

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ

ЖУРНАЛ

ТОМ 29

1'2014

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

**Заместители главного редактора –
Ю.Б. Лишманов, чл.-корр. РАМН
С.В. Попов, чл.-корр. РАМН**

Ф.В. Алябьев, профессор
С.А. Афанасьев, профессор
Ю.Ю. Вечерский, профессор
А.В. Врублевский, д.м.н.
А.А. Гарганеева, профессор
Н.П. Гарганеева, профессор
А.В. Евтушенко, д.м.н.
И.А. Ковалев, профессор
Л.Н. Маслов, профессор
М.А. Медведев, академик РАН
С.А. Некрылов, профессор
В.В. Поддубный, профессор
А.Н. Репин, профессор
В.В. Рябов, д.м.н.
Ф.Ф. Тетенев, профессор
И.А. Трубачева, д.м.н.
В.В. Удуг, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.И. Афтанас (Новосибирск, Россия)
И.П. Артюхов (Красноярск, Россия)
Л.С. Барбараш (Кемерово, Россия)
О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия)
В.М. Брюханов (Барнаул, Россия)
В.В. Гафаров (Новосибирск, Россия)
Э.О. Гимрих (Майнц, Германия)
А.Я. Евтушенко (Кемерово, Россия)
И. Жанг (Шицзячжуань, Китай)
В.П. Казначеев (Новосибирск, Россия)
А.М. Караськов (Новосибирск, Россия)
В.Н. Коваленко (Киев, Украина)
Франтишек Колар (Прага, Чешская Республика)
С.И. Колесников (Иркутск, Россия)
С.И. Кононов (Омск, Россия)
В.А. Кузнецов (Тюмень, Россия)
Нэвин Нанда (Бирмингем, США)
Фаусто Пинто (Лиссабон, Португалия)
В.П. Пузырев (Томск, Россия)
В.А. Труфакин (Новосибирск, Россия)
Ричард Уильямс (Лондон, Великобритания)
С.Ф. Фоминых (Томск, Россия)
Е.Л. Чойнзонов (Томск, Россия)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)
Ян Янушек (Прага, Чешская Республика)

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-tomsk.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. 29

1'2014

*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 RAS**

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

F.V. Alyabyev, Prof.
S.A. Afanasiev, Prof.
Yu.Yu. Vechersky, Prof.
A.V. Vrublevsky, M.D.
A.A. Garganeyeva, Prof.
N.P. Garganeyeva, Prof.
A.V. Evtushenko, M.D.
I.A. Kovalev, Prof.
L.N. Maslov, Prof.
M.A. Medvedev, academician of RAS
S.A. Nekrylov, Prof.
V.V. Poddubny, Prof.
A.N. Repin, Prof.
V.V. Ryabov, M.D.
F.F. Tetenev, Prof.
I.A. Trubacheva, M.D.
V.V. Udut, Prof.

EDITORIAL COUNCIL

L.I. Aftanas (Novosibirsk, Russia)
I.P. Artyukhov (Krasnoyarsk, Russia)
L.S. Barbarash (Kemerovo, Russia)
O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)
V.M. Bryukhanov (Barnaul, Russia)
V.V. Gafarov (Novosibirsk, Russia)
E.O. Himmrich (Mainz, Germany)
A.Ya. Evtushenko (Kemerovo, Russia)
Yi Zhang (Shi Jiazhuang City, China)
V.P. Kaznacheyev (Novosibirsk, Russia)
A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)
V.N. Kovalenko (Kiev, Ukraine)
Frantisek Kolar (Prague, Czech Republic)
S.I. Kolesnikov (Irkutsk, Russia)
S.I. Kononov (Omsk, Russia)
V.A. Kuznetsov (Tyumen, Russia)
N.C. Nanda (Birmingham, USA)
F.J. Pinto (Lisbon, Portugal)
V.P. Puzyrev (Tomsk, Russia)
V.A. Trufakin (Novosibirsk, Russia)
R. J.C. Williams (London, United Kingdom)
S.F. Fominykh (Tomsk, Russia)
E.L. Choinzonov (Tomsk, Russia)
E.V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)
Jan Janousek (Prague, Czech Republic)

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-tomsk.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

- Ширинский В.С., Ширинский И.В.** 7
Коморбидные заболевания – актуальная
проблема клинической медицины

- Макарова Н.А.** 12
Функциональная модель патогенеза
ишемической болезни сердца
с участием эритропоэтина

- Павлова Д.А., Ефимова Н.Ю., Рыжкова Д.В.** 17
Радионуклидная диагностика нестабильных
атеросклеротических бляшек

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Вышлов Е.В., Филюшкина В.Ю.,
Крылов А.Л., Марков В.А.** 25
Эффективность реперфузионных мероприятий
при инфаркте миокарда с подъемом
сегмента ST у больных 70 лет и старше

- Гапон Л.И., Середя Т.В., Леонтьева А.В.** 30
Каротидный атеросклероз и суточный профиль
артериального давления у коренного и пришлого
населения Крайнего Севера

- Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Усов В.Ю.** 34
Влияние терапии верапамилом на субклинические
повреждения головного мозга у больных
артериальной гипертензией

- Полтавцева О.В., Нестеров Ю.И., Тепляков А.Т.** 39
Когнитивные нарушения у пациентов
с артериальной гипертензией
и транзиторной ишемической атакой

- Аlicheva Я.М., Шпагина Л.А., Паначева Л.А.,
Шпагин И.С., Баженова К.О.** 43
Суточный профиль артериального давления
и состояние вегетативной нервной системы
у пациентов старших возрастных групп
с хронической обструктивной болезнью легких
в сочетании с артериальной гипертензией

- Веснина Ж.В., Вершинина Е.О., Липманов Ю.Б.** 47
Сцинтиграфическая оценка нефропротективного
действия триметазидина у пациентов, подвергшихся
эндоваскулярной реваскуляризации миокарда

REVIEWS AND LECTURES

- Shirinsky V.S., Shirinsky I.V.**
Comorbid diseases as an important
problem of clinical medicine

- Makarova N.A.**
Functional model of ischemic heart
disease pathogenesis involving
erythropoietin

- Pavlova D.A., Efimova N.Yu., Ryzhkova D.V.**
The radionuclide diagnosis
of the vulnerable atherosclerotic plaques

CLINICAL INVESTIGATIONS

- Vyshlov E.V., Filyushkina V.Yu.,
Krylov A.L., Markov V.A.**
Myocardial reperfusion efficacy in elderly
patients with ST elevation
myocardial infarction

- Gapon L.I., Sereda T.V., Leontyeva A.V.**
Carotid atherosclerosis and 24-hour blood
pressure profile in indigenous and alien
populations of the Far North

- Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Usov W.Yu.**
Effect of verapamil on subclinical
brain damage in hypertensive
patients

- Poltavtseva O.V., Nesterov Y.I., Teplyakov A.T.**
Cognitive impairment in patients
with arterial hypertension and transitory
ischemic attack

- Alicheva Ya.M., Shpagina L.A., Panacheva L.A.,
Shpagin I.S., Bazhenova K.O.**
Circadian blood pressure profile and the state
of the autonomic nervous system in elderly
patients with chronic obstructive pulmonary
disease combined with arterial
hypertension

- Vesnina Zh.V., Vershinina E.O., Lishmanov Yu.B.**
Scintigraphic evaluation of the nephroprotective
efficacy of trimetazidine in patients undergoing
endovascular myocardial revascularization

**Пантелеев О.О., Подоксёнов Ю.К., Свирко Ю.С.,
Кийко О.Г., Ивлева К.Э., Шипулин В.М.** 53
Эргометрические критерии
эффективности интенсивной терапии
у кардиохирургических больных

**Panteleev O.O., Podoksenov Yu.K., Svirko Yu.S.,
Kiyko O.G., Ivleva K.E., Shipulin V.M.**
Ergometric efficiency criteria
for intensive care in cardiac
surgery patients

ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

BRIEF REVIEW OF FOREIGN PUBLICATIONS

Материал подготовлен Криволаповым С.Н. 59
Ресинхронизирующая терапия:
все ли имплантируемые устройства
служат одинаково долго?

The material is prepared by Krivolapov S.N.
Resynchronization therapy:
do all implantable devices
serve equally long?

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

HELP TO PHYSICIAN

**Козлов Б.Н., Миллер С.В., Панфилов Д.С.,
Добродеев А.Ю., Кузнецов М.С.,
Тузиков С.А., Сондуев Э.Л., Юмов Е.Л.** 61
Случай симультанной операции
по поводу ишемической болезни сердца
и новообразования легкого

**Kozlov B.N., Miller S.V., Panfilov D.S.,
Dobrodeev A.Yu., Kuznetsov M.S.,
Tuzikov S.A., Sonduev E.L., Yumov E.L.**
Clinical case of simultaneous surgery
for coronary artery disease
and lung tumor

**Емельянова А.Н., Кижло Л.Б., Чарторижская Н.Н.,
Миromanова Н.А., Витковский Ю.А.** 64
Случай висцеральной формы Эпштейн-Барр
вирусной инфекции у подростка

**Emelyanova A.N., Kizlo L.B., Chartorizhskaya N.N.,
Miromanova N.A., Vitkovsky Yu.A.**
Clinical case of a visceral form
of Epstein-Barr virus infection in a teenager

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

LABORATORY AND EXPERIMENTAL CARDIOLOGY

**Канская Н.В., Иванов В.В., Степовая Е.А.,
Позднякова И.А., Федорова Н.А.** 69
Модификация способа определения липидов

**Kanskaya N.V., Ivanov V.V., Stepovaya Ye.A.,
Pozdniakova I.A., Fedorova N.A.**
The modification of lipid estimation method

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

**Новосёлов В.П., Бабенко А.И.,
Никифоров Д.Б., Бабенко Е.А.** 74
Причины смерти и патологические процессы,
приводящие к летальному исходу, у взрослого
населения Новосибирской области

**Novoselov V.P., Babenko A.I.,
Nikiforov D.B., Babenko E.A.**
Causes of death and pathological processes
leading to lethal outcomes in adult
population of Novosibirsk region

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

Некрылов С.А., Фоминых С.Ф. 80
Витт Николаевич Саввин (1874-1933) – хирург,
ученый, педагог и администратор:
к 140-летию со дня рождения

Nekrylov S.A., Fominikh S.F.
Vitt N. Savvin (1874-1933): surgeon, scientist,
teacher, and administrator.
The 140th birth anniversary

Ставроу А., Калумас Д., Димитракакис Г. 83
Арчибалд Кокран (1909-1988):
отец доказательной медицины

Stavrou A., Challoumas D., Dimitrakakis G.
Archibald Cochrane (1909-1988): the father
of evidence-based medicine

НАУЧНАЯ ХРОНИКА		SCIENTIFIC CHRONICLE	
Трубачева И.А., Рудникович О.М.	89	Trubacheva I.A., Rudnikovich O.M.	89
Отчет о проведении отчетной научной сессии ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН "Актуальные проблемы кардиологии"		Summary of the Scientific Report Session of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences: "Current problems in cardiology"	
ЮБИЛЕИ		ANNIVERSARY	
Сергей Валентинович Попов (к 55-летию со дня рождения)	91	Sergey V. Popov: the 55th anniversary	91
К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ		INFORMATION FOR AUTHORS	
	93		93



ОТ РЕДАКЦИИ

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Рад представить вам новый номер издания **"Сибирский медицинский журнал" (Томск)**.

По решению редакционной коллегии год назад была изменена редакционная политика нашего издания в части его научных направлений. В связи с этим приоритет преимущественно отдается статьям, посвященным проблемам фундаментальной, прикладной и возрастной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным медицинским проблемам. Редакция считает важным совершенствование знаний читательской аудитории в вопросах эпидемиологии, этиологии, патогенеза, диагностики, лечения, профилактики, реабилитации и организации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также образование специалистов, практикующих в этих и сопредельных областях.

Мы стремимся к тому, чтобы на страницах журнала освещалась качественная, достоверная и актуальная информация, которая востребована и которая будет цити-

роваться. Нам важно знать ваше мнение о публикуемых материалах. Будем благодарны вам за обратную связь, за ваши конструктивные замечания, предложения и суждения. Только совместными усилиями мы можем сделать наш журнал авторитетным, высококачественным научно-практическим изданием, ориентированным на широкий круг научной общественности и практических врачей.

С уважением,
главный редактор,
директор ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАН,
академик РАН **Р.С. Карпов**

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616-00

КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

В.С. Ширинский, И.В. Ширинский

ФГБУ "НИИ клинической иммунологии" СО РАМН, Новосибирск

E-mail: ishirinsky@mail.ru

COMORBID DISEASES AS AN IMPORTANT PROBLEM OF CLINICAL MEDICINE

V.S. Shirinsky, I.V. Shirinsky

Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Clinical Immunology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

В обзоре данных литературы и материалах собственных исследований обсуждаются некоторые аспекты актуальной проблемы клинической медицины – коморбидности. Приводятся сведения о терминологии, основных видах, способах оценки коморбидности. Анализируются причины развития коморбидных заболеваний, механизмы формирования их особых форм – синтропий. Обосновывается положение о том, что синтропные коморбидные болезни не есть простая сумма отдельных заболеваний. Фенотип заболевания способен изменяться под действием сопутствующего заболевания. Коморбидные болезни могут иметь сходные генетические, эпигенетические, патогенетические механизмы. Подчеркивается, что коморбидные заболевания нацеливают и практического врача и врача, занимающегося научно-исследовательской работой, на холистический (персонифицированный) подход к профилактике, диагностике, лечению и прогнозу хронических заболеваний. Впервые предлагается понятие узловой терапии синтропных коморбидных заболеваний, ее патогенетическое обоснование, приводятся примеры эффективности и безопасности применения такого подхода при некоторых полипатиях.

