению с ведением больных кардиологами. В нашем исследовании ведение пациентов врачами первичного звена приводило к сокращению назначения препаратов, направленных на профилактику прогрессирования ХСН и сосудистых событий.

На основании оценки результатов опросника Мориски–Грина было установлено, что 51,3% амбулаторных больных ХСН оказались некомплаентны. При этом 56

Таблица 1

Половозрастная характеристика, уровень депрессии, тревожности и частота расстройств запоминания и когнитивных расстройств в зависимости от комплаентности больных ХСН

Параметры	Комплаентные больные (n=73)	Некомплаентные больные (n=77)	p
Доля мужчин, %	30 (ДИ: 19–41)	23 (ДИ: 14–33)	0,329
Средний возраст, лет	68 (ДИ: 66–69)	67 (ДИ: 65–69)	0,817
Средний уровень ситуативной тревожности, баллы	38 (ДИ: 34–42)	40 (ДИ: 38–42)	0,14
Средний уровень личностной тревожности, баллы	47 (ДИ: 44–50)	46 (ДИ: 44–49)	0,663
Невозможность повторить 3 слова сразу после их произнесения, %	4 (ДИ: 0–12)	19 (ДИ: 7–30)	0,003
Доля больных с когнитивными расстройствами, %	63 (ДИ: 52–75)	63 (ДИ: 51–74)	0,93
Доля больных, приобретающих лекарства за свой счет, %	52 (ДИ: 40–64)	41 (ДИ: 29–53)	0,18

человек (37,3%) отметили, что периодически забывают принять препарат; 66 человек (44%) указали, что невнимательно относятся к времени приема препарата; 45 человек (30%) отметили, что прекращают прием препаратов, когда чувствуют себя хорошо; 27 больных (18%) указали, что прекращают прием препаратов, когда чувствуют себя хуже. Таким образом, большая часть амбулаторных больных ХСН оказались некомплаентны. При этом даже в развитых странах число таких больных достигает 76% [4], а по данным наших омских коллег [1], количество некомплаентных больных ХСН старческого возраста может составлять 71,9%.

Следует отметить, что между приверженностью к лечению самого пациента и уменьшением количества принимаемых препаратов за год амбулаторного лечения не обнаружено какой-либо значимой связи ($r=0,066$). Следовательно, на уменьшение количества принимаемых лекарственных средств у больных ХСН оказывают влияние какие-то внешние факторы, а не особенности приема препаратов больным.

Проведено изучение факторов, способных оказать влияние на комплаентность пациентов (табл. 1). Не установлены половозрастные отличия между комплаентными и некомплаентными больными. Уровень ситуативной (связанной с текущими обстоятельствами) и личностной тревожности также не имел значимого отличия между сравниваемыми группами. Не получено отличия в доле больных, приобретающих лекарства за свой счет. Установлено достоверное отличие доли лиц с выраженным расстройством способности запоминания в виде невозможности воспроизвести три только что сказанных слова. Некомплаентные больные чаще имели такую выраженность расстройства памяти. При этом умеренные когнитивные нарушения встречались приблизительно одинаково вне зависимости от приверженности больного к лечению.

81% больных получали препараты для лечения заболевания (все или их часть) на льготных условиях. Из них 63,3% больных не менее чем 1 раз в полгода врачи заменяли препарат на аналогичный не по медицинским по-

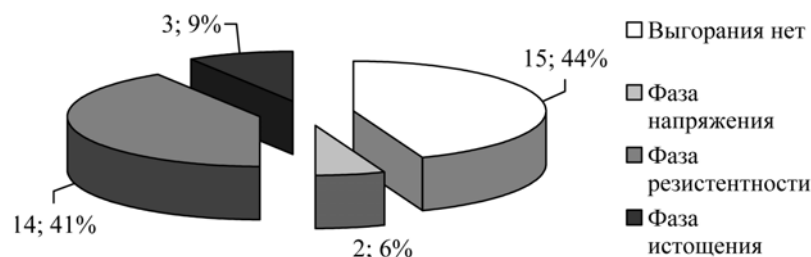


Рис. 1. Частота различных фаз эмоционального выгорания личности среди амбулаторных врачей, оказывающих помощь больным ХСН

казаниям. Между тем доказано, что изменение даже цвета принимаемого препарата ухудшает приверженность к лечению. В исследовании, выполненном по методике “случай-контроль”, на 61522 больных с эпилепсией выявлено, что изменение цвета принимаемого препарата ассоциировалось с достоверным увеличением вероятности отказа от лечения на 27% [8, 18]. 81,4% больных, пользующихся льготным лекарственным обеспечением, минимум 1 раз за полгода не могли своевременно получить льготное лекарственное средство в аптеке.

При сравнении частоты приверженности к лечению среди пациентов, получающих лекарство бесплатно, и пациентов, приобретающих препараты за деньги, доля комплаентных больных среди лиц, получающих лекарственные средства бесплатно, оказалась достоверно ниже: 42,9% (ДИ: 32,1–53,7%) против 60,4% (ДИ: 46,8–74,0%), $p=0,046$. Таким образом, проблемы льготного обеспечения больных ХСН снижают их комплаентность.

При анонимном анкетировании установлено, что большинство (56%) амбулаторных врачей, участвующих в оказании помощи больным ХСН, имели ту или иную фазу эмоционального выгорания личности, что могло негативно сказываться на результатах лечения больных ХСН. При анализе распределения фаз эмоционального выгорания личности среди врачей (рис. 1) обнаружено, что фаза напряжения встречалась у 2 врачей (6%), фаза резистентности – у 14 врачей (41%), а фаза истощения – у 3 врачей (9%). У 15 докторов сформированных фаз эмоционального выгорания личности не диагностировано.

При проведении корреляционного анализа установлено, что наличие эмоционального выгорания у врача

имело достоверную отрицательную корреляционную связь с дачей большинству больных ХСН необходимых указаний в отношении лечения и самоконтроля. Коэффициент корреляции r составил $-0,34$.

Врачи за рубежом регулярно испытывают серьезные перегрузки, связанные с профессиональной деятельностью, что сказывается на качестве их работы [7, 15]. По данным опроса [12], 40% американских врачей, работающих в стационаре, указывают, что ежемесячно подвергаются опасным для здоровья перегрузкам на работе; 36% утверждают, что это происходит еженедельно. 10% врачей указали на то, что их переутомление способствует увеличению перетранспортировки больных. 7% сообщают, что это приводит к возникновению осложнений и 5% – росту смертности больных. 18% опрошенных указали, что факт прохождения через них большого числа больных отрицательно сказывается на качестве преемственности. Вероятно, что эмоциональное выгорание личности амбулаторных врачей происходит также на фоне регулярных перегрузок и сказывается на качестве ведения больных.

При ответе на вопросы анкеты об основных принципах ведения больных ХСН ни один врач не ответил правильно на все вопросы. Только половина врачей ответили правильно более чем на 50% вопросов о ХСН, несмотря на то, что не имели категории только 12 врачей (35%), а в последние 5 лет не проходили повышения квалификации только 2 человека (6%).

Заключение

Через год после консультации кардиолога у больных ХСН, находящихся на амбулаторном лечении, наблюдается существенное уменьшение частоты применения препаратов, относящихся к основным для лечения ХСН, а также уменьшение частоты применения препаратов, направленных на профилактику сосудистых событий. При этом большая часть больных ХСН является некомплаентной. Нами не получено связи недостаточной комплаентности с полом, возрастом, психологическим состоянием больного и необходимостью тратить деньги на приобретение лекарств. Установлено, что недостаточная комплаентность связана с выраженными расстройствами памяти, встречающимися у больных ХСН, а также проблемами льготного лекарственного обеспечения.

Появление эмоционального выгорания личности у амбулаторных врачей препятствует полноценному обучению больных ХСН навыкам лечения заболевания и самоконтроля, которые необходимы для эффективного лечения заболевания, чему способствует низкий уровень знаний амбулаторных врачей о ХСН.

Таким образом, с целью улучшения приверженности амбулаторных больных ХСН к лечению следует бороться за эффективность системы льготного лекарственного обеспечения, профилактировать эмоциональное выгорание личности у врачей, занимающихся лечением таких больных, и улучшать профессиональную подготовку врачей по вопросам ХСН.

Литература

1. Темникова Е.А., Нечаева Г.И. Приверженность к терапии пациентов старческого возраста, страдающих хронической сердечной недостаточностью // Сиб. мед. журнал (Томск). – 2012. – Т. 27, №1. – С. 156–160.
2. Фетискин Н.П., Козлов В.В., Мануйлов Г.М. Диагностика эмоционального выгорания личности (В.В.Бойко) // Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. – М.: изд-во Института Психотерапии. – 2002. – С. 394–399.
3. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к шкале реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга. – Л., 1976. – 18 с.
4. Bedell S.E., Jabbour S., Goldberg R. et al. Discrepancies in the use of medications: Their extent and predictors in an outpatient practice // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 2129–2134.
5. Boom N.K., Lee D.S., Tu J.V. Comparison of processes of care and clinical outcomes for patients newly hospitalized for heart failure attended by different physician specialties // Am. Heart J. – 2012. – Vol. 163. – P. 252–259.
6. Borson S., Scanlon J., Brush M., et al. The Mini-Cog: a cognitive vital signs measure for dementia screening // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2000. – Vol. 15, No. 11. – P. 1021–1027.
7. Jaggi R., Weinstein D.F., Shapiro J. et al. The Accreditation Council for Graduate Medical Education's limits on residents' work hours and patient safety. A study of resident experiences and perceptions before and after hours reductions // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168, No. 5. – P. 493–500.
8. Kesselheim A.S., Misono A.S., Shrank W.H. et al. Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence // JAMA Intern. Med. – 2013. – Vol. 173, No. 3. – P. 202–208.
9. Kotchen T.A. From Clinical Trials to Clinical Practice: Why the Gap? // Hypertens. – 2006. – Vol. 48. – P. 196–197.
10. Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12, No. 10. – P. 1076–1084.
11. McMurray J.J., Petrie M.C., Murdoch D.R. et al. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19, suppl. P. – P. P9–P16.
12. Michtalik H.J., Yeh H.-C., Pronovost P.J. et al. Impact of attending physician workload on patient care: a survey of hospitalists // JAMA Intern. Med. – 2013. – in press.
13. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence // Med. Care. – 1986. – Vol. 24. – P. 67–74.
14. Naderi S.H., Bestwick J.P., Wald D.S. et al. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients // Am. J. Med. – 2012. – Vol. 125. – P. 882–887.
15. Philibert I., Friedmann P., Williams W.T. ACGME Work Group on Resident Duty Hours. Accreditation Council for Graduate Medical Education. New requirements for resident duty hours // JAMA. – 2002. – Vol. 288, No. 9. – P. 1112–1114.
16. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update. A report from the American Heart Association // Circul. – 2012. – Vol. 125. – P. e2–e220.
17. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. On behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 875–885.
18. Yu L.X., Geba G.P. Generic pills from the patient perspective: Dressed for success? // JAMA Intern. Med. – 2013. – Vol. 173, No. 3. – P. 208–209.

Поступила 18.03.2013

Сведения об авторах

Штегман Олег Анатольевич, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1.

E-mail: cvb2@list.ru.

Поликарпов Леонид Севастьянович, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики

внутренних болезней ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1.

Новиков Олег Михайлович, докт. мед. наук, профессор кафедры управления в здравоохранении ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1.

УДК 616.71-007.1+12-008.334+61-008.6: 616.1-053.9

НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА И АРТЕРИАЛЬНАЯ РИГИДНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В СОЧЕТАНИИ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В.М. Гусева^{1,2}, О.Г. Яковлев¹, Н.О. Захарова², Д.П. Курмаев²

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн»

²ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: hosp@smr.ru

DISORDERS OF MINERAL METABOLISM AND ARTERIAL STIFFNESS IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN COMBINATION WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

V.M. Guseva^{1,2}, O.G. Yakovlev¹, N.O. Zakharova², D.P. Kurmaev²

¹Samara Regional Clinical Hospital for War Veterans

²Samara State Medical University

Цель исследования: изучить параметры минерального обмена, их связь с артериальной жесткостью у пациентов старческого возраста на додиализных стадиях хронической болезни почек (ХБП) в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Проведено одномоментное исследование 115 пациентов (55 мужчин) в возрасте $83,3 \pm 4,4$ лет с 1–4-й стадиями ХБП, из них 43 пациента с 3-й стадией ХБП, 36 больных с 4-й стадией ХБП и 36 больных с 1–2-й стадиями ХБП – группа контроля. Определены показатели интактного паратиреоидного гормона (иПТГ), фосфатов, кальция, общей щелочной фосфатазы. Артериальная жесткость изучена при лодыжечно-плечевой сфигмографии, определена скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). У обследованных пациентов при 3 и 4-й стадиях ХБП выявлено достоверное увеличение уровня иПТГ ($58,8 \pm 33,22$ и $108,8 \pm 67,61$ пг/мл), СРПВ ($18,6 \pm 2,32$ и $20,8 \pm 3,54$ м/с), при 4-й стадии ХБП – достоверное снижение уровня кальция, повышение фосфатов и общей щелочной фосфатазы. Корреляционной зависимости СРПВ от параметров фосфорно-кальциевого обмена не выявлено. В старческом возрасте при нарастании стадии ХБП на фоне сердечно-сосудистой патологии при развитии нарушений фосфорно-кальциевого обмена установлено повышение артериальной жесткости.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, старческий возраст, артериальная жесткость, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, сердечно-сосудистая патология.

The aim of the study was to investigate the parameters of mineral metabolism and their relation to arterial stiffness in elderly patients at predialysis stages of chronic kidney disease (CKD) in combination with cardiovascular disease. Cross-sectional study was conducted in 115 patients (55 men) aged 83.3 ± 4.4 years with stages 1–4 CKD of whom 36 patients had stage 4 CKD; 43 patients had stage 3 CKD; and 36 patients had stages 1–2 CKD (control group). Intact parathyroid hormone (iPTH), phosphates, calcium, and total alkaline phosphatase levels were determined. Arterial stiffness was studied in ankle-brachial sphygmography; pulse wave velocity (PWV) was determined. Patients with stages 3 and 4 CKD demonstrated significant increase in iPTH (58.8 ± 33.22 pg/ml and 108.8 ± 67.61 pg/ml) and PWV (18.6 ± 2.32 m/s and 20.8 ± 3.54 m/s). Patients with stage 4 CKD showed significant reduction in calcium and increase in phosphate and total alkaline phosphatase levels. No correlation between PWV and parameters of calcium-phosphorus metabolism was found. Development of calcium-phosphorus metabolism in elderly patients with cardiovascular disorders and progression of

CKD stage was associated with increase in arterial stiffness.

Key words: chronic kidney disease, old age, arterial stiffness, disorders of calcium-phosphorus metabolism, cardiovascular disease.

Введение

В популяции людей пожилого и старческого возраста распространенность хронической болезни почек (ХБП) по данным различных исследований составляет от 20 до 56% [4, 6, 16]. Считается, что ХБП является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди людей преклонного возраста [10]. Установлено, что уже при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² появляются нарушения минерального обмена, которые становятся стойкими при снижении СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м². Нарушения минерального обмена при ХБП – это повышение концентрации фосфатов вследствие снижения их экскреции почками, компенсаторное повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), снижение продукции кальцитриола, гипокальциемия, развитие вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [2, 4, 7, 14]. Установлено, что высокий уровень ПТГ ассоциируется с сердечно-сосудистой смертностью [8, 17]. Нарушения минерального обмена ведут к развитию сосудистой кальцификации [13], что повышает сердечно-сосудистый риск [8]. За счет кальцификации медики артерий при ХБП [2, 13] происходит повышение артериальной жесткости [11]. Наряду с этим у пациентов старческого возраста наблюдается как возрастное увеличение артериальной ригидности [12], так и изменение жесткости артерий, связанное с сопутствующей артериальной гипертензией, что вызывает трудности в интерпретации сосудистой кальцификации. Основным показателем артериальной жесткости является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), определение которой применяется для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений [3]. Опубликованные исследования минеральных нарушений, их связи с сосудистой кальцификацией, артериальной ригидностью и сердечно-сосудистым риском на преддиализных стадиях ХБП немногочисленны и включают, в основном, пациентов пожилого возраста [5, 9, 15, 18]. Для предупреждения прогрессирующего поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП необходима ранняя диагностика минеральных нарушений и их коррекция препаратами витамина D, фосфат-связывающими препаратами, кальцимитетиками [7]. Известно, что при выявлении сосудистой кальцификации применение кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов не рекомендуется. Таким образом, изучение минеральных нарушений при ХБП у пациентов старческого возраста при наличии характерной для них полиморбидной патологии представляет значительный клинический интерес.

Цель исследования: изучение нарушений фосфорно-кальциевого обмена и их связи с артериальной жесткостью у пациентов старческого возраста при додиализных стадиях ХБП в сочетании с артериальной гипертензией и стабильными формами ишемической болезни сердца.

Материал и методы

В исследование включили 115 пациентов (55 мужчин) в возрасте от 75 до 90 лет (средний возраст – 83,3±4,4 года) с 1–4-й стадиями ХБП [1] в сочетании со стабильными формами ишемической болезни сердца, артериальной гипертензией, поступивших на стационарное лечение в Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн в 2011–2012 гг., давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали больных с поражением почек при системных заболеваниях, с сахарным диабетом, тяжелой стенокардией (IV ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов), перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и кардиоваскулярные вмешательства в предшествующий год, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV ФК (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA), постоянной формой фибрилляции предсердий, с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, парезами, заболеваниями мышц, ампутацией конечностей, онкопатологией. Из исследования были исключены пациенты, которым проводилась медикаментозная коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена.

Проведенное обследование включало измерение массы тела и роста, расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле [ИМТ=масса (кг)/рост² (м)], лабораторное обследование: общий анализ крови, определение мочевины, креатинина крови (по методу Яффе с щелочным пикратом), мочевой кислоты, альбумина, общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), альбуминурии/протеинурии в суточной моче. Проводился расчет коэффициента атерогенности (КА) по формуле А.Н. Климова (КА=ОХС–ЛПВП/ЛПВП) [1]. Определялись показатели минерального обмена: общая щелочная фосфатаза (нормальные значения – 98–279 ед./л), фосфат (нормальные значения – 0,81–1,62 ммоль/л), ионизированный кальций (нормальные значения – 1,18–1,23 ммоль/л), иммуноферментным методом определялся интактный ПТГ (иПТТ) с помощью реактива Biomerica, США (нормальные значения – 10–65 пг/мл). Всем больным проводили электрокардиографию в 12 отведениях, ультразвуковое исследование почек (УЗИ), при эхокардиографическом исследовании определяли фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Для изучения артериальной ригидности проводили объемную лодыжечно-плечевую сфигмографию на аппарате VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония), определяли СРПВ, используя стандартную методику – в горизонтальном положении больного, через 3–4 ч после еды, с регистрацией сфигмограмм на четырех конечностях. Лодыжечно-плечевая СРПВ рассчитывалась автоматически по формуле – СРПВ=(АЛ–АП)/Δt, где АЛ – расстояние от начала аорты до места наложения манжеты на лодыжку, АП – расстояние от начала аорты до места наложения манжеты на плечо, Δt – время

между началом пульсовой волны, регистрируемой на плече, и началом пульсовой волны, регистрируемой на голени. Диагноз ХБП ставился на основании данных УЗИ почек, определения микроальбуминурии/протеинурии в суточной моче, расчета СКФ по уровню креатинина сыворотки крови по уравнению СКД–ЕРІ (2009 г., модификация 2011 г.) [1]:

- для мужчин при уровне креатинина более 0,9 мг/100 мл – $СКФ = 141 \times (0,993)^{\text{возраст} \times (SCr/0,9)^{-1,210}}$;
- для мужчин при уровне креатинина $\leq 0,9$ мг/100 мл – $СКФ = 141 \times (0,993)^{\text{возраст} \times (SCr/0,9)^{-0,412}}$;
- для женщин при уровне креатинина более 0,7 мг/100 мл – $СКФ = 144 \times (0,993)^{\text{возраст} \times (SCr/0,7)^{-1,210}}$;
- для женщин при уровне креатинина $\leq 0,7$ мг/100 мл – $СКФ = 144 \times (0,993)^{\text{возраст} \times (SCr/0,7)^{-0,328}}$, где SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови в мг/100 мл; SCr , мг/100 мл = $(SCr, \text{мкмоль/л}) \times 0,0113$.

Причиной ХБП у 100% (n=115) обследованных пациентов явился хронический тубулоинтерстициальный нефрит с длительностью заболевания 19,1±8,3 лет, в 13,9% (n=16) случаев выявлена гипертоническая нефропатия с анамнезом гипертонической болезни 33,1±5,4 лет. В зависимости от уровня СКФ все обследованные пациенты были распределены на 3 группы. Пациенты с 1 и 2-й стадиями ХБП со СКФ 68,8±7,8 мл/мин/1,73 м² составили 31,3% (n=36) и вошли в группу контроля, т.к. СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² считается возрастной нормой для лиц старше 65 лет [1]. Во 2-ю группу вошли 43 пациента (37,4%) с 3-й стадией ХБП со СКФ 43,6±7,3 мл/мин/1,73 м², в 3-ю группу – 36 пациентов (31,3%) с 4-й стадией ХБП со СКФ 24,7±4,2 мл/мин/1,73 м².

У всех пациентов была зарегистрирована артериальная гипертензия (АГ), из них АГ 1-й степени – у 6,1% (n=7) пациентов, 2-й степени – у 47,8% (n=55) пациентов, 3-й степени – у 46,1% (n=53) пациентов. Средние значения систолического артериального давления (САД) составили 153,8±19,8 мм рт. ст. (130–180 мм рт. ст.), диастолического артериального давления (ДАД) – 86,4±9,2 мм рт. ст. (80–100 мм рт. ст.), пульсового артериального давления (ПАД) – 67,0±15,5 мм рт. ст. (50–85 мм рт. ст.). Основными гипотензивными препаратами при лечении обследованных пациентов являлись ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-2 в сочетании с тиазидовыми диуретиками и бета-адреноблокаторами. Всем больным определялся ФК стенокардии согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, ФК ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA. Стабильная стенокардия ФК I–III с ХСН ФК I–II выявлена в 95,7% случаев (n=110), ИМ давностью более года имели в анамнезе 32,2% больных (n=37). На проведение исследования получено разрешение Комитета по биоэтике при СамГМУ.

Статистическую обработку полученных данных проводили в среде программного пакета STATISTICA 6.0 (Stat. Soft Inc., USA). Для всей выборки и по группам рассчитывали среднее значение показателей (M), стандартное отклонение (SD), 95%-й доверительный интервал. Сравнение лабораторных показателей по гендерному признаку

проводилось с помощью дисперсионного анализа ANOVA. Проводили проверку нормальности распределения выборки по возрасту, полу и другим критериям с помощью критериев Колмогорова и Лиллиефорса. Сравнения межгрупповых различий двух групп с нормальным распределением проводили с применением t-критерия Стьюдента. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Зависимость между клиническими показателями изучали с помощью корреляционного анализа Пирсона с расчетом коэффициента корреляции, при его значениях в диапазоне 0,2–0,4 корреляции считались слабыми, в диапазоне от 0,4 до 0,6 – средними, более 0,6 – сильными.

Результаты

Обследованные пациенты имели средние значения креатинина крови 127,0±48,2 мкмоль/л (59–280 мкмоль/л), СКФ по формуле СКД–ЕРІ – 45,8±19,1 мл/мин/1,73 м² (19–68 мл/мин/1,73 м²), альбуминурии – 58,1±52,4 мг/л (10–240 мг/л). У 92,2% (n=106) пациентов выявлялось повышение уровня общего холестерина крови (5,6±1,1 ммоль/л), у 98,2% (n=54) мужчин и 81,7% (n=49) женщин зарегистрирована гиперурикемия. Стабильную стенокардию ФК I–III с ХСН ФК I–II имели 35 (97,2%) пациентов в контрольной группе, 39 (90,7%) пациентов с 3-й стадией ХБП, 36 (100%) пациентов с 4-й стадией ХБП. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 9 (25%) пациентов в контрольной группе, 12 (27,9%) пациентов во 2-й и 16 (44,4%) пациентов в 3-й группе. Общая характеристика обследованных больных по группам представлена в таблице 1.

При проведении дисперсионного анализа выявлена зависимость для всей выборки больных между полом пациентов и уровнем креатинина сыворотки крови ($F=4,1$; $p < 0,05$), общего холестерина ($F=9,2$; $p < 0,01$), ЛПНП ($F=6,9$; $p < 0,05$), гемоглобина крови ($F=7,2$; $p < 0,01$), у мужчин эти показатели были выше, чем у женщин. Показатели фосфорно-кальциевого обмена и жесткости артерий у обследованных пациентов в зависимости от стадии ХБП представлены в таблице 2. У больных в контрольной группе при СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² средние показатели ионизированного кальция, фосфатов, иПТТ находятся в пределах нормальных значений, однако у 11,1% (n=4) пациентов зарегистрировано незначительное повышение уровня иПТТ выше верхней границы нормы (>65 пг/мл). У пациентов с 3-й стадией ХБП мы выявили статистически значимое увеличение среднего уровня иПТТ по сравнению с контрольной группой на 41,3% ($p=0,018$), уровень иПТТ превышал верхнюю границу нормы у 52,7% (n=19) больных, максимальное значение составило 155 пг/мл. Гиперфосфатемия ($>1,62$ ммоль/л) в группе больных с 3-й стадией ХБП выявлена у 16,2% (n=7) больных, гипокальциемия ($<1,16$ ммоль/л) – у 14% (n=6) больных. При сопоставлении средних значений кальция, фосфатов, кальций-фосфатного произведения у больных с 3-й стадией ХБП с контрольной группой статистически значимой динамики этих показателей не выявлено. При 4-й стадии ХБП уровень иПТТ превышает показатели в контрольной группе в 2,6 раза ($p=0,000$) и показатели в группе ХБП 3-й стадии в 1,8 раза ($p=0,0001$). Повышение уров-

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели пациентов с хронической болезнью почек (n=115)

Показатели	Значения			p		
	1-я группа (контроль) СКФ ≥ 60 мл/мин/ /1,73 м ² (n=36)	2-я группа ХБП 3-й ст., СКФ 30–59 мл/мин/ /1,73 м ² (n=43)	3-я группа ХБП 4-й ст., СКФ 15–29 мл/мин/ /1,73 м ² (n=36)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Возраст (M±SD), лет	82,9±4,72	83,7±4,01	84,3±4,13	н/д	н/д	н/д
Пол						
– мужчины (%)	17 (47,2%)	20 (46,5%)	17 (47,2%)			
– женщины (%)	19 (52,8%)	23 (53,5%)	19 (52,8%)			
ИМТ (M±SD), кг/м ²	27,2±4,68	26,9±3,79	26,9±3,09	н/д	н/д	н/д
САД (M±SD), мм рт. ст.	150,6±18,38	153,5±22,88	157,5±16,76	н/д	н/д	н/д
ДАД (M±SD), мм рт. ст.	85,8±9,10	86,6±9,77	86,7±8,90	н/д	н/д	н/д
ПАД (M±SD), мм рт. ст.	64,2±14,85	66,6±16,56	70,3±14,6	н/д	н/д	н/д
Фракция выброса (M±SD), %	59,4±7,32	58,6±7,74	59,6±9,54	н/д	н/д	н/д
Креатинин (M±SD), мкмоль/л	81,3±12,03	116,4 ± 17,89	186,4±33,02	0,000	0,000	0,000
Мочевина (M±SD), ммоль/л	7,4±2,43	8,5 ± 2,24	12,1±4,64	0,04	0,000	0,000
Мочевая кислота (M±SD), мкмоль/л	349,2±93,32	351,0± 125,61	393,2±108,30	н/д	н/д	н/д
Общий холестерин (M±SD), ммоль/л	5,7±1,14	5,6±1,23	5,6±1,04	н/д	н/д	н/д
ЛПНП (M±SD), ммоль/л	3,8 ± 1,04	3,9±1,21	3,8±1,19	н/д	н/д	н/д
ЛПВП (M±SD), ммоль/л	1,1 ± 0,34	1,2±0,32	1,1±0,38	н/д	н/д	н/д
Коэффициент атерогенности (M±SD)	4,2 ± 1,33	4,0±1,20	4,2±1,77	н/д	н/д	н/д
Гемоглобин (M±SD), г/л	124,9±13,11	121,3±14,04	110,6±10,51	0,24	0,000	0,0003
Альбуминурия/протеинурия (M±SD), мг/сут	29,9 ± 27,32	39,6±24,11	101,2±72,30	0,1	0,000	0,000
СКФ по CKD-EPI (M±SD), мл/мин/1,73 м ²	68,8 ± 9,78	43,6±7,22	24,7±4,22	0,000	0,000	0,000

Примечание. p₁₋₂ – статистическая значимость различий по сравнению 2-й группы (ХБП 3-й ст.) с контрольной группой; p₁₋₃ – статистическая значимость различий по сравнению 3-й группы (ХБП 4-й ст.) с контрольной группой; p₂₋₃ – статистическая значимость различий по сравнению 3-й группы (ХБП 4-й ст.) со 2-й группой. (ХБП 3-й ст.); н/д – различия не достоверны.

Таблица 2

Показатели фосфорно-кальциевого обмена и жесткости артерий у обследованных пациентов в зависимости от стадии ХБП (n=115)

Показатели	Значения			p		
	1-я группа (контроль) СКФ ≥ 60 мл/мин/ /1,73 м ² (n=36)	2-я группа – ХБП 3-й ст., СКФ 30–59 мл/мин/ /1,73 м ² (n=43)	3-я группа – ХБП 4-й ст., СКФ 15–29 мл/мин/ /1,73 м ² (n=36)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
иПТГ (M±SD), пг/мл	41,6 ± 29,74	58,8±33,22	108,7±67,61	0,018	0,000	0,0001
Кальций (M±SD), ммоль/л	1,23±0,07	1,25±0,04	1,18±0,08	0,115	0,006	0,000
Фосфаты (M±SD), ммоль/л	1,11±0,22	1,15±0,31	1,45±0,40	0,505	0,000	0,0003
Ca x P (кальций-фосфатное произведение) (M±SD), ммоль ² /л ²	1,37±0,53	1,44±0,72	1,8±0,71	0,614	0,0034	0,026
Щелочная фосфатаза (M±SD), ед/л	90,8±30,12	127,6±93,61	172,7±56,33	0,025	0,000	0,013
СРПВ (M±SD), м/с	16,2±2,49	18,6±2,32	20,8±3,54	0,000	0,000	0,0013

Примечание. p₁₋₂ – статистическая значимость различий по сравнению 2-й группы (ХБП 3-й ст.) с контрольной группой; p₁₋₃ – статистическая значимость различий по сравнению 3-й группы (ХБП 4-й ст.) с контрольной группой; p₂₋₃ – статистическая значимость различий по сравнению 3-й группы (ХБП 4-й ст.) со 2-й группой. (ХБП 3-й ст.).