Ключевые слова: коморбидность, мультиморбидность, синтропии, системная биология, молекулярные сети, межмолекулярные узлы.

In this article, we review data from the literature and our own data regarding comorbidity which constitutes an important problem in clinical medicine. Comorbidity definitions, main types of comorbidities and comorbidity assessment tools are reviewed. The causative factors of comorbid diseases and the mechanisms of syntropies development are analyzed. We present evidence indicating that syntropies are not a mere sum of several diseases. Phenotype of the disease is subject to change under influence of comorbid conditions. Comorbid diseases may have common genetic, epigenetic and pathogenetic mechanisms. Comorbidity prompts physicians and researchers to apply a holistic (personalized) approach to prevention, diagnosis, and treatment of chronic disease. For the first time, we suggest a strategy of "hub therapy" of syntropic diseases and discuss its rationale resting in new pathogenetic insights. We also provide several examples of successful use of hub therapy in some polyopathies.

Key words: comorbidity, multimorbidity, syntropies, systemic biology, molecular networks, molecular hubs.

Крупные достижения фундаментальных исследований в патофизиологии, генетике, иммунологии, патоморфологии, фармакологии второй половины двадцатого и начала нынешнего столетий позволили увеличить продолжительность жизни при хронических неинфекционных заболеваниях. Тем не менее, их профилактика и лечение обозначены ВОЗ как приоритетный проект второго десятилетия XXI века, направленный на повышение качества жизни населения мира [24]. Наряду с улучшением ситуации произошло в какой-то мере ожидаемое увеличение числа больных с несколькими хроническими заболеваниями (коморбидность, мультиморбидность, полипатии и др.). Так, количество больных с пятью и более

коморбидными болезнями увеличилось с 42% в 1988–1994 гг. до 58% в 2003–2008 гг. [27, 28].

Наблюдается рост коморбидности с возрастом. Около 80% пожилых людей имеют три заболевания и более [1, 5, 12, 31, 44]. У больных бронхиальной астмой старше 65 лет в 63% случаев выявляют остеоартрит (ОА), в 20% выявляют ишемическую болезнь сердца, инсульт, в 16% – сахарный диабет [15]. У больных коморбидными заболеваниями прогрессивно увеличивается трехлетняя смертность, при двух и более заболеваниях она достигает 82% [35, 36].

Сохранение такой тенденции ожидается и в будущем, что обоснованно вызвало всплеск интереса к проблеме

полипатий специалистов разного профиля и противоречивые мнения [12]. Так, число публикаций, зарегистрированных в базе данных Medline по ключевому слову “мультиморбидность”, возросло с 2000 по 2012 гг. в 4,5 раза [12, 33], в 2010 г. создано международное научное общество мультиморбидности (International Research Community on Multimorbidity – IRCMo).

На сегодняшний день можно выделить несколько наиболее важных фундаментальных и практических аспектов проблемы коморбидности, которые нашли отражение в ряде публикаций отечественных и зарубежных авторов [1, 3–6, 12, 16, 22, 27, 29, 32, 34, 47]:

- неудовлетворенность специалистов результатами изучения факторов риска, причин, механизмов развития коморбидных заболеваний, особенностей их фенотипа (патоморфоза);
- клинико-патогенетическая разнородность коморбидных заболеваний – от синтропий к дистропиям;
- отсутствие результатов фундаментальных исследований в рамках системной биологии и медицины, затрудняющих создание классификации коморбидных заболеваний и разработку новых форм оказания медицинской помощи этой группе больных;
- несоответствие реалий клинической практики (мультиморбидность) результатам клинических испытаний лекарственных препаратов, проведенных на “рафинированных” группах пациентов с одним заболеванием;
- неизбежная полипрагмазия при коморбидных заболеваниях и ее тяжелые последствия, отсутствие научно обоснованных, доказательных подходов к снижению лекарственной нагрузки без увеличения риска безопасности и снижения эффективности лечения.

В рамках одной статьи невозможно осветить все перечисленные междисциплинарные аспекты проблемы коморбидности. Мы видим свою задачу в том, чтобы, используя собственный опыт и данные литературы, коснуться лишь некоторых из них и попытаться привлечь внимание разных специалистов к участию в обсуждении этой проблемы. Сообщение не будет касаться коморбидности при психических расстройствах и изменений психоэмоциональной сферы у соматических больных, хотя первые исследования коморбидности были проведены именно на этих группах пациентов.

Терминология, основные виды, способы оценки коморбидности. Определение коморбидности впервые дал американский врач A.R. Feinstein в 1970 г. Он полагал, что “коморбидность – это любая отдельная нозологическая форма/единица, существовавшая, существующая или могущая появиться в ходе клинического течения индексного (исследуемого) заболевания у пациента” [31]. Согласно этой дефиниции одному заболеванию (индексному) отводится центральное положение [12], а другим – второстепенное место, вследствие которого они могут либо не могут повлиять на течение и лечение основного заболевания. Клинический опыт свидетельствует о том, что все коморбидные болезни влияют на течение и исход друг друга [5, 6], однако степень этого влияния, вероятно, может быть различной.

Чуть позже появилось другое определение коморбидности: “Коморбидность – сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени вне зависимости от активности каждого из них” [12]. Это определение, несомненно, более удачно, поскольку не ставит индексное заболевание в “привилегированное” положение и подчеркивает принципиально важное положение: коморбидные заболевания возникают вследствие сходства патогенеза. При этой ключевой составляющей нового определения ее авторы упускают одно существенное обстоятельство: выраженность патогенетического сходства может быть различной и колебаться от синтропий к дистропиям [20].

Следует сказать, что сегодня существует множество синонимов коморбидности (мультиполиморбидность, полипатии, плюрипатология и др.). Однако в литературе чаще применяют термины коморбидность и мультиморбидность, которые и будут использоваться в работе.

Существует ряд различных способов количественной оценки коморбидности для решения научных и практических задач. Так, система CIRS, предложенная в 1968 г., позволяет оценивать бремя болезни [3, 5, 6]. Прогностический индекс Kaplan–Feinstein выявляет пятилетнюю выживаемость больных сахарным диабетом (СД) с сопутствующими заболеваниями [5], а индекс Чарлсон, учитывающий возраст больного, указывает на отдаленный прогноз летальности коморбидных больных [6].

Выделяют два основных вида коморбидности: транснозологическая (пример – ишемическая болезнь сердца в сочетании с гипертонической болезнью) и транссиндромальная (хроническая почечная недостаточность, осложненная анемией). Это разделение во многом условно и не отражает степень патогенетического родства между коморбидными заболеваниями.

Причины развития коморбидных заболеваний, их особые формы – синтропии. Предполагается несколько основных причин развития коморбидных заболеваний [1, 3, 4, 6], таблица 1.

Необходимо отметить, что механизмы действия перечисленных причин на развитие определенных коморбидных заболеваний в большинстве случаев изучены недостаточно.

Авторы, как правило, проводя сравнительный анализ генетических факторов, патоморфологических, патофизиологических, иммунологических нарушений отдель-

Таблица 1

Причины развития коморбидных заболеваний

Внутренние причины	Внешние причины
Генетическая предрасположенность, сходные эпигенетические нарушения	Похожий образ жизни, экологические факторы
Сходные причины и патогенетические механизмы нескольких болезней	Сходный социальный статус
Одна болезнь как фактор риска развития другой болезни и причина патоморфоза сопутствующей патологии	Единый антигенный состав хронической инфекции
	Лекарственная коморбидность

ных заболеваний, пытаются найти сходства или различия звеньев их патогенеза при коморбидности. Так, частое сочетание в различных возрастной период нескольких аллергических заболеваний: атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма – “аллергический марш”, объясняют сходством генов атопии и бронхиальной астмы [20] и общностью иммунопатогенеза [21]. Известны сходные молекулярно-клеточные механизмы действия курения, способствующие развитию хронических заболеваний легких и ревматоидного артрита, а также их сочетания [8, 10, 12, 14].

Надо подчеркнуть, что анализ “по аналогии” позволяет делать лишь смелые предположения, и требуются специальные исследования патогенеза отдельных коморбидных групп заболеваний, результаты которых могут оказаться самыми неожиданными.

Особое место среди коморбидных заболеваний принадлежит так называемым синтропиям. Впервые их определение дано немецкими исследователями М. Пфаундлером и В. фон Зехтом в 1922 г. Под “синтропией” авторы понимали “взаимную склонность”, “притяжение” двух и более болезней, а “дистропией” – взаимное отталкивание нескольких болезней [27]. Авторы не смогли тогда дать удовлетворительное объяснение механизмам “притяжения” – частого сочетания болезней и “отталкивания” – редкого сочетания болезней. Это удалось сделать в 2008 г. академику В.П. Пузыреву [20]. “Синтропия – это природно-видовое явление сочетания у человека и его ближайших родственников двух и более патологических состояний (нозологий или синдромов), имеющее эволюционно-генетическую основу. Синтропии – лишь часть полипатий, они включают этиологически и патогенетически связанные сочетания болезней (“семейство болезней”)”. Автор в этом определении подчеркивает, что синтропии не есть все полипатии, а лишь та их часть, которая этиологически и патогенетически связана.

В таблице 2 представлены примеры некоторых синтропий, в определенной мере удовлетворяющие предложенному определению и дистропий.

Перечисленные в таблице 2 коморбидные заболевания относятся к группе синтропий предположительно. Они являются, в большей степени, ориентиром на будущие исследования, а не отражением результатов уже про-

веденных работ. Нам представляется, что нынешний этап изучения проблемы коморбидности характеризуется описанием фенотипа коморбидных заболеваний, убеждающих нас в том, что коморбидность есть нечто другое, чем простая сумма клинических, биохимических, иммунологических и других проявлений отдельных заболеваний.

Можно предположить, что сходство звеньев патогенеза, присущие синтропным коморбидным заболеваниям, должны соответствовать основным принципам общей патологии и системной биологии [21, 35]:

- возникновение, развитие и исходы заболеваний человека обусловлены общими закономерностями – типовыми общепатологическими процессами, их взаимными комбинациями;
- свойства биологических систем (эмерджентность) невозможно объяснить только с точки зрения их составляющих.

Необходимо напомнить, что еще в 1981 г., задолго до появления термина “системная биология”, основатель Института клинической иммунологии СО РАМН академик В.П. Лозовой писал: “Сопоставление множества параметров (признаков) болезни, выявление взаимосвязей между ними возможно только с привлечением методологии теории систем и кибернетики. При этом интегральные оценки таких сложных систем не сводимы к получению лишь набора параметров. Это качественно новые, пока еще плохо изученные свойства системы” [17]. Сегодня эти новые свойства системы объединяются общим понятием эмерджентность, а ее частным случаем, на наш взгляд, является патоморфоз. Термин “патоморфоз” предложен в 1929 г. немецким врачом Willi Hellpach и предполагает изменение признаков нозологической формы болезни (другой фенотип) под влиянием различных внутренних и внешних факторов (биологических, социальных и др.). Патоморфоз может быть естественным (временная эволюция болезни) и индуцированным (“болезнь – болезнь” при коморбидных заболеваниях, ятрогенный и др.). Необходимо напомнить, что достижение ремиссии при хронических заболеваниях с помощью лекарств есть ни что иное, как контролируемый патоморфоз.

Некоторые механизмы патоморфоза и пути оптимизации лечения при синтропных коморбидных заболеваниях. Каковы возможные механизмы патоморфоза при синтропных коморбидных заболеваниях? Предполагается, что сходный патогенез, присущий синтропным коморбидным заболеваниям, обусловлен участием общих генов подверженности развития отдельных патологических составляющих и формированием конкретной синтропии [20].

Результаты анализа полногеномного скрининга ряда аутоиммунных заболеваний человека (рассеянный склероз, болезнь Крона, псориаз, диабет 1-го типа) в сравнении с неаутоиммунными заболеваниями (диабет 2-го типа, шизофрения, лептинзависимое ожирение, гипертония) показали, что 65% положительно ассоциированных локусов группируются неслучайным образом в 18 кластеров, и существует перекрытие локусов подверженности различным аутоиммунным заболеваниями [26, 48]. Сходные закономерности отмечены при эксперимен-

Таблица 2

Примеры синтропии и дистропии

<i>Синтропии</i>	<i>Дистропии</i>
Ревматоидный артрит (РА) + системная красная волчанка (СКВ) = = rhusus	Сахарный диабет 1-го типа + язвенная болезнь
Псориазический артрит	Туберкулез легких + бронхиальная астма
СКВ + полимиозит + склеродермия + РА = болезнь Шарпа	
Синдром Carlan	
РА, СКВ+аутоиммунный тиреоидит	
СКВ, РА, псориаз, остеоартрит (ОА) + атеросклероз и его последствия	
Метаболический синдром	

тальных аутоиммунных заболеваниях, и это позволило авторам предположить, что в некоторых случаях клинически различные аутоиммунные заболевания контролируются общими генами предрасположенности.

Помимо генов предрасположенности к коморбидным заболеваниям рассматриваются единые эпигенетические изменения, способствующие их развитию, в частности, нарушение метилирования ДНК. Так, показано наличие диабета 2-го типа в сочетании с остеоартритом [38], а возникновение сочетания связывают с гипометилированием ДНК в CpG сайтах промоторов ряда белков, играющих важную роль в развитии как диабета, так и остеоартрита [39].