на иПТГ в группе больных с 4-й стадией ХБП зарегистрировано у 86,1% (n=31) больных, и у 69,4% (n=25) больных показатель иПТГ был выше 100 пг/мл с максимальным уровнем иПТГ – 354 пг/мл (при СКФ 16 мл/мин/1,73 м²). Гиперфосфатемия среди больных с 4-й стадией ХБП зарегистрирована у 55,6% (n=20) больных, гипокальциемия – у 58,3% (n=21) больных. Как видно из таблицы 2, при сравнении с показателями контрольной группы на фоне снижения функции почек при ХБП 4-й стадии отмечается снижение уровня ионизированного кальция на 4,1% (p=0,006), увеличение уровня фосфатов на 30,6% (p=0,000), кальций-фосфатного произведения на 31,4% (p=0,003), общей щелочной фосфатазы в 1,9 раза (p=0,000). Известно, что на уровень кальция влияет уро-

вень альбумина сыворотки крови, что было учтено в нашем исследовании. Лодыжечно-плечевая СРПВ для всех обследованных больных составила 18,5±3,2 м/с (95%-й доверительный интервал (ДИ) 14,3–22,7 м/с). При сопоставлении средних значений СРПВ в группах пациентов с 3 и 4-й стадиями ХБП и контрольной группой было выявлено достоверное увеличение СРПВ на фоне снижения функции почек на 14,8% (p=0,000) при 3-й стадии ХБП и на 28,4% (p=0,000) при 4-й стадии ХБП.

СРПВ также достоверно возрастала на 11,8% (p=0,001) при 4-й стадии ХБП по сравнению с 3-й стадией ХБП.

При определении корреляционных связей между лабораторными параметрами среди пациентов со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (2 и 3-я группы) установлена сильная

прямая корреляционная зависимость уровня иПТГ от уровня креатинина сыворотки крови ($r=0,82$; $p<0,001$), мочевины ($r=0,91$; $p<0,001$), протеинурии ($r=0,92$; $p<0,001$), обратная зависимость от уровня СКФ по CKD-EPI ($r=-0,51$; $p<0,05$), не установлено значимой зависимости от уровня фосфатов и кальция ($r=0,3$; $r=-0,3$; $p<0,05$). Показатель жесткости артерий – СРПВ в нашем исследовании зависит от уровня коэффициента атерогенности ($r=0,78$; $p<0,01$) и в меньшей степени от уровня ЛПНП ($r=0,42$; $p<0,05$), от уровня ДАД ($r=0,39$; $p<0,05$). Во всех группах больных уровень протеинурии имел высокую прямую корреляционную зависимость от уровня креатинина ($r=0,79$; $p<0,05$) и мочевины ($r=0,86$; $p<0,01$).

Обсуждение

Следует отметить, что средние значения показателей фосфорно-кальциевого обмена кроме показателя иПТГ при 3 и 4-й стадиях ХБП находятся в пределах нормальных значений. Возможно, на параметры ионизированного кальция повлияла проводимая пациентам гипотензивная терапия с включением тиазидовых диуретиков. Как видно из таблицы 1, пациенты всех 3 групп не имеют значимых различий по возрасту и степени артериальной гипертензии, т.к. эти факторы могли бы повлиять на артериальную ригидность. Следовательно, можно предполагать, что при нарастании степени ХБП и снижении СКФ значительное повышение показателей СРПВ связано с развитием сосудистой кальцификации при достоверном увеличении уровня иПТГ. Мы не получили при проведении корреляционного анализа ожидаемой зависимости показателя СРПВ от параметров фосфорно-кальциевого обмена. Однако эти данные совпадают с результатами зарубежных авторов, обследовавших пациентов с 3-й стадией ХБП в возрасте до 80 лет [14]. Таким образом, в нашем исследовании у пациентов старческого возраста при 3-й стадии ХБП при нормальных или незначительно повышенных показателях креатинина сыворотки крови в половине случаев выявляется повышение уровня иПТГ, причем только у каждого третьего из них регистрируется гиперфосфатемия, а у каждого четвертого – гипокальциемия. При 4-й стадии ХБП среди нарушений минерального обмена преобладает повышение уровня иПТГ, гипокальциемия и гиперфосфатемия регистрируются более чем в половине случаев.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости определения уровня иПТГ у пациентов старческого возраста с ХБП в сочетании с сердечно-сосудистой патологией при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², т.е. уже при 3-й стадии ХБП, несмотря на нормальные показатели фосфата и ионизированного кальция, что позволит проводить своевременную коррекцию минеральных нарушений и оценку сердечно-сосудистого риска. Выявленное при исследовании достоверное увеличение СРПВ на фоне снижения функции почек у пациентов старческого возраста позволяет использовать этот показатель для оценки состояния сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов

Спонсорской поддержки исследования и заинтересованности отдельных физических и/или юридических лиц в результатах работы не было.

Литература

1. Климов А.Н. Причины и условия развития атеросклероза // Превентивная кардиология / под ред. Г.И. Косицкого. – М.: Медицина, 1977. – С. 260–321.
2. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек 3–5-й стадий // Клиническая нефрология. – 2011. – № 1. – С. 58–68.
3. Олейникова В.Э., Матросова И.Б., Борисочева Н.В. Клиническое значение исследования ригидности артериальной стенки // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 59–64.
4. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации / Рабочая группа членов Правления Научного общества нефрологов России. Руководитель группы А.В. Смирнов, члены группы: Е.М. Шилов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков и др. // Клиническая нефрология. – 2012. – № 4. – С. 4–26.
5. Barreto F.C., Barreto D.V., Liabeuf S. et al. Vascular calcification is not independent predictor of mortality in pre-dialysis adult patients // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25 (8). – P. 2804–2805.
6. Clase C.M., Garg A.X., Kiberd B.A. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – Vol. 13(5). – P. 1338–1349.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) // Kidney Int. – 2009. – Vol. 76 (113). – P. 1–130.
8. Lishmanov A., Dorairajan S., Pak Y. et al. Elevated serum parathyroid hormone is a cardiovascular risk factor in moderate chronic kidney disease // Int. Urol. Nephrol. – 2012. – No. 44. – P. 541–547.
9. Madero M., Wassel C.L., Peralta C.A., et al. Markers of mineral metabolism are not associated with aortic pulse wave velocity in community-living elderly persons: the Health Aging and Body Composition Study // Am. J. Hypertens. – 2011. – Vol. 24 (7). – P. 755–761.
10. Manjunath G., Tighiouart H., Coresh J. et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly // Kidney Int. – 2003. – Vol. 63 (3). – P. 1121–1129.
11. Matsuda N., Takei T., Fujiu A. et al. Arterial stiffness in patients with non-diabetic chronic kidney disease (CKD) // J. Atheroscler. Tromb. – 2009. – Vol. 16 (1). – P. 57–62.
12. Mitchell G.F., Parise H., Benjamin E.J. et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study // Hypertension. – 2004. – Vol. 43 (6). – P. 1239–1245.
13. Moe S.M., Chen N.X. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19 (2). – P. 213–216.
14. Muntner P., Jones T.M., Hyre A.D. et al. Association of serum intact parathyroid hormone with lower estimated glomerular filtration rate // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 4 (1). – P. 186–194.
15. Musso C.G., Juarez R., Vilas M. et al. Renal calcium, phosphorus, magnesium and uric acid handling: comparison between stage III chronic kidney disease patients and healthy oldest old // Int. Urol. Nephrol. – 2012. – No. 44. – P. 1559–1562.

16. Roderick P.J., Atkins R.J., Smeeth L. et al. Detecting chronic kidney disease in older people; what are the implications? // Age Ageing. – 2008. – Vol. 37(2). – P. 179–186.
17. Smith D.H., Johnson E.S., Thorp V.L. et al. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a retrospective cohort study of costs and outcomes // J. Bone Miner. Metab. – 2009. – No. 27. – P. 287–294.
18. Toussaint N.D., Lau K.K., Strauss B.J. et al. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23 (2). – P. 586–593.

Поступила 04.04.2013

Сведения об авторах

Гусева Виктория Михайловна, врач-терапевт ГБУЗ “Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн”, соискатель на звание канд. мед. наук кафедры гериатрии ГБОУ ВПО “Самарский государственный медицинский университет” Минздрава России.
Адрес: 443063, г. Самара, ул. XXII Партсъезда, 43.

E-mail: hosp@smr.ru.

Яковлев Олег Григорьевич, докт. мед. наук, профессор, начальник ГБУЗ “Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн”.

Адрес: 443063, Самара, ул. XXII Партсъезда, 43.

E-mail: hosp@smr.ru.

Захарова Наталья Олеговна, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой гериатрии ГБОУ ВПО “Самарский государственный медицинский университет” Минздрава России, главный геронтолог Министерства здравоохранения Самарской области.

Адрес: 443063, г. Самара, ул. XXII Партсъезда, 43.

E-mail: geriatry@mail.ru.

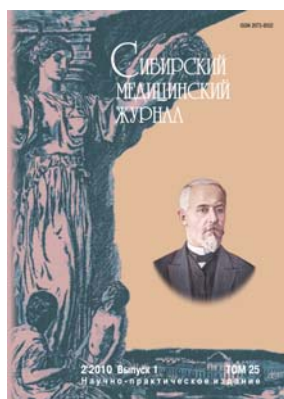
Курмаев Дмитрий Петрович, врач-терапевт, клинический ординатор кафедры гериатрии ГБОУ ВПО “Самарский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 443063, г. Самара, ул. XXII Партсъезда, 43.

E-mail: geriatry@mail.ru.

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (Томск)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ (редакция 2010 г.) для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

“Сибирский медицинский журнал”, следуя лучшим традициям отечественной медицины, содействует укреплению неразрывной связи между образованием, медицинской наукой и практикой, распространению в профессиональном сообществе новейших достижений для решения приоритетных проблем здоровья населения.

Периодичность: 4 раза в год (1 раз в квартал)

Объем: до 200 стр.

Адрес редакции: 634012, Томск, ул. Киевская, 111а, ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН,

Редакция Сибирского медицинского журнала

Тел./факс: 8(3822) 55-84-10

E-mail: smj@cardio.tsu.ru

Электронная версия и архив журнала доступны по адресам:

<http://cardio-tomsk.ru/nauchnaja-dejatelnost/zhurnal.html>

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=25816

Будем искренне рады сотрудничеству с вами!

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.001.16-092.17

РЕЦЕПТОРНАЯ ПРИРОДА АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ДЕЛЬТОРФИНА-II ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОЙ КОРОНАРООККЛЮЗИИ И РЕПЕРФУЗИИ

Ю.Б. Лишманов, Л.Н. Маслов, А.В. Крылатов, Е.И. Барзах

ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск
E-mail: Maslov@cardio.tsu.ru

RECEPTOR NATURE OF ANTIARRHYTHMIC EFFECT OF DELTORPHIN-II DURING SHORT TERM CORONARY ARTERY OCCLUSION AND REPERFUSION

Yu.B. Lishmanov, L.N. Maslov, A.V. Krylatov, E.I. Barzakh

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch
under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Установлено, что активация периферических δ_2 -опиоидных рецепторов способствует увеличению устойчивости сердца к аритмогенному влиянию коронароокклюзии и реперфузии. Эндогенные опиоиды не участвуют в патогенезе окклюзионных и реперфузионных аритмий у неадаптированных крыс.

Ключевые слова: опиоидные рецепторы, сердце, ишемия, реперфузия, аритмии.

It was established that activation of peripheral δ_2 -opioid receptors promotes an increase in cardiac tolerance to arrhythmogenic impact of coronary artery occlusion and myocardial reperfusion. Endogenous opioids are not involved in pathogenesis of occlusion and reperfusion arrhythmias in non-adapted rats.

Key words: opioid receptors, heart, ischemia, reperfusion, arrhythmias.

Введение

Проблема терапии и профилактики сердечных аритмий, возникающих при ишемии-реперфузии миокарда, продолжает оставаться актуальной [3, 15]. В подтверждение этой точки зрения можно привести данные литературы о том, что у 41% из числа пациентов с Q-волновым инфарктом миокарда развиваются потенциально злокачественные желудочковые аритмии, резистентные к терапии как β -адреноблокаторами или антагонистами кальция, так и антиаритмическими препаратами III класса [3]. Следовательно, для успешного лечения резистентных к медикаментозной терапии желудочковых аритмий, возникающих при инфаркте миокарда, необходимо создание лекарственных препаратов с принципиально иным механизмом действия.

Ранее нами было показано, что внутривенное введение пептидного агониста μ - и δ -опиоидных рецепторов (ОР) даларгина (D-Ala²,Leu⁵,Arg⁶-энкефалин) в дозе 100 мкг/кг предупреждает возникновение окклюзионных желудочковых аритмий у наркотизированных крыс [9], а предварительная инъекция блокатора ОР налоксона полностью устраняет указанный эффект. Из литературы из-

вестно, что даларгин при внутрибрюшинном введении способен проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) только в дозах, превышающих 0,5 мг/кг [4]. Опираясь на эти факты, мы предположили, что антиаритмический эффект даларгина является следствием активации периферических ОР [9]. Оставалось неясным, с активацией какого субтипа периферических опиоидных рецепторов связан антиаритмический эффект даларгина. По нашим данным [1], единственным пептидом, эффективно предупреждающим аритмии в ишемическом периоде длительной (45 мин) коронароокклюзии, оказался дельторфин-II. Возобновление коронарного кровотока в этих условиях сопровождалось возникновением только единичных желудочковых экстрасистол [1]. При этом осталось неясным, способен ли дельторфин-II предупреждать появление реперфузионных аритмий после кратковременной коронароокклюзии, и с активацией какого субтипа ОР связан возможный антиаритмический эффект дельторфина II.

Цель работы: оценить возможное антиаритмическое действие дельторфина-II на модели кратковременной ишемии-реперфузии и выяснить рецепторную природу этого эффекта.

Материал и методы

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Вистар массой 250–280 г.

Для моделирования коронароокклюзии крысы были наркотизированы с помощью внутрибрюшинного введения α -хлоралозы в дозе 50 мг/кг. В ходе всего последующего эксперимента через интубационную трубку осуществляли искусственную вентиляцию легких с помощью модифицированного аппарата "РО-6" (ОАО "Красногвардеец", Санкт-Петербург, Россия). Правую сонную артерию крыс канюлировали для измерения артериального давления (АД), которое регистрировали с помощью датчика давления SS13L ("Biorac System Inc.", Goleta, Калифорния, США), сопряженного с аппаратом для электрофизиологических исследований MP35 ("Biorac System Inc.", Goleta, США). Этот же аппарат был использован нами для записи ЭКГ. Количественную обработку полученных данных осуществляли с помощью программного обеспечения INSTBSL-W фирмы-производителя.

Ишемию (10 мин) и реперфузию (10 мин) миокарда воспроизводили по методике J.E. Schultz и соавт. [14]. Запись ЭКГ осуществляли непрерывно на протяжении всего периода ишемии и реперфузии с помощью аппарата для электрофизиологических исследований MP35 ("Biorac System Inc.", Goleta, США).

Селективный агонист δ_2 -ОР дельторфин-II (Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH₂) вводили внутривенно в дозе 150 нмоль/кг (0,12 мг/кг) за 15 мин до коронароокклюзии. Эта доза была эквивалентна дозе даларгина, которую мы применяли ранее [9]. Антагонист ОР налтрексона гидрохлорид, проникающий через ГЭБ, использовали в дозе 5 мг/кг [6, 18], блокатор периферических ОР налоксона метиодид – в той же дозе [10, 14]. Селективный агонист δ_1 -ОР BNTX (7-Benzylidenenaltrexone maleate) применяли в дозе 0,7 мг/кг [17], а избирательный ингибитор δ_2 -ОР налтрибена месилат – в дозе 0,3 мг/кг [7]. Все антагонисты ОР вводили внутривенно за 25 мин до коронароокклюзии.

Дельторфин-II, налтрексон и налоксона метиодид растворяли в 0,9%-м растворе NaCl. Налтрибен и BNTX предварительно растворяли в 0,1 мл диметилсульфоксида, а затем в 0,9 мл 20%-го раствора гидроксипропил- β -циклодекстрина. Все растворы готовили непосредственно перед использованием.

В группу контроля вошли животные, у которых воспроизводили коронароокклюзию и реперфузию, а вместо лигандов ОР внутривенно вводили 20%-й раствор гидроксипропил- β -циклодекстрина из расчета 1 мл/кг массы тела.

Дельторфин-II был синтезирован компанией "NeoMPS Inc." (Сан-Диего, США). Гидроксипропил- β -циклодекстрин, налтрибен, BNTX закуплены в компании "Tocris Bioscience" (Бристоль, Великобритания), а налтрексон, налоксона метиодид, α -хлоралоза – в корпорации "Sigma-Aldrich" (Сент-Луис, США).

Достоверность межгрупповых различий в частоте возникновения желудочковых аритмий оценивали с помощью критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

Как показано в таблице 1, при коронароокклюзии в группе контроля только 3 из 24 крыс (12%) оказались устойчивыми к аритмогенному действию коронароокклюзии, а у 21 (88%) особи была зафиксирована желудочковая экстрасистолия. У 19 (79%) животных этой группы развилась, кроме того, желудочковая тахикардия, а у 3 (12%) особей – желудочковая фибрилляция.

На фоне возобновления коронарного кровотока в группе контроля (табл. 2) наблюдалась схожая картина: три крысы из 24 (12%) продемонстрировали резистентность к аритмогенному влиянию реперфузии, у 21 особи из этой выборки (88%) была обнаружена желудочковая экстрасистолия, у 20 (83%) животных была выявлена желудочковая тахикардия, а у 4 (17%) особей – желудочковая фибрилляция.

Совершенно иная картина была отмечена при коронароокклюзии у крыс, которым вводили дельторфин-II: пять из 16 (31%) животных оказались устойчивыми к аритмогенному влиянию коронароокклюзии и только у 11 (69%) крыс была обнаружена множественная желудочковая экстрасистолия. У 9 (56%) крыс развилась желудочковая тахикардия, а у двух (13%) – желудочковая фибрилляция (табл. 1). Как показано в таблице 2, семь из 16 крыс (43%), получавших дельторфин-II, оказались устойчивыми к аритмогенному влиянию реперфузии, у 6 (37%) особей была зафиксирована желудочковая экстрасистолия в сочетании с желудочковой тахикардией и ни у одного животного не удалось зафиксировать желудочковую фибрилляцию. Таким образом, дельторфин-II способствовал снижению частоты возникновения желудочковой экстрасистолии и желудочковой тахикардии как в ишемическом периоде, так и во время реперфузии. Кроме того, дельторфин-II способствовал увеличению процента животных, толерантных к аритмогенному влиянию коронароокклюзии и реперфузии.

Следующий раздел нашей работы был посвящен изучению рецепторной природы обнаруженного антиаритмического влияния дельторфина-II. Нами было установлено, что блокада всех субтипов опиоидных рецепторов налтрексон полностью устраняет этот эффект (табл. 1, 2). Не удалось нам обнаружить и дельторфин-индуцированного увеличения устойчивости сердца к аритмогенному влиянию ишемии-реперфузии после блокады периферических опиоидных рецепторов налоксона метиодидом. Селективная блокада δ_2 -ОР налтрибеном также устраняла антиаритмический эффект дельторфина-II, а в условиях избирательного ингибирования δ_1 -ОР препаратом BNTX защитный эффект дельторфина-II сохранялся.

Представленные факты позволяют говорить о том, что антиаритмический эффект дельторфина-II связан с активацией периферических δ_2 -ОР. Этот факт согласуется с высказанной нами ранее гипотезой, что активация именно периферических опиоидных рецепторов обеспечивает повышение толерантности сердца к действию ишемии-реперфузии [9].

Ни один из использованных нами антагонистов опиоидных рецепторов не повлиял на частоту возникновения ишемических и реперфузионных аритмий (табл. 1,

Таблица 1

Влияние дельторфина-II на частоту желудочковых аритмий в период 10-минутной ишемии на фоне блокады опиоидных рецепторов

Серия	n	БЖА	МЖЭ	ЖТ	ЖФ
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Контроль	24	3 (12)	21 (88)	19 (79)	3 (12)
Дельторфин-II (0,12 мг/кг)	16	** 5 (31)	* 11 (69)	* 9 (56)	2 (13)
Налтрексон (5 мг/кг)	17	4 (24)	13 (76)	13 (76)	2 (12)
Налоксона метиодид (2 мг/кг)	14	4 (29)	10 (71)	6 (43)	0
BNTX (0,7 мг/кг)	14	2 (14)	10 (71)	9 (64)	2 (14)
Налтрибен (0,3 мг/кг)	14	2 (14)	12 (86)	7 (50)	0
Налтрексон (5 мг/кг)+дельторфин-II (0,12 мг/кг)	14	4 (29)	10 (71)	9 (64)	2 (14)
BNTX (0,7 мг/кг)+дельторфин-II (0,12 мг/кг)	14	* 7 (50)	* 7 (50)	** 5 (36)	0
Налтрибен (0,3 мг/кг)+дельторфин-II (0,12 мг/кг)	14	5 (36)	9 (64)	8 (57)	2 (14)

Примечание: n – количество животных; БЖА – без желудочковых аритмий; МЖЭ – множественные желудочковые экстрасистолы; ЖТ – желудочковая тахикардия; ЖФ – желудочковая фибрилляция. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверность по отношению к контрольной группе.

Таблица 2

Влияние дельторфина-II на частоту желудочковых аритмий в период 10-минутной реперфузии на фоне блокады опиоидных рецепторов

Серия	n	БЖА	МЖЭ	ЖТ	ЖФ
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Контроль	24	3 (12)	21 (88)	20 (83)	4 (17)
Дельторфин-II (0,12 мг/кг)	16	* 7 (43)	*** 6 (37)	** 6 (37)	0
Налтрексон (5 мг/кг)	17	3 (18)	14 (82)	14 (82)	4 (24)
Налоксона метиодид (2 мг/кг)	14	2 (14)	12 (86)	10 (71)	3 (21)
BNTX (0,7 мг/кг)	14	2 (14)	11 (79)	10 (71)	4 (28)
Налтрибен (0,3 мг/кг)	14	1 (7)	12 (86)	8 (57)	2 (14)
Налтрексон (5 мг/кг)+дельторфин-II (0,12 мг/кг)	14	4 (29)	10 (71)	10 (71)	3 (21)
BNTX (0,7 мг/кг)+дельторфин-II (0,12 мг/кг)	14	* 6 (43)	** 5 (36)	* 5 (36)	0
Налтрибен (0,3 мг/кг)+дельторфин-II (0,12 мг/кг)	14	4 (29)	10 (71)	10 (71)	3 (21)

Примечание: n – количество животных; БЖА – без желудочковых аритмий; МЖЭ – множественные желудочковые экстрасистолы; ЖТ – желудочковая тахикардия; ЖФ – желудочковая фибрилляция. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность по отношению к контрольной группе.

2). Эти данные согласуются с результатами наших более ранних исследований [2], в ходе которых было показано, что сама по себе блокада μ -, δ_1 -, δ_2 -, κ_1 - и κ_2 -опиоидных рецепторов не влияет на устойчивость сердца к аритмогенному влиянию ишемии (10 мин) и реперфузии (10 мин) у наркотизированных кетаминотом крыс. Приведенные факты указывают на то, что эндогенные опиоиды не участвуют в патогенезе окклюзионных и реперфузионных аритмий у наркотизированных хлоралозой или кетаминотом неадаптированных крыс. Вместе с тем наши результаты противоречат результатам других исследователей, которые обнаружили антиаритмический эффект у антагонистов ОР во время ишемии и реперфузии [5, 8, 11, 12, 16]. Первое сообщение об антиаритмических свойствах налоксона было опубликовано в 1983 г. J.L. Bergey и M.E. Veil, выполнявших эксперименты на наркотизированных свиньях [5]. Позже эти данные были подтверждены группой экспериментаторов из группы проф. J.R. Parratt, проводивших исследования на крысах [11]. В 1992 г. A.Y. Lee [8] на модели коронароокклюзии с последующей реперфузией у собак показал, что только (–)-налоксон проявляет антиаритмические свойства, в то время как его неактивный стереоизомер (+)-налоксон не влияет на частоту возникновения ишемических и репер-

фузионных аритмий. В 1999 г. ирландские фармакологи сообщили об антиаритмическом эффекте метилналтрексона у кроликов с лигированием коронарной артерии [12]. В чем же причина несоответствия результатов наших экспериментов и данных литературы? Скорее всего, это связано с тем, что работы цитированных нами авторов выполнялись на животных, наркотизированных барбитуратами, а мы использовали для наркоза хлоралозу или кетамин. В этой связи необходимо обратить внимание на публикацию G. Sander и соавт. [13], которые обнаружили прямо противоположную реакцию сердечно-сосудистой системы на внутривенное введение энкефалинов у собак, наркотизированных барбитуратами или хлоралозой. Возможно, что антагонисты ОР проявляют антиаритмические свойства только у животных, наркотизированных барбитуратами, но не хлоралозой. Следует отметить один парадоксальный факт: в последние 13 лет никто не писал об антиаритмических свойствах ингибиторов ОР, эта тематика исчезла из научных статей. Мы не можем предложить рационального объяснения этому феномену.

Заключение

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что фармакологическая активация периферических δ_2 -опиоидных рецепторов способствует повышению устойчивости сердца к аритмогенному влиянию коронароокклюзии и реперфузии. Однако эндогенные опиоиды не участвуют в патогенезе окклюзионных и реперфузионных аритмий у неадаптированных крыс.

Работа выполнена при поддержке РФФИ и Министерства образования и науки Российской Федерации (гос. контракт № 11.519.11.2028).

Литература

- Барзах Е.И. Использование лигандов дельта-опиоидных рецепторов для патогенетически обоснованной защиты сердца при ишемии и реперфузии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2006. – 23 с.
- Маслов Л.Н., Лишманов А.Ю., Буданкова Е.В. и др. Вклад эндогенной опиоидной системы в регуляцию устойчивости сердца к аритмогенному действию кратковременной ишемии и реперфузии // Известия РАН. Серия биологическая. – 2005. – Т. 32, № 4. – С. 453–459.
- Муллабаева Г.У., Курбанов Р.Д., Аккиев Б.Т. и др. Динамика вариабельности ритма сердца и желудочковых аритмий у больных Q-волновым инфарктом миокарда // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 2, вып. 1. – С. 47–51.
- Полонский В.М., Ярыгин К.Н., Кривошеев И.Г. и др. Место приложения (центральное или периферическое) противоязвенного действия синтетического аналога эндогенных опиоидов далагина в экспериментальной модели цистеаминных дуоденальных язв у крыс // Бюл. Экспер. биол. и мед. – 1987. – Т. 103, № 4. – С. 433–434.
- Bergey J.L., Beil M.E. Antiarrhythmic evaluation of naloxone against acute coronary occlusion-induced arrhythmias in pigs // Eur. J. Pharmacol. – 1983. – Vol. 90, No. 4. – P. 427–431.
- Birch P.J., Rogers H., Hayes A.G. et al. Neuroprotective actions of GR89696, a highly potent and selective κ -opioid receptor agonist // Br. J. Pharmacol. – 1991. – Vol. 103, No. 3. – P. 1819–1823.
- Kamei J., Saitoh A., Ohsawa M. et al. Antinociceptive effects of the selective non-peptidic δ -opioid receptor agonist TAN-67 in diabetic mice // Eur. J. Pharmacol. – 1995. – Vol. 276, No. 1–2. – P. 131–135.
- Lee A.Y. Stereospecific antiarrhythmic effects of naloxone against myocardial ischaemia and reperfusion in the dog // Br. J. Pharmacol. – 1992. – Vol. 107, No. 4. – P. 1057–1060.
- Maslov L.N., Lishmanov Yu.B. The anti-arrhythmic effect of D-Ala²,Leu⁵,Arg⁶-enkephalin and its possible mechanism // Int. J. Cardiol. – 1993. – Vol. 40, No. 2. – P. 89–94.
- Maslov L.N., Lishmanov Y.B., Solenkova N.V. et al. Activation of peripheral δ opioid receptors eliminates cardiac electrical instability in a rat model of post-infarction cardiosclerosis via mitochondrial ATP-dependent K⁺ channels // Life Sci. – 2003. – Vol. 73, No. 7. – P. 947–952.
- McIntosh M., Kane K., Parratt J. Effects of selective opioid receptor agonists and antagonists during myocardial ischaemia // Eur. J. Pharmacol. – 1992. – Vol. 210, No. 1. – P. 37–44.
- Murphy D.B., Murphy M.B. Opioid antagonist modulation of ischaemia-induced ventricular arrhythmias: a peripheral mechanism // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1999. – Vol. 33, No. 1. – P. 122–125.
- Sander G.E., Lowe R.E., Giles T.D. The effects of barbiturates upon the hemodynamic responses to intravenous methionine-enkephalin in dogs: modulation by the GABA complex // Peptides. – 1986. – Vol. 7, No. 2. – P. 259–265.
- Schultz J.E., Hsu A.K., Gross G.J. Ischemic preconditioning is mediated by a peripheral opioid receptor mechanism in the intact rat heart // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1997. – Vol. 29, No. 5. – P. 1355–1362.
- Shturman A., Bickel A., Atar S. The predictive value of P-wave duration by signal-averaged electrocardiogram in acute ST elevation myocardial infarction // Isr. Med. Assoc. – 2012. – Vol. 14, No. 8. – P. 493–497.
- Sitsapesan R., Parratt J.R. The effects of drugs interacting with opioid receptors on the early ventricular arrhythmias arising from myocardial ischaemia // Br. J. Pharmacol. – 1989. – Vol. 97, No. 3. – P. 795–800.
- Sofuoglu M., Portoghese P.S., Takemori A.E. 7-Benzylidenenaltrexone (BNTX): a selective δ opioid receptor antagonist in the mouse spinal cord // Life Sci. – 1993. – Vol. 52, No. 8. – P. 769–775.
- Vaupel D.B., Cone E.J. Pharmacodynamic and pharmacokinetic actions of ketocyclazocine enantiomers in the dog: absence of sigma- or phencyclidine-like activity // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1991. – Vol. 256, No. 1. – P. 211–221.

Поступила 7.12.2012

Сведения об авторах

Лишманов Юрий Борисович, докт. мед. наук, профессор, чл.-корр. РАМН, заместитель директора по НИР ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: zamdir@cardio.tsu.ru.

Маслов Леонид Николаевич, докт. мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: maslov@cardio.tsu.ru.

Барзах Ева Иделевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: maslov@cardio.tsu.ru.

Крылатов Андрей Владимирович, канд. мед. наук, лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: maslov@cardio.tsu.ru.

ИЗУЧЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНИ СЕРДЦА КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА

Д.В. Медведев, В.И. Звягина

ГБОУ ВПО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России
E-mail: meddmit@mail.ru

STUDY OF THE OXIDATIVE PROCESSES IN RAT HEART TISSUE IN NITRIC OXIDE DEFICIT MODELING

D.V. Medvedev, V.I. Zvyagina

Ryazan State Medical University

Цель исследования: изучение влияния снижения содержания метаболитов оксида азота под действием L-NG-нитроаргинина метилового эфира (L-NAME) – неселективного ингибитора NO-синтазы – на активность сукцинатдегидрогеназы и супероксиддисмутазы и скорость протекания процессов спонтанного окисления белков в сердце крыс. Показано, что L-NAME дозозависимо и с разной интенсивностью снижает уровень метаболитов оксида азота в сыворотке крови и сердце крыс (в сыворотке сильнее, чем в сердце). Ингибирование синтеза оксида азота под действием L-NAME приводит к дозозависимому уменьшению спонтанного окисления белков в сердце крыс, одной из причин которого, возможно, является изменение активности митохондриальных ферментов.

Ключевые слова: оксид азота, L-NG-нитроаргинина метиловый эфир (L-NAME), окислительная модификация белков, супероксиддисмутаза, сукцинатдегидрогеназа, митохондрии.

The purpose of this study was to investigate the effects of decrease in the nitric oxide metabolite content, induced by a non-selective inhibitor of NO-synthase, L-NG-nitroarginine methyl ester (L-NAME), on the activity of succinate dehydrogenase and superoxide dismutase and on the rate of spontaneous protein oxidation in the rat heart. Data showed that the treatment with L-NAME dose-dependently decreased the level of nitric oxide metabolites in blood serum and, to a lesser degree, in the rat heart. Inhibition of nitric oxide synthesis by L-NAME caused a dose-dependent decrease in spontaneous protein oxidation in the rat heart due to, perhaps, the changes in the activity of mitochondrial enzymes.

Key words: nitric oxide, L-NG-nitroarginine methyl ester (L-NAME), oxidative modification of proteins, superoxide dismutase, succinate dehydrogenase, mitochondria.

Введение

Оксид азота (NO) является вторичным мессенджером, аутокринным и паракринным регулятором. В настоящее время механизм действия и биологические эффекты оксида азота активно изучаются. Известно, что NO активирует гемсодержащий фермент – растворимую гуанилатциклазу (ГЦ). В частности, в сердечной мышце крыс оксид азота может вызывать увеличение синтеза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) гуанилатциклазой более чем в 23 раза [13]. Помимо этого он способен взаимодействовать с гемами других протеинов, тиолами, белками, углеводами, ионами металлов и т.д., локализованными в разных тканях и органах [3]. Столь высокая реакционная способность создает предпосылки для проявления оксидом азота разнообразных биологических эффектов.

Оксид азота синтезируется из аргинина NO-синтазой (NOS). Существуют 3 изоформы этого фермента: NO-синтаза 1-го типа (нейрональная, nNOS), NO-синтаза 2-го типа (индуцибельная, iNOS), NO-синтаза 3-го типа (эндотелиальная, eNOS). Нейрональная и эндотелиальная NOS – конститутивные формы NO-синтазы, т.е. их экспрессия постоянна. Их активация осуществляется ионами Ca^{2+} . В то же время NO-синтаза 2-го типа индуцируется

под влиянием воспалительных цитокинов, ее активация не зависит от ионов Ca^{2+} [7]. Изоформы NOS в значительной степени гомологичны, причем для С-концевого домена гомология характерна не только для самих изоферментов, но и для цитохрома P-450 [3].

Ряд патологических состояний, например, сердечно-сосудистые, инфекционные, воспалительные заболевания, тромбозы, злокачественные опухоли, заболевания мочеполовой системы, мозговые повреждения при инсультах и др. могут быть связаны с недостатком или гиперпродукцией оксида азота в организме [3]. Недостаток NO играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Однако в большинстве случаев исследования ограничиваются изучением участия оксида азота в регуляции сосудистого тонуса. В то же время влияние снижения синтеза NO на сердце, наблюдаемое при ряде патологических состояний, остается недостаточно изученным. Особенно это касается биохимических показателей самих клеток сердца.

Немаловажно изучение участия NO в процессах перекисного окисления липидов и белков. Одной из объективных методик оценки окислительной модификации белков (ОМБ) является спектрофотометрическое определение количества карбонильных групп и иминогрупп в белках по реакции образования динитрофенилгидра-

зонов. На сегодняшний день ОМБ признана одним из наиболее ранних и стабильных показателей поражения различных тканей организма при свободно-радикальной патологии [1].

Дыхательная цепь митохондрий является одним из главных источников активных форм кислорода (АФК) в клетках [6]. Особую роль генерация АФК этими органеллами играет для клеток сердца, т.к. в кардиомиоцитах много митохондрий, и в них активно протекают процессы аэробного окисления, ведь окислительное фосфорилирование – главный источник энергии для сердечной мышцы. Поэтому процессы свободно-радикального окисления в клетках сердца можно объяснить с позиций изменения активности митохондриальных оксидоредуктаз. С этой целью в данной статье рассматривается изменение активности супероксиддисмутазы (СОД) как одного из главных ферментов антиоксидантной защиты и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) как важного связующего звена в процессах аэробного окисления, а именно между циклом трикарбоновых кислот и дыхательной цепью митохондрий.

Цель: изучить влияние снижения содержания метаболитов оксида азота в сыворотке крови и митохондриях клеток сердца под действием L-N^G-нитроаргина метилового эфира (L-NAME) – неселективного ингибитора NO-синтазы – на активность митохондриальных оксидоредуктаз (СОД и СДГ) и скорость протекания процессов спонтанного окисления белков в сердце.

Материал и методы

Исследование проводилось на 24 крысах-самцах линии Wistar, которые были разделены на три равные группы. Крысам первой (контрольной) группы (n=8) внутрибрюшинно вводился 0,9 %-й раствор хлорида натрия (NaCl) 1 раз в сутки в течение 7 дней, второй (n=8) – внутрибрюшинно вводился препарат L-NAME (L-N^G-нитроаргина метиловый эфир) – неселективный ингибитор NO-синтазы в виде 0,5%-го раствора 1 раз в сутки в течение 7 дней из расчета 25 мг препарата на 1 кг массы тела крысы, а третьей (n=8) – внутрибрюшинно вводился L-NAME в дозе 200 мг на 1 кг также 1 раз в сутки в течение 7 дней. Дозы L-NAME были выбраны в соответствии с литературными данными [11, 14]. Немедленно после забоя животных (на 8-й день эксперимента) брали кровь и сердце. Сыворотку крови использовали для определения содержания в ней метаболитов NO. Из ткани сердца получали гомогенат и выделяли из него митохондрии методом дифференциального центрифугирования [10]. Для оценки окислительной модификации белков использовали надосадочную жидкость, а осадок, содержащий митохондрии, ресуспендировали в 0,25 М растворе сахарозы с добавлением детергента Тритона X-100 (для разрушения митохондриальных мембран) и далее использовали для определения активности митохондриальных ферментов: СДГ и митохондриальной Mn-зависимой СОД, а также для измерения концентрации метаболитов NO в митохондриях.

Общее содержание белка в пробах определяли по методу Лоури с помощью стандартизированного набора

DiaSys Diagnostic Systems. Окислительную модификацию белков оценивали по методу R.L. Levine [12] в модификации Е.Е. Дубининой [5], который основан на реакции взаимодействия карбонильных групп и иминогрупп окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов, обладающих специфическим спектром поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях спектра. При этом образуются альдегид-динитрофенилгидразоны (А-ДНФГ) и кетон-динитрофенилгидразоны (К-ДНФГ). А-ДНФГ являются ранним маркером окислительной деструкции белков, а КДНФГ – поздним [4]. Оптическую плотность образовавшихся динитрофенилгидразонов регистрировали на спектрофотометре СФ-2000 при длинах волн 254, 270, 280, 356, 363, 370, 430 и 530 нм.

Активность СДГ исследовали с помощью метода, основанного на определении восстановленного гексацаноферрата [10]. Активность СОД определяли при помощи метода В.А. Костюка [8].

Определение метаболитов NO (нитритов и нитратов) проводили в митохондриальной фракции гомогената сердечной мышцы и в сыворотке крови с помощью метода в модификации В.А. Метельской [9] на иммуноферментном анализаторе StatFax 3200.

Полученные в ходе исследования результаты обрабатывались с помощью программы Microsoft Excel, 2003. Для определения различий между независимыми группами (контрольной и получавшими L-NAME) использовали U-критерий Манна-Уитни. Уровень отличий рассматривался как статистически значимый при вероятности ошибки (p<0,05).

Результаты и обсуждение

Введение L-NAME статистически достоверно (p<0,01) приводит к дозозависимому снижению содержания метаболитов оксида азота как в сыворотке крови, так и в митохондриальной фракции гомогената сердца крыс (табл. 1).

Однако это снижение более выражено в сыворотке, чем в митохондриях. Это может быть обусловлено как особенностями распределения L-NAME в организме, так и некоторой селективностью его действия в отношении ингибирования разных изоферментов NOS. Так, L-NAME несколько сильнее ингибирует конститутивные формы NOS (nNOS, eNOS), чем индуцибельную [3]. Основным поставщиком NO для крови является eNOS эндотелия сосудов. В сердце присутствуют все 3 изоформы NO-синтаз: nNOS локализуется в саркоплазматическом ретикулуме и митохондриях клеток сердца, eNOS – в инвагинациях плазматической мембраны кардиомиоцитов (кавеолах), iNOS – в кардиомиоцитах вдоль сократительных волокон, в их плазматических мембранах, включая Т-тубулы, ядерную оболочку, митохондрии и комплекс Гольджи, а также в макрофагах, фибробластах, эндотелиоцитах коронарных сосудов и эндокарда, гладкомышечных клетках коронарных сосудов [2]. Причем iNOS экспрессируется в клетках сердца как при патологии, так и в норме. Учитывая, что активность iNOS в сотни раз выше, чем

Таблица 1

Концентрация метаболитов NO в сыворотке крови и митохондриях сердца, мкмоль/л (результаты представлены в форме: среднее значение±стандартное отклонение, M±s)

	Крысы, получавшие в/б 0,9%-й раствор NaCl в течение 7 дней	Крысы, получавшие в/б L-NAME в дозе 25 мг/кг в течение 7 дней	Крысы, получавшие в/б L-NAME в дозе 200 мг/кг в течение 7 дней
Концентрация метаболитов NO в сыворотке крови, мкмоль/л	111,8±9,09	74,6±8,56** (↓33,28%)	31,7±12,88** (↓71,63%)
Концентрация метаболитов NO в митохондриях сердца, мкмоль/л	96,6±19,33	78,0±13,24** (↓19,2%)	52,8±13,81** (↓45,33%)

Примечание: ** – $p < 0,01$ – по сравнению с контрольной группой.

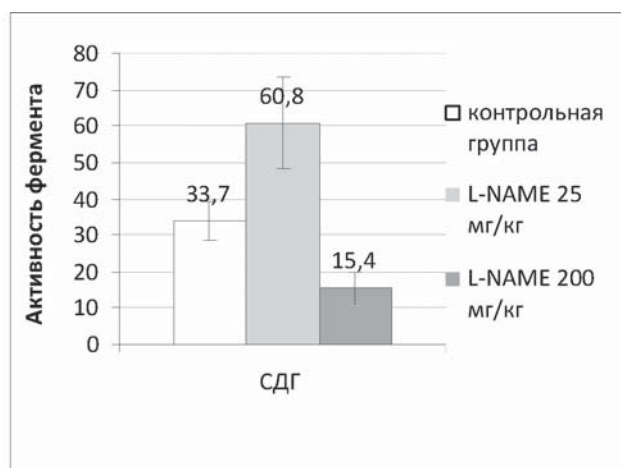


Рис. 1. Изменение активности СДГ (нмоль сукцината/мин на г белка) в сердце под действием L-NAME в дозах 25 мг/кг и 200 мг/кг ($p < 0,05$ – по сравнению с контрольной группой)

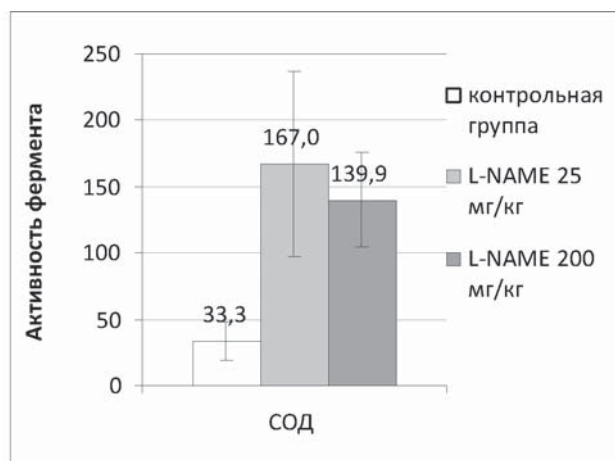


Рис. 2. Изменение активности СОД (оптическая плотность, у.е./мг белка) в сердце под действием L-NAME в дозах 25 мг/кг и 200 мг/кг ($p < 0,05$ – по сравнению с контрольной группой)

у конститутивных форм NO-синтазы, она, по-видимому, является главным продуцентом NO в кардиомиоцитах. Поэтому не столь значительное снижение содержания метаболитов NO в митохондриях клеток сердца по сравнению с сывороткой крови можно объяснить менее выраженным ингибированием iNOS под действием L-NAME.

Следует также отметить, что сам факт ингибирования синтеза NO в митохондриях сердца указывает на наличие в этом органе эстераз, обеспечивающих гидролиз L-NAME как сложного эфира до его активного метаболита L-N^G-нитроаргинина (L-NNA).

L-NAME вызывает значительное изменение активности митохондриальных ферментов, которые отражены на рисунках 1 и 2.

L-NAME повышает активность митохондриальной Мп-зависимой СОД, причем при введении ингибитора в дозе 25 мг/кг активность фермента повышается более чем в 4 раза, а в дозе 200 мг/кг – в 3,2 раза. Активность СДГ изменяется разнонаправленно: доза 25 мг/кг приводит к увеличению активности фермента на 80,39%, а доза 200 мг/кг – к ее снижению на 54,28%.

Повышение активности СДГ можно объяснить с позиций ингибирования оксидом азота ферментов цикла Кребса (аконитатгидратазы) и дыхательной цепи митохондрий (цитохром-с-оксидазы) [3]. Снижение синтеза NO под действием L-NAME в дозе 25 мг/кг, по-видимому, приводит к повышению скорости реакций цикла трикар-

боновых кислот и дыхательной цепи митохондрий из-за снижения ингибирующего действия оксида азота. Понижение активности СДГ в результате более выраженного ингибирования синтеза NO после введения L-NAME в дозе 200 мг/кг может быть связано с нарушением коронарного кровотока и доставки к миокарду кислорода и, как следствие, с замедлением окислительных процессов в кардиомиоцитах. Повышение активности митохондриальной СОД под действием L-NAME в обеих дозах, возможно, также является следствием нарушения коронарного кровотока с последующей реперфузией. L-NAME является обратимым ингибитором NOS, и вполне возможно, что при введении этого препарата 1 раз в сутки синтез NO успевает частично восстановиться, а это, в свою очередь, приводит к временному восстановлению коронарного кровотока. Таким образом, можно предположить, что повышение активности митохондриальной СОД является механизмом адаптации к стрессу, и в данном случае это не следует рассматривать как однозначно положительное влияние L-NAME на состояние антиоксидантной системы. Кроме того, необходимо учитывать, что под действием СОД из супероксидного анион-радикала образуется перекись водорода [6], также являющаяся токсическим соединением, способным вызывать дисбаланс системы антиоксидантной защиты.

Введение L-NAME в дозе 25 мг/кг не приводит к статистически значимому изменению содержания белка в

Таблица 2

Концентрация белка в гомогенате ткани сердца, лишенном митохондрий, мг/мл (M±s)

	Крысы, получавшие в/б 0,9%-й раствор NaCl в течение 7 дней	Крысы, получавшие в/б L-NAME 25 мг/кг в течение 7 дней	Крысы, получавшие в/б L-NAME 200 мг/кг в течение 7 дней
Общий белок, мг/мл гомогената ткани сердца	4,5±1,12	3,9±1,71 (↓15%)	6,3±1,02* (↑39%)

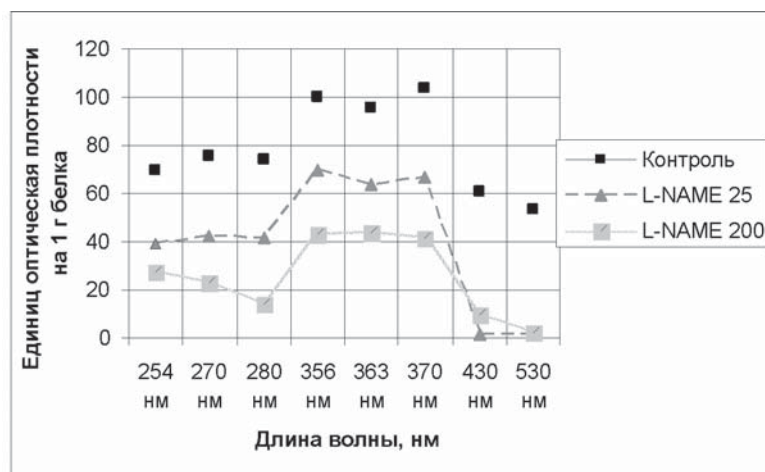
Примечание: * – $p < 0,05$ – по сравнению с контрольной группой.

Рис. 3. Показатели спонтанной ОМБ

сердце, а доза 200 мг/кг достоверно его увеличивает на 39% (табл. 2).

При этом речь, конечно, идет только о белках, растворимых в 0,25 М растворе сахарозы, т.е. о саркоплазматических белках. Как известно, повышение содержания в сердце этих белков обычно наблюдается при патологии этого органа.

Изучение окислительной модификации белков в безмитохондриальной фракции гомогената сердца крыс после ингибирования синтеза оксида азота под действием L-NAME в дозах 25 и 200 мг/кг дало результаты, представленные на рисунке 3.

Введение L-NAME в дозе 25 мг/кг достоверно ($p < 0,05$ – по сравнению с контрольной группой) снижает показатели спонтанной ОМБ при длине волны 430 нм (соответствует основным альдегид-динитрофенилгидразонам (АДНФГ) и кетон-динитрофенилгидразонам (КДНФГ)) в 49,5 раз. L-NAME же в дозе 200 мг/кг достоверно снижает значения спонтанной ОМБ при $\lambda = 356$ нм (что соответствует нейтральным АДНФГ) на 38,2% ($p < 0,01$ – по сравнению с контрольной группой), а при 363 нм (что соответствует нейтральным КДНФГ) – на 31,3% ($p < 0,05$ – по сравнению с контрольной группой).

Исходя из полученных при изучении ОМБ данных, можно заключить, что влияние L-NAME на процессы окисления белков в клетках сердца сильно зависит от дозы. Введение препарата в количествах 25 и 200 мг/кг в течение 7 дней дозозависимо замедляет процессы спонтанного окисления белков, практически не влияя на соотношение альдегидных и кетонных производных протеинов (т.к. почти не изменяется спектр поглощения).

Снижение спонтанного окисления белков в сердце

можно объяснить с разных позиций. Во-первых, такое изменение может быть связано со снижением концентрации метаболитов оксида азота; ведь NO сам по сути является свободным радикалом (содержит неспаренный электрон), а при взаимодействии с супероксидным анион-радикалом ($O_2^{\cdot-}$) образует сильнейший окислитель – пероксинитрит ($ONOO^-$) [6]. Во-вторых, снижение окисления белков в сердечной мышце можно объяснить, исходя из изменения активности митохондриальных ферментов. Так, L-NAME в обеих дозах (25 и 200 мг/кг) вызывает выраженное увеличение активности митохондриальной СОД, что неизбежно должно снижать в клетке концентрацию $O_2^{\cdot-}$, а следовательно, и $ONOO^-$. Более выраженное уменьшение скорости

процессов спонтанного окисления белков при введении L-NAME в дозе 200 мг/кг, чем в дозе 25 мг/кг логично вытекает из изменения активности СДГ. Как уже отмечалось, дыхательная цепь митохондрий является важным источником генерации АФК в кардиомиоцитах. Ее активность непосредственно связана с активностью ферментов цикла трикарбоновых кислот, поставляющего доноры водорода для дыхательной цепи. Снижение активности СДГ под действием L-NAME в дозе 200 мг/кг должно приводить как к уменьшению скорости ферментативных реакций цикла Кребса, так и к ингибированию митохондриальной цепи переноса электронов. Результатом вышеперечисленного является замедление процессов свободно-радикального окисления в клетках сердца.

Выводы

L-NAME дозозависимо и с разной интенсивностью снижает уровень метаболитов оксида азота в сыворотке крови и сердце крыс (в сыворотке сильнее, чем в ткани сердца).

Ингибирование синтеза оксида азота под действием L-NAME приводит к дозозависимому уменьшению спонтанного окисления белков в сердце крыс, одной из причин которого, возможно, является изменение активности митохондриальных ферментов.

Литература

- Абаленихина Ю.В., Фомина М.А., Чурилов Г.И. и др. Окислительная модификация белков тимуса крыс под влиянием меди в ультрадисперсной форме // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 11. – С. 1315–1319.

2. Гарматина О.Ю., Ткаченко М.Н., Мойбенко А.А. Индуцибельная синтаза оксида азота при патологии сердца (обзор литературы и собственных исследований) // Теоретическая медицина. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 645–660.
3. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств: монография. – М.: Вузовская книга, 2004. – 360 с.
4. Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Левицкий Е.Л. и др. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) // Современные проблемы токсикологии. – 2005. – Т. 8, № 3. – С. 20–27.
5. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопросы мед. химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24–26.
6. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. – СПб.: Медицинская пресса, 2006. – С. 276–282.
7. Козловский В.И. Механизмы регуляции коронарного кровотока, опосредованной эндотелиальными сосудорасширяющими факторами: монография. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – 216 с.
8. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
9. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
10. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – 327 с.
11. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Корчаков В.И. и др. Эндотелиопротекторные эффекты L-аргина при моделировании дефицита окиси азота // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 29–31.
12. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N. et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins // Methods in enzymology. – 1990. – Vol. 186. – P. 464–478.
13. Murad F. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling // Bioscience reports. – 1999. – Vol. 19, No. 3. – P. 133–154.
14. Zun-Yi Wang, Hakanson Rolf. Role of nitric oxide (NO) in ocular inflammation // British J. of Pharmacology – 1995. – Vol. 116. – P. 244–245.

Поступила 16.04.2013

Сведения об авторах

Медведев Дмитрий Валериевич, ассистент кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного последиplomного образования ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9.

E-mail: meddmit@mail.ru.

Звягина Валентина Ивановна, канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного последиplomного образования ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9.

E-mail: vizvyagina@yandex.ru.

УДК 618.11-089.87-089.168.1-06:616.151.5-085:615.273.5]-092.9:57.084.1

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ И АНТИТРОМБОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ФИТОЭСТРОГЕНОВ ЭКСТРАКТА СЕМЯН ЛЬНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОВАРИОЭКТОМИИ

А.М. Анищенко¹, О.И. Алиев¹, Т.М. Плотникова², Н.В. Васильева²

¹ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

E-mail: mbp2001@mail.ru

ANTIPLATELET AND ANTITHROMBOGENIC ACTIVITY OF PHYTOESTROGENS OF FLAX SEED EXTRACT IN EXPERIMENTAL OVARECTOMY

A.M. Anishchenko¹, O.I. Aliev¹, T.M. Plotnikova², N.V. Vasil'eva²

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Pharmacology" of Siberian Branch
under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

²Siberian State Medical University, Tomsk

Показано, что экстракт семян льна при курсовом введении (40 мг/кг внутривенно в течение 14 дней) предотвращал внутрисосудистое тромбообразование, инициированное аппликацией на сосуд 10%-го раствора хлорида

железа. У крыс после овариоэктомии экстракт семян льна повышал антиагрегантную активность сосудистой стенки и потенцировал эндотелийзависимую вазодилатацию.

Ключевые слова: овариоэктомия, экстракт семян льна, агрегация тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция.

The study showed that the flax seed extract (p.o. 40 mg/kg daily for 14 days) prevented the development of intravascular carotid artery thrombosis induced by application of 10% FeCl₂ solution on the vascular wall. In the ovariectomized rats, the flax seed extract increased the antiplatelet activity of the vascular wall (abdominal aorta) and potentiated the endothelium-mediated vasodilatation.

Key words: ovariectomy, flax seed extract, platelet aggregation, endothelial dysfunction.

Введение

Лечение климактерического синдрома является весьма актуальной медицинской и социально-экономической проблемой, поскольку в постменопаузальный период происходит увеличение частоты возникновения и тяжести сердечно-сосудистых заболеваний [5, 12]. Постменопаузальный синдром связан со снижением концентрации циркулирующих в крови эстрогенов. Для лечения синдрома дефицита эстрогенов, обусловленного искусственной или естественной менопаузой, применяют гормональную заместительную терапию (ГЗТ). Однако, учитывая повышенный риск индукции эстрогензависимого опухолевого процесса и склонность к тромбозам при длительном применении гормонов [6, 8], успешной заменой ГЗТ, особенно для профилактики сердечно-сосудистых осложнений климактерического синдрома, могут быть фитоэстрогены – средства, содержащие в своем составе селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (изофлавоноиды, лигнаны) [7].

Цель работы: исследование антитромбоцитарной и антитромбогенной активности экстракта семян льна, содержащего лигнан секоизоларицирезинола диглюкозид, в условиях модели эстрогенной недостаточности.

Материал и методы

Опыты проводили на 43 крысах-самках Вистар массой 250–280 г. Исследование антитромбогенной, антитромбоцитарной активности и эндотелийпротекторных свойств экстракта семян льна (ЭСЛ) проводили на крысах после овариоэктомии. Удаление яичников у животных контрольной и опытной групп осуществляли под эфирным наркозом согласно общепринятой методике [2]. Исследования проводили в 3 сериях опытов, крысы каждой серии опытов были разделены на 3 группы: ложноперированные, контрольные и опытные животные. Крысы опытной группы получали стандартизированный ЭСЛ (содержащий 42% секоизоларицирезинола диглюкозида) ежедневно внутрижелудочно в дозе 40 мг/кг в течение 2 недель, начиная с 8-х суток после моделирования овариоэктомии. Контрольные животные получали эквивалентное количество 1%-й крахмальной слизи по той же схеме.

В первой серии опытов исследовали антитромбогенную активность ЭСЛ. Для этого через 1 ч после последнего введения препарата животных наркотизировали (уретан 1 г/кг, внутривентрально), выделяли левую общую сонную артерию и воспроизводили модель внутрисосудистого тромбоза аппликацией 10%-го раствора FeCl₂ на сосуд [3]. На сонную артерию накладывали манжеточный

датчик и регистрировали величину кровотока по сосуду с помощью электромагнитного расходомера крови MFV-1100 (Nihon Kohden, Япония). Отмечали уровень снижения и время полной остановки кровотока в стенозированном сосуде. Через сутки проводили эвтаназию животных передозировкой эфирного наркоза, осуществляли изъятие участка сосуда, на который накладывали раствор FeCl₂, тромб выделяли и взвешивали.

Во второй серии экспериментов исследовали влияние ЭСЛ на антитромбоцитарную активность сосудистой стенки по методу В.П. Балуды и И.И. Деянова [1]. У животных под эфирным наркозом проводили забор сегмента брюшной аорты (масса сегмента 3,0±0,7 мг). Сосуд отмывали от крови и в течение 3 мин инкубировали в стандартизированной богатой тромбоцитами плазме (БТП), полученной от крыс-доноров, затем сосуд удаляли и регистрировали амплитуду агрегации тромбоцитов при добавлении к плазме АДФ в концентрации 4х10⁻⁵ М.