Что касается сходства патогенеза коморбидных заболеваний, то его фундаментальной основой является наличие универсальных сетевых процессов, происходящих на геномном и молекулярном уровнях, изменение которых может приводить к поражению различных органов-мишеней [2, 9, 34]. Следует напомнить, что метаболические сети – это группы физически взаимодействующих белков, углеводов, липидов и др., которые функционируют совместно и координированно, контролируя взаимосвязанные процессы в организме. Комплексные сети графически могут быть представлены в виде совокупности узлов (hub), связанных друг с другом ориентированными (фермент – субстрат, ген – белок и др.) и неориентированными ребрами [9, 11]. Выделяют центральные, имеющие большее количество связей, и периферические узлы сети. Причем удаление 5% узлов приводит к распаду сети. Примеры центральных узловых элементов сетей межмолекулярных взаимодействий [24, 30, 43] представлены в таблице 3.

Общим свойством результатов вмешательств на такие узловые элементы при использовании агонистов или антагонистов является плейотропное действие (противовоспалительное, иммуномодулирующее, антиангиогенное, противоостеопоретическое и др.), приводящее к формированию клинического эффекта не только основного, но и сопутствующих заболеваний.

Таблица 3

Примеры центральных узлов сетей межмолекулярных взаимодействий

Межмолекулярные центральные узлы	Эффекты
Глюкокортикоидные рецепторы	Провоспалительные
Рецепторы витамина D	Противовоспалительные
PPAR α -рецепторы	Иммуномодулирующие
ГМГ КоА-редуктаза	Липидкорректирующие ремоделяторы кости
Метилтрансфераза ДНК	Влияние на сист. свертывания крови и др.
NF – κ B	
NB! Удаление 5% узлов приводит к распаду сети. Модуляторы межмолекулярных узлов используются или разрабатываются для лечения	

Примечание: PPAR α – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором альфа; ГМГ-КоА – 3-гидроксиз-3-метилглутарил коэнзим А.

Отсюда определение узловой (hub) терапии. Узловая терапия синтропных коморбидных заболеваний – лечение, направленное на модуляцию измененной активности мишени (рецептор, фермент и др.), выполняющей функцию одновременной регуляции различных путей метаболизма, воспаления, иммунной, свертывающей и противосвертывающей систем и пр. и обеспечивающей многоцелевые фармакологические эффекты (В.С. Ширинский, И.В. Ширинский, 2013).

Таким образом, при синтропных заболеваниях возможной альтернативой полипрагмазии является использование “узловой терапии” (“таблетка от всего”). Эффективность, многоцелевое действие, безопасность, фармакоэкономическое преимущество такого подхода показаны нами ранее при использовании ингибиторов ГМГ – КоА редуктазы статинов у больных РА, псориазом с высоким риском развития атеросклероза [41, 42], агонистов PPAR α у больных эрозивным остеоартритом [44].

Необходимо подчеркнуть, что приведенные примеры успешной узловой терапии коморбидных заболеваний основаны на результатах пилотных клинических испытаний. Результаты внушают оптимизм, однако требуются более масштабные исследования, которые позволят определить место такого подхода в фармакотерапии синтропных полипатий.

Выводы

- коморбидные болезни – скорее правило, чем исключение, их частота растет с возрастом, они разнородны по этиопатогенезу;
- коморбидные заболевания усиливают бремя состояния больного, ухудшают прогноз, приводят к полипрагмазии [4, 27], увеличивают расходы на лечение;
- особые формы коморбидных заболеваний – синтропии – имеют сходные генетические, эпигенетические, патогенетические механизмы; их фенотип не есть простая сумма отдельных заболеваний;
- одной из альтернатив неизбежной полипрагмазии при синтропных коморбидных заболеваниях может быть “узловая терапия”, эффективность и безопасность которой должны быть доказаны в рандомизированных клинических испытаниях;
- коморбидные заболевания нацеливают врача, ученого на холистический (персонафицированный), а не на болезнь-ориентированный подход к профилактике, диагностике, лечению и прогнозу хронических неинфекционных заболеваний человека [47] в рамках системной биологии и медицины.

Литература

1. Арьева Г.Т., Советкина Н.В., Овсянникова Н.А. и др. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор) // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 4. – С. 612–619.
2. Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонафицированная медицина // Биосфера. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 76–85.
3. Белялов Ф.И. Проблема коморбидности при заболеваниях

- внутренних органов // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 44–47.
4. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. – Иркутск : РИО ИГМАПО, 2013. – 297 с.
 5. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность // Леч. врач. – 2013. – № 6. – С. 66–69.
 6. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. и др. Коморбидность // Consilium medicum. – 2011. – № 2. – С. 10–14.
 7. Верткин А.Л., Скотников А.С. Роль хронического аллергического воспаления в патогенезе бронхиальной астмы и его рациональная фармакотерапия у пациентов с полипатией // Лечащий врач. – 2009. – № 4. – С. 61–67.
 8. Гамбарян М.Г., Дидковский Н.А., Калинина А.М. и др. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких, их взаимосвязь и прогностическая значимость // Пульмонология. – 2005. – № 3. – С. 69–73.
 9. Глазко В.И. Структурная организация генома и теория сетей // Известия Тимирязевской сельхозакадемии. – 2010. – № 2. – С. 59–65.
 10. Денисов Л.Н., Насонова В.А. Курение и ревматические болезни // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 2. – С. 47–51.
 11. Евин И.А. Сложные сети – новый инструмент изучения сложных систем // Сложные системы. – 2012. – № 2. – С. 66–74.
 12. Кейт Надаль-Гинард. Когда одно мешает другому – коморбидность на злобе дня // Новая медицина тысячелетия. – 2012. – № 6. – С. 22–24.
 13. Коваленко В.Н., Головач И.Ю., Борткевич О.П. Курение и развитие ревматоидного артрита: сложение патогенетического пазла // Украинский ревматологический журнал. – 2012. – № 48(2). – С. 5–11.
 14. Кочеткова Е.А., Волкова М.В. Функциональное состояние костной ткани у курящих и некурящих больных ХОБЛ // Тер. архив. – 2005. – Т. 77, № 3. – С. 14–18.
 15. Клименко В.А., Романова А.С. Почему не удается достигнуть контроля бронхиальной астмы: коморбидные состояния // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2012. – № 2. – С. 8–10.
 16. Лазебник Л.Б., Конев Е.В., Дроздов В.Н. и др. Полипрагматизм: гериатрические аспекты проблемы // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 12. – С. 29–34.
 17. Лозовой В.П., Шергин С.М. Структурно-функциональная организация иммунной системы. – Новосибирск : Наука, 1981. – 225 с.
 18. Мендель О.И., Наумов А.В., Верткин А.Л. и др. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста: клинические и патогенетические взаимосвязи // Успехи геронтологии. – 2010. – № 2. – С. 304–313.
 19. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека // Новосибирск : Наука. – 1997. – 223 с.
 20. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии человека // Медицинская генетика. – 2008. – № 9. – С. 3–9.
 21. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. – М. : Медицина, 1997. – 608 с.
 22. Хазов В.С. Доказательная медицина – ступенька вверх по лестнице познания или движение по кругу? // Архив внутренней медицины. – 2012. – № 3. – С. 65–68.
 23. Хархарян В.А., Короткий В.Н., Усачева А.Ю. Дермато-респираторный синдром: новый взгляд на старую проблему // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 9–15.
 24. Ширинский И.В., Козлов В.А., Ширинский В.С. Использование статинов – новый подход к терапии аутоиммунных заболеваний // Вестник РАМН. – 2009. – № 2. – С. 26–32.
 25. Abegunde D., Vita-Finzi L. Preventing chronic diseases: a vital investment. WNO global report. – 2005. – 200 p.
 26. Becker K.G., Simon R.M., Baiely-Wilson J.E. et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1998. – Vol. 95. – P. 9979–9984.
 27. Boyd C.M. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for performance // JAMA. – 2005. – Vol. 294, No. 6. – P. 716–724.
 28. Caughey G.E., Vitry A.I., Cibert A.L. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia // BMC Public Health. – 2008. – Vol. 8. – P. 221.
 29. Caughey G.E., Ramsey E.N., Vitry A.I. et al. Comorbid chronic diseases discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study // Epidemiology Community Health. – 2010. – Vol. 64(12). – P. 1036–1042.
 30. De Bosscher K., Vanden Berghe W. Mechanisms of anti-inflammatory action and immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors // J. Neuroimmunol. – 2000. – Vol. 109. – P. 16–22.
 31. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic diseases // Journal Chronic Diseases. – 1970. – Vol. 23(7). – P. 455–468.
 32. Fortin M., Bravo G., Haddon C. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice // Fam. Med. – 2005. – No. 3. – P. 223–228.
 33. Haddon C., Fortin M., Lapointe L. et al. Multimorbidity in medical literature: is it commonly researched? // Can. Fam. Physician. – 2005. – Vol. 51. – P. 244–245.
 34. Isenberg D.A., Black C. ABC of rheumatology. Raynauds phenomenon scleroderma and overlap syndromes // British Medical Journal. – 1995. – Vol. 310. – P. 795.
 35. Kholodenko B.N., Bruggeman F.J., Sauro H.M. Mechanistic and modular approaches to modeling and inference of cellular regulatory networks // Systems biology: Definitions and perspectives. – Springer-Verlag, 2007. – P. 143–159.
 36. Marti S. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27, No. 4. – P. 689–696.
 37. Miguel A. Comorbidity and mortality in peritoneal dialysis // Nephron. – 2002. – Vol. 90, No. 3. – P. 290–296.
 38. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analyses of NHANES 111 data // Postgrad. Med. – 2009. – Vol. 121. – P. 9–20.
 39. Roach H.I., Aigner T. DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target // Osteoarthritis Cartilage. – 2007. – Vol. 15. – P. 128–137.
 40. Secht L. Weiteres uber Syntropie kindlicher Krankheitszustande // Eur. J. Pediatr. – 1922. – Vol. 31. – P. 298–313.
 41. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: a pilot study // J. Amer. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 57. – P. 529–531.
 42. Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Solovyeova N.Y. et al. Changes in disease activity, cytokine production and proliferation of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis after simvastatin treatment // Scand. J. Rheumatol. – 2009. – Vol. 38. – P. 23–27.
 43. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Targeting Nuclear Hormone receptors: PPARalpha agonists as Potential Disease-Modifying Drugs for Rheumatoid Arthritis // Int. J. Rheumatol. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 937843, 8 p.
 44. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Treatment of erosive osteoarthritis with peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist

- fenofibrate: a pilot study // Rheumatol. Int. – 2013. – Apr. 26 [Epub ahead of print].
45. Van den Akker. Multimorbidity in general practice: prevalence incidence and determinants of cooccurring chronic and recurrent diseases // J. Clin. Epidemiol. – 1998. – Vol. 51. – P. 367–375.
46. Van Halm V., Peters M., Voskuyl A. et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-section study, the CARRE Investigation // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68. – P. 1395–1400.
47. Weel G. van. Comorbidity and guidelines: conflicting interests // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 550–551.
48. Zhernakova A., van Diemen C.C., Wymenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune related diseases // Nat. Rev. Genetic. – 2009. – Vol. 10. – P. 43–55.

Поступила 02.12.2013

Сведения об авторах

Ширинский Валерий Степанович, докт. мед. наук, профессор, заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии ФГБУ “НИИКИ” СО РАМН.

Адрес: 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6.

E-mail: ishirinsky@mail.ru

Ширинский Иван Валерьевич, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБУ “НИИКИ” СО РАМН.

Адрес: 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6.

E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

УДК 616.127 005.4 085.357

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПАТОГЕНЕЗА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С УЧАСТИЕМ ЭРИТРОПОЭТИНА

Н.А. Макарова

ГБОУ ВПО “Южно-Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России, Челябинск

E-mail: zhele@list.ru

FUNCTIONAL MODEL OF ISHEMIC HEART DISEASE PATHOGENESIS INVOLVING ERYTHROPOIETIN

N.A. Makarova

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk

В статье представлены этапы построения модели многоуровневой регуляции транспорта кислорода к тканям в условиях ишемической болезни сердца (ИБС). Произведено ранжирование механизмов, участвующих в компенсации нарушенной сердечной функции. При различных вариантах течения заболевания определено место эритропоэтина, а также факторы, влияющие на его эффективность.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эритропоэтин, патогенез.

The article presents the stages of generating the model of multi-level regulation of oxygen delivery in the presence of ischemic heart disease. Ranking of the mechanisms involved in the compensation of abnormal cardiac function was performed. Significance of erythropoietin and the factors modulating its effectiveness was determined for different types of disease.

Key words: ischemic heart disease, erythropoietin, pathogenesis.

Позитивные изменения сердечной функции на фоне применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) для коррекции анемии при хронической почечной недостаточности (ХПН) вызвали интерес к биологическим свойствам эндогенного ЭПО. Исследование его эффектов *in vivo* и в культурах тканей привели к появлению концепции об использовании рч-ЭПО для улучшения тканевой регенерации и восстановления [21]. В ряде клинических исследований на малочисленных группах больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) отмечена эффективность рч-ЭПО в лечении анемии при одновременном применении препаратов железа, что проявлялось уменьшением выраженнос-

ти симптоматики, увеличением переносимости физических нагрузок, повышением качества жизни, снижением числа госпитализаций [28]. Этот благоприятный, но кратковременный эффект подтвержден также двумя крупными метаанализами [19, 30, 33]. Однако в ходе исследования STAMINA-HeFT получены совершенно противоположные данные [25]. Кроме того, зарегистрировано возрастание риска венозных тромбозов и эмболий с повышением уровня гематокрита у больных с систолической сердечной недостаточностью и анемией [31].