В третьей серии опытов изучали влияние ЭСЛ на вазодилатационную активность эндотелия. Под наркозом (тиопентал-натрий, 50 мг/кг) у животных контрольной и опытной групп катетеризовали сонную артерию для регистрации артериального давления после болюсного внутривенного введения веществ, вызывающих эндотелийзависимую (ацетилхолин, 5 мкг/кг) и эндотелийнезависимую (натрия нитропруссид, 30 мкг/кг) вазодилатацию. Коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) оценивали как отношение площади над кривой снижения артериального давления при введении натрия нитропруссида к величине этого показателя при введении ацетилхолина.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 8.0. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Mann–Whitney U test. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У животных контрольной группы после воздействия на сосудистую стенку 10%-м раствором FeCl₂ происходила полная остановка кровотока в сонной артерии в среднем через 20 мин. В стенозированных сосудах формировались тромбы, и через сутки после окклюзии средняя масса тромба составляла 0,5 мг (табл. 1). При курсовом введении животным ЭСЛ зафиксировано снижение кровотока на 28% от исходного значения к 90-й мин эксперимента. На следующие сутки в просвете сонных арте-

Таблица 1

Влияние ЭСЛ (40 мг/кг, внутривенно в течение 14 дней) на показатели внутрисосудистого тромбообразования (M±m)

Группы животных	Кровоток по сонной артерии, мл/мин		Масса тромба через сутки, мг
	Исходный кровоток	через 90 мин	
Контроль (n=6)	4,5±0,6	0,1±0,2*	0,50±0,07 0
Экстракт семян льна (n=7)	3,2±1,1	2,3±1,2 ⁺	

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с исходными значениями; ⁺ – p<0,05 по сравнению со значениями в группе контроля.

Таблица 2

Влияние ЭСЛ на амплитуду агрегации тромбоцитов до и после инкубации сегмента брюшной аорты в стандартизированной БТП (%) и на коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД, отн. ед.) крыс после овариоэктомии (M±m)

Группы животных		Амплитуда агрегации тромбоцитов		КЭД
		До инкубации	После инкубации	
Ложнооперированные (n=5)		41±2	22±1*	2,56±0,13
Овариоэктомия	Контроль (n=5)		26±1*	3,12±0,17*
	Экстракт семян льна (n=5)		22±1 ⁺	2,48±0,07 ⁺

Примечание: * – p<0,05 по сравнению со значениями до инкубации с сегментами сосудов; * – p<0,05 по сравнению со значениями у ложнооперированных животных; ⁺ – p<0,05 по сравнению со значениями в группе контроля.

рий у крыс этой группы тромбов не обнаружено, что свидетельствует о выраженной антитромбогенной активности исследуемого препарата.

Формирование тромба при воздействии хлорида железа на сосуд происходит в результате инициации процессов ПОЛ и, как следствие, активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [3]. Учитывая эти данные, для изучения возможных механизмов антитромбогенного действия ЭСЛ были проведены эксперименты по оценке его антитромбоцитарных и эндотелийпротективных эффектов.

Исследования антитромбоцитарной активности сосудистой стенки показали, что амплитуда необратимой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у крыс-доноров достигала 41% (табл. 2). После инкубации донорской БТП с сегментом брюшной аорты ложнооперированных животных амплитуда агрегации тромбоцитов была на 53% меньше, чем без инкубации. После инкубации БТП с сегментом брюшной аорты овариоэктомизированных крыс (контроль) амплитуда агрегации тромбоцитов повышалась на 18% по сравнению со значениями у ложнооперированных животных, что свидетельствует о снижении антитромбоцитарной активности эндотелия брюшной аорты у крыс после овариоэктомии. Амплитуда АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после инкубации с сегментом брюшной аорты овариоэктомизированных крыс, получавших ЭСЛ, соответствовала значениям ложнооперированных животных, что отражает способность препарата восстанавливать сниженную в условиях овариоэктомии антитромбоцитарную активность эндотелия аорты крыс.

У животных контрольной группы выявлена дисфункция эндотелия: КЭД был на 22% выше, чем у ложнооперированных крыс. Следовательно, эстрогенная недостаточность, вызванная овариоэктомией, как и менопауза у женщин, способствует развитию эндотелиальной дисфункции [4, 11], что проявилось ослаблением ее антиагреган-

тной и эндотелийзависимой вазодилатационной активности. КЭД в группе животных, получавших ЭСЛ, снижался на 21% по сравнению со значением в контрольной группе. Величина этого показателя практически достигала соответствующего уровня у ложнооперированных крыс, свидетельствуя о способности препарата восстанавливать баланс эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации в условиях экспериментальной овариоэктомии. Эндотелийпротективный эффект ЭСЛ, вероятно, обусловлен антиоксидантной активностью секоизолярицирезинола диглюкозида и его способностью как модулятора эстрогеновых рецепторов обеспечивать через ER-α эстрогеновые рецепторы негеномную активацию эндотелиальной NO-синтазы [9, 10].

Заключение

ЭСЛ обладает антитромбогенным действием, одним из механизмов реализации которого является выраженная эндотелийпротективная активность препарата, выявленная у крыс после овариоэктомии. Полученные данные позволяют предполагать, что ЭСЛ может быть альтернативой ГЗТ для профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений климактерического синдрома.

Литература

1. Балуда В.П., Деянов И.И. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбозов // Кардиология. – 1988. – Т. 28, № 5. – С. 103–105.
2. Киршенблат Я.Д. Практикум по эндокринологии. – М., 1969. – С. 55–57.
3. Максименко А.В., Тищенко Е.Г. Антиоксидантная биотерапия для защиты сосудистой стенки производными супероксиддисмутазы и каталазы // Цитология. – 1999. – Т. 41, № 9. – С. 81–82.
4. Плотникова А.М., Шульгау З.Т., Плотникова Т.М. и др. Анти-тромбогенная и антитромбоцитарная активность экстрак-

- та из древесины мааки амурской // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2009. – Т. 147, № 2. – С. 164–167.
5. Тихомиров А.Л. Заместительная гормональная терапия в физиологической и хирургической постменопаузе // Фарма-тека. – 2007. – № 10. – С. 37–41.
 6. Canonico M., Scarabin P.Y. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women // Climacteric. – 2009. – Vol. 12, suppl. 1. – P. 76–80.
 7. Dixon R.A. Phytoestrogens // Annu. Rev. Plant Biol. – 2004. – Vol. 55. – P. 225–261.
 8. Gaete L., Tchernitchin A.N., Bustarmante R. et al. Daidzein-estrogen interaction in the rat uterus and its effect on human breast cancer cell growth // J. Med. Food. – 2012. – Vol. 15, No. 12. – P. 1081–1090.
 9. Moree S.S., Rajesha J. Investigation of in vitro and in vivo antioxidant potential of secoisolariciresinol diglucoside // Mol. Cell Biochem. – 2013. – Vol. 373, No. 1–2. – P. 179–187.
 10. Patkar S., Farr T.D., Cooper E. et al. Differential vasoactive effects of oestrogen, oestrogen receptor agonists and selective oestrogen receptor modulators in rat middle cerebral artery // Neurosci. Res. – 2011. – Vol. 71, No. 1. – P. 78–84.
 11. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women // Hypertension. – 1996. – Vol. 28, No. 4. – P. 576–582.
 12. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefit of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. – 2002. – Vol. 288, No. 3. – P. 321–333.

Поступила 24.03.2013

УДК 612.112.94

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА И ГЛЮКОЗЫ IN VITRO НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ Т-ХЕЛПЕРОВ-17 ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

И.В. Кологривова

ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск
E-mail: ikologrivova@gmail.com

INFLUENCE OF INSULIN AND GLUCOSE ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF T-HELPER-17 IN VITRO IN TYPE 2 DIABETES

I.V. Kologrivova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch
under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Изучали влияние инсулина и глюкозы на функциональную активность Т-лимфоцитов-хелперов 17-го типа (Th17). Число Th17 ex vivo оценивали у 32 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, 12 пациентов с нарушением толерантности к углеводам (НТУ) и 24 здоровых добровольцев. Мононуклеары периферической крови пациентов с СД 2-го типа и здоровых добровольцев культивировали в течение 24 ч в среде, содержащей 5, 10 и 20 ммоль/л глюкозы или следующие сочетания инсулина и глюкозы: 5 ммоль/л глюкозы и 10^{-10} моль/л инсулина, 5 ммоль/л глюкозы и 10^{-8} моль/л инсулина, 20 ммоль/л глюкозы и 10^{-8} моль/л инсулина. Оценивали число активных Th17 в культуре и количество секретированного IL-17A. Пациенты с НТУ характеризовались повышенным содержанием Th17 ex vivo. У пациентов с СД 2-го типа мононуклеары внутриклеточно продуцировали больше IL-17 по сравнению со здоровыми добровольцами после культивирования в течение суток при 5 ммоль/л глюкозы. При 10 ммоль/л глюкозы в среде внутриклеточная продукция IL-17 была выше, чем при 5 ммоль/л как у пациентов, так и у здоровых добровольцев. У пациентов с СД 2-го типа культивирование клеток с 20 ммоль/л глюкозы приводило к увеличению стимулированной форбол-миристат-ацетатом внутриклеточной продукции IL-17 по

Сведения об авторах

Анищенко Анна Марковна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения ФГБУ "НИИ фармакологии" СО РАМН.

Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3.

E-mail: nуска-80@mail.ru.

Алиев Олег Ибрагимович, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения ФГБУ "НИИ фармакологии" СО РАМН.

Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3.

E-mail: oal67@yandex.ru.

Плотникова Татьяна Макаровна, докт. биол. наук, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.

E-mail: mbp2001@mail.ru.

Васильева Наталья Викторовна, аспирант кафедры фармакологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.

сравнению с 5 ммоль/л глюкозы. Инсулин при всех используемых концентрациях приводил к активации спонтанной внутриклеточной продукции IL-17 у пациентов и здоровых добровольцев. Сочетание 20 ммоль/л глюкозы и 10^{-8} моль/л инсулина вызывало увеличение количества активных Th17 у здоровых добровольцев. Таким образом, мы показали, что метаболические нарушения при СД 2-го типа могут ассоциироваться с увеличением функциональной активности Th17 *in vitro*.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, воспаление, Т-хелперы 17-го типа, инсулин, глюкоза.

Influence of insulin and glucose on functional activity of Th17 *in vitro* was studied. The study included 11 patients with diabetes mellitus type 2 (DM2) and 13 non-diabetic volunteers. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were cultured for 24 hours in the medium containing 5, 10 and 20 mmol/L of glucose; or the following combinations of insulin and glucose concentrations: 5 mmol/L glucose and 10^{-10} mol/L insulin, 5 mmol/L glucose and 10^{-8} mol/L insulin, 20 mmol/L glucose and 10^{-8} mol/L insulin. Number of active Th17 in culture and quantity of secreted IL-17A were estimated. Percentage of Th17 *ex vivo* was studied in 32 patients with DM2, 12 patients with impaired glucose tolerance (IGT), and in 24 non-diabetic healthy volunteers. Patients with IGT were characterized by the elevated number of Th17 *ex vivo*. PBMC from patients with DM2 revealed enhanced intracellular production of IL-17 compared to PBMC from healthy volunteers when cultured in medium with 5 mmol/L glucose for 24 hours. Elevation of glucose content in the medium up to 10 mmol/L caused an increase in spontaneous intracellular production of IL-17 both in patients and in healthy volunteers compared to 5 mmol/L glucose. In patients with DM2, cultivation of PBMC with 20 mmol/L of glucose led to the elevation of PMA-stimulated intracellular production of IL-17 compared to 5 mmol/L glucose. Insulin at all the used concentrations stimulated Th17 in healthy volunteers and in patients with DM2. Intracellular production of IL-17 increased in the group of healthy volunteers when the medium was supplied both with 10^{-8} mol/L insulin and 20 mmol/L glucose. Our study shows that metabolic disturbances during DM2 may be accompanied by the increase of the Th17 functional activity *in vitro*.

Key words: diabetes mellitus type 2, inflammation, T-helper type 17, insulin, glucose.

Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа привлекает все большее внимание исследователей, но механизмы его развития до сих пор изучены недостаточно. При этом заболеваемость СД 2-го типа и развитие его осложнений остаются серьезными проблемами во всем мире [1].

В настоящее время известно, что СД 2-го типа ассоциируется с развитием субклинического воспаления, проявляющегося, в частности, увеличением содержания интерлейкина (IL)-1 β , IL-6 и фактора некроза опухолей (TNF)- α в циркуляции [3]. Эти цитокины могут создавать провоспалительное микроокружение, благоприятное для активации недавно открытой субпопуляции Т-лимфоцитов – Т-хелперов 17-го типа (Th17). Несмотря на значительный потенциал Th17 модулировать воспаление, мы встретили лишь незначительное число работ, посвященных изучению функционирования данных клеток у пациентов с СД 2-го типа [3, 10].

На ранних этапах развития СД 2-го типа, как правило, наблюдается гиперинсулинемия [6]. Инсулин может влиять на функцию Т-лимфоцитов, но транспорт глюкозы в лимфоцитах является независимым от инсулина, т.к. в норме они не экспрессируют переносчик глюкозы GLUT-4, а несут на своей поверхности GLUT-1 и GLUT-3 [7, 9].

Известно, что повышенная постпрандиальная концентрация глюкозы (после приема пищи) является основным фактором риска развития микро- и макрососудистых осложнений при СД 2-го типа [8]. Если в норме содержание глюкозы через 2 ч после приема пищи не превышает 5 ммоль/л, то у пациентов с СД 2-го типа постпрандиальная гипергликемия может достигать 20 ммоль/л [2]. Нарушение толерантности к углеводам (НТУ) обычно предшествует развитию СД 2-го типа. Постпрандиальное содержание глюкозы при этом патологическом состоянии является повышенным, но не так выражено, как при СД 2-го типа и обычно не превышает 10 ммоль/л [2].

Цель исследования: изучение влияния различных концентраций инсулина и глюкозы в условиях *in vitro* на функциональную активность Th17 у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

Материал и методы

В исследование вошли 32 пациента с СД 2-го типа (возраст – 45–61 лет; 14 мужчин/18 женщин), 12 пациентов с НТУ (возраст – 56–61 лет; 5 мужчин/7 женщин) и 24 практически здоровых добровольца (возраст – 40–59 лет; 10 мужчин/14 женщин). У пациентов с СД 2-го типа и НТУ лабораторно было подтверждено наличие гипергликемии и гиперинсулинемии. Мононуклеарные клетки из гепаринизированной венозной крови, взятой утром натощак, выделяли путем центрифугирования на градиенте плотности (Histopaque 1119, Sigma-Aldrich, США).

Для оценки внутриклеточной продукции IL-17A мононуклеары культивировали на среде RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 1% L-глутамин и 1% пенициллина/стрептомицина при 37 °C, 5% CO₂ в присутствии GolgiPlug (BD Pharmingen, США). Оценивали как спонтанную внутриклеточную продукцию IL-17, так и стимулированную фобол-12-миристан-13-ацетатом (ФМА; 50 нг/мл, Sigma-Aldrich, США) с иономицином (1 мг/мл, Sigma-Aldrich, США). Через 6 ч 100 мл взвеси мононуклеаров окрашивали анти-CD4 моноклональными антителами, меченными фикоэритрином-цианином-5 (PE-Cy5, Becton Dickinson, США), фиксировали, увеличивали проницаемость клеточных мембран и окрашивали анти-IL-17A моноклональными антителами, меченными фикоэритрином (PE, Becton Dickinson, США). Анализ клеток проводили на проточном цитометре FACSCalibur с использованием программы CellQuestPro (BD Biosciences, США).

У 11 здоровых добровольцев и 13 пациентов с СД 2-го типа изучали влияние инсулина и глюкозы на продукцию IL-17. Для этого 10^6 клеток культивировали в про-

бирках емкостью 15 мл в течение 24 ч при 37 °C и 5% CO₂ в 1 мл среды RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 1% L-глутамин и 1% пенициллина/стрептомицина. В культуральную среду добавляли инсулин и D-глюкозу в различных концентрациях (оба реагента – Sigma Aldrich, США). Три пробирки имели концентрацию D-глюкозы 5, 10 и 20 ммоль/л и не содержали инсулина. В трех пробирках было создано следующее сочетание концентраций инсулина и D-глюкозы: 5 ммоль/л глюкозы и 10⁻¹⁰ моль/л инсулина; 5 ммоль/л глюкозы и 10⁻⁸ моль/л инсулина; 20 ммоль/л глюкозы и 10⁻⁸ моль/л инсулина. In vitro концентрации инсулина и глюкозы были выбраны таким образом, чтобы соответствовать условиям, которые имеют место in vivo в ходе развития СД 2-го типа. Для контроля осмолярности была использована пробирка, содержащая 5 ммоль/л D-глюкозы и 15 ммоль/л D-маннитола. Через 24 ч супернатанты клеточных культур собирали и хранили при –40 °C для последующего определения секретированного IL-17 методом иммуноферментного анализа (Вектор-БЕСТ, Россия). Клетки ресуспендировали в фосфатно-солевом буферном растворе и оценивали внутриклеточную продукцию IL-17 методом проточной цитометрии. Для оценки жизнеспособности клетки окрашивали 7-актиноаминомидином D (7-AAD, Becton Dickinson, США). Жизнеспособность клеток варьировала от 95 до 98%.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ SPSS 11.5.0 for Windows (SPSS Inc., США). Использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни и критерий Вилкоксона для связанных выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Результаты

Анализ ex vivo показал, что пациенты с НТУ характеризовались большим количеством активных Th17 после стимуляции ФМА с иономицином по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с СД 2-го типа ($p=0,015$ и $p=0,023$ соответственно, рис. 1).

После инкубации клеток в течение 24 ч в среде с содержанием глюкозы 5 ммоль/л процент Т-клеток, внутриклеточно продуцирующих IL-17 спонтанно и после стимуляции ФМА с иономицином, был значительно выше у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с контрольной группой (рис. 2 А).

Инкубация мононуклеаров здоровых добровольцев в среде с концентрацией глюкозы 10 и 20 ммоль/л привела к увеличению спонтанной внутриклеточной продукции IL-17 по сравнению с концентрацией глюкозы в среде 5 ммоль/л ($p=0,010$ и $p=0,002$ соответственно; рис. 2 А). У пациентов с СД 2-го типа увеличение спонтанной внутриклеточной продукции IL-17 наблюда-

лось только при концентрации глюкозы в среде 10 ммоль/л ($p=0,044$).

Стимуляция ФМА с иономицином мононуклеаров периферической крови у пациентов с СД 2-го типа приводила к более выраженному увеличению продукции цитокина при содержании глюкозы в среде 20 ммоль/л по сравнению с 5 ммоль/л глюкозы ($p=0,001$; рис. 2 Б). В группе здоровых добровольцев процент активированных Th17 после стимуляции ФМА с иономицином достоверно не различался при различном содержании глюкозы в среде (рис. 2 А). Инкубация с D-маннитолом не приводила к изменению внутриклеточной продукции IL-17 как в группе пациентов с СД 2-го типа, так и в группе здоровых добровольцев (рис. 2). Следовательно, наблюдаемое изменение продукции цитокинов связано именно с воздействием глюкозы, а не с изменением осмолярности среды.

Добавление 10⁻¹⁰ и 10⁻⁸ моль/л инсулина in vitro приводило к увеличению содержания IL-17-продуцирующих Th17 как в группе здоровых добровольцев, так и в группе пациентов с СД 2-го типа ($p=0,005$ и $p=0,002$ соответственно при 10⁻¹⁰ моль/л инсулина; $p=0,003$ и $p=0,047$ соответственно при 10⁻⁸ моль/л инсулина; рис. 3 А).

В группе здоровых добровольцев процент Th17, внутриклеточно продуцирующих IL-17, после стимуляции ФМА с иономицином, был выше при содержании в среде 10⁻¹⁰ и 10⁻⁸ моль/л инсулина по сравнению со средой без инсулина ($p=0,001$ и $p=0,007$ соответственно; рис. 3 Б).

У пациентов с СД 2-го типа количество активированных Th17 не зависело от концентрации инсулина в среде, если клетки стимулировали ФМА с иономицином после 24 ч культивирования. Процент Th17, продуцирующих IL-17, оставался высоким как в отсутствии инсулина, так и при содержании 10⁻¹⁰ и 10⁻⁸ моль/л инсулина в среде (рис. 3 Б).

Культивирование мононуклеаров здоровых добровольцев в среде, содержащей повышенные концентрации инсулина (10⁻⁸ моль/л) и глюкозы (20 ммоль/л), приводило к увеличению количества активированных Th17 по

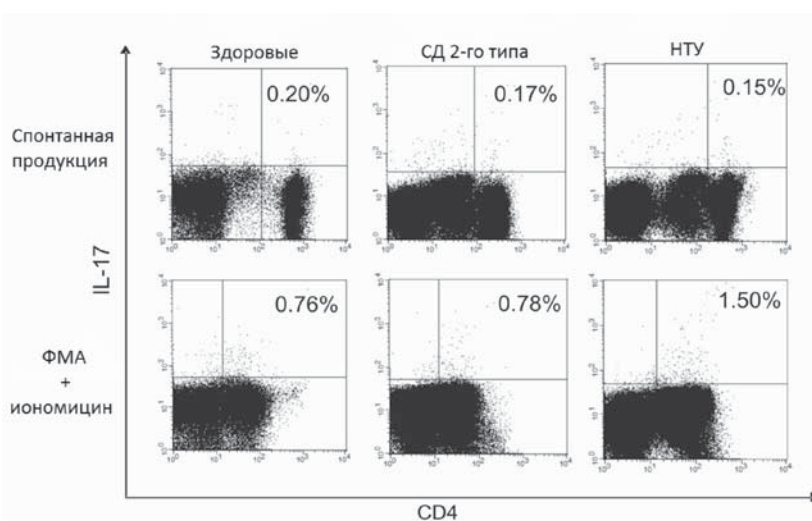


Рис. 1. Примеры точечных диаграмм, отражающих процент Th17 ex vivo у пациентов с СД 2-го типа ($n=32$), пациентов с НТУ ($n=12$) и здоровых добровольцев ($n=24$). Процент указан от общего количества CD4⁺-лимфоцитов

сравнению с условиями культивирования без инсулина с содержанием глюкозы 5 ммоль/л (рис. 3). Данный эффект совместного воздействия высоких концентраций инсулина и глюкозы наблюдался как при стимуляции ФМА и иономицином ($p=0,001$), так и в отсутствии стимуляции ($p=0,005$).

В мононуклеарах пациентов с СД 2-го типа спонтанная и стимулированная ФМА с иономицином внутриклеточная продукция IL-17 при сочетанном воздействии 10^{-8} моль/л инсулина и 20 ммоль/л глюкозы не отличалась от условий культивирования без инсулина и оставалась на высоком уровне (рис. 3).

Содержание секретированного IL-17 после 24 ч культивирования было относительно низким при всех концентрациях глюкозы и инсулина, созданных *in vitro* в нашем исследовании, и граничило с пределом чувствительности используемого набора ИФА (2 пг/мл), рисунки 2 В и 3 В, поэтому мы не смогли сделать какого-либо заключения о влиянии инсулина и глюкозы на секрецию IL-17.

Обсуждение

Мы показали увеличение функциональной активности Th17 у пациентов с СД 2-го типа, что отражалось в активации внутриклеточного синтеза IL-17 после культивирования в течение 24 ч. В соответствии с нашими результатами, активация Th17 имеет место даже при небольшом увеличении концентрации глюкозы в среде, т.е. отклонение оси дифференцировки Th17 может предшествовать развитию СД 2-го типа, что мы наблюдали *ex vivo* у пациентов с НТУ.

Несмотря на увеличение внутриклеточной продукции IL-17, мы не выявили влияния глюкозы и инсулина на секрецию данного цитокина *in vitro*. Вероятно, для интенсивной секреции IL-17 необходимо наличие дополнительного активационного сигнала. Так, A. Lenarczyk и соавт. показали, что при секреции IL-17 важную роль играет митогенная стимуляция лимфоцитов [4].

Наши результаты свидетельствуют о том, что инсулин наряду с глюкозой может стимулировать активацию Th17, действуя как сам по себе, так и в сочетании с глюкозой. Мы полагаем, что инсулин не оказывал влияния на стимулированную продукцию цитокина в Th17 у пациен-

тов с СД 2-го типа, т.к. клетки уже подвергались воздействию высоких концентраций инсулина и глюкозы *in vivo*. Известно, что гипергликемия может приводить к активации протеинкиназы С (PKC) с последующим ингибированием инсулинового сигналинга [5]. Вероятно, дополнительная активация данного пути *in vitro* с помощью ФМА привела к блокированию внутриклеточного сигналинга инсулина и вызвала различный ответ на воздействие инсулина в группах пациентов и здоровых добровольцев. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выяснение роли PKC в сигналинге инсулина и глюкозы при синтезе IL-17.

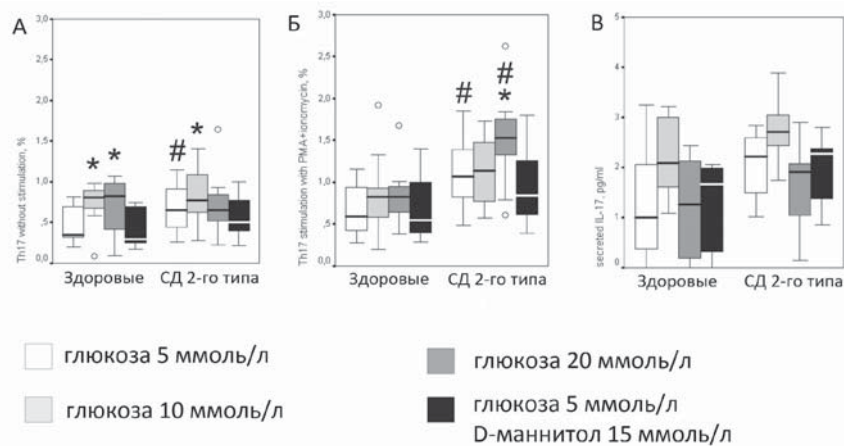


Рис. 2. Влияние различных концентраций глюкозы на 24-часовую спонтанную внутриклеточную продукцию IL-17 (А), стимулированную ФМА с иономицином внутриклеточную продукцию IL-17 (Б), секрецию IL-17 (В) мононуклеарами периферической крови у пациентов с СД 2-го типа ($n=13$) и здоровых добровольцев ($n=11$); А и Б – указан процент клеток от CD4⁺-лимфоцитов, В – концентрация в пг/мл; * – $p<0,05$ по сравнению с концентрацией глюкозы в среде 5 ммоль/л; # – $p<0,05$ по сравнению со здоровыми добровольцами; o – экстремумы.

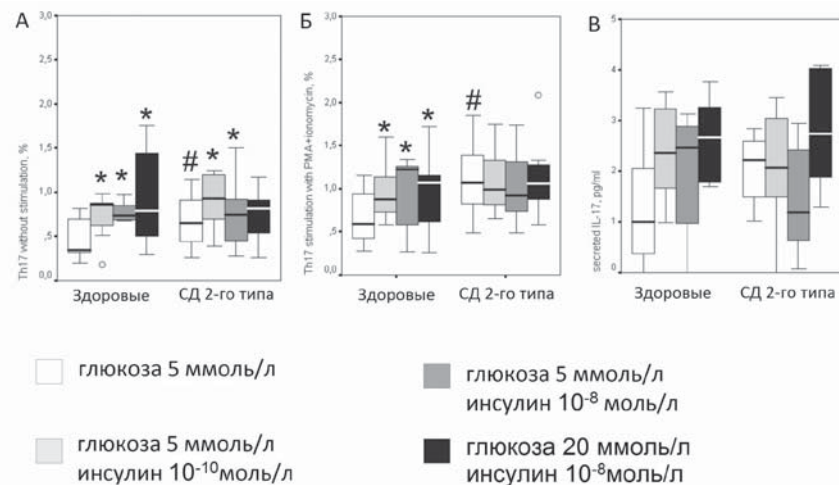


Рис. 3. Влияние различных концентраций инсулина на 24-часовую спонтанную внутриклеточную продукцию IL-17 (А), стимулированную ФМА с иономицином внутриклеточную продукцию IL-17 (Б), секрецию IL-17 (В) мононуклеарами периферической крови у пациентов с СД 2-го типа ($n=13$) и здоровых добровольцев ($n=11$); А и Б – указан процент клеток от CD4⁺-лимфоцитов, В – концентрация в пг/мл; * – $p<0,05$ по сравнению с условиями без инсулина и 5 ммоль/л глюкозы в среде; # – $p<0,05$ по сравнению со здоровыми добровольцами; o – экстремумы.

Таким образом, в соответствии с нашими данными, метаболические нарушения при СД 2-го типа ассоциируются с повышенной активацией линии Th17-лимфоцитов, что может значительно увеличивать риск развития воспаления у пациентов и, следовательно, осложненный диабет.

*Работа выполнена при финансовой поддержке
Федерального агентства по науке и инновациям в
рамках Федеральной целевой научно-технической
программы "Исследования и разработки по приори-
тетным направлениям развития научно-техническо-
го комплекса России на 2007–2012 годы"
(Государственный контракт № 02.527.11.0007
от 30 апреля 2009 г.)*

Литература

1. Гарганеева Н.П. Психосоциальные аспекты сахарного диабета 2-го типа: инновации профилактики // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 4. – С. 121–125.
2. Airola P. Hypoglycemia: a better approach. – Phoenix, Arizona: Health Plus, 1977. – 191 p.
3. Jagannathan-Bogdan M., McDonnell M.E., Shin H. et al. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes // J. Immunol. – 2011. – Vol. 186. – P. 1162–1172.
4. Lenarczyk A., Helsloot J., Farmer K. et al. Antigen-induced IL-17 response in the peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of healthy controls // Clin. Exp. Immunol. – 2000. – Vol. 122. – P. 41–48.
5. Oldenborg P.-A., Sehlin J. Hyperglycemia in vitro attenuates insulin-stimulated chemokinesis in normal human neutrophils. Role of protein kinase C activation // J. Leukoc. Biol. – 1999. – Vol. 65. – P. 635–640.
6. Shanik M.H., Xu Y., Skrha J. et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, Suppl. 2. – P. S262–S268.
7. Szablewski L., Sobczyk-Kopciol A., Oleszczak B. et al. GLUT4 is expressed in circulating lymphocytes of diabetic patients. A method to detect early prediabetic stages? // Diabetologia Croatica. – 2007. – Vol. 36. – P. 69–76.
8. Tenzer-Iglesias P., Brunton S. Managing postprandial glucose levels in patients with diabetes // J. Fam. Pract. Suppl. – 2008. – Vol. 57, No. 1. – P. S17–S24.
9. Van der Weerd K., Dik W.A., Schrijver B. et al. Morbidly obese human subjects have increase peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype // Diabetes. – 2012. – Vol. 61, № 2. – P. 401–408.
10. Zeng C., Shi X., Zhang B. et al. The imbalance of Th17/Th1/Tregs in patients with type 2 diabetes: relationship with metabolic factors and complications // J. Mol. Med. (Berl.). – 2012. – Vol. 90, No. 2. – P. 175–186.

Поступила 02.04.2013

Сведения об авторе

Кологривова Ирина Вячеславовна, научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: ikologrivova@gmail.com.

УДК 579; 544.723.21

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕРЕВЯЗОЧНОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРНОЙ МАТРИЦЫ И НАНОСТРУКТУРНЫХ ЧАСТИЦ ОКСИГИДРОКСИДА АЛЮМИНИЯ

А.Н. Фоменко¹, В.Г. Пехенько², И.Н. Тихонова¹, О.В. Бакина¹

¹Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, Томск
²ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск
E-mail: inti@ispms.tsc.ru

BIOLOGICAL EVALUATION OF WOUND DRESSING BASED ON POLYMER MATRICES AND NANOSTRUCTURED PARTICLES OF ALUMINUM OXYHYDROXIDES

A.N. Fomenko¹, V.G. Pehenko², I.N. Tikhonova¹, O.V. Bakina¹

¹Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk
²Siberian State Medical University, Tomsk

Представлены результаты исследования биологического действия перевязочного материала на основе микроволоконистой полимерной матрицы с иммобилизованными наноструктурными частицами оксигидроксида алюминия, модифицированными коллоидным серебром. При исследовании перевязочного материала и его компонентов не было обнаружено токсического, раздражающего и аллергизирующего действия по отношению к лабора-

торным животным и куриным эмбрионам (КЭ).

Ключевые слова: перевязочный материал, оксигидроксид алюминия, коллоидное серебро, токсичность, куриный эмбрион, лабораторные животные.

The article presents data on biological effects of a dressing based on a microfiber polymer matrix with immobilized aluminum oxyhydroxide nanoparticles modified with colloidal silver. Experimental application of the dressing and its components in laboratory animals and chicken embryos revealed no toxic, irritant, or allergic reactions.

Key words: dressing, aluminum oxyhydroxide, colloidal silver, toxicity, chicken embryos, laboratory animals.

Введение

С развитием нанотехнологий появилась возможность создавать материалы с уникальными свойствами [7, 9] на основе наноразмерных и наноструктурных частиц, что открывает широкие перспективы их применения, в том числе и в медицине: для транспорта лекарственных средств, в шовных и перевязочных материалах, для создания биосовместимых имплантов и др. В связи с этим существенное значение имеет комплексная оценка биологического действия наноматериалов медицинского назначения на здоровье человека. Как правило, исследование биологического действия изделий и материалов медицинского назначения проводят по утвержденным методикам [4, 5], которые могут быть также использованы для оценки биологического риска наноструктурных материалов [1, 12].

Одним из таких материалов является новый перевязочный материал на основе микроволокнистой полимерной матрицы с иммобилизованными частицами наноструктурного оксигидроксид алюминия, модифицированными коллоидным серебром, полученным по методике, представленной в работе [2]. В ранее проведенных исследованиях [10, 11] было установлено, что перевязочный материал обладает высокими сорбционными характеристиками и антимикробной активностью. Однако компоненты перевязочного материала могут обладать различным биологическим действием на живые организмы.

Цель работы: исследование острой токсичности, аллергизирующего и раздражающего действия перевязочного материала и активного компонента – наноструктурного оксигидроксид алюминия с адсорбированными частицами коллоидного серебра.

Материал и методы

Согласно классификации, в зависимости от продолжительности и вида контакта [4] для оценки биологического действия перевязочного материала использовали методы исследования кратковременного эффекта (острая токсичность, раздражающее действие на кожу, глаза и слизистые оболочки) и отдаленного или специфического токсического эффекта (аллергизирующее действие, тератогенность).

В качестве объектов исследования использовали образцы перевязочного материала (ПМ), порошок оксигидроксид алюминия (ОГА), а также ОГА, модифицированный частицами коллоидного серебра [ОГА(Ag)].

Исследование токсического действия наноструктурного ОГА и ОГА(Ag) проводили на куриных эмбрионах (КЭ) и лабораторных животных по методикам, изложенным в литературе [8, 13].

Исследование острой токсичности на КЭ. Для изучения влияния порошка оксигидроксид алюминия на живой организм использовали 9-дневные КЭ. КЭ просвечивали на овоскопе и определяли расположение воздушного мешка, затем специальным устройством делали отверстие в скорлупе со стороны воздушного мешка диаметром 1–2 мм. Соблюдая условия стерильности, вводили в аллантаоисную полость КЭ по 1 мл стерильной суспензии ОГА или ОГА(Ag). Содержание порошка ОГА в суспензии составило 0,005; 0,01; 0,02 г/мл, что соответствует содержанию ОГА на площади перевязочного материала 1,3; 2,7 и 5,3 см² соответственно. При этом содержание серебра во вводимых дозировках суспензии ОГА(Ag) составляло 0,003; 0,006 и 0,012 мг соответственно. После введения суспензии отверстие в скорлупе закрывали стерильным расплавленным парафином, и КЭ инкубировали в термостате при 37±1 °С. В качестве контроля использовали КЭ, в которые вводили по 1 мл стерильного физиологического раствора, а также эмбрионы, с которыми не проводили никаких манипуляций. Через 72 и 120 ч КЭ вскрывали и проводили визуальный осмотр их физиологического состояния по сравнению с контрольными, а затем взвешивали с точностью до 0,1 г.

Оценка острой токсичности на лабораторных животных. Эксперименты проводили на белых нелинейных мышах массой 19–21 г и белых нелинейных крысах массой 180–200 г. Порошок ОГА вводили мышам и крысам внутрижелудочно с помощью зонда однократно в максимально допустимой дозе 10000 мг/кг. Длительность эксперимента составляла 2 недели с ежедневным контролем состояния животных.

Исследование токсического действия перевязочного материала проводили на лабораторных животных по методикам, представленным в литературе [5].

Исследование раздражающего действия на кожу. Образец материала размером 1х1 см для мышей и 2х2 см для крыс фиксировали лейкопластырем на участке кожи спины, с которого предварительно удаляли волосистой покров. Контрольной группе животных накладывали такого же размера марлевую повязку. Время экспозиции составляло 8 и 24 ч. После удаления повязки наблюдение за животными продолжали в течение 14 дней. В качестве параметров острой токсичности рассматривалась реакция кожи в местах применения ПМ, число павших и выживших животных.

Исследование раздражающего действия на глаза. Эксперимент заключался в закапывании по 0,1 мл вытяжки из образца ПМ в нижний конъюнктивальный мешок левого глаза каждого кролика. В правый глаз закапывали по 0,1 мл стерильного физиологического раствора (контроль). Вытяжку получали путем экстракции в течение

Таблица 1
Влияние ОГА и ОГА(Аг) на развитие КЭ

Характеристика суспензии	Концентрация ОГА, мг/мл	Масса КЭ, г, (72/120 ч)	Характеристика КЭ после вскрытия через 72 ч	Характеристика КЭ после вскрытия через 120 ч
Контроль КЭ без нарушения целостности	-	8,0/13,0	Все эмбрионы живые, присутствуют признаки оперения, органы в норме (n=6)	Все эмбрионы живые, хорошо развито оперение, органы в норме (n=6)
Физиологический раствор	-	8,0/12,7	Все эмбрионы живые, присутствуют признаки оперения, органы в норме (n=6)	Все эмбрионы живые, хорошо развито оперение, органы в норме (n=6)
ОГА	5	8,1/12,5	Все эмбрионы живые, присутствуют признаки оперения, органы в норме (n=6)	Все эмбрионы живые, хорошо развито оперение, органы в норме (n=6)
	10	11,3/13,1	Все эмбрионы живые, увеличение массы зародыша, присутствуют признаки оперения, органы сформированы (n=6)	Все эмбрионы живые, хорошо развито оперение, органы в норме, масса зародыша соответствует контрольному образцу (n=6)
	20	7,1/13,6	Все эмбрионы живые, снижение массы зародыша эмбриона, все органы сформированы, оперения нет (n=6)	Все эмбрионы живые, все органы сформированы, оперение хорошо развито (n=6)
ОГА(Аг)	5 (0,003)*	7,5/13,7	1 эмбрион погиб, недоразвит; 5 эмбрионов живые, замедление роста зародыша, оперения нет, все органы сформированы (n=6)	Все эмбрионы живые, оперение отсутствует, все органы сформированы (n=6)
	10 (0,006)*	7,7/13,6	Все эмбрионы живые, оперение отсутствует, все органы сформированы (n=6)	2 эмбриона погибли, 4 эмбриона живые, присутствуют признаки оперения, органы в норме (n=6)
	20 (0,012)*	7,2/13,2	Все эмбрионы живые, торможение развития эмбриона, замедление роста зародыша, оперения отсутствуют, все органы сформированы (n=6)	1 эмбрион погиб, 5 эмбрионов живые, присутствуют признаки оперения, все органы сформированы (n=6)

Примечание: * – содержание коллоидного серебра в мг в 1 мл вводимой суспензии ОГА(Аг).

72 ч при 37 °С исследуемого образца площадью 6 см² в 2 мл стерильного физиологического раствора для однократного применения и площадью 15 см² в 5 мл стерильного физиологического раствора – для многократного применения.

После однократного воздействия оба глаза животного осматривали через 1, 24, 48 и 72 ч. Многократное воздействие на глаза проводили в течение 14 суток. Оба глаза животного осматривали непосредственно сразу и через один час после каждой процедуры.

Оценку аллергизирующего действия ПМ проводили по известным методикам [5, 13].

Метод накожных аппликаций. За день до начала эксперимента у морских свинок на участках кожи площадью 30х30 мм тщательно выстригали шерсть. Для местных аппликаций прикладывали образцы ПМ размером 25х25 мм на участок боковой поверхности туловища морских свинок, пропитывая их стерильным физиологическим раствором, для более плотного прилегания фиксировали повязкой. Повязку и пропитанные образцы ПМ снимали через 6 ч. Указанную процедуру повторяли 3 раза с интервалом в одну неделю после проведения каждой аппликации. Контрольным животным проводили подобные аппликации со стерильным медицинским бинтом, пропитанным физиологическим раствором.

Через 14 дней после последней аппликации у животных проводили провокационную пробу. На участок кожи животного накладывали образцы ПМ размером 25х25 мм, пропитанные стерильным физиологическим раствором, и фиксировали повязкой. Повязку и пропитанные образцы материала снимали через 6 ч. Через 24 ч после провокационной пробы производили удаление шерсти у всех животных на подопытных участках и окружающей их коже с помощью депилятора. Состояние исследуемых участков оценивали через 2 ч после описанной выше процедуры удаления шерсти. Осмотр повторяли через 48 ч после провокационного воздействия.

Постановка конъюнктивной пробы на кроликах. Конъюнктивальное тестирование проводили на 5-й день после завершения цикла sensi-

Таблица 2

Влияние ОГА на лабораторных животных

Вид животных	Масса, г	Доза препарата, мг/кг	Состояние животных
Мыши	19–20	10000	– все особи живые – двигательная активность не изменилась – реакция на тактильные, болевые, звуковые, световые раздражители адекватная
Крысы	150–200		– состояние волосяного и кожного покрова, окраска слизистых оболочек в норме – судорог, нарушения движения, тонуса скелетных мышц не наблюдалось

билизирующих воздействий ПМ на кожу кроликов [5]. Тест заключался в закапывании в левый глаз каждого животного опытной группы по 0,1 мл вытяжки из ПМ в нижний конъюнктивальный мешок глаза, в правый глаз – физиологического раствора в том же объеме. В нижний конъюнктивальный мешок левого глаза каждого животного контрольной группы закапывали по 0,1 мл вытяжки из марлевого медицинского бинта, а в нижний конъюнктивальный мешок правого глаза – физиологический раствор в том же объеме. Вытяжку из ПМ получали путем экстракции исследуемого образца площадью 30 см² в 10 мл стерильного физиологического раствора, а вытяжку из марлевого медицинского бинта – с площади 60 см² в 10 мл стерильного физиологического раствора в течение 72 ч при 37 °С [5]. Оценка состояния конъюнктивы глаза проводилась через 15 мин, 24 и 48 ч.

Результаты и обсуждение

КЭ является моделью для проведения исследований по токсичности лекарственных препаратов, химических веществ и др., т.к. представляет собой быстро развивающийся чувствительный организм, и любое токсическое воздействие неблагоприятно сказывается на его росте, развитии органов и тканей [8].

Проведенные исследования на КЭ показали (табл. 1), что в исследованных значениях концентраций вводимой суспензии ОГА не было выявлено нарушений роста и развития КЭ: эмбриональное развитие идет по нормальному жизненному циклу, нет видимых нарушений в формировании органов и оперения. Другие результаты были получены при введении в КЭ суспензии порошка ОГА(Ag). Наблюдалось замедление роста массы эмбрионов, отсутствие оперения на ранних этапах эмбрионального развития и, кроме того, частичная гибель эмбрионов при всех вводимых дозах порошка ОГА(Ag). Безусловно, гибель и изменения в развитии КЭ связаны с влиянием серебра на формирование зародыша. В литературе представлено достаточно много данных по исследованию токсического действия различных форм (ионов и коллоидных растворов) серебра на человека и животных [3, 14], однако неясно, происходит ли изменение токсического действия серебра при его нахождении в составе ОГА(Ag). К 120 ч экспозиции КЭ, на которые воздействовали ОГА(Ag), не отличались от контрольных групп КЭ. Возможно, происходит адаптация эмбрионов к ОГА(Ag), при этом оставшиеся в живых КЭ развиваются нормально, что говорит об отсутствии патологического воздействия на сформиро-

ванный организм КЭ.

При исследовании острой токсичности ОГА на лабораторных животных оказалось, что при однократном введении внутрижелудочно в дозе 10000 мг/кг препарат не вызывает гибели, патологических и поведенческих изменений у животных в течение 14 дней наблюдений (табл. 2).

Таким образом, ОГА и ОГА(Ag) обладают низкой токсичностью по отношению к КЭ и лабораторным животным. Согласно нормативной документации [6], наноструктурный ОГА и ОГА(Ag) можно отнести к IV классу опасности – «вещества малоопасные».

Оценку раздражающего действия ПМ проводили при накожном применении и по раздражающему действию водной вытяжки из него на глаза кроликов.

Исследование раздражающего действия на кожу. Полученные результаты показали, что после однократного и многократного воздействия ПМ на кожу лабораторных животных не наблюдалось развития покраснения или отека кожи на месте аппликации исследуемого материала через 1, 24, 48 и 72 ч. Реакция кожи в местах аппликации исследуемого материала не отличалась от контроля.

Исследование раздражающего действия на глаза. После однократной инстилляцией вытяжки из ПМ в глаза кроликов не наблюдалось наличия отека, гиперемии, выделений. Состояние конъюнктивы не отличалось от интактного контроля и соответствовало физиологической норме. При многократной инстилляцией вытяжки из ПМ в глаза кроликов наблюдались такие же результаты, как и при однократной инстилляцией.

Таким образом, при однократном и многократном воздействии вытяжки из ПМ на глаза лабораторных животных, а также при накожном применении ПМ не выявлено ярко выраженного раздражающего действия.

Исследование аллергизирующего действия ПМ на лабораторных животных показало следующие результаты:

1. Реакция кожи (*метод накожных аппликаций*) в местах аппликаций ПМ не отличалась от контрольной группы. Проведение провокационной пробы после 14 дней аппликации ПМ не вызвало патологических кожных реакций у опытных и контрольных животных через 24 и 48 ч наблюдения.
2. После инстилляцией вытяжки из исследуемого ПМ и марлевого бинта в глаза кроликов (*конъюнктивальная проба*) не наблюдалось наличия отека, гиперемии, выделений. Состояние конъюнктивы не отличалось от интактного контроля (физиологический

раствор) и соответствовало физиологической норме.

Полученные данные по изучению алергизирующего действия ПМ и вытяжек из него свидетельствуют об отсутствии патологических изменений со стороны кожных покровов и слизистой оболочки глаз у лабораторных животных.

Таким образом, проведенные исследования показали, что исследованный ПМ в целом и его компоненты – наноструктурные ОГА и ОГА(Ag) являются малоопасными веществами, не обладают выраженным раздражающим и алергизирующим действием. Серебро в концентрациях, добавляемых в ПМ для придания ему антибактериальных свойств, оказывает слабое токсическое действие на КЭ и не представляет опасности для лабораторных животных. Полученные результаты позволяют рекомендовать ПМ для проведения клинических испытаний.

Выводы

1. Оксигидроксид алюминия в исследованных дозировках не оказывает токсического действия на развитие и формирование КЭ, тогда как оксигидроксид алюминия, модифицированный частицами коллоидного серебра, обладает низкой токсичностью, что проявляется в замедлении развития КЭ на ранних этапах формирования.
2. Оксигидроксид алюминия при однократном введении лабораторным животным в дозе 10000 мг/кг обладает низкой токсичностью и относится к IV классу опасности – “вещества малоопасные”.
3. Перевязочный материал и вытяжки из него в изученных дозировках и в выбранных условиях экспериментов не обладают алергизирующим и раздражающим действием.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГК 14.527.12.0001.

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и Института фармакологии РАМН за проведение исследований на экспериментальных животных.

Литература

1. Андреев Г.Б., Минашкин В.М., Невский И.А. и др. Материалы, производимые по нанотехнологиям: потенциальный риск при получении и использовании // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). – 2008. – Т. 52, № 5. – С. 32–38.
2. Бакина О.В., Глазкова Е.А., Ложкомоев А.С. и др. Модифицирование наноструктурного оксигидроксида алюминия частицами коллоидного серебра // Перспективные материалы. – 2011. – № 6. – С. 47–52.
3. Блажитко Е.М., Бурмистров В.А., Колесников А.П. и др. Серебро в медицине. – Н.: Наука-Центр, 2004. – 254 с.
4. ГОСТ Р ИСО 10993.1-99 “Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий” [Электронный ресурс] // Библиотека ГОСТов : сайт. – 2012. – URL: <http://vsegost.com/Catalog/27/27531.shtml> (дата обращения 07.11.2012).
5. ГОСТ Р ИСО 10993.10-99 “Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий”: “Иссле-

дование раздражающего и сенсибилизирующего действия” [Электронный ресурс] // Библиотека ГОСТов : сайт. – 2012. – URL: <http://vsegost.com/Catalog/38/38093.shtml> (дата обращения 07.11.2012).

6. ГОСТ 12.1.007-76 “Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности” [Электронный ресурс] // Библиотека ГОСТов : сайт. – 2012. – URL: <http://vsegost.com/Catalog/10/1048.shtml> (дата обращения 07.11.2012).
7. Кобаяси Н. Введение в нанотехнологию. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2007. – 134 с.
8. МУК 4.1/4.2.588-96. Методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов, вводимых людям [Электронный ресурс] // Гарант – информационно-правовой портал : сайт. – 1996. – URL: <http://base.garant.ru/4175747> (дата обращения 07.11.2012).
9. МУ 1.2.2635-10. Медико-биологическая оценка безопасности наноматериалов [Электронный ресурс] // База ГОСТ : сайт. – 2010. – URL: <http://support.support.support.support.wfindex.su/?globalid=37418> (дата обращения 07.11.2012).
10. Серова А.Н., Пехенько В.Г., Тихонова И.Н. и др. Адсорбционная и поглощательная способность сорбционного материала, включающего наноструктурный оксигидроксид алюминия // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – № 2. – С. 127–131.
11. Серова А.Н., Пехенько В.Г., Тихонова И.Н. и др. Антимикробная активность перевязочного материала, импрегнированного коллоидным серебром // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – № 3. – С. 137–141.
12. Толстикова Т.Г., Морозова Е.А., Хвостов М.В. и др. Изучение биобезопасности нановеществ и наноматериалов // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – № 18. – С. 527–534.
13. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
14. Щербаков А.Б. и др. Препараты серебра: вчера, сегодня и завтра // Фармацевтический журнал. – 2006. – № 5. – С. 45–57.

Поступила 21.01.2013

Сведения об авторах

Фоменко Алла Николаевна, инженер лаборатории физикохимии высокодисперсных материалов ИФПМ СО РАН.

Адрес: 634021, г. Томск, пр. Академический, 2/4.

E-mail: alserova@ispms.tsc.ru.

Пехенько Владимир Григорьевич, канд. мед. наук, доцент кафедры микробиологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.

E-mail: vovapehenko@mail.ru.

Тихонова Ирина Николаевна, ведущий технолог лаборатории физикохимии высокодисперсных материалов ИФПМ СО РАН.

Адрес: 634021, г. Томск, пр. Академический, 2/4.

E-mail: inti@ispms.tsc.ru.

Бакина Ольга Владимировна, инженер лаборатории физикохимии высокодисперсных материалов ИФПМ СО РАН.

Адрес: 634021, г. Томск, пр. Академический, 2/4.

E-mail: aov862@sibmail.com.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК 614:574.2 (571.16)

ИССЛЕДОВАНИЕ РИСКА СМЕРТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ЛИЦ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ДОЛГОВРЕМЕННОМУ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

Д.Е. Калинин^{1,2}, А.Б. Карпов^{1,2}, Р.М. Тахауов^{1,2}, Ю.А. Самойлова³, Е.В. Кострыкина³,
И.В. Ширяева³, Д.Б. Бульдович¹

¹ФГУП "Северский биофизический научный центр" ФМБА России

²ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск

³ФГБУЗ "Клиническая больница № 81" ФМБА России, Северск

E-mail: Kalinkin75@mail.ru

CANCER MORTALITY RISK IN PERSONS EXPOSED TO LONG-TERM OCCUPATIONAL RADIATION

D.E. Kalinkin^{1,2}, A.B. Karpov^{1,2}, R.M. Takhaouov^{1,2}, Yu.A. Samojlova³, E.V. Kostrykina³,
I.V. Shirjaeva³, D.B. Bul'dovich¹

¹Seversk Biophysical Research Center of the Federal Medical-Biological Agency

²Siberian State Medical University, Tomsk

³Clinical Hospital No. 81 of the Federal Medical-Biological Agency, Seversk

Исследована смертность вследствие злокачественных новообразований (ЗНО) персонала Сибирского химического комбината (СХК). Установлено, что работники отдельных производств СХК имеют более высокий (по сравнению со стандартом) риск смерти органов пищеварения и дыхания вследствие ЗНО, а также мочевых путей и половых органов. На основании полученных результатов сформулированы предложения по совершенствованию системы охраны здоровья персонала предприятий атомной отрасли.

Ключевые слова: персонал предприятия атомной промышленности, смертность, злокачественные новообразования.

The authors investigated mortality due to malignant neoplasms in personnel of the Siberian nuclear power plant. Data showed that workers of the certain industrial facilities at the Siberian nuclear power plant had higher risk of death due to malignant tumors of the digestive, respiratory, and urogenital systems compared to the standard. Based on the obtained results, the authors proposed measures to improve health protection in nuclear industry personnel.

Key words: nuclear industry personnel, mortality, malignant neoplasms.

Введение

В настоящее время можно с уверенностью говорить о наступлении периода "прессинга внешнесредовых факторов" на организм человека, что подтверждается как изменением структуры заболеваемости и смертности населения промышленно развитых стран (вследствие потери лидирующих позиций инфекционными заболеваниями), так и способностью человека изменять эту структуру целенаправленно, устраняя (или существенно уменьшая) воздействие наиболее значимых внешнесредовых факторов "риска", прежде всего антропогенной и техногенной природы. Одним из таких факторов является

ионизирующее излучение (ИИ), поскольку роль атомной энергии в хозяйственной деятельности человека неуклонно возрастает. В связи с этим сохраняет свою актуальность проблема определения безопасного уровня радиационного воздействия на человека и регламентации техногенного облучения.

На заре развития атомной энергетики (40–50-е годы XX столетия) несовершенство созданных технологий, отсутствие обоснованных норм и критериев радиационной безопасности, а также ошибки персонала или недоучет возможных негативных последствий обращения с источниками ионизирующего излучения привели к ряду

событий, повлекших за собой самые серьезные последствия [3]. В настоящее время на подавляющем большинстве объектов атомной индустрии соблюдается требование максимального обеспечения безопасности и предельного снижения риска [4]. В связи с этим на первый план выходит проблема оценки влияния радиационно-опасных производств на здоровье персонала при штатном режиме эксплуатации предприятий. На сегодняшний день одним из главных индикаторов степени радиационного воздействия на персонал предприятия атомной промышленности является онкологическая смертность, поскольку возникновение злокачественных новообразований (ЗНО) является одним из стохастических (вероятностных) эффектов ИИ. К сожалению, несмотря на большое количество исследований, проблема объективной оценки влияния техногенного облучения на организм человека продолжает сохранять свою актуальность.

Неоднократные исследования онкологической смертности персонала предприятий атомной промышленности не позволили выявить статистически подтвержденную взаимосвязь между профессиональным низкодозовым облучением и онкологической смертностью [5, 10–13], однако сами авторы часто указывают на недостаточную статистическую мощность исследования и возможное наличие эффекта “здорового рабочего” (более низкого уровня смертности за счет повышенных требований к состоянию здоровья лиц, нанимаемых на предприятия атомной индустрии). Тем не менее, ряд исследователей выявили повышенный риск смерти персонала предприятий атомной промышленности вследствие гемобластозов (за исключением хронического лимфобластного лейкоза) [8, 9], а также солидных опухолей [15], в частности ЗНО плевры [6, 7].

Неоднозначность публикуемых результатов не позволяет считать решенным вопрос о роли профессионального облучения на формирование показателя онкологической смертности, в особенности если речь идет о длительном радиационном воздействии низкой интенсивности. Безусловно, достоверность выводов по изучаемой проблеме главным образом зависит от объема анализируемых данных, их точности и соблюдения методологических принципов.

Цель исследования: изучить показатели и относительные риски смерти вследствие ЗНО персонала предприятия атомной промышленности.

Материал и методы

Объектом настоящего исследования являлся персонал Сибирского химического комбината (СХК) – крупнейшего в мире комплекса предприятий атомной отрасли. Данное производство функционирует с начала 50-х годов XX в. и является градообразующим предприятием г. Северска.

Источником информации для расчета показателей онкологической смертности и коэффициентов риска смерти вследствие ЗНО персонала СХК являлась база данных регионального медико-дозиметрического регистра, в которой содержится персонифицированная информация относительно около 65000 работников основного

(ОП) и вспомогательного (ВП) производства СХК. Значительная часть персонала ОП в процессе профессиональной деятельности подвергается внешнему, внутреннему или сочетанному облучению.

Основным источником информации о работниках СХК служили индивидуальные карточки (форма Т-2) сектора учета отдела кадров СХК, содержащие сведения о дате рождения, дате поступления на СХК, месте работы, профессии, переводе с одного предприятия на другое. Данные об индивидуальных дозах внешнего γ -излучения были получены в отделе охраны труда, ядерной и радиационной безопасности СХК.

Источниками информации о случаях смерти вследствие ЗНО служили все доступные медицинские документы клинической больницы № 81 ФМБА России, осуществляющей медицинское обслуживание персонала СХК: извещения о больном с впервые выявленным диагнозом ЗНО (ф. 090-у), амбулаторные карты (ф. 025-у), карты выбывших из стационара (ф. 066-у), истории болезни (ф. 003-у), статистические талоны (ф. 025-2у), протоколы патологоанатомических исследований, журналы регистрации случаев смерти ЗАГСа г. Северска (информация из ЗАГСа г. Северска была получена до вступления в силу Федерального закона РФ от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ “О персональных данных”), а также документы медицинских учреждений областного центра – г. Томска, в котором действуют Областной онкологический диспансер и ФГБУ “НИИ онкологии” СО РАМН (амбулаторные карты, учетные карты онкологических больных, журналы клинической лаборатории, протоколы патологоанатомических вскрытий, журналы биопсийных и цитологических исследований). Изучались также архивные лабораторные материалы для верификации диагнозов (гистологические стекла и парафиновые блоки с образцами тканей).

Была верифицирована информация о 1997 случаях смерти вследствие ЗНО (МКБ-10, код C00-C97), зарегистрированных в период с 01.01.1970 г. по 31.12.2005 г. среди работников СХК, нанятых на производство в период с 01.01.1950 г. по 31.12.2004 г. Начало периода исследования выбрано в силу того, что до 1970 г. число случаев заболевания ЗНО было крайне незначительным (основную массу приехавших для строительства СХК и г. Северска составляли молодые люди 20–25-летнего возраста).

Показатели онкологической смертности для отдельных возрастных групп персонала СХК (на основании сведений о количестве человеко-лет наблюдения (ЧЛН)), коэффициенты стандартизованного относительного риска (СОР) заболевания ЗНО, а также 95%-е доверительные интервалы (ДИ) для коэффициентов СОР рассчитывались на основании общепринятых методик [1, 9]. В качестве стандарта был использован “внутренний контроль” – фоновые показатели онкологической смертности работников СХК, не подвергавшихся техногенному облучению. Считалось, что заболеваемость в исследуемой группе достоверно превышает таковую в группе, принятой за стандарт, если нижняя граница ДИ для СОР больше единицы.