Наряду с применением препаратов рч-ЭПО для лечения ХСН, предпринимались аналогичные попытки и в отношении инфаркта миокарда (ИМ). Однако исследо-

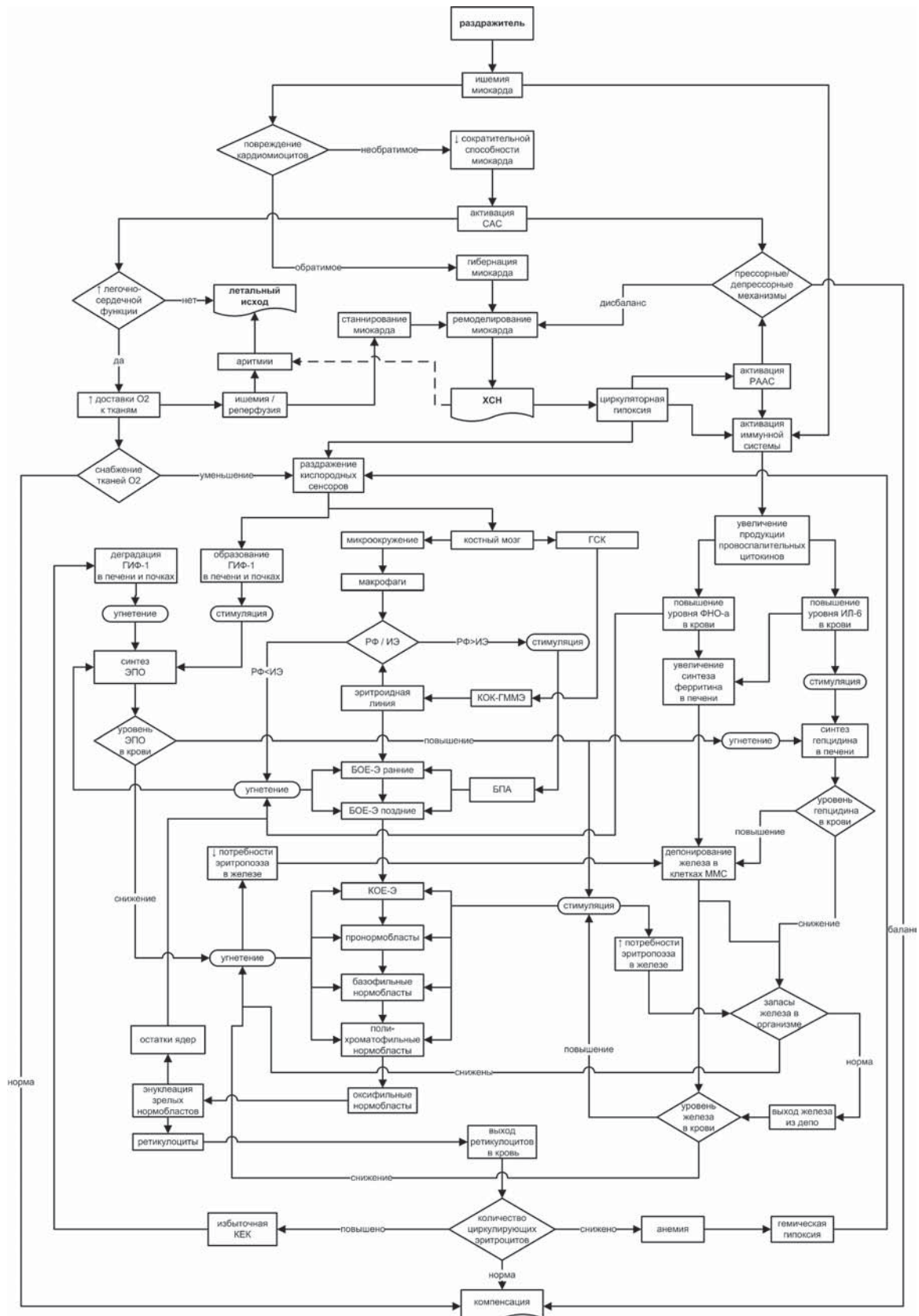


Рис. 1. Схема патогенеза ИБС с участием ЭПО: САС - симпатoadренальная система, РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ГИФ-1 - фактор, индуцируемый гипоксией-1, РФ - ростовые факторы, ИЭ - ингибиторы эритропоэза, ГСК - гемопоэтическая стволовая клетка, КОК-ГММЭ - колониеобразующая клетка гранулоцитарно-мегакариоцитарно-моноцитарно-эритроидная, БОЕ-Э - бурсообразующая единица эритроцитарная, БФУ - бурсопротомоторная активность (интерлейкины 3, 6, 9 и 11, фактор стволовой клетки, колониестимулирующий фактор гранулоцитарно-моноцитарный), КОЕ-Э - колониеобразующая единица эритроцитарная, ЭПО - эритропоэтин, ФНО-α - фактор некроза опухоли, ИЛ-6 - интерлейкин-6, ММС - моноцитарно-макрофагальная система, КЕК - кислородная емкость крови

вание НЕВЕ III продемонстрировало, что однократное введение рч-ЭПО после реперфузии не позволяет повысить фракцию выброса левого желудочка у больных с ИМ и элевацией сегмента ST [34]. Неоправданные надежды на эффективность ЭПО-терапии имеют свои объективные и субъективные причины.

Цель работы: проанализировать возможные причины противоречивых результатов ЭПО-терапии на основе функциональной модели патогенеза ИБС.

ИБС способна манифестировать острой формой или исходно принимать хроническое течение, осложняясь периодическими острыми коронарными процессами. В условиях возникшей эндогенной гипоксии основной задачей организма становится компенсация нарушенного транспорта кислорода к тканям. Функциональная система, определяющая газовый состав крови, ключевыми исполнительными механизмами которой являются аппарат внешнего дыхания, сердечно-сосудистая система и периферический отдел эритрона, представляет собой циклическую, замкнутую, саморегулирующуюся организацию [13]. Регуляция содержания кислорода в крови и тканях осуществляется на трех уровнях: первый – внутриклеточные функционально-метаболические системы, второй – низшие вегетативные центры спинного мозга и стволовых структур, третий – гипоталамус, лимбическая система и кора больших полушарий [8].

Участие ЭПО в механизмах регуляции может проявлять себя еще на первом уровне [3, 5]. Вместе с тем заявленные кардиопротективные механизмы (активация внутриклеточных антиоксидантных систем, нейтрализация действия свободных радикалов, ингибирование апоптоза за счет активации JAK/STAT, Ras/MAPK сигнальных путей и увеличения экспрессии ингибиторов апоптоза белков Bcl-2 и Bcl-X) объективно доказать на практике достаточно сложно. Механизмы второго уровня регуляции не предусматривают повышенной продукции ЭПО для дополнительной стимуляции эритропоэза. Полноправным участником процесса компенсации ЭПО становится, когда мобилизации функций дыхания и кровообращения оказывается недостаточно для адекватного обеспечения кислородом тканей [8, 17]. Графическая форма взаимодействия межсистемных механизмов компенсации нарушенной сердечной деятельности третьего уровня регуляции представлена на рисунке 1.

Острое необратимое повреждение миокарда (ИМ) вызывает развитие локальной воспалительной реакции. Резкое снижение сократительной способности миокарда закономерно приводит к изменению механизмов регуляции. Однако основную нагрузку в компенсации гемодинамических нарушений выполняют сердечная гиперфункция, находящаяся под контролем гипоталамуса (третий уровень регуляции), и неспецифические общие адаптивные реакции. Связанный с системной стресс-реакцией высокий уровень метаболизма увеличивает потребности тканей в кислороде и энергозатраты, что активизирует работу систем транспорта кислорода. В условиях гипоксического стресса почечная иннервация и симпатические нервные импульсы, а также повышенное образование ангиотензина в почках способствуют дополнительной секреции ЭПО [17], которая, возможно, явля-

ется стимулом для продукции ЭПО эритроидными клетками [4]. У больных ИМ с зубцом Q отмечено гемоглобин-независимое повышение уровня ЭПО в крови уже через 24 ч от момента развития болевого синдрома, сохраняющееся в течение 7 суток [23]. Стимуляция ЭПО эритроидных коммитированных предшественников (ЭКП) к пролиферации и дифференциации приводит к повышению кислородной емкости крови за счет увеличения массы циркулирующих эритроцитов, что негативно скажется на реологических свойствах крови, затрудняя работу сердца.

Параллельно нейрогуморальные механизмы способствуют смене локального характера воспалительной реакции на системный. Повышенные концентрации фактора некроза опухоли (ФНО- α) поддерживают не только дальнейшее течение острого воспаления в миокарде. Поступая в системный кровоток и угнетая синтез ЭПО почками, они создают условия для отрицательного баланса между стимулирующими (ростовыми) и угнетающими эритропоэз факторами. [14, 16]. По результатам собственных наблюдений, при ИМ повышенные уровни ЭПО в крови относительно контроля были зарегистрированы лишь в 20–25% случаев, где они составили от 11,63 до 43,02 мЕ/мл. Однако в ходе исследований не удалось получить статистически значимых различий по концентрациям ФНО- α между группами ИМ и контроля, хотя отмечен некоторый рост уровня цитокина в крови до 35 пг/мл у части кардиологических больных [7, 10]. Возможно, это объясняется тем, что ранее доказана корреляция уровня цитокина с размером очага некроза в миокарде, и проводимая больным патогенетическая терапия могла стать причиной его относительно низких значений [14]. Встречаются исследования, демонстрирующие снижение уровня цитокина на 10-е сутки у больных ИМ с проведенным тромболизисом [27], а забор крови при собственных наблюдениях в остром периоде ИМ проводился на разные сутки. Анализ соотношения уровней ЭПО и ФНО- α позволил выявить между ними обратную зависимость и связать низкую продукцию ЭПО в организме больных ИМ с системной воспалительной реакцией [7, 10, 11]. Самые высокие уровни ЭПО (30,31 мЕ/мл и 60,68 мЕ/мл) в крови регистрировались при концентрациях ФНО- α ниже 10 пг/мл [7].

Рост уровня ФНО- α вызывает повышение концентраций интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови, совместно с которым он запускает механизмы перераспределения железа в организме. ФНО- α и ИЛ-6, индуцируя синтез ферритина в печени, усиливают депонирование железа в фагоцитирующих макрофагах. Кроме того, ИЛ-6 стимулирует экспрессию гепцидина в печени, тормозящую выход железа из депонирующих его клеток [18, 20]. Итогом является снижение содержания железа в крови. Повышенные уровни ферритина и прогепцидина наряду с гипоферремией зарегистрированы нами у 7 из 20 больных ИМ [10]. На повышение этих острофазовых белков при ИМ и нестабильной стенокардии указывают и другие работы [15, 31]. Вместе с тем отметим, что исследователями использовался разный набор параметров, характеризующих обмен железа. Некоторые из них не выявили взаимосвязи между уровнями ферритина и железа, а также

общей железосвязывающей способностью сыворотки [15].

Согласно представленным взаимодействиям (рис. 1), при концентрациях ЭПО в крови, достаточных для преодоления тормозного влияния провоспалительных цитокинов, должен активироваться эритропоэз. Повышенная эритропоэтическая активность костного мозга и его потребность в железе подавляют продукцию гепцидина. Такой же эффект может оказывать и сам ЭПО [18, 26]. Все это вместе ведет к усилению всасывания железа в кишечнике и быстрой его мобилизации из внутриклеточных запасов организма для синтеза гемоглобина. В результате должен ускоряться процесс пролиферации и созревания эритроидных клеток.

Поскольку понятие “достаточный” для концентрации ЭПО является условным, нами был использован расчетный коэффициент $K_{\text{эпо/фно-}\alpha}$. Рост значений данного коэффициента должен был сопровождаться увеличением интенсивности эритропоэза и, как следствие, уровня гемоглобина в крови. Однако значения гемоглобина оставались стабильными. При этом динамика значений фракции выброса (ФВ) левого желудочка совпадала с динамикой $K_{\text{эпо/фно-}\alpha}$, что могло косвенно свидетельствовать о проявлении кардиопротективных свойств ЭПО [7, 11]. Повышение уровня гормона (до 25,6 мЕ/мл), очевидно, обеспечивало нивелирование негативного влияния ФНО- α на эритропоэз, сохраняя его устойчивость. Это способствовало также и подавлению продукции прогепцидина в печени (до 50,0–58,1 нг/мл, в контроле – 85,70±13,99 нг/мл). Далее нами была выявлена обратная зависимость уровней ЭПО и прогепцидина у больных ИМ [10]. Таким образом, возможно, гиперфункция сердца создавала условия для адекватного снабжения тканей кислородом, а роль ЭПО ограничивалась поддержанием стабильности эритропоэза.

При хроническом течении ИБС, в частности стенокардии как наиболее частой форме, повреждение кардиомиоцитов во время отдельных эпизодов региональной ишемии и восстановление кровотока компенсируется регуляторными механизмами первого уровня. Такая регуляция может осуществляться продолжительное время, и теоретически ЭПО способен реализовать свои антиапоптотические и митогенные эффекты в отношении кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток капилляров. Дисфункция левого желудочка, вызванная гибелью миокарда, переводит регуляцию сердечной деятельности в стрессовых ситуациях на второй уровень. Вероятно, и при этих условиях кардиопротективное действие ЭПО сохраняет свою актуальность.