Для оценки зависимости “доза–эффект” использовалось разделение персонала на подгруппы с различной суммарной дозой внешнего облучения. При этом расче-

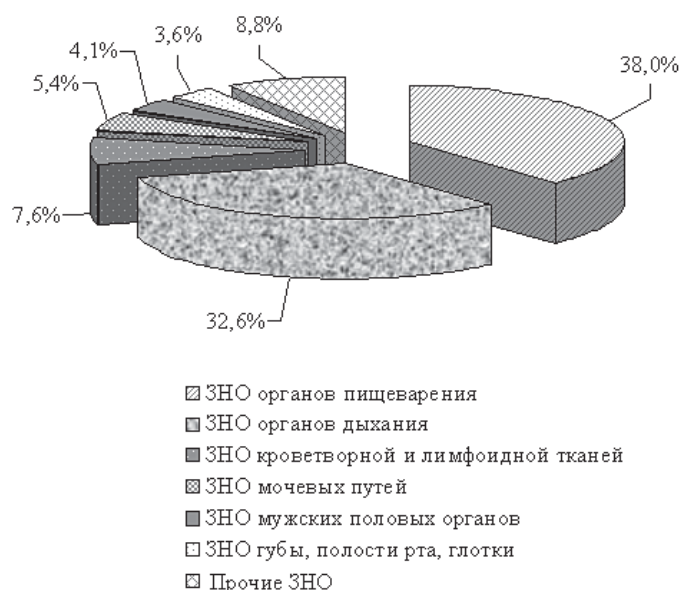


Рис. 1. Структура причин онкологической смерти мужчин-работников СХК (в % к итогу)

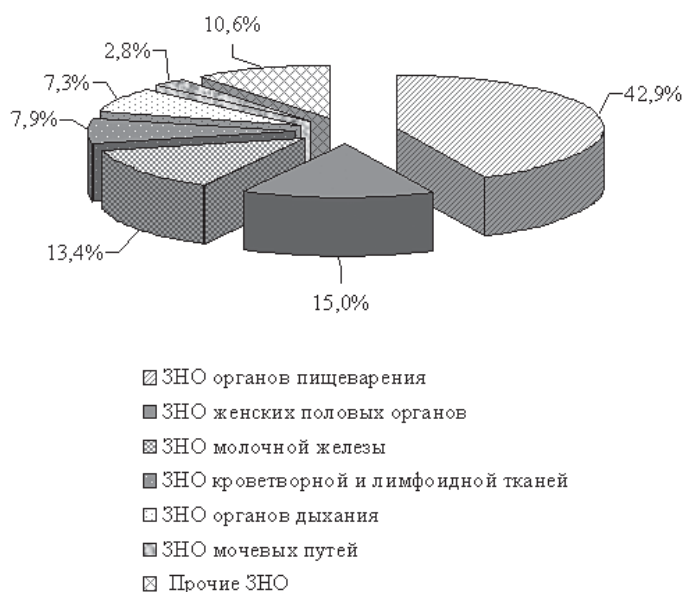


Рис. 2. Структура причин онкологической смерти женщин-работниц СХК (в % к итогу)

ты выполнялись дважды: вначале для “закрытых” дозовых интервалов с четко определенной нижней и верхней границей суммарной дозы внешнего облучения (СДВО) (от 0 до 20 мЗв, от 20 до 50 мЗв, от 50 до 100 мЗв, от 100 до 150 мЗв, от 150 до 200 мЗв, от 200 до 300 мЗв и от 500 до 1000 мЗв), а затем для более широких “открытых” интервалов, для которых было установлено только нижнее пороговое значение (>0 мЗв, >100 мЗв, >200 мЗв, >300 мЗв, >500 мЗв), поскольку расширение интервала (и, соответственно, увеличение количества ЧЛН) позво-

ляет надеяться на повышение достоверности результатов исследования.

Результаты и обсуждение

Суммарный показатель онкосмертности работников СХК в течение изучаемого периода составил 149,9 случаев на 100000 ЧЛН; для мужчин значение показателя составило 142,7 случая, для женщин – 138,9 случаев на 100000 ЧЛН. Для сравнения: в период 1990–2005 гг. онкосмертность мужчин г. Томска составила 202,6 случая на 100000 жителей, женщин – 167,1 случая.

На рисунках 1 и 2 представлена обобщенная структура онкологической смертности мужского и женского персонала СХК.

На рисунках 3 и 4 представлены сведения о смертности вследствие ЗНО работников СХК в период 1970–2005 гг. в сравнении с онкологической смертностью жителей г. Томска. Среди мужчин наиболее часто причинами смерти являлись ЗНО органов пищеварения, дыхания, мочевых путей и гемобластозы. Смертность мужского персонала СХК вследствие ЗНО большинства из представленных локализаций ниже, чем среди мужчин, умерших в областном центре. Исключение составили лишь злокачественные опухоли кожи и гемобластозы, однако в этих случаях показатели, рассчитанные для мужчин-работников СХК, весьма незначительно превышают таковые, вычисленные для мужчин-томичей.

Среди женщин наиболее часто смерть наступала вследствие ЗНО органов пищеварения; второе и третье ранговые места среди женщин-работниц СХК занимали ЗНО молочной железы и женских половых органов. Четвертое место среди причин онкологической смертности разделили ЗНО органов пищеварения и гемобластозы.

Смертность женщин-работниц СХК вследствие ЗНО молочной железы, кожи, а также гемобластозов была выше, чем среди жительниц г. Томска; показатели смертности вследствие ЗНО других локализаций были ниже, чем среди жительниц областного центра.

Комментируя данный факт, прежде всего следует, по-нашему мнению, воздержаться от поспешного суждения о роли радиационного фактора в формировании показателей онкологической смертности (хотя бы исходя из того, что представленные величины рассчитаны в отношении всех

работниц комбината – как работавших в контакте с источниками техногенного облучения, так и вне такового). Объяснение более высокой смертности работниц СХК вследствие ЗНО молочной железы, кожи, а также гемобластозов, на наш взгляд, является более прозаическим: ведь в условиях строгого медицинского контроля и не менее строгого учета всех случаев смерти вследствие ЗНО (без “потери” таковых, свойственной “неорганизованным” популяциям) онкосмертность вполне может оказаться выше, чем на территории, взятой для сравнения.

Безусловно, в отношении лиц, которые подвергались (или могли подвергаться) воздействию такого канцерогенного агента, как ИИ оценка показателей онкосмертности требует осторожного и взвешенного подхода. И выявленные нами повышенные (по сравнению с жителями близлежащей территории) показатели смертности женского персонала СХК вследствие ЗНО на данном этапе стоит рассматривать лишь как основу для дальнейшего изучения причин регистрируемых зависимостей и возможного изменения системы медицинского наблюдения за женским персоналом радиационно-опасных производств.

Основной вектор направления исследования определяется, естественно, спецификой действующего на организм человека техногенного агента – ИИ. Именно поэтому, изучая проблему онкологической смертности персонала СХК, мы не сочли возможным ограничиваться оценкой ее структуры и распространенности. Представляется совершенно необходимым исследовать зависимость уровня онкологической смертности от величины накопленной дозы профессионального облучения.

В таблице 1 представлены сведения об онкологической смертности работников СХК, подвергавшихся внешнему облучению.

Как следует из представленных данных, уровни онкосмертности вследствие ЗНО отдельных локализаций среди представителей двух рассматриваемых групп персонала СХК достоверно не различаются ($p > 0,05$), а общий показатель онкосмертности мужчин, работавших в контакте с источниками ионизирующего излучения, достоверно ниже, чем среди представителей группы сравнения.

Результаты расчетов онкологической смертности персонала СХК в период 1970–2005 гг. в зависимости от СДВО (на 100000 ЧЛН) представлены в таблице 2.

Согласно полученным данным, случаи смерти вследствие ЗНО органов дыхания, пищеварения, мочевых путей и гениталий наиболее распространены среди мужчин с СДВО в диапазоне от 500 до 1000 мЗв, гемобластозы – среди работников с СДВО в диапазоне 300–500 мЗв.

Среди женщин случаи смерти вследствие ЗНО органов пищеварения, женских половых органов и гемобластозов в наибольшей степени были распространены среди работниц с СДВО в диапазоне от 100 до 150 мЗв. Обращает на себя внимание тот факт, что смертность вследствие ЗНО молочной железы была наиболее высокой среди женщин с СДВО, не превышающей 20 мЗв. И хотя онкосмертность данной категории работниц лишь незначительно превысила значение аналогичного показателя, рассчитанного для женщин с СДВО от 100 до 150 мЗв (соответственно 40,4 и 38,6 случаев на 100000 ЧЛН), данный факт требует особого внимания и, по всей видимости, отдельного углубленного исследования. В качестве объекта такого исследования должны выступить работницы,

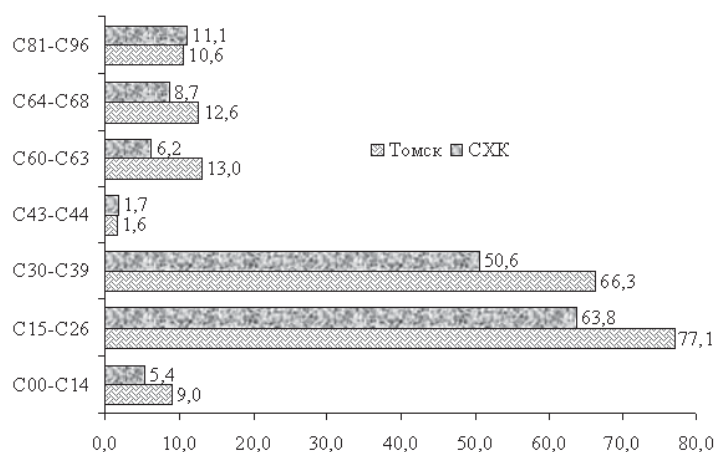


Рис. 3. Сравнительная характеристика смертности вследствие ЗНО некоторых локализаций среди мужчин г. Томска и мужского персонала СХК (на 100000 ЧЛН)

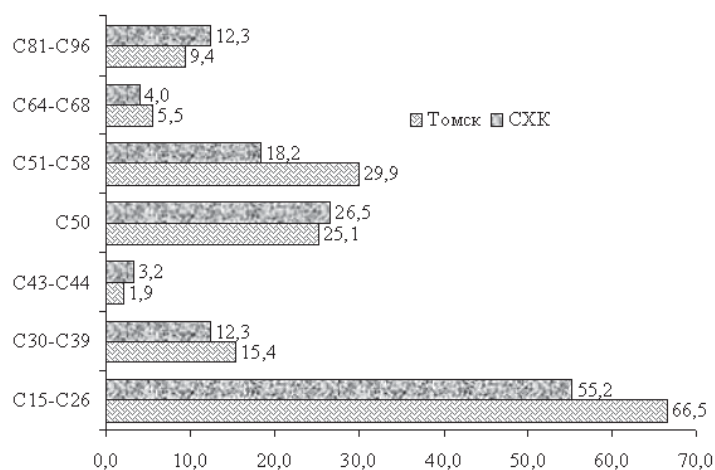


Рис. 4. Сравнительная характеристика смертности вследствие ЗНО некоторых локализаций среди женщин г. Томска и женского персонала СХК (на 100000 ЧЛН)

имеющие указанный диапазон СДВО и умершие вследствие ЗНО молочной железы.

Таким образом, нам не удалось выявить линейной зависимости между онкологической смертностью и ростом дозы облучения. В этой связи представляется целесообразным комплексное исследование всех возможных для того или иного ЗНО факторов риска (в том числе наличия потенциальных “природных” и “бытовых” канцерогенов, своевременность диагностики и качество лечения предраковых заболеваний).

Неотъемлемым элементом исследований, направленных на изучение влияния факторов среды, в том числе радиационного, на здоровье человека, является исследование риска, то есть степени опасности воздействия в количественных показателях. Результаты оценки радиационного риска предполагают принятие решений, направленных на повышение степени безопасности функционирования объектов атомной промышленности.

В таблицах 3 и 4 представлены результаты расчета

Таблица 1

Онкологическая смертность работников СХН, имевших дозовые нагрузки по внешнему облучению и не имевших таковых (на 100000 ЧЛН)

Локализация (по МКБ-10)	СДВО=0			СДВО>0		
	Женщины	Мужчины	Оба пола	Женщины	Мужчины	Оба пола
C00-C14	1,0	5,9	4,2	0,0	3,6	3,0
C15-C26	55,0	64,5	61,2	43,5	50,1	48,9
C30-C39	11,1	53,0	38,8	14,5	36,7	32,8
C40-C41	0,3	0,5	0,4	0,0	0,5	0,4
C43-C44	3,3	1,7	2,2	2,4	1,3	1,5
C45-C49	2,6	2,5	2,5	1,2	1,3	1,3
C50	24,4	0,0	8,3	29,0	0,0	5,1
C51-C58	17,6	0,0	6,0	16,9	0,0	3,0
C60-C63	0,0	5,5	3,7	0,0	5,9	4,9
C64-C68	3,6	9,7	7,6	4,8	5,4	5,3
C69-C72	5,5	4,7	5,0	3,6	3,6	3,6
C73-C75	2,0	0,7	1,1	0,0	0,3	0,2
C76-C80	3,3	4,2	3,9	0,0	3,1	2,5
C81-C96	13,0	10,9	11,6	7,2	9,2	8,9
C97	0,3	1,0	0,8	0,0	0,5	0,4
Итого	142,8	164,9	157,3	123,1	121,4	121,7

Таблица 2

Онкологическая смертность персонала СХН вследствие ЗНО некоторых локализаций в период 1970–2005 гг. (на 100000 ЧЛН) в зависимости от СДВО

Локализация (по МКБ-10)	Пол	Суммарная доза внешнего облучения (мЗв)								Всего
		>0	>20	>50	>100	>150	>200	>300	>500	
		–20	–50	–100	–150	–200	–300	–500	–1000	
C15-C26	Ж	35,7	59,1	26,5	96,6	30,9	59,1	0,0	0,0	43,5
	М	43,6	45,3	68,1	31,6	47,1	47,7	63,1	80,9	50,1
	Оба пола	41,7	48,0	61,2	40,8	45,0	48,3	61,5	80,9	48,9
C30-C39	Ж	21,4	5,4	8,8	19,3	0,0	0,0	0,0	0,0	14,5
	М	27,6	25,3	34,9	28,5	66,0	57,9	26,0	121,3	36,7
	Оба пола	26,1	21,3	30,6	27,2	57,3	54,8	25,3	121,3	32,8
C50	Ж	40,4	16,1	8,8	38,6	30,9	0,0	0,0	0,0	29,0
C51-C58	Ж	11,9	21,5	26,5	19,3	30,9	0,0	0,0	0,0	16,9
C60-C63	М	3,8	1,3	7,0	3,2	4,2	17,0	14,8	11,6	5,9
C64-C68	Ж	2,4	0,0	0,0	0,0	30,9	0,0	0,0	0,0	4,8
	М	4,6	4,0	5,2	6,3	9,4	6,8	3,7	11,6	5,4
	Оба пола	4,1	5,3	4,4	5,4	12,3	6,4	3,6	11,6	5,3
C81-C96	Ж	2,4	0,0	8,8	38,6	0,0	0,0	0,0	0,0	7,2
	М	8,4	8,0	10,5	6,3	9,4	13,6	14,8	5,8	9,2
	Оба пола	6,9	8,5	10,2	10,9	8,2	12,9	14,5	5,8	8,9
Прочие	Ж	2,3	37,5	0,0	38,7	0,0	0,0	0,0	0,0	24,1
	М	12,3	13,3	19,2	12,7	5,3	6,9	22,3	28,8	14,1
	Оба пола	25,4	22,5	27,7	27,1	16,2	22,6	36,2	40,3	34,7
Итого	Ж	116,5	139,6	79,4	251,1	123,8	59,1	0,0	0,0	123,1
	М	100,3	97,2	144,9	88,6	141,4	149,9	144,7	260,0	121,4
	Оба пола	104,2	105,6	134,1	111,4	139,0	145,0	141,1	259,9	121,7

СОР смерти вследствие ЗНО мужского и женского персонала СХН с различной СДВО.

У мужчин риск смерти вследствие ЗНО всех локализаций был повышен среди работников, имевших СДВО более 500 мЗв; у этой же группы работников был повышен СОР смерти вследствие ЗНО органов дыхания, мягких тканей, гениталий, глаз и головного мозга.

Среди женщин достоверно повышенные риски смерти вследствие ЗНО (всех форм суммарно, а также мочевых путей, кожи и органов пищеварения) был повышен среди работниц с СДВО, превышавшей 100 мЗв.

Разумеется, авторы настоящего исследования прекрасно осознают, что представленные результаты нельзя воспринимать как окончательное доказательство наличия повышенного риска смертности вследствие ЗНО у работников радиационно-опасных производств.

Наиболее разумным представляется рассмотрение полученной информации как некой отправной точки для дальнейших углубленных исследований, направленных на выявление всей гаммы факторов риска развития (в первую очередь профессиональных – как радиационных, так и нерадиационных).

Таблица 3

Стандартизированный относительный риск смерти вследствие ЗНО некоторых локализаций среди мужского персонала СХК с различными СДВО (открытые интервалы доз)

Шифр МКБ-10	Суммарная доза внешнего облучения, мЗв				
	>0	>100	>200	>300	>500
C15-C26	0,78 (0,58–1,02)	0,80 (0,59–1,05)	0,95 (0,73–1,22)	1,09 (0,85–1,37)	1,25 (1,00–1,56)
C30-C39	0,69 (0,49–0,96)	1,01 (0,76–1,32)	1,15 (0,88–1,48)	1,19 (0,92–1,53)	2,29 (1,90–2,73)
C45-C49	0,51 (0,01–2,46)	0,94 (0,12–3,15)	1,62 (0,43–4,15)	2,69 (1,05–5,64)	4,59 (2,32–8,13)
C60-C63	1,07 (0,38–2,35)	1,86 (0,89–3,40)	2,70 (1,50–4,46)	2,45 (1,32–4,15)	2,09 (1,06–3,69)
C64-C68	0,55 (0,18–1,26)	0,73 (0,29–1,51)	0,70 (0,27–1,46)	0,70 (0,27–1,46)	1,19 (0,60–2,10)
C69-C72	0,76 (0,18–2,08)	0,84 (0,22–2,19)	1,16 (0,39–2,63)	1,44 (0,56–3,02)	2,46 (1,25–4,35)
C81-C96	0,85 (0,39–1,60)	0,94 (0,45–1,73)	1,12 (0,58–1,95)	1,04 (0,52–1,84)	0,53 (0,19–1,18)
Все ЗНО	0,74 (0,61–0,88)	0,89 (0,75–1,05)	1,05 (0,90–1,22)	1,15 (0,99–1,33)	1,58 (1,39–1,78)

Таблица 4

Стандартизированный относительный риск смерти вследствие ЗНО некоторых локализаций среди женского персонала СХК с различными СДВО (открытые интервалы доз)

Шифр МКБ-10	Суммарная доза внешнего облучения, мЗв			
	>0	>100	>200	>300
C15-C26	0,8 (0,59–1,09)	1,35 (1,06–1,69)	1,52 (1,21–1,88)	2,60 (2,19–3,06)
C30-C39	1,31 (0,72–2,18)	0,84 (0,38–1,58)	–	–
C43-C44	0,74 (0,10–2,46)	2,85 (1,31–5,38)	–	–
C45-C49	0,46 (0,01–2,34)	–	–	–
C50	1,19 (0,79–1,71)	1,14 (0,75–1,65)	–	–
C51-C58	0,96 (0,56–1,55)	1,05 (0,63–1,66)	–	–
C64-C68	1,35 (0,41–3,22)	2,59 (1,19–4,89)	–	–
C69-C72	0,65 (0,15–1,77)	1,67 (0,77–3,16)	–	–
C81-C96	0,56 (0,23–1,14)	1,42 (0,85–2,24)	–	–
Все ЗНО	0,87 (0,72–1,04)	1,23 (1,06–1,43)	0,59 (0,47–0,73)	1,00 (0,84–1,18)

При этом с практической точки зрения полученные фактические данные относительно структуры, уровней и рисков заболевания ЗНО работников предприятия атомной промышленности целесообразно использовать, в первую очередь, для совершенствования скрининговых диагностических мероприятий, направленных на раннее выявление ЗНО среди персонала предприятий атомной отрасли. Так, при проведении периодических медицинских осмотров работников, подвергающихся воздействию ИИ, мероприятия, предусмотренные приказом Минздравсоцразвития России 302н от 12.04.2011 г. (осмотр онколога, рентгенография грудной клетки в двух проекциях и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости) [2] следует дополнить исследованием уровня простатспецифического антигена и антигена рака яичников (СА-125) в крови, а также УЗИ почек, мочевого пузыря, половых органов и фиброгастродуоденоскопией. Это будет способствовать более высокой выявляемости ЗНО, улучшению показателей выживаемости и снижению экономических потерь, связанных с необходимостью проведения дорогостоящего лечения и преждевременной смертью.

Выводы

1. Среди работников СХК, подвергавшихся долговременному низкоинтенсивному профессиональному облучению,

выявлено повышение риска смерти вследствие ЗНО ряда локализаций (органы дыхания и пищеварения, кости и суставы, мезотелий и мягкие ткани, половые органы, а также все формы суммарно). При этом как для мужчин, так и для женщин не было выявлено превышения риска смертности от ЗНО при облучении в диапазоне “малых” доз (до 100 мЗв).

2. Результаты исследования, во-первых, диктуют необходимость дальнейшего углубленного изучения всей гаммы факторов риска развития ЗНО у персонала предприятий атомной промышленности (в первую очередь, профессиональных – как радиационных, так и нерадиационных), во-вторых, могут быть использованы для совершенствования системы охраны здоровья работников предприятий атомной отрасли.

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. – М.: Практика, 1998 – 459 с.
2. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 12.04.2011 №302н. // Российская газета. – 28.10.2011. – № 243.
3. Радиационные аварии / под ред. Л.А. Ильина. – 2004. – М.: ИздАт. – 751 с.
4. Ярмоненко С.П. Низкие уровни излучения и здоровье: радиобиологические аспекты. Аналитический обзор // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2000.

- Т. 45, № 3. – С. 5–32.
5. Frome E.L., Cragle D.L., Watkins J.P. et al. A mortality study of employees of the nuclear industry in Oak Ridge, Tennessee // Radiat Res. – 1997, Jul. – Vol. 148 (1). – P. 64–80.
 6. Habib R.R., Abdallah S.M., Law M. et al. Mortality rates among nuclear industry workers at Lucas Heights Science and Technology Centre // Aust. N. Z. J. Public Health. – 2005, Jun. – Vol. 29 (3). – P. 229–37.
 7. Habib R.R., Abdallah S.M., Law M. et al. Cancer incidence among Australian nuclear industry workers // J. Occup. Health. – 2006, Sep. – Vol. 48 (5). – P. 358–65.
 8. Howe G.R., Zablotska L.B., Fix J.J. et al. Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation // Radiat Res. – 2004, Nov. – Vol. 162 (5). – P. 517–26.
 9. Ahlbom A., Norell S. Introduction to modern epidemiology: 2nd edition. – Epidemiology Resources, 1990. – 222 p.
 10. Jablon S., Boice J.D.Jr. Mortality among workers at a nuclear power plant in the United States // Cancer Causes Control. – 1993, Sep. – Vol. 4 (5). – P. 427–30.
 11. Jeong M., Jin Y.W., Yang K.H. et al. Radiation exposure and cancer incidence in a cohort of nuclear power industry workers in the Republic of Korea, 1992–2005 // Radiat. Environ. Biophys. – 2010, Mar. – Vol. 49 (1). – P. 47–55.
 12. McGeoghegan D., Gillies M., Riddell A.E. et al. Mortality and cancer morbidity experience of female workers at the British Nuclear Fuels Sellafield plant, 1946–1998 // Am. J. Ind. Med. – 2003, Dec. – Vol. 44 (6). – P. 653–63.
 13. Tokarskaya Z.B., Zhuntova G.V., Scott B.R. et al. Influence of alpha and gamma radiations and non-radiation risk factors on the incidence of malignant liver tumors among Mayak PA workers // Health Phys. – 2006, Oct. – Vol. 91 (4). – P. 296–310.
 14. Yoshinaga S., Aoyama T., Yoshimoto Y. et al. Cancer mortality among radiological technologists in Japan: updated analysis of follow-up data from 1969 to 1993 // J. Epidemiol. – 1999, Apr. – Vol. 9 (2). – P. 61–72.
 15. Zablotska L.B., Ashmore J.P., Howe G.R. Analysis of mortality among Canadian nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation // Radiat Res. – 2004, Jun. – Vol. 161 (6). – P. 633–41.

Поступила 17.04.2013

Сведения об авторах

Калинкин Дмитрий Евгеньевич, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии

и профилактики радиационно-химических поражений Северского биофизического научного центра ФМБА России, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 636013, г. Северск-13, а/я № 130.

E-mail: Kalinkin75@mail.ru.

Карнов Андрей Борисович, заслуженный врач Российской Федерации, докт. мед. наук, профессор, заместитель директора Северского биофизического научного центра ФМБА России по научной работе, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 636013, г. Северск-13, а/я № 130.

Тахауов Равиль Манихович, заслуженный врач Российской Федерации, докт. мед. наук, профессор, директор Северского биофизического научного центра ФМБА России, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 636013, г. Северск-13, а/я № 130.

Самойлова Юлия Александровна, заведующая отделением медицинской статистики Клинической больницы № 81 ФМБА России.

Адрес: 636070, г. Северск, ул. Мира, 4.

Кострыкина Елена Владимировна, заведующая отделением дерматовенерологии консультативно-диагностического центра № 2 Клинической больницы № 81 ФМБА России.

Адрес: 636070, г. Северск, ул. Курчатова, 4.

Ширяева Ирина Владимировна, заместитель главного врача службы скорой медицинской помощи Клинической больницы № 81 ФМБА России.

Адрес: 636070, г. Северск, ул. Мира, 4.

Бульдович Дмитрий Брониславович, научный сотрудник отдела эпидемиологии и профилактики радиационно-химических поражений Северского биофизического научного центра ФМБА России.

Адрес: 636013, г. Северск-13, а/я № 130.

АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В ПОСЛЕДНИЙ ГОД ЖИЗНИ В СИСТЕМЕ ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Е.С. Введенская, М.В. Даютова

ГБУЗНО "Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями"

ГБОУ ВПО "Нижегородская государственная медицинская академия" Минздрава России

E-mail: evveden@yandex.ru

OUTPATIENT CARE FOR CANCER PATIENTS DURING THE LAST YEAR OF LIFE WITHIN THE SYSTEM OF PALLIATIVE CARE PROVISION

E.S. Vvedenskaya, M.V. Dayutova

Nizhny Novgorod Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

Nizhny Novgorod State Medical Academy

Был изучен объем и место оказанной амбулаторно-поликлинической помощи больным злокачественными новообразованиями 4-й клинической группы в последний год, в том числе в последний месяц жизни (ПМЖ); число умерших на дому больных в среднем на одного участкового врача-терапевта в год. Как выяснилось, объем амбулаторно-поликлинической помощи, оказанной в поликлиниках по месту жительства, при низком уровне госпитализации недостаточен. Более половины всех посещений в течение последнего года осуществляется в ПМЖ больных, что с учетом тяжести и особенностей этого периода болезни требует разработки специального протокола мероприятий оказания паллиативной медицинской помощи (ПМП) онкологическим больным в конце жизни. При формировании системы ПМП целесообразно уделять внимание не только созданию стационарных отделений или центров, но и внедрять формы организации данного вида помощи на уровне первичного звена здравоохранения.

Ключевые слова: паллиативная помощь в конце жизни, организация помощи incurable больным на дому, злокачественные новообразования.

The aim of the study was to investigate the scope of medical care provided for terminal cancer patients in city outpatient units during the last year of their life including the last month of life and to determine the number of patients who died at home per district doctor per year. The study showed insufficient volume of outpatient care provided in the community and low level of inpatient admissions. More than a half of all visits in the last year occurred in the last month of patients' life. Due to great burden and special meaning of this period of the disease, the development of a special protocol of "palliative care for cancer patients at the end of life" is required. Outpatient care takes an important place in palliative care. Therefore, the establishment of inpatient units for these patients may be beneficial along with the development of palliative medicine at the primary care level.

Key words: palliative care, end-of-life care, home care provision for incurable patients, cancer.

В последние 20 лет в Российской Федерации существенно возросло число случаев заболеваний, приводящих к преждевременной смерти; в 2 раза увеличилось число заболеваний органов кровообращения и на 60% – злокачественных новообразований. В Государственной программе развития здравоохранения, принятой в 2012 г., отмечается, "что низкая обеспеченность паллиативной медицинской помощью неизлечимых пациентов, низкое качество их жизни формируют недостаточную динамику в состоянии здоровья населения" [5].

В Государственную программу развития здравоохранения в 2012 г. впервые включена программа развития ПМП, ожидаемым результатом реализации которой является формирование полноценной инфраструктуры для оказания ПМП взрослым и детям. Это значит, что в каждом регионе с учетом имеющихся возможностей должна быть создана система ПМП.

Учитывая все существующие в настоящее время слож-

ности функционирования здравоохранения, необходим продуманный подход к формированию службы ПМП на этапах реализации Государственной программы; осуществление мероприятий по этапам, использование и оптимизация уже имеющихся возможностей и опыта в этой сфере деятельности.

Развитие системы ПМП в современных условиях должно происходить на всех уровнях здравоохранения в зависимости от сложности оказываемых услуг. Сегодня эти услуги осуществляются традиционно существующей системой медицинской помощи населению, в том числе на уровне первичного звена.

Существенную помощь в формировании системы ПМП на территории может оказать анализ существующей в настоящее время организации и объемов оказываемой медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями (ЗНО) 4-й клинической группы. Кроме того, результаты такого анализа могут быть использо-

ваны при разработке стандартов оказания ПМП этому контингенту больных в амбулаторных условиях.

В Нижегородской области ежегодно увеличивается число случаев впервые в жизни выявленных ЗНО. В 2011 г. показатель первичной заболеваемости ЗНО составил 420,33 (в 2010 г. – 417,86 случаев; 355,8 на 100 тыс. населения в целом по России).

Показатель распространенности в 2011 г. составил 2546,8 случаев на 100 тыс. населения (2518,23 – по Нижегородской области и 1869,3 на 100 тыс. населения в целом по России в 2010 г.).

Уровень смертности от ЗНО остается стабильно высоким; в 2011 г. он составлял 224,4 случая на 100 тыс. населения (в 2010 г. – 227,2 случаев по области и 201,90 случай на 100 тыс. населения по РФ). При наметившейся тенденции к снижению остаются высокими показатели запущенности (19,51% – в 2011 г.; 21,35% – по области и 22,80% – по РФ в 2010 г.) и одногодичной летальности (34,41% – в 2011 г.; 34,79% – по области и 29,9% – по РФ в 2010 г.) [4].

Следует отметить, что на фоне роста общего числа больных, умирающих на дому от всех причин (с 55,67% в 2009 г. до 73,68% в 2011 г.) растет и число умерших на дому больных, основной причиной смерти которых явилось ЗНО.