Дальнейшее развитие сердечной недостаточности вызывает функциональную перестройку в механизмах, связанную с включением третьего уровня. Возрастает степень активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Гемодинамическая перегрузка сердечной мышцы приводит к ее ремоделированию и, в конечном счете, к стойкому ослаблению сократительной способности гипертрофированного сердца. Хроническая гипоксия (напрямую в связи с накоплением метаболитов) и нейрогуморальная стимуляция продолжают поддерживать возникшую еще на начальных стадиях ИБС активацию иммунной системы. Повышен-

ные концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов в крови лишь усугубляют исходные иммунные сдвиги [1]. В собственных наблюдениях также отмечена повышенная концентрация ФНО- α – 17,29±2,08 пг/мл (контроль – 11,81±2,66 пг/мл) и ИЛ-6 – 8,91±4,59 пг/мл (контроль – 2,09±0,71 пг/мл) в крови больных с ХСН ишемического генеза [7, 10]. При их непосредственном участии создаются предпосылки для преобладания ингибирующих влияний на эритропоэз в костном мозге, в то время как его активированное состояние жизненно необходимо организму. Циркуляторная гипоксия вызывает не только выброс в кровоток депонированных эритроцитов, но и активацию секреции ЭПО почками. Синтез гормона резко увеличивается при снижении парциального напряжения O_2 в перитубулярных клетках почек до 50–20 мм рт. ст. [17]. В собственных исследованиях уровни ЭПО в крови больных колебались от 2,8 до 237 мЕ/мл [6]. Такой широкий диапазон колебаний подтверждается и другими исследованиями [24]. На основании анализа соотношения уровней ЭПО/ФНО- α и значений ФВ левого желудочка нами было установлено, что при снижении последней до 45% уровень гормона превышал концентрацию ФНО- α в крови в 1,5–3 раза. Резкий рост продукции ЭПО (до 81,79 мЕ/мл) отмечен после снижения ФВ<43% [7].

Однако возрастающий уровень ЭПО в плазме крови, вероятно, будет индуцировать повышенную продукцию ФНО- α эритроидными предшественниками в костном мозге, поскольку возможность такой индукции ФНО- α доказана для КОЕ-Э, проэритробластов и ранних БОЕ-Э отдельными экспериментальными работами. Установлено также, что ФНО- α , ингибирующий размножение БОЕ-Э, постоянно экспрессируется ранними эритроидными предшественниками у здорового человека. Его экспрессия зависит от концентрации ЭПО, воздействующего на эти клетки [4]. Кроме того, хроническое воспаление способствует повышенной продукции ФНО- α . Таким образом, достигается новая ступень баланса содержания в плазме крови ЭПО и ингибиторов эритропоэза. Установившиеся повышенные фоновые концентрации ФНО- α (примерно 14,5 пг/мл) и нарастающий уровень ИЛ-6 в крови (от 1,13 до 89,89 пг/мл) удерживают железо в депонированном состоянии, о чем свидетельствуют его уровни (от 4,34 до 10,3 мкмоль/л) в крови 33 из 52 больных [9]. Это ведет к снижению чувствительности ЭКП к ЭПО и нарушает нормальное течение эритропоэза [18]. Вероятно, повышенные концентрации гепцидина будут также негативно влиять на порог чувствительности эритроидных предшественников к ЭПО [22].

Из-за сохранения сердечной недостаточности включается защитный механизм, имеющий условно-рефлекторную природу. Корковое подавление двигательной активности снижает скорость обменных процессов, что уменьшает потребность тканей в повышенном кровоснабжении и, соответственно, нагрузку на сердце [2]. А поскольку между скоростью обменных процессов в организме и функционированием эритрона, через клетки которого реализуется доставка кислорода тканям, существует положительная обратная связь, замедляется и эрит-

ропоз. При сниженных возможностях организма естественные физические и психоэмоциональные нагрузки становятся стрессорными и могут сопровождаться активацией секреции гормонов, в том числе ЭПО. Вследствие ингибирующего влияния провоспалительных цитокинов, длительной гипоперфузии и сопутствующей патологии снижается эритропоэтическая функция почек. Наличие гипохромии также уменьшает интенсивность эритропоэза. Однако даже замедленное воспроизводство эритроцитов сопровождается расходом плазменного железа. Нарастание его дефицита, ограничивая общую эритроидную продукцию, вызывает развитие анемии. По результатам собственных исследований, анемия выявлена в 25% случаев от числа обследованных больных с ХСН [6]. С развитием анемии сокращаются компенсаторные возможности эритропоэза в отношении увеличения кислородной емкости крови. Функциональная недостаточность всей системы доставки кислорода к тканям способствует переходу организма в состояние декомпенсации.

Течение ХСН могут осложнять присоединившиеся острые процессы, включая коронарные. К моменту их появления уже функционируют ранее активированные адаптивные механизмы. На фоне ХСН возросшая активность системного воспаления усиливает негативные влияния на эритропоэз. По результатам собственных наблюдений, концентрации ФНО- α в крови больных колебались от 5,43 до 25,91 пг/мл (контроль – $8,71 \pm 2,08$ пг/мл), а уровни ЭПО – от 3,87 до 22,62 мЕ/мл (контроль – $5,38 \pm 2,14$ мЕ/мл). При этом у 11 из 28 обследованных больных ФВ левого желудочка составляла $\leq 45\%$, а у 7 – выявлена анемия [11].

Заключение

Анализ функциональной модели совместно с результатами исследований показал, что не совсем обоснованно переносить заместительный эффект рч-ЭПО при ХПН на одну из действующих в условиях ХСН компенсаторных реакций. Организм достаточно эффективно реагирует на развивающуюся циркуляторную гипоксию, создавая новый уровень равновесия путем изменения продукции ЭПО. В основе его саморегуляции лежит сложная взаимосвязь антагонистических влияний. Следовательно, искусственное повышение уровня одного из факторов (в частности ЭПО) может вызвать дополнительные негативные сдвиги в механизмах регуляции. Другим отрицательным моментом применения ЭПО является широкий спектр побочных эффектов – повышение вязкости крови, активация РААС, вазоконстрикция и др. Не случайно рч-ЭПО был исключен из Национальных рекомендаций по лечению анемии при ХСН – класс рекомендаций III, уровень доказанности A [12]. К такому же выводу пришла Американская коллегия кардиологов, изучив конечные точки в исследованиях больных с анемией и дефицитом железа за 65-летний период [29]. По-видимому, требуется разработать четкие критерии возможного применения препаратов ЭПО для каждой формы ИБС. Наиболее вероятным представляется их использование при острых коронарных процессах на фоне ХСН. В остальных случаях не следует забывать о существовании пегилирован-

ных форм, которые, к сожалению, на сегодняшний день слишком дороги для широкого применения.

Литература

- Беленков Ю.Н., Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю. и др. Взаимосвязь уровня провоспалительных цитокинов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца // Сердеч. недостаточность. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 137–139.
- Воложин А.И., Субботин Ю.К. Адаптация и компенсация универсальный биологический механизм приспособления. – М.: Медицина, 1987. – 176 с.
- Захаров Ю.М. Цитопротекторные функции эритропоэтина // Клинич. нефрология. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 135–139.
- Захаров Ю.М. Дальнедистантные, межклеточные и внутриклеточные механизмы регуляции эритропоэза // Вестн. Уральск. мед. акад. науки. – 2013. – Т. 44, № 2. – С. 103–106.
- Зинчук В.В., Шульга Е.В., Гуляй И.Э. Влияние эритропоэтина на кислородтранспортную функцию крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние у кроликов при введении липополисахарида // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, № 1. – С. 43–49.
- Макарова Н.А., Шапошник И.И., Захаров Ю.М. Эритропоэтин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Клинич. медицина. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 28–31.
- Макарова Н.А., Захаров Ю.М. Соотношения структурно-функционального состояния миокарда и уровней эритропоэтина, опухольнекротизирующего фактора- α в крови при сердечной недостаточности // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т. 97, № 8. – С. 877–884.
- Макарова Н.А. Принципы регуляции кислородтранспортной функции крови // Вестн. ЮУрГУ (Сер. "Образование, здравоохранение, физическая культура"). – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 148–154.
- Макарова Н.А., Шапошник И.И. Прогепсидин в диагностике дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью и анемией // Клинич. лаборатор. диагностика. – 2013. – № 1. – С. 42–44.
- Макарова Н.А. Пути коррекции дисрегуляции эритропоэза при ишемической болезни сердца // Клинич. медицина. – 2013. – Т. 91, № 1. – С. 28–31.
- Макарова Н.А., Захаров Ю.М. Эффекты эритропоэтина и опухольнекротизирующего фактора у больных с ишемической болезнью сердца // Рос. иммунол. журн. – 2013. – Т. 7, № 2–3. – С. 66–68.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РН МОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердеч. недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7. – С. 379–472.
- Основы физиологии функциональных систем / под ред. К.В. Судакова. – М.: Медицина, 1983. – 272 с.
- Павликова Е.П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 8. – С. 66–73.
- Парамонов А.Д., Моисеев С.В., Фомин В.В. Ферритин и другие белки острой фазы при различных формах ишемической болезни сердца // Клинич. медицина. – 2005. – Т. 83, № 2. – С. 25–29.
- Пономарь Е.Г., Сыркин А.Л., Гусев Д.Е. и др. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – № 6. – С. 10–15.
- Руководство по реабилитации лиц, подвергшихся стрессор-

- ным нагрузкам / под ред. В.И. Покровского. – М.: Медицина, 2004. – 400 с.
18. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 448 с.
 19. Эттингер О.А., Ускова О.В., Гендлин Г.Е. и др. Современные подходы к диагностике и лечению дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 10. – С. 73–80.
 20. Andrews N.C. Anemia of inflammation the cytokine-hepcidin link // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113, No. 9. – P. 1251–1253.
 21. Arcasoy M.O. The non-haematopoietic biological effect of erythropoietin // Br. J. of Haematology. – 2008. – Vol. 141, No. 1. – P. 14–31.
 22. Dallaglio G., Law E., Meanst R.T. Hepsidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations // Blood. – 2006. – Vol. 107, No. 7. – P. 2702–2704.
 23. Ferrario M., Massa M., Rosti et al. Ealy haemoglobin-independent increase of plasma erythropoietin levels in patients with acute myocardial infarction // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, No. 15. – P. 1805–1813.
 24. George J., Patal S., Wexler D. et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure. Comparison with neurohormonal and inflammatory markers // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165, No. 11. – P. 1304–1309.
 25. Ghali J.K., Anand I.S., Abraham W.T. et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia // Circulation. – 2008. – Vol. 117, No. 4. – P. 526–535.
 26. Kong W.-N., Chang Y.-Z., Wang S.-M. et al. Effect of erythropoietin on hepcidin, DMT1 with IRE and hephaestin gene expression in duodenum of rats // J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43. – P. 136–143.
 27. Kosmala W., Spring A. Plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with acute myocardial infarction relation to the presence of myocardial stunning // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – Suppl: P. 665.
 28. Palazzuoli A., Silverberg D.S., Calabro A. et al. Beta-erythropoietin effect on ventricular remodeling, left and right systolic function, pulmonary pressure, and hospitalizations in patients affected with heart failure and anemia // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2009. – Vol. 53, No. 6. – P. 462–467.
 29. Qaseem A., Humphrey L.L., Fitterman N. et al. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of physicians // Ann. Intern. Med. – 2013. – Vol. 159, No. 11. – P. 770–779.
 30. Silverberg, D.S., Wexler D., Iaina A., Schwartz D. Anaemia management in cardio-renal disease // J. Ren. Care. – 2010. – Vol. 36 (Suppl 1). – P. 86–96.
 31. Suzuki H., Toba K., Kato K. et al. Serum hepcidin-20 in elevated during the acute phase of myocardial infarction // Tohoku J. Exp. Med. – 2009. – Vol. 218, No. 2. – P. 93–98.
 32. Swedberg K., Young J.B., Anand I.S. et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368. – P. 1210–1219.
 33. Van der Meer P., Lipsic E., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J. Anemia and erythropoietin in heart failure // Heart Fail. Monit. – 2008. – Vol. 6, No. 1. – P. 28–33.
 34. Voors A.A., van Veldhuisen D.J., Zijlstra F. et al. A single dose of erythropoietin in ST-elevation myocardial infarction // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, No. 21. – P. 2593–2600.

Поступила 03.10.2013

Сведения об авторе

Макарова Надежда Александровна, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ЮУТ-МУ Минздрава России.

Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
E-mail: zhele@list.ru

УДК 616-073.756.3:616.13

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕСТАБИЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК

Д.А. Павлова¹, Н.Ю. Ефимова^{2,3}, Д.В. Рыжкова¹

¹ФГБУ "Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

³ФГБОУ ВПО "Национальный исследовательский Томский политехнический университет"

E-mail: pavlova.diana.alm@gmail.com

THE RADIONUCLIDE DIAGNOSIS OF THE VULNERABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUES

D.A. Pavlova¹, N.Yu. Efimova^{2,3}, D.V. Ryzhkova¹

¹Federal Medical Research Centre n.a. Almazov, Saint Petersburg

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

³Tomsk Polytechnic University

В работе обобщены литературные данные о радионуклидной диагностике атеросклеротического поражения сосудов. Особое внимание уделено характеристике гамма- и позитрон-излучающих радиофармацевтических пре-

паратов, которые используют для молекулярной визуализации нестабильных бляшек.

Ключевые слова: атеросклероз, нестабильная бляшка, радионуклидная диагностика, позитронная эмиссионная томография.

The article summarizes the published data on the radionuclide diagnosis of atherosclerotic vascular lesions. A special attention is given to the characteristics of gamma and positron emitting tracers, which are used for molecular imaging of unstable plaques.

Key words: atherosclerosis, vulnerable plaque, radionuclide diagnosis, positron emission tomography.

По данным ВОЗ, одну треть всех причин гибели трудоспособного населения экономически развитых стран (15 млн смертей ежегодно) составляют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом [49]. Заболеваемость атеросклерозом сопоставима в настоящее время с глобальной эпидемией. Уровень смертности от ССЗ в России превышает аналогичные показатели большинства стран Европы и Северной Америки, достигая в среднем 56% всех смертных случаев. На долю осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) в структуре смертности от ССЗ приходится 51% случаев, а на мозговой инсульт – 27% [2, 3].

Патогенез атеросклероза является сложным многостадийным процессом, который в настоящее время подробно изучается на молекулярном уровне. Известно, что морфологическим изменениям сосудистой стенки предшествует так называемая эндотелиальная дисфункция. Повреждению эндотелия, в свою очередь, способствуют такие факторы, как дислипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия (гликированные ЛПНП – цитотоксичны), гипергомоцистеинемия, а также турбулентный поток крови в местах ветвления и извитости артерий [11]. Клетки нормального эндотелия длительно не контактируют с клетками крови [42], в то время как дисфункция эндотелия приводит к его воспалительной активации [16]. На поверхности таких эндотелиоцитов появляются различные молекулы (VCAM-1, ICAM-1, Р- и Е-селектины), которые способствуют адгезии моноцитов (и, в некоторой степени, Т-лимфоцитов). Кроме того, хемоаттрактанты (MCP-1) и соответствующий рецептор к ним (CCR2) на поверхности моноцита способствуют проникновению моноцитов в интиму, где они трансформируются в тканевые макрофаги [16].

Тканевые макрофаги в атероме экспрессируют scavenger-рецепторы (рецепторы-мусорщики), которые связывают модифицированные ЛПНП (окисленные, гликированные), и накапливают свободный и этерифицированный холестерин [37]. Перегруженные липидами макрофаги называют пенистыми клетками, которые секретируют различные цитокины, хемокины и факторы, стимулирующие образование элементов соединительной ткани [41]. Одновременно к очагу атеросклеротического поражения прорастают сосуды, отличающиеся повышенной проницаемостью и склонностью к образованию микротромбов.

Таким образом, в участках отложения липидов разрастается молодая соединительная ткань, составляющая основу фиброзных бляшек, в центре которых формируется так называемое липидное ядро, богатое клеточными элементами. Концентрический рост атеросклероти-

ческой бляшки сопровождается нарушением тканевого кровотока, что может обуславливать клинику хронической или острой сосудистой недостаточности.

Атеросклеротические бляшки могут быть стабильными и нестабильными. Стабильные бляшки характеризуются медленным ростом в течение многих лет и чреватые формированием гемодинамически значимых сосудистых стенозов. Наряду с механическим сужением просвета сосуда, причиной развития ишемии, связанной с формированием нестабильной бляшки, может быть ее разрыв с последующим образованием тромба [16].

В 1995 г. было показано, что инфаркт миокарда (ИМ) чаще развивается у лиц со стенозом коронарной артерии, не превышающим 70% просвета сосуда. Так, E. Falk [15], анализируя данные разных авторов, утверждает, что у 68% пациентов с ИМ имеет место стеноз менее 50% (по данным ангиографии, проведенной не более чем за год до развития ИМ), у 18% пациентов сужение сосуда составило 50–70%, и лишь у 14 % пациентов стеноз был более 70%.

Таким образом, сосудистая катастрофа (острый тромбоз, инфаркт или инсульт) может произойти по причине дестабилизации бляшки, в том числе и без гемодинамически значимого стеноза.

Дальнейшее изложение материала настоящей статьи требует от нас предварительного ознакомления читателей с характеристиками нестабильной бляшки, которой присущи:

- тонкая фиброзная капсула, с эрозиями, микрокровоточениями из тонкостенных сосудов бляшки, что и способствует тромбообразованию на ее поверхности;
- большое липидное ядро (по данным J.R. Davies [14], ядро в бляшках, склонных к тромбозу, занимает более 40% от площади ее поперечного сечения);
- активный воспалительный процесс и богатая инфильтрация покрышки макрофагами, которые способствуют разрушению атеросклеротической бляшки и тромбообразованию на ее поверхности;
- высокая степень сопутствующего стеноза.

Широко используемый в настоящее время способ выявления атеросклеротического поражения сосудов – ангиография – позволяет судить лишь о степени гемодинамической значимости стеноза. В настоящее время в клиническую практику широко внедряются методы неинвазивной визуализации артерий [1], активно разрабатываются методы молекулярной визуализации, на основании которых можно получить представление и о других характеристиках нестабильной бляшки.

Трейсеры для радионуклидной диагностики атеросклероза

Мишенями для молекулярной диагностики атеросклероза, в том числе и нестабильного его течения, могут выступать соединения, образующиеся в процессе развития данного заболевания. В качестве звеньев подобного атерогенеза можно выделить такие, как неогенез, деградация клеточного матрикса, апоптоз, тромбообразование, кальциноз, разные атрибуты воспаления: метаболизм активированных воспалительных клеток, провоспалительные цитокины, рецепторы на поверхности воспалительных клеток и эндотелии и проч. Ниже мы рассмотрим те из них, сообщения о которых наиболее часто встречаются в литературе.

1. Воспаление

1.1. Метаболическая активность воспалительных клеток

1.1.1. Метаболизм глюкозы

Как следует из литературы, самым распространенным трейсером для диагностики атеросклероза является меченная фтором-18 фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), накопление которой в тканях увеличивается пропорционально усилению метаболических процессов, причем это может быть как физиологический, так и патологический гиперметаболизм. Так, например, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ достаточно прочно утвердилась в онкологии как способ диагностики новообразований и мониторинга метаболического ответа опухоли на лечение. Аккумуляция указанного радиофармпрепарата (РФП) возрастает и в области воспаления.

О том, что воспаление является неотъемлемой частью прогрессирования атеросклероза, написано немало работ. Одно из первых упоминаний о применении ^{18}F -ФДГ для визуализации атеросклеротических образований на животной модели датировано 1996 г. Уже в 1997 г. этот трейсер рассматривали в качестве наиболее перспективного маркера нестабильной атеросклеротической бляшки [61, 62].

В 2004 г. группа японских ученых провела исследование, в котором сравнивалось накопление ^{18}F -ФДГ в атеросклеротических бляшках с результатами иммуногистохимии. В качестве модели атеросклероза использовали кроликов линии WHHL (модель наследственной гиперхолестеринемии). После введения ^{18}F -ФДГ получали ПЭТ/КТ-изображения, после чего тканевые образцы грудного и брюшного отделов аорты подвергали иммуногистоchemicalному исследованию. В итоге была выявлена положительная корреляция между уровнем накопления ^{18}F -ФДГ в аорте и количеством макрофагов в этом сегменте [45].

В 2002 г. J.H. Rudd с соавт. [52] применили ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для оценки атеросклеротического поражения у людей. В исследование были включены 8 пациентов с инсультом или транзиторными ишемическими атаками (ТИА) в анамнезе. Оказалось, что накопление ^{18}F -ФДГ в мозговой ткани выше на стороне поражения, несмотря на то, что у шести из восьми пациентов на контралатеральной инсульту или ТИА стороне имелся стеноз от 35

до 75%. Затем пациентам проводили каротидную эндалтерэктомию с последующим гистологическим исследованием, позволившем установить, что в бляшках с интенсивным накоплением ^{18}F -ФДГ происходит более выраженная макрофагальная инфильтрация атероматозного вещества.

К аналогичным выводам пришли и авторы работы, посвященной сравнению результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и МР-ангиографии у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе [13]. Так, у 58% больных имел место критический стеноз сонных артерий на стороне, соответствующей инсульту. При этом у остальных пациентов выраженного стеноза в заинтересованной области выявлено не было, но при этом там имело место повышенное накопление ^{18}F -ФДГ.

Некоторые авторы в своих работах демонстрировали снижение уровня аккумуляции ^{18}F -ФДГ в стенках пораженных атеросклерозом сосудов под влиянием терапии статинами, объясняя данный факт плеiotропным эффектом ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [57].

В 2006 г. А. Tawakol с соавт. [58] предложили внедрять ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для выявления нестабильных бляшек внутренней сонной артерии и более углубленной стратификации риска при выполнении каротидной эндалтерэктомии, ориентируясь не на степень стеноза (70–99%), а на выраженность воспалительного процесса. При этом авторы не отметили корреляции между накоплением ^{18}F -ФДГ и площадью бляшки, ее толщиной, а также количеством гладкомышечных клеток в ней.

В 2011 г. было начато рандомизированное исследование по использованию ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для оценки антиатерогенной эффективности гиполипидемического препарата (дальцетрапиба) [17].

В исследовании, посвященном оценке уровня накопления ^{18}F -ФДГ у лиц с наличием факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, было выявлено более высокое, чем в контроле, накопление ^{18}F -ФДГ в брюшном отделе аорты, а также подвздошных и бедренных артериях [67].

В другом исследовании, включившем в себя 292 пациента онкологического профиля, была выявлена положительная корреляция между повышенным накоплением ^{18}F -ФДГ в передней ветви левой коронарной артерии и такими факторами риска, как артериальная гипертензия, высокий индекс массы тела, объем перикардиального жира и уровень кальциноза артерий [53]. Однако оценить уровень накопления ^{18}F -ФДГ у половины из числа обследованных пациентов авторам не удалось в связи с повышенным накоплением ^{18}F -ФДГ в миокарде. С другой стороны, S. Ben-Naim с соавт. [8] в исследовании, посвященном оценке накопления ^{18}F -ФДГ в стенках кальцинированных артерий, не выявили зависимости между указанными параметрами, объясняя это тем, что накопление ^{18}F -ФДГ и кальцификация артерий отражают разные стадии развития атеросклероза.

Интересная работа была проведена немецкими учеными [51]. Они отобрали 932 пациента с онкологической патологией, которым выполнялось исследование whole body, и проследили их дальнейшую судьбу. Среди них выделили 15 больных, у которых в последующем развился ишемический инсульт или ИМ, а также лиц, под-

вергшихся реваскуляризации. При этом степень кальциноза крупных артерий не коррелировала с риском формирования инсульта и инфаркта, а вот уровень накопления ^{18}F -ФДГ в крупных артериях оказался значимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий.

В исследовании других ученых [50] было показано более выраженное, по сравнению со стабильными атероматозными образованиями, повышение уровня ^{18}F -ФДГ в атеросклеротических бляшках, ставших причиной острого коронарного синдрома (ОКС). Следует подчеркнуть, что стратифицировать пациентов по степени риска ОКС представляется чрезвычайно важным, поскольку, по некоторым данным, более половины впервые возникших коронарных событий (включая внезапную сердечную смерть) не имеет предшествующих симптомов [44].

Зависимость между исходно высоким накоплением ^{18}F -ФДГ и сердечно-сосудистой смертностью показана и в других публикациях [55]. Однако это вновь результаты, полученные в когорте онкологических пациентов, поэтому нельзя достоверно экстраполировать их на больных другого профиля.

Справедливости ради необходимо сказать, что ряд авторов отрицают высокую информативность ПЭТ-диагностики атеросклероза. Так, в исследовании с участием 50 человек, имевших в анамнезе ТИА или инсульт разной давности (от 9 до 95 дней на момент обследования) [36], было выявлено достоверно повышенное накопление ^{18}F -ФДГ на стороне, соответствующей поражению головного мозга, но лишь у пациентов, перенесших инсульт или ТИА не более 38 дней назад. В то же время данные МРТ (степень стеноза и объем липидного ядра) оказались независимыми от давности событий. Вместе с тем надо отметить, что все пациенты при этом получали терапию статинами. На наш взгляд, полученные авторами результаты лишний раз демонстрируют функциональность метода ПЭТ.

Позитронно-эмиссионную томографию с ^{18}F -ФДГ достаточно трудно использовать для визуализации нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях из-за высокого накопления этого РФП в миокарде, а также подвижности сосудов, связанной с сокращением сердечной мышцы и движением сердца при дыхании. Для улучшения качества ПЭТ-визуализации атеросклеротических образований в коронарных сосудах ряд исследователей [64, 65] используют специальную подготовку пациентов, суть которой состоит в следующем. Накануне перед процедурой пациентам предлагают безуглеводную диету с высоким содержанием жира. В соответствии с циклом Рандле, высокие концентрации жирных кислот подавляют утилизацию глюкозы тканями [18], в связи с чем «фоновая» интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в миокарде снижается. Это значительно улучшает качество изображения бляшек в коронарных артериях при выполнении ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Синхронизация ПЭТ с ЭКГ и дыханием, в дополнение к вышеописанной подготовке пациента, позволяет еще больше улучшить качество ПЭТ-сканограмм [60].

1.1.2. Метаболизм холина

В плане диагностики атеросклероза гораздо менее изучен метод ПЭТ с ^{18}F -холином. Известно, что поглоще-

ние холина усиливается в активированных макрофагах, и чувствительность исследования с этим РФП оказывается более высокой, чем ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (84 и 64% соответственно) [42].

Другие исследователи оценивали накопление ^{11}C -холина у пожилых пациентов от 60 до 80 лет, при этом метаболизм холина отсутствовал в кальцифицированных бляшках [31].

Еще одним преимуществом холина является то, что, в отличие от ^{18}F -ФДГ, он не накапливается в кардиомиоцитах, что значительно повышает специфичность ПЭТ-исследования коронарных артерий с этим РФП.

1.2. Мембранные маркеры воспалительных клеток

1.2.1. Рецепторы к соматостатину

Визуализацию рецепторов к соматостатину используют в онкологии для выявления нейроэндокринных опухолей и оценки эффективности их терапии. В работе V.A. Dalm с соавт. [12] было показано, что плотность этих рецепторов повышается на мембранах активированных макрофагов. В связи с этим соматостатиновые рецепторы стали использовать в качестве мишени для их ПЭТ-визуализации при воспалении, в том числе и при атеросклерозе. Лиганд к соматостатиновым рецепторам – октреатид – (аналоги: ТОС и Tate) связывают с кислотой DOTA и метят ^{68}Ga . По результатам работы Li и соавт. [40] были выявлены более существенные межгрупповые различия между накоплением ^{68}Ga -DOTATATE у лиц с риском сердечно-сосудистых осложнений и без такового, чем при проведении исследования с ^{18}F -ФДГ. Таким образом, авторы пришли к мнению о том, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ более чувствительна, но менее специфична, чем с ^{68}Ga -DOTATATE.