Доля больных, умерших от ЗНО на дому, составляла в 2006–2011 гг. 85,0–89,0% (в среднем 87,52%) от числа всех умерших по этой причине. В 2011 г. по области доля умерших от ЗНО на дому составила 1/5 часть (19,19%) от числа всех умерших больных на дому (в Нижнем Новгороде – 26,97%, по районам области – 15,67%) [2, 3].

Высокий уровень заболеваемости, запущенности и смертности от ЗНО; большой процент больных, умирающих на дому; тяжесть течения болезней, выраженность и распространенность симптомов требуют не только срочных мероприятий в области профилактики и лечения онкологических больных, но и организации в области службы ПМП как специализированной, так и на уровне первичного звена.

Цель работы: изучение объемов и места оказания амбулаторно-поликлинической медицинской помощи больным, умершим от ЗНО на дому, в последний год жизни.

Проведен анализ 268 амбулаторных карт (Форма № 025/у-04) больных, умерших от ЗНО на дому в течение года, находившихся под наблюдением участковых врачей-терапевтов городских поликлиник.

Исследуемую группу больных составили пациенты с диагнозом ЗНО 4-й клинической группы, с равным соотношением мужчин и женщин. Метастазы имели место у 43,75% больных. Лица старше трудоспособного возраста (СТВ) составили 85,16% от числа всех вошедших в исследование. В группе 70 лет и старше женщин было больше в 1,5 раза, в группе 80 лет и старше – в 2,12 раза, мужчин было больше в 2,17 раза в возрастной группе 60–69 лет. В нашем исследовании число лиц СТВ превышало число лиц трудоспособного возраста в 5,7 раз.

Медицинскую помощь больные получали преимущественно в территориальных поликлиниках по месту жительства, а также в специализированных медицинских

учреждениях муниципальной системы здравоохранения. Динамическое наблюдение за состоянием здоровья пациентов осуществлялось участковыми врачами-терапевтами с привлечением консультантов – узких специалистов поликлиники, городских больниц и областного онкологического диспансера.

Был изучен объем оказанной амбулаторно-поликлинической помощи (число посещений поликлиники и число посещений на дому) в расчете на одного больного в среднем в год, а также в ПМЖ.

В среднем в течение года одним больным было осуществлено $4,28 \pm 0,165$ (результаты представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего значения) посещений поликлиники; среднее число посещений на дому составило $6,08 \pm 0,198$. Среднее число посещений на дому существенно больше (в 1,4 раза) среднего числа посещений поликлиники (в основном за счет женщин: 6,87 посещений поликлиники и 3,51 на дому (в 1,9 раза), таблица).

Среднее число посещений на дому статистически значимо ($p < 0,01$) больше, чем число посещений поликлиники $t \geq 3$. Больше посещений на дому (в 1,9 раза) было сделано к женщинам.

Среднее число посещений поликлиники и на дому составило суммарно $10,36 \pm 0,185$, не было существенной разницы по полу ($10,32 \pm 0,189$ – у женщин и $10,38 \pm 0,181$ – у мужчин на одного больного в течение года, $p > 0,05$).

Таким образом, вычисленный по данной выборке 99%-й доверительный интервал получен $10,36 \pm 0,48$ или 9,88–10,84.

Отдельно было рассчитано число посещений поликлиники и число посещений на дому в расчете в среднем на одного больного в течение ПМЖ, т.к. именно этот период характеризуется прогрессивным ухудшением состояния больных и знаменует начало терминального периода, что подтверждается значительным ростом числа посещений. Среднее число посещений поликлиники в ПМЖ составило $1,72 \pm 0,196$, (у мужчин в 2 раза больше, чем у женщин); среднее число посещений на дому – $4,31 \pm 0,201$; суммарно $6,03 \pm 0,199$ на одного больного в месяц (рис. 1).

Показатель числа посещений больного на дому в 2,5 раза больше, чем показатель числа посещений поликлиники.

Важно отметить, что объем оказанной помощи в ПМЖ составил более половины (0,58) всего объема, оказанного в течение года (0,63 – у мужчин и 0,49 – у женщин), рисунок 2.

Аналогично и объем оказанной помощи на дому в ПМЖ (0,71) существенно превышает объем помощи, оказанный на дому в течение всего года (в большей степени у мужчин – 0,74, чем у женщин – 0,52), таблица.

Полученные данные свидетельствуют и о том, что посещения в ПМЖ на дому (0,71) составляют большую долю (доля посещений поликлиники – 0,40), рисунок 2. Это справедливо как для мужчин (0,74), так и для женщин (0,52).

Именно в ПМЖ (по данным некоторых авторов, 1,5 мес.) происходит прогрессивное ухудшение состояния больных ЗНО, и это тяжелый период. Он имеет особое

Таблица

Показатели фактической обеспеченности амбулаторно-поликлинической помощью больных ЗНО 4-й клинической группы в течение последнего года и месяца жизни, умерших на дому

Показатели на одного больного	В среднем за год			В среднем в последний месяц жизни			Доля относительно среднегодового показателя		
	Оба пола	м	ж	Оба пола	м	ж	Оба пола	м	ж
Число посещений поликлиники	4,28	4,86	3,51	1,72	2,52	1,47	0,40	0,52	0,42
Число посещений на дому	6,08	5,46	6,87	4,31	4,02	3,59	0,71	0,74	0,52
Суммарно в поликлинике и на дому	10,36	10,32	10,38	6,03	6,54	5,06	0,58	0,63	0,49

Примечание: не включены посещения онкологического диспансера, городских больниц, специализированных медицинских учреждений.

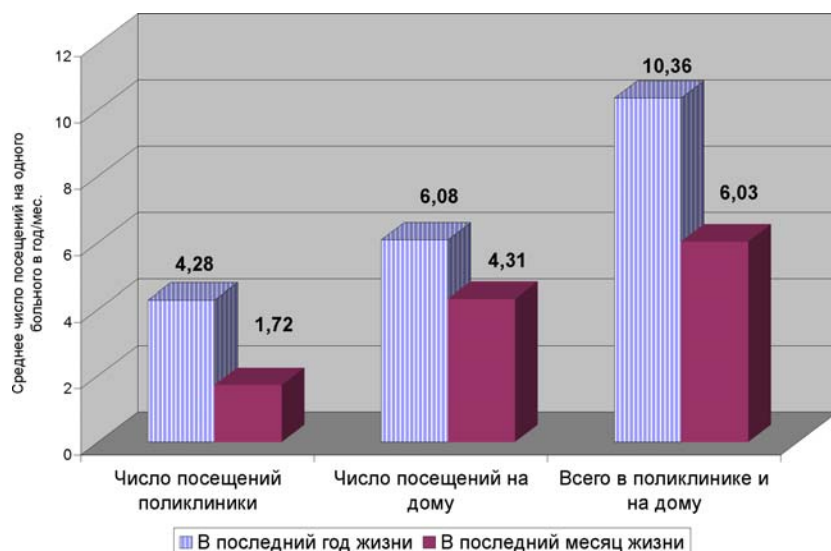


Рис. 1. Среднее число посещений поликлиник, на дому и суммарно больных, умерших от ЗНО на дому в 2009–2010 гг., в течение последнего года и ПМЖ (на одного больного в год/месяц)

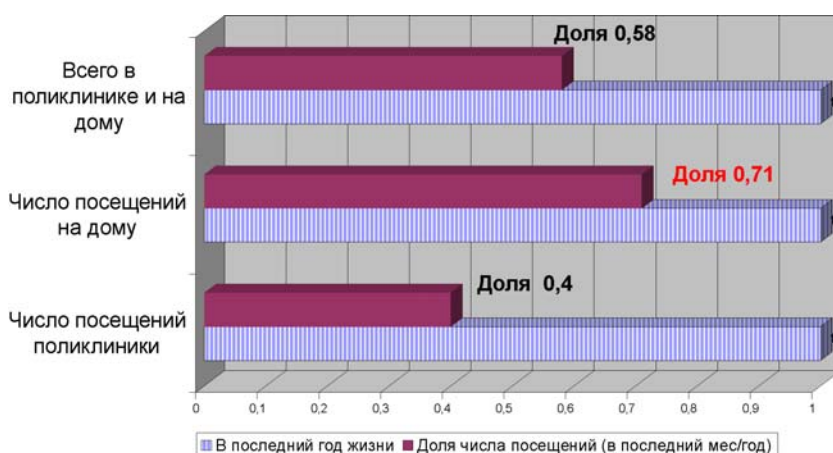


Рис. 2. Доля числа посещений (поликлиники, на дому и суммарно), сделанных в ПМЖ, относительно среднегодового показателя числа посещений на одного больного (больные, умершие от ЗНО на дому)

значение, особый смысл как для больного, так и для его семьи. Это как раз подтверждается ростом потребности в медицинской помощи и значительным ростом числа посещений (рис. 1).

Необходимо отметить, что именно в ПМЖ имеет осо-

бое значение не число посещений (формально больного посещают на дому один раз в неделю), а их содержание и качество оказываемой медицинской помощи, которое, прежде всего, зависит от знаний и коммуникативных навыков врача.

Как показало наше предыдущее исследование, у больных ЗНО, умерших на дому, в течение последнего года жизни высока распространенность тягостных симптомов [1].

В течение года больные получали амбулаторно-консультативную медицинскую помощь в специализированных медицинских организациях, в том числе в областном онкологическом диспансере, в объеме 0,78 консультаций в расчете на одного больного.

Используя информацию о числе умерших на дому от всех причин в 2012 г., в том числе и от ЗНО, полученную из всех территориальных поликлиник г. Нижнего Новгорода, было определено число умерших на дому больных в среднем на одного участкового врача-терапевта в год. В расчете на штатную должность это число составило в среднем 14,75 больных, а на одну фактически занятую ставку – 18,02 больных в год.

Число больных, умерших от ЗНО, на одну штатную должность участкового врача-терапевта составило в среднем 3,84 и на фактически занятую должность – 4,69 больных в год.

В течение года было осуществлено 178 госпитализаций, что в расчете на одного больного составило 0,69 госпитализаций или 10,7 койко-дней на одного больного в год. В стационарах по месту жительства получили лечение 58,4% госпитализированных

больных (в расчете на одного больного – 0,40 госпитализаций), что составляет больше половины числа госпитализаций (0,29 госпитализаций на одного больного в специализированные стационары).

В ПМЖ больные госпитализировались в стационары

реже (среднее число госпитализаций составило 0,61 на одного больного), в большинстве случаев (79%) – в медицинские организации по месту жительства. Средние сроки госпитализации в течение года составляли 15,50 койко-дней, а в течение ПМЖ – 8,43 дней. В ПМЖ причиной госпитализации в большинстве случаев были urgentные состояния.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Объем амбулаторно-поликлинической помощи, оказанной в поликлиниках по месту жительства больным ЗНО 4-й клинической группы в течение последнего года жизни при низком уровне госпитализации недостаточен. Показатель амбулаторно-поликлинического обслуживания в среднем в расчете на одного больного в последний год жизни составляет 10,36 посещений в год, что лишь приближается к уровню числа посещений с целью диспансерного наблюдения, утвержденного областным стандартом (12 в год) [3]. В течение последнего года жизни у больных данной категории высока распространенность тягостных симптомов, больным требуется оказание ПМП, поэтому число посещений не может планироваться по стандарту с целью диспансерного наблюдения.
2. Объем амбулаторно-поликлинической помощи на дому как в течение года (в 1,4 раза), так и в ПМЖ (в 1,9 раза) превышает объем помощи в поликлинике.
3. Более половины объема (0,58) всех посещений в течение последнего года жизни осуществляется в ПМЖ больных с преобладанием доли посещений на дому (0,71).
4. В ПМЖ имеет особое значение не число посещений, а их содержание и качество оказываемой ПМП, которое, прежде всего, зависит от знаний и коммуникативных навыков врача. В связи с этим необходима разработка специального протокола ведения больного ЗНО 4-й клинической группы в ПМЖ с учетом этих особенностей, или протокола мероприятий оказания “ПМП больным ЗНО в конце жизни”.
5. Каждый участковый врач территориальной поликлиники Нижнего Новгорода осуществляет оказание медицинской помощи “в конце жизни” в среднем 18 пациентам в год (в расчете на одну занятую должность), из которых одна четвертая часть (в среднем 4,69 человек в год) – пациенты с диагнозом ЗНО.
6. Результаты исследования могут быть использованы для планирования объемов ПМП в амбулаторно-поликлинических условиях и для разработки соответствующих стандартов для отдельного региона.

В заключение хочется отметить, что амбулаторно-поликлиническая помощь занимает важное место в системе оказания ПМП инкурабельным больным ЗНО, что

подчеркивается в Государственной программе “Развитие здравоохранения в Российской Федерации”. В связи с этим считаем целесообразным начать формирование системы ПМП (одновременно с организацией специализированной стационарной помощи в соответствии с имеющимися ресурсами) с внедрением ПМП на уровне первичного звена здравоохранения.

Литература

1. Проблемы организации паллиативной помощи инкурабельным онкологическим больным на региональном уровне // Социальные аспекты здоровья населения [Электронный ресурс]. – 2012 (25). – № 3. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/407/30/lang.ru/> (дата обращения 02.07.2012).
2. Введенская Е.С., Варенова Л.Е. Комплексный подход при выборе оптимальной организационной формы паллиативной помощи в конце жизни. Современные проблемы социально-демографического развития. – М.: Перо, 2012. – С. 56–72.
3. Введенская Е.С., Кобзева Л.Ф., Введенская И.И. К вопросу о необходимости совершенствования организации медицинской помощи населению старше трудоспособного возраста (на примере Нижегородской области) // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25. – № 2. – С. 305–310.
4. Основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Нижегородской области за 2011 год. Министерство здравоохранения Нижегородской области. ГБУЗ НО “Медицинский информационно-аналитический центр”. – Нижний Новгород, 2012. – 232 с.
5. Распоряжение Правительства РФ № 2511-р от 24 декабря 2012 года об утверждении “Государственной программы развития здравоохранения Российской Федерации” [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.rosminzdrav.ru/health/72> (дата обращения 20.02.2013).

Поступила 28.02.2012

Сведения об авторах

Введенская Елена Станиславовна, канд. мед. наук, врач ГБУЗНО “Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями”, член Европейской ассоциации паллиативной помощи, член Российской ассоциации паллиативной медицины.

Адрес: 603155, г. Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 14–16.

E-mail: evveden@yandex.ru.

Даюткова Марина Владиславовна, канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской экспертизы Института последипломного образования врачей ГБОУ ВПО “Нижегородская государственная медицинская академия” Минздрава России.

Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 61:378.4 (571.16) (092)

РОЛЬ ПРОФЕССОРА П.М. АЛЬБИЦКОГО В ОРГАНИЗАЦИИ КАФЕДРЫ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ИМПЕРАТОРСКОГО ТОМСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

О.И. Уразова, С.А. Некрылов

ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск
ФГБОУ ВПО "Научный исследовательский Томский государственный университет"
E-mail: urazova72@yandex.ru, san_hist@sibmail.com

CONTRIBUTION OF PROFESSOR P. M. ALBITSKY TO ORGANIZATION OF THE DEPARTMENT OF GENERAL PATHOLOGY AT THE TOMSK EMPEROR UNIVERSITY

O.I. Urazova, S.A. Nekrylov

Siberian State Medical University, Tomsk
National Research Tomsk State University

Представлена биография известного отечественного патолога Петра Михайловича Альбицкого. Отражен его вклад в развитие отечественной патофизиологии. Дан краткий обзор его научной, учебной, лечебной и общественной деятельности, раскрыт его вклад в организацию и развитие кафедры общей патологии Императорского Томского университета.

Ключевые слова: история патофизиологии, история Сибирского государственного медицинского университета, профессор П.М. Альбицкий.

Biography of Pyotr M. Albitsky, well-recognized Russian pathologist, is presented. The article highlights outstanding contribution of Professor Albitsky to the Russian pathophysiology. It gives brief review of his scientific, educational, clinical, and community activities and reveals his contribution to the organization and development of the Department of General Pathology at the Tomsk Emperor University.

Key words: history of pathophysiology, history of Siberian State Medical University, Professor P. M. Albitsky.



Рис. 1. П.М. Альбицкий, студент ВМА (1877 г.)

Одной из первых кафедр, созданных на медицинском факультете Императорского Томского университета, стала кафедра общей патологии (была образована в 1890 г.). Она явилась также первой кафедрой общей патологии в Сибири. В связи с началом преподавания общей патологии в Томском университете решением ученого совета для обучения студентов были выделены учебные комнаты, помещение под лабораторию, кабинет заведующего кафедрой и небольшой штат сотрудников. Для руководства кафедрой было решено пригласить воспитанника Петербургской медико-хирургической академии, доктора медицины Петра Михайловича Альбицкого – ученика и единомышленника В.В. Пашутина.

Петр Михайлович родился в г. Переславле-Залесском Владимирской губернии 3 /15/ октября 1853 г. в семье священника Феодоровского женского монастыря Михаила Силыча (1814–1890) и, как в те времена бывало в таких семьях, получил духовное образование, окончив Переславльское духовное училище и Владимирскую духов-



Рис. 2. Здание главного корпуса Томского университета, где размещалась кафедра общей патологии

ную семинарию. Примечательно, что духовные семинарии той поры готовили выпускников не только как церковных служителей, но и как учителей земских школ и училищ. Таким образом, в стенах семинарии П.М. Альбицкий получил первые педагогические навыки и хорошую гуманитарную подготовку.

Однако духовная карьера не прельщала Петра, он решил посвятить себя медицине. В 1877 г. П.М. Альбицкий окончил Медико-хирургическую академию г. Петербурга со степенью лекаря. Среди его учителей были выдающиеся представители медицинской науки того времени: профессора В.В. Пашутин, В.Л. Грубер, Н.В. Склифосовский, Е.И. Богдановский, М.М. Руднев и др. С февраля 1877 г. П.М. Альбицкий был прикомандирован к Петербургскому клиническому военному госпиталю [1, С. 50]. Отец, священник, всецело одобрял и поддерживал стремление сына к «мирской» науке. В одном из писем сыну он писал: «Хвалю тебя за твою любовь к труду и труду почтенному... Спасибо тебе большое, что радуешь меня, старика, своими успехами и письмами, от которых я забываю свою старость и недуги, молодею... подвизайся и далее в усовершенствовании себя и пополняй пробелы знаний» [2, С. 31].

Планы П.М. Альбицкого, мечтавшего о научной работе, нарушила война с Турцией. В 1877 г. он был призван служить врачом в действующую Дунайскую армию. С мая 1877 г. П.М. Альбицкий находился в распоряжении общества Красного Креста, и в июне того же года при форсировании русскими войсками Дуная у Зимницы он оказывал первую медицинскую помощь раненым. Затем был прикомандирован к 63-му военно-временному госпиталю, дислоцированному вначале в Зимнице, затем под Плевной. Принимал участие в ликвидации тифа в действующей армии. За время службы Петр Михайлович получил не только отличную врачебную подготовку, но и проявил хорошие организаторские способности, был награжден орденом Св. Станислава III степени, орденом Св. Анны III степени, Высочайшей благодарностью, темно-бронзовой медалью в память о войне 1877–1878 гг. и

знаком Красного Креста. В октябре 1878 г. П.М. Альбицкий возвратился в Санкт-Петербург и был прикомандирован к военно-клиническому Николаевскому госпиталю. В 1879 г. П.М. Альбицкий был прикомандирован к клиникам МХА для научно-практического усовершенствования. В том же году он выдержал экзамен на степень доктора медицины.

В 1880 г. Петр Михайлович вышел в отставку. В мае 1882 г. он был назначен сверхштатным медицинским чиновником при медицинском департаменте МВД и командирован для научного усовершенствования в клинику ВМА, где находился до мая 1884 г. [1, С. 50]

С мая 1882 г. Петр Михайлович по приглашению профессора В.В. Пашутина работал в лаборатории кафедры общей и экспериментальной патологии Военно-медицинской академии. П.М. Альбицкий был одним из наиболее близких и почитаемых учеников В.В. Пашутина. Авторитет В.В. Пашутина оказал на Петра Михайловича несомненное влияние, это сказалось на его научных взглядах – он продолжил дело своего учителя – традиционные для школы В.В. Пашутина исследования в области патологии обмена веществ, газо- и теплообмена. Неоднократно подчеркивая значение общей патологии как науки, В.В. Пашутин считал, что она должна использовать экспериментальный метод, который дал блестящие результаты в нормальной физиологии. По воспоминаниям П.М. Альбицкого, «его [В.В. Пашутина] познания были громадные и разнообразны... Это был, прежде всего, мощный, обобщающий, философский ум, способный возвышаться до творчества» [3, С. 24–25]. Впитав в себя традиции научной школы В.В. Пашутина, П.М. Альбицкий сам всегда оставался сторонником экспериментального метода.

П.М. Альбицкий был беспредельно предан своему учителю и наставнику. В одном из писем своей жене он откровенно признавался: «Связался с посторонней, хлопотливой, но малообещающей работой, да вряд ли скоро разделаюсь с ней. Работаю я по просьбе В.В. Пашутина. Ему я так много обязан, что если бы он попросил меня воду толочь, я и за то взялся бы с удовольствием» [4,

С. 180].

Наиболее значимыми трудами П.М. Альбицкого явились работы по изучению механизмов гипоксии и гиперкапнии, результаты которых были впоследствии представлены в виде докторской диссертации.

Работа Петра Михайловича над диссертацией протекала в крайне неблагоприятных условиях. Уже в начале своих исследований он столкнулся с целым рядом трудностей технического и финансового порядка – отсутствием должного оборудования и средств на приобретение инструментов, приборов и лабораторных животных. К этому добавлялось также отсутствие опытных экспериментаторов, новизна исследований и высокая требовательность

В.В. Пашутина, доходившая порой до деспотизма (когда П.М. Альбицкий, будучи уже доктором медицины, опоздал на 3 дня из отпуска из-за болезни, В.В. Пашутин в первый же день опоздания подал рапорт начальнику академии об увольнении П.М. Альбицкого со службы; к счастью, все обошлось). Работа в лаборатории нередко шла круглые сутки. Практически 6 месяцев потребовалось на разработку и изготовление дополнительного лабораторного инструментария, обеспечивающего подачу в камеру с предварительно помещенной туда собакой заранее составленных газовых смесей с определенной долей кислорода. Однако томительное ожидание прибора заставило Петра Михайловича применить в работе старую примитивную, но несколько модернизированную им методику: собака подвешивалась в специальном станке, на ее морде с помощью резиновой мембраны фиксировалась металлическая маска с припаянными трубками, через которые подавалась газовая смесь. Одновременно у собаки производился забор слюны и мочи [5].

Свое настроение и отношение к работе П.М. Альбицкий выражал в многочисленных письмах жене, которая вместе с детьми из-за материальных трудностей все 4 года, пока он работал над диссертацией, проживала в Переславле: «Разлучить нас с тобой хотя бы собаки проклятые, – писал он, – все время берут, некогда и поговорить с милой... Все я здесь, в академии – с утра до ночи, а толку пока ни-ни. Завтра только начну опыты, и то самым грубым, примитивным образом» [6, С. 31]. Однако начатые опыты, поглотившие много труда и времени, не дали ожидаемых результатов. Изготовленный им газометр оказался недостаточно пригодным для проведения экспериментов. Более успешно опыты П.М. Альбицкого пошли позже, после применения респираторной камеры. Как вдумчивый исследователь, он, кроме основных опытов, проводил дополнительные исследования для того, чтобы сравнить устойчивость к недостатку кислорода нормальных и голодающих собак. Невзирая на тяжелые условия жизни и работы, П.М. Альбицкий настойчиво добивался намеченной цели. Закончив исследования, он представил диссертацию «О влиянии недостатка кисло-



Рис. 3. Переславль-Залесский. Вид с Земляного вала

рода во вдыхаемом воздухе на азотистый обмен у собак» для защиты и в мае 1884 г. успешно ее защитил.

Однако после защиты для П.М. Альбицкого в Петербурге работы по специальности не было, и он принял предложение занять вакантное место помощника врачебного инспектора в Черниговской губернии, куда и переехал со своей семьей. Между тем уже через год, когда представилась малейшая возможность, он жертвует своим положением, и все приобретенные блага меняет на предложение занять место исполняющего должность прозектора в лаборатории В.В. Пашутина. В марте 1885 г. Петр Михайлович был допущен к исполнению должности прозектора кафедры Военно-медицинской академии, а в 1886 г. – к должности приват-доцента и чтению лекций. Таким образом, ко времени перехода на работу в Томский университет Петр Михайлович был уже серьезным, сформировавшимся ученым, он окончательно убедился в том, что наука – это его истинное призвание.

К моменту организации кафедры общей патологии в Томске в научных кругах уже сложилось определенное мнение о необходимости выделения и самостоятельного существования таких кафедр на медицинских факультетах. Это было подготовлено всей предшествовавшей историей развития клинической и теоретической медицины в России.

В 1890 г. П.М. Альбицкий по рекомендации В.В. Пашутина был избран профессором кафедры общей патологии медицинского факультета в Томске. Так в письме попечителю Западно-Сибирского учебного округа В.М. Флоринскому от 31 января 1889 г. профессор В.В. Пашутин писал: «... Я ставлю д[окто]ра Альбицкого выше всех своих учеников и охотно держал бы его при себе, чтобы при выходе в отставку сделать его своим преемником. Отпускаю его от себя лишь скрепя сердце» [7, С. 127]. По существовавшему в то время положению, для подготовки к занятию кафедры П.М. Альбицкий обязан был пройти трехмесячную стажировку за границей. Уже собравшись в начале 1890 г. выехать в Германию вместе с женой, он меняет свое решение, посчитав такую поездку «бесплодной и дорогой мукой». «При том все, что увидел бы за

границей, – писал Альбицкий, – могло бы иметь очень относительное значение для моей ближайшей деятельности в Томске – первое время и наши отечественные лаборатории будут для меня недостижимым идеалом ... О различных заграничных удовольствиях, при настоящих условиях, мне как-то и думать не хочется. В то же время здесь у меня заведена интереснейшая работа и притом такая, для продолжения которой я не нашел бы подходящих условий нигде и за границей... Я здесь бы заказал инструменты, приборы, достал бы разных анатомических препаратов... Так вот: скоро мое положение определится в несколько новом, кажется, лучшем смысле” [6, С. 169–170]. Он попросил разрешения задержаться на несколько месяцев в Петербурге с целью организации обустройства кафедры в Томске.

Получив согласие Медицинского департамента и Министерства внутренних дел, П.М. Альбицкий провел большую подготовку для переезда в Томск. Связавшись с правлением Томского университета, он закупил и отправил в Томск необходимые химические реактивы, посуду, аппаратуру для опытов и инструментарий [8, С. 25], что позволило ему вести исследования, главным образом, по проблемам дыхания, питания и обмена веществ в организме. Продолав огромное расстояние в несколько тысяч километров, Петр Михайлович приехал в Томск к началу третьего учебного года и уже в сентябре 1890 г. прочитал свою первую лекцию для студентов Томского университета, которую он, как истинный последователь школы В.В. Пашутина, посвятил устройству понятия “жизнь” и процессам, происходящим в живом организме. “Жизнь вообще – созидание и разрушение, – говорил он, – два постоянных, одновременно идущих в каждом живом организме процесса. Жизнь – единство созидания и разрушения. Жизнь каждого организма определяется целым рядом условий, лежащих как в самом организме, так и во вне. Жизнь есть взаимодействие внутренних и внешних условий, приспособление внутренних условий к внешним... Причины же громадного большинства болезней лежат не в самом организме, а вне его... в изменениях тех самых условий, которые необходимы для жизни” [6, С. 84]. Задачи же медицины и врача, по мнению П.М. Альбицкого, сводились к тому, чтобы “охранять здоровье, предупреждать болезни, облегчать страдания больного, помогать выздоровлению, предотвращать преждевременную старость” [6, С. 86]. Рассматривая влияние внешних и внутренних условий на жизнедеятельность организма, он подчеркивал, что “если не будет соответствующих внешних условий для жизни организма – жизнь невозможна. Лишь когда есть сочетание, взаимодействие внутреннего и внешнего, возможность приспособления внутренних условий к внешним (к среде), организм живет так и столько, сколько ему полагается по особенностям его организации. Для человека это на худой конец около 100 лет. Возможно и до 140–150 лет. Сто лет в среднем – это еще скромно. Но на деле так живут лишь немногие. Средняя продолжительность жизни едва достигает 30 лет; смерти предшествуют болезни. Вывод отсюда один: смерть огромного большинства людей – преждевременная (ненормальная)” [6, С. 87].

Определяя задачи общей патологии, П.М. Альбицкий

говорил: “Задача общей патологии – выяснение законов патогенетических явлений, общее учение о причинах болезней, учение об их действии на организм и вызываемых ими изменений в организме, рассмотрение тех отклонений в ходе жизненного процесса, к которым это ведет – в основных, типических чертах, свойственных многим болезням” [6, С. 89].

Большое значение в лекциях П.М. Альбицкого отводилось характеристике условий жизни. “Основными, – говорил он, – общими условиями жизни животного и человека являются: кислород, пища, свободная энергия (тепло, свет, электричество), взаимодействие организмов..., деятельность (физиологическая активность) и пр. Те же самые условия, которые необходимы для жизни, могут стать причиной болезни и даже смерти организма, если они не выполнены в той мере, как это необходимо для организма... К сожалению, далеко не все люди могут (и умеют) пользоваться результатами опыта своих предков и данными науки. Мы видим постоянно людей обездоленных, лишенных основных жизненных условий..., несущих непосильный труд при скудной пище и пр. Мы видим вместе с тем, как некоторые люди могут страдать от избытка жизненных благ. Мы видим, что грехи людские здесь, на земле, наказуются и получают возмездие. Если бы помнили обо всем этом, наряду с развитием и закреплением наследственностью устойчивости к вредным влияниям, не было бы так часто и возникновения, и передачи предрасположенности к ним” [6, С. 89–91].