1.2.2. Рецепторы к фолиевой кислоте

По данным W. Xia с соавт. [66], экспрессия мембранных рецепторов к фолиевой кислоте также характерна для активированных макрофагов. В связи с этим W. Ayala-Lopez с соавт. [7] предложили использовать для визуализации сосудистого атеросклероза меченный технецием лиганд к рецепторам фолиевой кислоты ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC20).

1.2.3. Периферические рецепторы к бензодиазепинам

По данным литературы известно, что на активированных макрофагах происходит и усиленная экспрессия периферических рецепторов к бензодиазепинам (PBR) [10]. С помощью меченного лиганда этих рецепторов (^{11}C -PK11195) были проведены ПЭТ-исследования как у животных с экспериментальным атеросклерозом [38], так и у пациентов с указанным заболеванием [20]. В этих исследованиях была продемонстрирована аккумуляция ^{11}C -PK11195 на мембранах воспалительных клеток.

1.3. Воспалительные цитокины

1.3.1. Интерлейкин-2

М. Opalinska с соавт. [47] использовали для визуализации воспаления в атеросклеротических бляшках сонных артерий гамма-сцинтиграфию с меченым технецием $^{99\text{m}}\text{Tc}$ интерлейкином 2 (IL 2). Таким способом названным авторам удалось выявить положительную корреляцию интенсивности каротидной аккумуляции данного трейсера с такими сывороточными маркерами риска атеро-

склероза, как гомоцистеин, триглицериды, ароВ и соотношением ароВ/ароА. Другие исследователи сообщают о позитивном опыте использования данного трейсера для оценки эффективности терапии атеросклероза статинами [5].

1.3.2. MCP-1

Известный хемоаттрактант для моноцитов MCP-1 также стал потенциальной мишенью для диагностики воспаления при атеросклерозе. При этом в качестве радиоактивной метки использовали технеций-99m [24] или йод-125 [46].

1.4. Молекулы адгезии

Как известно, одним из звеньев атерогенеза является активация на мембранах сосудистого эндотелия различных рецепторов (VCAM-1, ICAM-1, P- и E-селектинов), которые способствуют адгезии моноцитов. Для радионуклидной диагностики атеросклероза Nahrendorf с соавт. [43] успешно применили тетрапептид ^{18}F -V4, обладающий аффинитетом к одной из перечисленных молекул клеточной адгезии (VCAM-1).

2. Неоангиогенез

Интегрин $\alpha_v\beta_3$ – известный маркер неоангиогенеза – используется в основном в онкологии, но его присутствие обнаружили и в атеросклеротически пораженных сосудах [26]. В другом исследовании было показано, что это соединение играет роль в прогрессировании атеросклероза [6]. В контексте настоящего обзора нас привлекла работа I. Laitinen с соавт. [39], которые показали фокусное накопление ^{18}F -интегрин $\alpha_v\beta_3$ в атеросклеротических бляшках у мышей. При этом интенсивность накопления указанного РФП коррелировала с плотностью клеточной инфильтрации и уровнем аккумуляции ^{18}F -ФДГ.

3. Дегградация клеточного матрикса

Одну из ключевых ролей в развитии осложнений атеросклероза играют матриксные металлопротеиназы (ММП), синтезируемые пенистыми клетками. Их деятельность способствует истончению и разрыву фиброзной капсулы. В связи с этим, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ингибиторы металлопротеиназ также рассматриваются в качестве перспективного визуализирующего агента для радионуклидной индикации атеросклероза. A. S. Fujimoto с соавт. [19] с помощью такого методического приема даже продемонстрировали эффективность терапии статинами.

Детектировать ММП можно не только с помощью их меченных ингибиторов. Так, Y. Kuge с соавт. [35] продемонстрировали возможность визуализации ММП в атеросклеротических бляшках с помощью трейсера на основе моноклональных антител. Специфичность метода повышается в случае использования лиганда RP782, который связывается только с активированными ММП [48].

4. Захват ЛПНП

Центральным звеном атерогенеза является накопление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крупных сосудах. В экспериментах на кроликах с воспроиз-

веденным атеросклерозом Z. Bozoky с соавт. [9] удалось показать накопление меченных ЛПНП в пораженных сосудах.

Представляют интерес и работы, в которых было показано преимущество визуализации захвата окисленных $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЛПНП, по сравнению с нативными формами этих липопротеидов [29].

5. Апоптоз

Пенистые клетки в условиях гипоксии и окислительного стресса склонны к апоптозу [56, 63], известным маркером которого является аннексин V, имеющий способность связываться с фосфотидилсерином, образующимся на поверхности клеток перед их гибелью [34].

Работ по изучению меченного аннексина V достаточно много. Исследования проводились с использованием различных моделей атеросклероза на кроликах [23, 25, 27, 33, 54], трансгенных мышах ApoE-/- и LDLR-/- [28, 59, 68], на свиньях [30].

Опубликованы и результаты первых клинических наблюдений 4 пациентов, показавшие целесообразность применения этого трейсера [32]. Так, двум пациентам исследование было выполнено через 3 и 4 дня после инсульта, за 1 или 3 дня перед эндартерэктомией. При гистологическом исследовании операционного материала у этих больных был подтвержден нестабильный характер атеросклеротических бляшек, что соответствовало высокому накоплению индикатора. А двум другим пациентам радионуклидное исследование и эндартерэктомию выполнили через 3 мес. после инсульта. На протяжении этого времени они получали терапию статинами и антикоагулянтами. При этом повышенного накопления РФП выявлено не было, а по данным гистологического исследования, атеросклеротические бляшки оказались стабильными.

6. Кальциноз

До сих пор не утихают споры о том, в какой мере кальциноз атеросклеротической бляшки является маркером ее стабильности/нестабильности [4]. С одной стороны (и мы уже говорили об этом), кальцификация и уплотнение бляшки представляют собой завершающий этап ее образования, но, с другой стороны, имеются указания на то, что степень кальциноза коронарных артерий существенно влияет на риск развития сердечно-сосудистых осложнений [22]. Существуют работы, отражающие активный процесс кальцификации в атеросклеротических бляшках, который невозможно зафиксировать с помощью традиционных для данного маркера способов КТ и МРТ [21].

Безусловно, молекулярная визуализация атероматозных образований не отличается высокой разрешающей способностью и не может четко отражать их морфологическую структуру, однако функциональность метода бесспорна. Более того, в сочетании с такими визуализирующими технологиями, как КТ и МРТ, методы радионуклидной индикации представляют собой мощный инструмент диагностики, который позволяет оценивать как патоморфологию бляшек, так и непосредственно процесс

атерогенеза. Это вносит большой вклад в понимание развития патологического процесса у каждого пациента.

Данный метод может найти достойное использование при составлении прогностической оценки течения атеросклеротического процесса, определении стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, а также при обсуждении показаний к выполнению инвазивных процедур. Однако поиск трейсера для оптимального радионуклидного сканирования нестабильных атеросклеротических бляшек продолжается.

Литература

1. Врублевский А.В., Бошенко А.В., Ицкович И.Э. и соавт. Современные методы визуализации коронарных артерий в диагностике коронарного атеросклероза // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 7. – С. 83–93.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Рекомендации ВНОК. – М.: 2005. – С. 9–14.
3. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Врач. – 2001. – № 7. – С. 3–6.
4. Alexopoulos N., Raggi P. Calcification in atherosclerosis // Nat. Rev. Cardiol. – 2009. – Vol. 6. – P. 681–688.
5. Annovazzi A., Bonanno E., Arca M. et al. 99mTc-interleukin-2 scintigraphy for the in vivo imaging of vulnerable atherosclerotic plaques // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2006. – Vol. 33. – P. 117–126.
6. Antonov A.S., Kolodgie F.D., Munn D.H. et al. Regulation of macrophage foam cell formation by α V β 3 integrin: potential role in human atherosclerosis // Am. J. Pathol. – 2004. – Vol. 165. – P. 247–258.
7. Ayala-Lopez W., Xia W., Varghese B. et al. Imaging of atherosclerosis in apolipoprotein e knockout mice: targeting of a folate-conjugated radiopharmaceutical to activated macrophages // J. Nucl. Med. – 2010. – Vol. 51. – P. 768–774.
8. Ben-Haim S., Kupzov E., Tamir A. et al. Evaluation of 18F-FDG uptake and arterial wall calcifications using 18F-FDG PET/CT // J. Nucl. Med. – 2004. – Vol. 45. – P. 1816–1821.
9. Bozoky Z., Balogh L., Mathe D. et al. Preparation and investigation of 99m technetium-labeled low-density lipoproteins in rabbits with experimentally induced hypercholesterolemia // Eur. Biophys. J. – 2004. – Vol. 33. – P. 140–145.
10. Canat X., Guillaumont A., Bouaboula M. et al. Peripheral benzodiazepine receptor modulation with phagocyte differentiation // Biochem. Pharmacol. – 1993. – Vol. 46. – P. 551–554.
11. Chiu J.J., Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives // Physiol. Rev. – 2011. – Vol. 91. – P. 327–387.
12. Dalm V.A., van Hagen P.M., van Koetsveld P.M. et al. Expression of somatostatin, cortistatin, and somatostatin receptors in human monocytes, macrophages, and dendritic cells // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 285. – E344–E353.
13. Davies J.R., Rudd J.H., Fryer T.D. et al. Identification of culprit lesions after transient ischemic attack by combined 18F fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 2642–2647.
14. Davies M.J., Richardson P.D., Woolf N. et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content // Br. Heart J. – 1993. – Vol. 69. – P. 377–381.
15. Falk E., Shah P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 657–671.
16. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 7–12.
17. Fayad Z.A., Mani V., Woodward M. et al. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial // Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 1547–1559.
18. Frayn K. The glucose-fatty acid cycle: a physiological perspective // Biochem. Soc. Trans. – 2003. – Vol. 31. – P. 1115–1119.
19. Fujimoto S., Hartung D., Ohshima S. et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinase in atherosclerotic lesions: resolution with dietary modification and statin therapy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 1847–1857.
20. Gaemperli O., Shalhoub J., Owen D.R. et al. Imaging intraplaque inflammation in carotid atherosclerosis with 11C-PK11195 positron emission tomography/computed tomography // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1902–1910.
21. George R.T. 18F-sodium fluoride positron emission tomography: an in vivo window into coronary atherosclerotic plaque biology // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59. – P. 1549–1550.
22. Greenland P., LaBree L., Azen S.P. et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 210–215.
23. Haider N., Hartung D., Fujimoto S. et al. Dual molecular imaging for targeting metalloproteinase activity and apoptosis in atherosclerosis: molecular imaging facilitates understanding of pathogenesis // J. Nucl. Cardiol. – 2009. – Vol. 16. – P. 753–762.
24. Hartung D., Petrov A., Haider N. et al. Radiolabeled Monocyte Chemoattractant Protein 1 for the detection of inflammation in experimental atherosclerosis // J. Nucl. Med. – 2007. – Vol. 48. – P. 1816–1821.
25. Hartung D., Sarai M., Petrov A. et al. Resolution of apoptosis in atherosclerotic plaque by dietary modification and statin therapy // J. Nucl. Med. – 2005. – Vol. 46. – P. 2051–2056.
26. Hoshiga M., Alpers C.E., Smith L.L. et al. Alpha-v beta-3 integrin expression in normal and atherosclerotic artery // Circ Res. – 1995. – Vol. 77. – P. 1129–1135.
27. Ishino S., Kuge Y., Takai N. et al. 99mTc-Annexin A5 for noninvasive characterization of atherosclerotic lesions: imaging and histological studies in myocardial infarction-prone Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2007. – Vol. 34. – P. 889–890.
28. Isobe S., Tsimikas S., Zhou J. et al. Noninvasive imaging of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient and low-density-lipoprotein receptor-deficient mice with annexin A5 // J. Nucl. Med. – 2006. – Vol. 47. – P. 1497–1505.
29. Iuliano L., Signore A., Vallabajosula S. et al. Preparation and biodistribution of 99m technetium labelled oxidized LDL in man // Atherosclerosis. – 1996. – Vol. 126. – P. 131–141.
30. Johnson L.L., Schofield L., Donahay T. et al. 99mTc-annexin V imaging for in vivo detection of atherosclerotic lesions in porcine coronary arteries // J. Nucl. Med. – 2005. – Vol. 46. – P. 1186–1193.
31. Kato K., Schober O., Ikeda M. et al. Evaluation and comparison of 11C-choline uptake and calcification in aortic and common carotid arterial walls with combined PET/CT // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2009. – Vol. 36. – P. 1622–1628.
32. Kietselaer B.L., Reutelingsperger C.P., Heidendal G.A. et al. Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1472–1473.
33. Kolodgie F.D., Petrov A., Virmani R. et al. Targeting of apoptotic macrophages and experimental atheroma with radiolabeled annexin V: a technique with potential for noninvasive imaging of vulnerable plaque // Circulation. – 2003. – Vol. 108. –