Огромное значение Петр Михайлович также придавал роли нервной системы в течении заболеваний различных органов человеческого тела. “Она всем управляет, за всем следит, – писал он, – и, естественно, первая узнает о всех тех нарушениях, которые возникают вследствие заболевания какого бы то ни было органа или ткани. Она не только узнает об этом сама, но и дает об этом знать другим органам и системам... Таким образом, возникают рефлекторные влияния с любого заболевшего органа на самые отдаленные части тела” [9, С. 92].

В своих лекциях П.М. Альбицкий предупреждал будущих врачей от излишней переоценки роли микроорганизмов в происхождении и течении болезни, от чрезмерного увлечения фармакологическими средствами и прививками, что, по его словам, свидетельствовало о недооценке роли нервной системы. “Мы как будто забыли, – говорил он, – что при одном виде и запахе вкусного блюда начинает усиленно течь слюна, что в то же время и от той же причины фонтаном брызжет сок из притока поджелудочной железы; что при веселом хорошем настроении духа можно с пользой для себя съесть такой обед, который трудно съесть в дурном настроении, без того, чтобы не расстроить желудок. Мы как будто забыли, что во время войны у победителей и побежденных ранения протекают неодинаково, что подавленное состояние духа – одно из условий, резко повышающих восприимчивость к заразным заболеваниям и т.д.” [9, С. 93].

Как первому руководителю кафедры, П.М. Альбицкому пришлось много труда приложить для оборудования кафедры и лаборатории. До 1907 г. кабинет и лаборатория общей патологии размещались в главном здании Томского университета, в северной части первого этажа, и

состояли из одной большой комнаты, разделенной арками на 3 части. В подвальном помещении располагался склад кабинета. Лаборатория общей патологии была снабжена водопроводом, газом, а впоследствии электричеством. Устройство лаборатории было закончено в довольно короткий срок, учитывая, что П.М. Альбицкий не имел помощников, т.к. до 1894 г. на кафедре не было штатной должности лаборанта. Быстрому устройству лаборатории способствовало и то, что на ее оснащение из средств Сибиряковского капитала было выделено 6 тыс. руб., помимо ежегодного финансирования из государственного казначейства по 750 руб. в год [10, С. 274].

Наряду с преподавательской и организационной деятельностью Петр Михайлович большое внимание уделял и научной работе. Его первые исследования в Томском университете касались главным образом вопросов дыхания и голодания. В Томске им была закончена работа “Материалы к физиологии и патологии дыхания”, которую он начал писать еще в 1885 г. в Петербурге. В феврале 1891 г. совет Томского университета разрешил П.М. Альбицкому ее напечатать (15 п. л.) в университетских “Известиях” [11, Л. 34].

Первая часть этой работы была посвящена влиянию на организм среды, богатой углекислотой, с подробнейшим описанием проводимых опытов. Согласно описанию метода, животное помещалось в герметически закрытый ящик, сообщающийся с водно-воздушным насосом и газовыми часами. Такое устройство оборудования давало возможность пропускать определенное количество газовой смеси с известным содержанием в ней углекислого газа, которым дышало животное. При этом было установлено, что под влиянием CO_2 у подопытных собак, кроликов, кошек и других животных резко увеличивалось количество мочи и содержания в ней мочевины и сульфатов. Этот факт определил направление дальнейших исследований и дал основание полагать, что выделение большого количества фосфата с мочой не является побочным явлением, а происходит потому, что животное, не имея возможности выводить из себя скопившуюся углекислоту через легкие, выводит ее через почки в виде солей. Тем самым ослабевает вредное влияние углекислого газа на ткани организма. А раз это так, следовательно, легче бороться с вредным влиянием углекислоты организму, богатому щелочами. Для доказательства своего предположения Петр Михайлович проводил опыты как с травоядными животными, “богатыми” щелочами, так и с плотоядными животными, “бедными” щелочами. Кроме того, опыты проводились на сытых и голодающих животных с искусственным повышением до известной степени содержания щелочей в организме. Проведенные опыты дали возможность ученому сделать заключение о том, что чем животное старше, тем оно лучше переносит избыток углекислоты; голодающие животные выносили ее сытых; кролики лучше переносят влияние CO_2 , чем, к примеру, морские свинки; собаки, кролики, кошки, крысы и свинки выносили птиц, а караси выносили всех упомянутых животных. К числу других установленных П.М. Альбицким явлений относилось выделение углекислоты самим животным, как бы ни была насыщена ей окружающая среда. На протяжении всего опыта сосуды кожи

оставались расширенными, а желудок переставал функционировать; почки же принимали на себя наибольшее действие углекислоты и противостояли ее вредному влиянию; в тяжелых случаях их функция прекращалась. Определенный интерес представляли судороги, наиболее частые и выраженные у кроликов. По характеру судорог исследователь мог узнавать состав газовой смеси, притекающей к животному. В этом разделе работы П.М. Альбицкий подробно остановился также на механизме действия углекислоты и ее биологическом значении. Им было определено, что патологическая жизнь управляется теми же законами, что и нормальная, однако при нормальной жизни действие углекислоты служит на пользу организма. П.М. Альбицкий утверждал, что углекислота имеет величайшее биологическое значение и является тормозом и регулятором окислительных процессов в организме.

Вторая часть рукописи посвящалась влиянию на организм среды, бедной кислородом. По результатам опытов было сделано предварительное обобщение материалов научных наблюдений над животными о влиянии на их организм газовой среды с пониженным содержанием кислорода. Было показано, что при содержании 6–7% кислорода в газовой среде происходит резкое его поглощение и пропорциональное увеличение выведения углекислоты организмом. При резком усилении окислительных процессов у животных быстро снижается температура тела. Сравнивая выносливость одних и тех же животных в борьбе с вредным влиянием углекислоты и выраженным недостатком кислорода, П.М. Альбицкий получил неясные и противоречивые данные. Экспериментальным путем была также установлена неодинаковая устойчивость различных животных к недостатку чистого кислорода. Собаки, находившиеся в среде с 6–7% кислорода, поглощали газа больше, чем в норме, а куры и кролики – напротив, меньше.

Однако эта работа, несмотря на рекомендацию Ученого совета Томского университета, проходившего в то время под председательством профессора В.Н. Великого, так и не была издана по неизвестной причине (предположительно, в связи с перспективой переезда в Петербург). Но несколько позже, в 1911 г., в Петербурге, П.М. Альбицким была опубликована монография, “Об обратном действии или “последствиях” углекислоты и о биологическом значении CO_2 , обычно содержащейся в организме”, включавшая раздел по физиологии и патологии дыхания, удостоенная в 1913 г. премии Петербургской Академии наук [12, С. 564].

К сожалению, деятельность Петра Михайловича в Томске была непродолжительной. Проработав на кафедре патофизиологии Томского университета один год, в августе 1891 г., в связи с назначением В.В. Пашутина начальником Военно-медицинской академии, П.М. Альбицкий перевелся в Петербург ординарным профессором на кафедру общей патологии Военно-медицинской академии.

После смерти В.В. Пашутина (1901 г.) П.М. Альбицкий возглавил его лабораторию. В 1903 г. он был утвержден академиком ВМА. Одновременно с 1900 г. – профессор, с 1904 г. – ординарный профессор кафедры общей патологии в Санкт-Петербургском женском медицинском институте (ныне Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. академика И.П. Павлова). В 1911 г. Петр Михайлович был утвержден в звании заслуженного профессора. В 1912 г. из-за конфликта с руководством ВМА он был отстранен от должности профессора ВМА, при этом оставлен в званиях, причислен по военно-санитарному ведомству и отправлен в распоряжение главного военно-санитарного инспектора. До 1922 г. П.М. Альбицкий работал профессором женского медицинского института.

П.М. Альбицкий является одним из основоположников учения о кислородном голодании. Им были выполнены обширные калориметрические исследования по газообмену и теплообмену при кислородном голодании и по влиянию температурной среды на развитие этого процесса [13, С. 68–70]. На основании накопленного материала П.М. Альбицкий сделал три взаимосвязанных теоретических обобщения, которым он придавал общепатологическое значение. Научные исследования П.М. Альбицкого в области кислородного голодания впоследствии стали широко применяться в области авиационной и подводной медицины [14, С. 394, 395, 407].

Контакт со студенческой аудиторией приносил Петру Михайловичу огромное удовольствие. Смелые и прогрессивные взгляды ученого, философский подход к изложению материала привлекали студентов, тем более, что значительная его часть базировалась на личном опыте профессора. Только осенью 1921 г., тяжело больной, он не смог читать лекций и в конце ноября с женой уехал в Переславль, где вскоре (в 1922 г.) скончался от паралича сердца.

За все время после отъезда из Томска Петр Михайлович не порывал своей связи с Томским университетом, своими учениками и коллегами по работе. В приветственной телеграмме из Петербурга в октябре 1891 г. П.М. Альбицкий писал: «Шлю привет дорогому для меня Томскому университету в третью годовщину его существования, исполненный любви и благодарности и самой горячей уверенности, что жизнь нашего молодого прекрасного университета разольется могучим и чистым потоком, который внесет свою свежесть и силу во всю русскую университетскую жизнь» [15, Л. 76]. И действительно, пожелания Петра Михайловича суждено было сбыться – университет и созданная им кафедра продолжали жить и развиваться. Успехи преемников П.М. Альбицкого на кафедре общей патологии позволили уже в дореволюционный период основать научную школу, которая и в настоящее время является одной из ведущих научных школ патофизиологов в России.

Литература

1. Фоминых С.Ф., Некрылов С.А., Грибовский М.В. и др. Профессора медицинского факультета Императорского (госу-

дарственного) Томского университета – Томского медицинского института – Сибирского государственного медицинского университета (1878–2003): биографический словарь. – Томск, 2004. – Т. 1. – 378 с.

2. Уразова О.И., Некрылов С.А. Томская кафедральная научная школа патофизиологов. История становления и развития. – Томск, 2011. – 272 с.
3. Альбицкий П.М. Виктор Васильевич Пашутин (краткое жизнеописание). – СПб., 1901.
4. Веселкин П.Н. Пашутин. 1845–1901. – М., 1950. – 232 с.
5. Альбицкий П.М. О влиянии кислородного голодания на азотистый обмен веществ в организме. Диссертация на степень доктора медицины. – СПб., 1884.
6. Веселкин П.Н. Теоретические вопросы общей и экспериментальной патологии в школе В.В. Пашутина и П.М. Альбицкого. – Л., 1971. – 183 с.
7. Ястребов Е.В. Сто неизвестных писем русских ученых и государственных деятелей к Василию Марковичу Флоринскому. – Томск, 1995. – 221 с.
8. Журналы заседаний Совета Императорского Томского университета. 27 февраля 1889 г. // Известия Томского университета (ИТУ). – 1890. – Кн. 2, отд. 2 [пагин. 2-я].
9. Веселкин П.Н. Понятие о болезни и роли нервной системы в патологии в лекционном курсе профессора П.М. Альбицкого (к вопросу об идейных позициях в русской патологической физиологии XIX столетия) // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1968. – № 5.
10. Некрылов С.А. Томский университет – первый научный центр в азиатской части России (середина 1870-х гг. – 1919 г.). – Томск, 2010. – Т. 1. – 514 с.
11. ГАТО. – Ф. 102. – Оп. 1. – Д. 37.
12. Большая медицинская энциклопедия (БМЭ). – 3-е изд. – 1981. – Т. 15.
13. Соринсон С.Н. О роли акад. П.М. Альбицкого в развитии учения о кислородном голодании // Архив патологии. – 1955. – № 3. – С. 68–70.
14. Смолин В.В., Соколов Г.М., Павлов Б.Н. Водолазные спуски и их медицинское обеспечение. – М., 2001.
15. ГАТО. – Ф. 102. – Оп. 1. – Д. 47.

Поступила 19.04.2013

Сведения об авторах

Уразова Ольга Ивановна, докт. мед. наук, профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тр., 2.

E-mail: urazova72@yandex.ru.

Некрылов Сергей Александрович, докт. истор. наук, доцент, профессор кафедры современной отечественной истории ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: san_hist@sibmail.com.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Редакция “Сибирского медицинского журнала” просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ “Об авторском праве и смежных правах” от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ “О средствах массовой информации” от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством в лице редакции “Сибирского медицинского журнала”, в дальнейшем именуемой “Редакция”, и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым “Автор”.

“Сибирский медицинский журнал” публикует статьи по широкому спектру проблем медицинской науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам. В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

АВТОРСКИЕ ПРАВА И ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

Автор(ы), направляя статью в Редакцию, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Авторами.

Автор(ы), направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции журнала переходят неисключительные имущественные права на использование статьи (переданного в Редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в т.ч. на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автор(ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор(ы) передает Редакции без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам. Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автор(ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор(ы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъяв-

ления в связи с этим претензий к Редакции, Автор(ы) самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

За Автором(ами) сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Права на рукопись считаются переданными Автором(ами) Редакции с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Статьи следует направлять в Редакцию по адресу:

634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; Редакция журнала “Сибирский медицинский журнал”

E-mail: smj@cardio.tsu.ru

Тел./факс (3822) 55-84-10

ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ

Статьи, поступающие в редакцию, направляются на рецензирование высококвалифицированному специалисту, имеющему ученую степень доктора наук и научную специализацию, наиболее близкую к теме статьи.

Рецензенты уведомляются о том, что направленные им рукописи являются интеллектуальной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии для своих нужд. Нарушение конфиденциальности возможно только в случае заявления о недостоверности или фальсификации материалов.

Сроки рецензирования в каждом отдельном случае определяются редакцией с учетом создания условий для максимально оперативной публикации статей. При получении отрицательной рецензии редакция направляет автору копию рецензии с предложением доработать статью в соответствии с замечаниями рецензента или аргументированно (частично или полностью) опровергнуть их. После исправления работы рецензируются повторно, при несогласии автора с мнением рецензента статья направляется на рецензию независимому специалисту. Результаты рецензирования обсуждаются на заседаниях редакционной коллегии, где принимается окончательное решение о публикации работы. Рецензии в обязательном порядке предоставляются по запросам экспертных советов в ВАК.

Не допускаются к публикации:

- а) статьи, оформленные не по требованиям, авторы которых отказываются от технической доработки статей;

- б) статьи, авторы которых не выполняют конструктивные замечания рецензента или аргументированно не опровергают их.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЬИ

1. Для издания принимаются, как правило, ранее не опубликованные статьи и другие материалы (обзоры, рецензии и т.д.), соответствующие тематике журнала.
2. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо от учреждения, в котором выполнена работа, на имя главного редактора журнала. В редакцию направляется 2 экземпляра статьи в машинописном виде и 1 экземпляр в электронном виде на CD-ROM. Электронный вариант рукописи представляется в текстовом редакторе "MS Word".
3. Последняя страница 2-го печатного экземпляра статьи собственноручно подписывается всеми авторами. Указываются фамилия, имя, отчество, почтовый адрес и телефон, при наличии адрес электронной почты автора, с которым редакция будет вести переписку.
4. Согласно новым требованиям ВАКа, в конце статьи после списка литературы необходимо представить (для публикации в журнале) сведения о каждом авторе: 1) имя, отчество, фамилия; 2) ученая степень, ученое звание, должность; 3) место работы – учреждение и отдел (кафедра, клиника, лаборатория, группа и др.); 4) полный почтовый служебный адрес и e-mail; 5) номер служебного телефона и факса, по возможности, рекомендуется предоставлять и номер сотового телефона (образец см. ниже).

Образец:

Сведения об авторах:

Иванова Мария Ивановна, врач-кардиолог отделения кардиохирургии Окружной клинической больницы
Адрес: 628011, Тюменская обл., ХМАО-Югра, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; тел./факс (8-2342) 55-65-56; м./тел. 8-9234042738
E-mail: imi-81@mail.ru

5. Общие требования к оформлению статей:
 - Текстовый редактор – Microsoft Word.
 - Формат бумаги – А4.
 - Поля – 2 см со всех сторон.
 - Шрифт – Times New Roman.
 - Размер шрифта – 14 кегель.
 - Межстрочный интервал – 1,5.
 - Абзацный отступ – 1,25.
 - Ориентация – книжная.
 - Редактор формул – пакет Microsoft Office.
 - Графики, таблицы и рисунки – черно-белые, без цветной заливки, допускается штриховка.
 - УДК (см., например, teacode.com/online/udc или udk-codes.net).
 - Инициалы, фамилия автора(ов).
 - Полное название представляемой организации (вуза),

город, страна.

- Название статьи.
 - Текст статьи.
6. Титульный лист в обязательном порядке включает: 1) УДК; 2) название (полностью набирается заглавными буквами); 3) инициалы и фамилию автора (авторов); 4) место работы автора (авторов) с указанием города, страны. Все на русском языке. Эта же информация, исключая УДК, представляется на английском языке.
 7. На отдельном листе излагается краткое резюме статьи (не более 250 слов) на русском языке. Текст резюме структурируется с указанием: цели, материалов и методов, основных результатов, заключения. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова – не более 6 слов или словосочетаний, определяющих основные понятия. Ниже (через 2 межстрочных интервала) приводится резюме и ключевые слова на английском языке.
 8. Объем оригинальной статьи не должен превышать 8–10 страниц, заметок из практики 4–5 страниц, обзоров и лекций до 20 страниц машинописного текста.
 9. Текст. Структура текста статьи выбирается авторами. Желательно, чтобы она отвечала общепринятой структуре для статей данного направления. Например, для статей, содержащих результаты оригинальных исследований, рекомендуются следующие разделы: «Введение», «Материал и методы», «Результаты» и «Обсуждение». Каждый элемент статьи должны быть отделен от соседних элементов дополнительным межстрочным интервалом. Обзоры и лекции, статьи по истории медицины, общественному здоровью и здравоохранению могут оформляться иначе. Название статьи и других материалов должно быть адекватным содержанию и по возможности кратким.
- Обзор (обзорная статья). Как правило, в нем должны быть проанализированы, сопоставлены, выявлены наиболее важные и перспективные направления в развитии науки (практики), ее отдельных отраслей, явлений, событий и пр. Желательно, чтобы материал носил проблемный характер, демонстрировал имеющиеся противоречивые взгляды на развитие научных (практических) знаний. При этом по возможности он должен содержать выводы, обобщения, сводные данные.
- Введение статьи, содержащей оригинальные данные, знакомит читателя с изучаемой проблемой, содержит аргументы о необходимости исследования, цели исследования, решаемые задачи.
- Раздел «Материал и методы» характеризует: оригинальность и тип исследования, его планирование, контроль систематических ошибок, масштаб и продолжительность исследования, подход к набору участников исследования, критерии их включения и исключения, какие вмешательства оценивались и с чем их сравнивали, какие измерялись исходы и каким образом и т.д. Описываются методы, аппараты и все процедуры так, чтобы другие исследователи могли

адекватно воспроизвести подобное исследование.

Даются ссылки на общепринятые методы, кратко описываются оригинальные методы. Указываются все использованные лекарства и химические вещества, включая их коммерческие названия, дозы и способы применения. Приводится полный перечень использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Представляют принятый в исследовании критический уровень значимости « p », а также фактическую величину достигнутого для статистического критерия уровня значимости « p » (например, $p=0,237$, $p=0,0016$ или $p<0,001$). Нежелательно использование обобщенных выражений типа « $p<0,05$ » или « $p>0,05$ ». Если статистические критерии имеют ограничения по их применению, указывают, как они проверялись и каковы результаты этих проверок. Для параметрических критериев описывается процедура проверки закона распределения и результаты этой проверки. Рекомендуются дать характеристику массива экспериментальных наблюдений (число наблюдений и число переменных) и определение всем статистическим терминам, пояснить сокращения и обозначения.

Результаты представляются в тексте, таблицах и иллюстрациях в логической последовательности. Не допустимо повторять в тексте содержание таблиц и рисунков. Если средние значения параметров по группам наблюдения представлены столбиковыми диаграммами, рекомендуется указывать 95%-ный доверительный интервал для каждой средней. В таблице обязательно должно быть показано число наблюдений по каждому признаку, поскольку не у всех объектов исследования зачастую возможно измерение всех исследуемых признаков. Результаты, полученные при расчетах, рекомендуется округлять, средние величины – до десятичных значений, величину среднеквадратичного отклонения (STD) и ошибку средней (SEM) – до сотых значений.

Обсуждение. Выделяются, акцентируются новые и наиболее важные аспекты исследования, формулируются выводы, которые из них следуют. Обсуждаются области возможного применения полученных результатов и их ограничения. Сравниваются оригинальные результаты с другими исследованиями в этой же области. Важно проследить полученные результаты с целью и задачами исследования, необходимо избегать необоснованных заявлений и выводов, не полностью вытекающих из полученных результатов. В обсуждении могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение. При необходимости формулируются новые гипотезы, когда это оправдано, но четко обозначается, что это именно только гипотезы и предположения.

10. Таблиц должно быть не более 3–4. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Таблицы должны располагаться в пределах рабочего поля. При переносе таблицы на другую страницу следует переносить и шапку таблицы. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее

названием и пояснением, все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Название, номер таблицы выравниваются по левому краю страницы.

11. Рисунки размещаются в рамках рабочего поля непосредственно в тексте статьи исходя из логики изложения. Допускается использование рисунков в форматах JPEG, TIFF. Каждый рисунок представляется также отдельным файлом на электронном носителе. Используемое в тексте сканированное изображение должно иметь разрешение не менее 300 точек на дюйм. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Каждый рисунок должен иметь подпись, содержащую номер рисунка. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно, в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте.
12. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Сокращения допускаются только после того, как указано полное название. В заголовке работы и резюме необходимо указать оригинальное название препарата, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова.
13. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем – иностранных), печатается на отдельном листе. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках [123], в соответствии с нумерацией в списке литературы. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах – 60 источников. Библиографическое описание литературных источников к статье дается в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 “Библиографическая ссылка”. Сокращение слов и словосочетаний приводят также в соответствии с ГОСТом 7.11-78 “Сокращение слов и словосочетаний на иностранных и европейских языках в библиографическом описании произведений печати” и 7.12-77 “Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати”.
14. Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены. Рукописи, оформленные не по требованиям, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку.
15. Редакция оставляет за собой право на редактирование и сокращение текста, не меняющие научного смысла статьи.
16. В случае отклонения статьи редакция высылает автору соответствующее уведомление.
Статьи следует направлять в Редакцию по адресу:

634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; Редакция журнала “Сибирский медицинский журнал”
E-mail: smj@cardio.tsu.ru

**Условия публикации статей
в Сибирском медицинском журнале**

Публикации в журнале со 2-го полугодия 2010 г. платные, стоимость одной страницы рукописи статьи – 200 рублей. В случае положительного решения о принятии статьи в печать автору высылается квитанция на оплату. При поступлении денег статья включается в ближайший номер журнала. Бесплатно публикуются только статьи аспирантов, если автор один и им предоставлена справка с места учебы. Взнос за публикацию статьи перечисляется на счет ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН. При оплате указываются Ф.И.О., цель платежа.

Платежные реквизиты ФГБУ “НИИ кардиологии”
СО РАМН
ИНН/КПП 7021000660/701701001
УФК по Томской области (ФГБУ “НИИ кардиологии”
СО РАМН л/с 20656X91500)
Р/счет 40501810500002000002 в ГРКЦ ГУ Банка России
по ТО г. Томск
БИК 046902001
ОКПО 04766207
ОКОНХ 95110
ОКАТО 69401000000
КБК 000 0 00 00000 00 0000 180 (целевой взнос для публикации статьи в Сибирском медицинском журнале)

**СТАТЬИ АСПИРАНТОВ ПУБЛИКУЮТСЯ
БЕСПЛАТНО**

Подписной индекс в каталоге Роспечать 20232
Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны
Журнал включен в систему Российского индекса научного цитирования

Выпускающие редакторы:

И.А. Трубачева
О.М. Рудникович

Номер готовили:

Я.Д. Анфиногенова
Н.Н. Исаева
В.И. Демидова
Е.В. Макарова

На первой странице обложки помещен портрет известного отечественного патолога, профессора **Петра Михайловича Альбицкого** (1853–1922)

При перепечатке материалов из Сибирского медицинского журнала ссылка на источник обязательна.
Редакция не имеет возможности возвращать рукописи, дискеты и CD.
Ответственность за достоверность сведений в рекламе и объявлениях несет рекламодатель.

Оригинал-макет выполнен Издательством “STT”

Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина 15Б-1
Тел./ф.: (3822) 421-455, 421-477
E-mail: stt@sttonline.com

Формат 60x90/8. Тираж 1000 экз.
Отпечатано с электронного файла.

Бумага Select. Гарнитура GaramondNarrowC.

Отпечатано: Издательство “STT” и полиграфические партнеры,
г. Томск, 634028, пр. Ленина 15Б-1. Заказ № 601.

Рисунки к статье:

Еременко К.В., Дзюман А.Н., Вечерский Ю.Ю., Затолокин В.В., Андреев С.Л. "Морфологические свойства лучевой артерии человека, выделенной в интраоперационный период коронарного шунтирования" (С. 36–39)

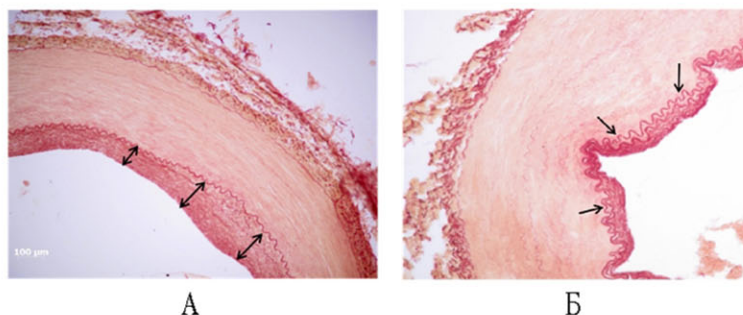


Рис. 1. ЛА пациента с ИБС. А – стрелками указано диффузное утолщение tunica intima. Б – стрелками указаны мультипликация и чрезмерная извитость внутренней эластической мембраны. Окраска орсеин-пикриновая кислота, увеличение x400

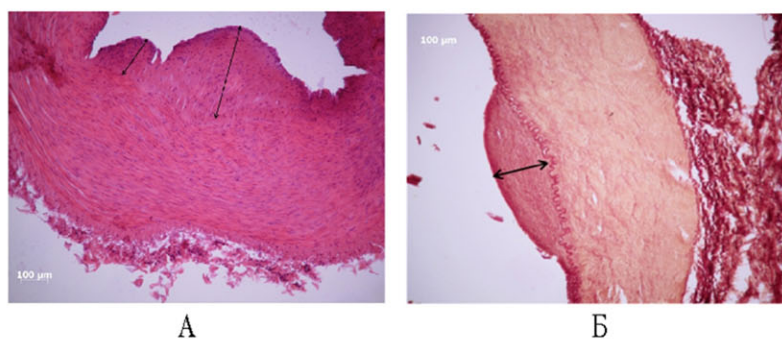


Рис. 2. ЛА пациента с ИБС. А – стрелками указано локальное утолщение tunica intima. Окраска гематоксилин и эозин, увеличение x400. Б – стрелкой указано локальное утолщение tunica intima. Окраска орсеин-пикриновая кислота, увеличение x400

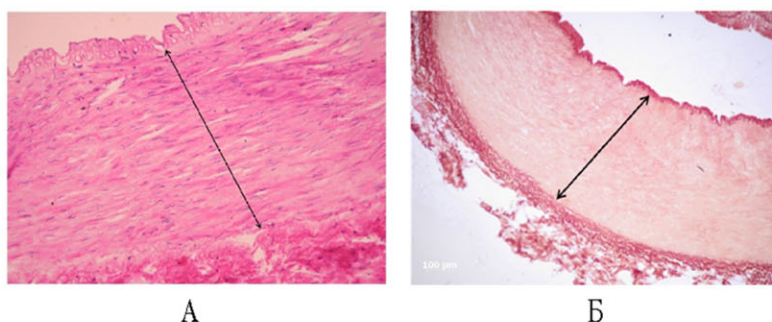


Рис. 3. ЛА пациента с ИБС. А – стрелкой указана гипертрофия tunica media. Окраска гематоксилин и эозин, увеличение x600. Б – стрелкой указана гиперплазия tunica media. Окраска орсеин-пикриновая кислота, увеличение x400

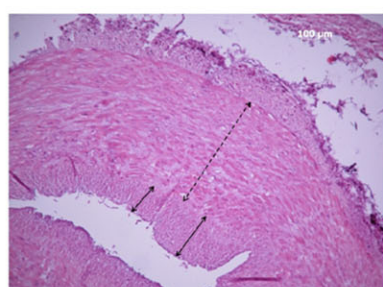


Рис. 4. ЛА пациента с ИБС. Сплошная линия – диффузное утолщение tunica intima, пунктирная линия – гипертрофия tunica media. Окраска гематоксилин и эозин, увеличение x400

Центр детского сердца – подразделение ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, оказывающее хирургическое и терапевтическое лечение детям и подросткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая высокотехнологичную медицинскую помощь



Специалисты Центра помогают детям от рождения до 18 лет со следующей патологией:

- врожденные пороки сердца
- нарушения ритма и проводимости сердца
- артериальные гипертензии
- кардиомиопатии, в том числе генетически обусловленные

В Центре успешно применяются современные технологии лечения и диагностики:

весь спектр кардиохирургических вмешательств при врожденных пороках сердца (операция Норвуда, артериальное переключение, наложение двунаправленного кавапульмонального анастомоза, операция Фонтена и др.);

эндоваскулярные методы лечения врожденных пороков сердца с использованием различных видов окклюдеров и стентов;

баллонная ангио- и вальвулопластика;

хирургическое лечение нарушений ритма сердца:

- катетерная радиочастотная абляция тахикардий (в том числе с использованием навигационной системы CARTO);
- имплантация электрокардиостимуляторов и кардиовертеров-дефибрилляторов;

имплантация петлевых регистраторов при диагностике причин синкопальных состояний у детей и подростков;

диагностика генетически обусловленных форм кардиомиопатий (гликогенозы, мукополисахаридозы и т.д.) совместно с ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН.

Специалисты Центра детского сердца готовы сделать все возможное, чтобы каждый ребенок получил медицинскую помощь, соответствующую лучшим мировым стандартам.

634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН

Тел./факс (3822) 55 82 39

E-mail: kv@cardio.tsu.ru

www.cardio-tomsk.ru