- P. 3134–3139.
34. Koopman G., Reutelingsperger C.P., Kuijten G.A. et al. Annexin V for flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on B cells undergoing apoptosis // *Blood*. – 1994. – Vol. 84. – P. 1415–1420.
 35. Kuge Y., Takai N., Ogawa Y. et al. Imaging with radiolabelled anti-membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) antibody: potentials for characterizing atherosclerotic plaques // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2010. – Vol. 37. – P. 2093–2104.
 36. Kwee R.M., Truijman M.T., Mess W.H. et al. Potential of integrated [18F] fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/CT in identifying vulnerable carotid plaques // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2011. – Vol. 32. – P. 950–954.
 37. Kzyshkowska J., Neyen C., Gordon S. Role of macrophage scavenger receptors in atherosclerosis // *Immunobiology*. – 2012. – Vol. 217. – P. 492–502.
 38. Laitinen I., Marjamäki P., Haaparanta M. et al. Uptake of [C-11]PK11195, a marker of inflammatory cells, into atherosclerotic plaques in mice // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2008. – Vol. 102, Is. Sup. S1. – P. 48–49.
 39. Laitinen I., Saraste A., Weidl E. et al. Evaluation of alpha(v)beta(3) integrin-targeted positron emission tomography tracer F-18-galacto-RGD for imaging of vascular inflammation in atherosclerotic mice // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2009. – Vol. 2. – P. 331–338.
 40. Li X., Samnick S., Lapa C. et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT for the detection of inflammation of large arteries: correlation with 18F-FDG, calcium burden and risk factors // *EJNMMI Research*. – 2012. – Vol. 2. – P. 52.
 41. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature*. – 2002. – Vol. 420. – P. 868–874.
 42. Matter C.M., Wyss M.T., Meier P. et al. 18F-choline images murine atherosclerotic plaques ex vivo // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 584–589.
 43. Nahrendorf M., Keliher E., Panizzi P. et al. 18F-4V for PET-CT imaging of VCAM-1 expression in atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging*. – 2009. – Vol. 2. – P. 1213–1222.
 44. O'Rourke R.A., Brundage B.H., Froelicher V.F. et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 326–340.
 45. Ogawa M., Ishino S., Mukai T. et al. 18F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study // *J. Nucl. Med.* – 2004. – Vol. 45. – P. 1245–1250.
 46. Ohtsuki K., Hayase M., Akashi K. et al. Detection of monocyte chemoattractant protein-1 receptor expression in experimental atherosclerotic lesions: an autoradiographic study // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 203–208.
 47. Opalinska M., Stompor T., Pach D. et al. Imaging of inflamed carotid artery atherosclerotic plaques with the use of (99m)Tc-HYNIC-IL-2 scintigraphy in end-stage renal disease patients // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2012. – Vol. 39. – P. 673–682.
 48. Razavian M., Tavakoli S., Zhang J. et al. Atherosclerosis plaque heterogeneity and response to therapy detected by in vivo molecular imaging of matrix metalloproteinase activation // *J. Nucl. Med.* – 2011. – Vol. 52. – P. 1795–1802.
 49. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. e18–e209.
 50. Rogers I.S., Nasir K., Figueroa A.L. et al. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* – 2010. – Vol. 3. – P. 388–397.
 51. Rominger A., Saam T., Wolpers S. et al. 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease // *J. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 50. – P. 1611–1620.
 52. Rudd J.H., Warburton E.A., Fryer T.D. et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2708–2711.
 53. Saam T., Rominger A., Wolpers S. et al. Association of inflammation of the left anterior descending coronary artery with cardiovascular risk factors, plaque burden and pericardial fat volume: a PET/CT study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2010. – Vol. 37. – P. 1203–1212.
 54. Sarai M., Hartung D., Petrov A. et al. Broad and specific caspase inhibitor-induced acute repression of apoptosis in atherosclerotic lesions evaluated by radiolabeled annexin A5 imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 2305–2312.
 55. Sheikine Y., Akram K. FDG-PET imaging of atherosclerosis: Do we know what we see? // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 211. – P. 371–380.
 56. Tabas I. Macrophage apoptosis in atherosclerosis: consequences on plaque progression and the role of endoplasmic reticulum stress // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2009. – Vol. 11. – P. 2333–2339.
 57. Tahara N., Kai H., Ishibashi M. et al. Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1825–1831.
 58. Tawakol A., Migrino R.Q., Bashian G.G. et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1818–1824.
 59. Tekabe Y., Li Q., Luma J. et al. Noninvasive monitoring the biology of atherosclerotic plaque development with radiolabeled annexin V and matrix metalloproteinase inhibitor in spontaneous atherosclerotic mice // *J. Nucl. Cardiol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 1073–1081.
 60. Teras M., Kokki T., Durand-Schaefer N. et al. Dual-gated cardiac PET-clinical feasibility study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2010. – Vol. 37. – P. 505–516.
 61. Vallabhajosula S., Fuster V. Atherosclerosis: imaging techniques and the evolving role of nuclear medicine // *J. Nucl. Med.* – 1997. – Vol. 38, № 11. – P. 1788–1796.
 62. Vallabhajosula S., Machac J., Knesaurek K. Imaging atherosclerotic macrophage density by positron emission tomography using F-18-fluorodeoxyglucose (FDG) // *J. Nucl. Med.* – 1996. – Vol. 37. – P. 38.
 63. Wildgruber M., Swirski F.K., Zernecke A. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis // *Theranostics*. – 2013. – Vol. 3. – P. 865–884.
 64. Williams G., Kolodny G.M. Suppression of myocardial 18F-FDG uptake by preparing patients with a high-fat, low-carbohydrate diet // *Am. J. Roentgenol.* – 2008. – Vol. 190. – P. W151–156.
 65. Wykrzykowska J., Lehman S., Williams G. et al. Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18F-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation // *J. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 50. – P. 563–568.
 66. Xia W., Hilgenbrink A.R., Matteson E.L. et al. A functional folate receptor is induced during macrophage activation and can be used to target drugs to activated macrophages // *Blood*. – 2009. – Vol. 113. – P. 438–446.
 67. Yun M., Jang S., Cucchiara A. et al. 18F FDG uptake in the large arteries: a correlation study with the atherogenic risk factors // *Semin. Nucl. Med.* – 2002. – Vol. 32. – P. 70–76.
 68. Zhao Y., Kuge Y., Zhao S. et al. Comparison of 99mTc-annexin A5 with 18F-FDG for the detection of atherosclerosis in ApoE-

/- mice // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2007. – Vol. 34. – P. 1747–1755.

Поступила 17.01.2014

Сведения об авторах

Павлова Диана Александровна, клинический ординатор, ФГБУ “Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова” Минздрава России.

Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.

E-mail: pavlova.diana.alm@gmail.com

Ефимова Наталия Юрьевна, докт. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных

методов исследования ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, научный сотрудник ФГБОУ ВПО “Национальный исследовательский Томский политехнический университет”.

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

E-mail: efimova@cardio-tomsk.ru

Рыжкова Дарья Викторовна, руководитель НИЛ ядерной кардиологии, ФГБУ “Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова” Минздрава России.

Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.

E-mail: d_ryjkova@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.127-005.8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕПЕРFUЗИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У БОЛЬНЫХ 70 ЛЕТ И СТАРШЕ

Е.В. Вышлов^{1,2}, В.Ю. Филюшкина¹, А.Л. Крылов¹, В.А. Марков^{1,2}¹ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск²ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск

E-mail: evv@cardio-tomsk.ru

MYOCARDIAL REPERFUSION EFFICACY IN ELDERLY PATIENTS WITH ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

E.V. Vyshlov^{1,2}, V.Yu. Filyushkina¹, A.L. Krylov¹, V.A. Markov^{1,2}¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk²Siberian State Medical University, Tomsk

Цель исследования: анализ реперфузионных мероприятий у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST пожилого и старческого возраста по сравнению с более молодыми пациентами. Проведен анализ историй болезней пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST и с реперфузионными мероприятиями, поступивших в отделение неотложной кардиологии ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН в 2011–2012 гг. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – больные в возрасте 70 лет и старше (n=197), 2-я группа – больные в возрасте до 70 лет (n=253). Пациенты с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST старшей возрастной группы по всем основным клинико-анамнестическим показателям закономерно оказались более тяжелыми, чем более молодые пациенты. Пациенты этих двух возрастных групп поступают в отделение стационара с одинаковой задержкой времени от начала заболевания – 2,5 ч. Пациентам старшей возрастной группы в качестве первичной стратегии реперфузии несколько чаще используют тромболизис: 55 против 48%, но этот тромболизис реже проводят на догоспитальном этапе: 36 против 65% (p<0,05), а чаще уже в стационаре. Соответственно первичную ангиопластику у больных старшей группы проводили несколько реже: 45 против 52% (нд). Частота реперфузии коронарной артерии на 90-й мин от начала тромболизиса в старшей возрастной группе не отличалась от частоты у более молодых пациентов: 51 и 55%. Пациентам старшей возрастной группы после тромболитической терапии (ТЛТ) реже проводилась коронарная ангиография (КАГ): 39% против 61% (нд), и еще реже при этом выполнялась ангиопластика и стентирование коронарной артерии: 18 против 46% (p<0,05). У пациентов старшей возрастной группы чаще наблюдались геморрагические осложнения: 22 против 10% (p<0,05), и была более высокая госпитальная летальность: 17,3 против 4,3% (p<0,05). Необходимость инвазивных процедур и повышенный риск геморрагических осложнений при этом у больных старшей возрастной группы оставляет открытым вопрос об алгоритме выбора лечения у этих пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реперфузия миокарда, тромболизис, стентирование коронарных артерий, старческий возраст.

The aim of this study was to compare the reperfusion methods in patients with STEMI between two age groups: ≥ 70 years (n=197) and < 70 years (n=253). The patients in these groups were admitted to the hospital within the same time after the onset of myocardial infarction: 2.5 hours. As the primary reperfusion method, thrombolytic therapy was used more often in patients of older group: 55% versus 48%. Primary PCI was used accordingly less frequently: 45% versus 52% (ns). Prehospital thrombolysis was conducted less frequently at the prehospital stage in older patients compared with the younger group: 36% versus 65% (p<0.05). The rates of coronary artery reperfusion 90 min after thrombolysis did not significantly differ between two groups: 51% and 55%. The older patients underwent coronary angiography after thrombolysis and PCI less frequently compared with younger patients: 39% versus 61% (ns) and 18% versus 46% (p<0.05) for coronary angiography and PCI, respectively. The older patients had higher rates of bleeding complications (22% versus 10%; p<0.05) and in-hospital mortality (17.3% versus 4.3%; p<0.05). We currently do not have clear guidelines or algorithms for indications for PCI in elderly patients who have high risk of bleeding complications. This question remains unsolved requiring further studies.

Key words: myocardial infarction, reperfusion, thrombolysis, PCI, pharmacoinvasive strategy, elderly.

Введение

Уменьшение летальности от ОИМ остается актуальной задачей отечественной кардиологии. Известно, что летальность при ОИМ прямо пропорциональна возрасту больных: чем старше пациенты, тем выше летальность. Именно больные старшей возрастной группы в наибольшей степени определяют летальность и смертность при ОИМ. По данным, полученным в нашем отделении, летальность у пациентов до 65 лет составляет 4,0%, 65–74 лет – 13,3%, а в возрасте 75 лет и старше – 21,2% [1]. Поэтому для снижения общей летальности необходимо снизить летальность у больных старшей возрастной группы. На основании большого количества проведенных многоцентровых исследований, мета-анализов и регистров, в настоящее время не вызывает сомнения, что самый эффективный путь снижения летальности – это как можно более быстрая реперфузия инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА). Реперфузию ИСКА можно достичь ТЛТ, первичным чрескожным вмешательством (ЧКВ) или их сочетанием. Современные клинические рекомендации по лечению ОИМ четко определяют алгоритм реперфузионных мероприятий [10]. Но эти рекомендации далеко не всегда выполняются в реальной клинической практике [4], особенно у больных пожилого и старческого возраста [11]. Кроме этого, необходимо учитывать, что в клинические рандомизированные исследования, по результатам которых разрабатываются рекомендации, больные старшей возрастной группы включаются, как правило, в значительно меньшей пропорции по сравнению с их долей в общей популяции больных. В частности, летальность и смертность у этой группы больных в наблюдательных исследованиях (регистрах) значительно выше, чем в рандомизированных исследованиях [5], поэтому эти рекомендации в отношении больных старческого возраста менее убедительны, чем для более молодых пациентов.

Цель работы: провести анализ результатов реперфузионных мероприятий у больных ОИМ с подъемом сегмента ST в возрасте 70 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами.

Материал и методы

Проведен анализ историй болезней пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST и с реперфузионными мероприятиями, поступивших в отделение неотложной кардиологии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН в 2011–2012 гг. Изучались следующие показатели: клинико-анамнестические характеристики больных при поступлении, риск неблагоприятных исходов по шкале GRACE, частота и эффективность проведения ТЛТ и КАГ, частота выполнения ЧКВ (стентирования коронарных артерий), распространенность поражения коронарного русла (количество пораженных артерий, количество окклюзированных артерий, индекс SYNTAX), геморрагических осложнений, летальность. Результаты обработаны при помощи статистического пакета STATISTICA. Показатели представлены в виде средней и ошибки средней, медианы (Me) и межквартильных размахов (Q1–Q3), и частот признака (%).

Результаты

В 2011–2012 гг. в отделение неотложной кардиологии поступили 450 пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST, которым проводились реперфузионные мероприятия. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – больные 70 лет и старше (n=197), 2-я группа – больные до 70 лет (n=253). Основные клинико-анамнестические характеристики больных на момент поступления, способы реперфузии и основные результаты лечения представлены в таблицах 1–5.

Таблица 1

Клинико-анамнестические характеристики больных на момент поступления

Показатели	1-я гр. Больные ≥ 70 лет (n=197)	2-я гр. Больные < 70 лет (n=253)	p
Средний возраст	76,3 $\pm$ 4,5	55,3 $\pm$ 7,7	<0,05
Мужчины/женщины (%)	42/58	78/22	<0,05
Гипертоническая болезнь (%)	96	83	<0,05
Хроническая почечная недостаточность (%)	32	9	<0,05
Курение (%)	18	69	<0,05
Сахарный диабет (%)	36	18	<0,05
Ожирение (%)	33	36	Нд
Дислипидемия (%)	72,1	75,5	Нд
Локализация ИМ			
Передний (%)	47	44	Нд
Задний (%)	43	52	Нд
Циркулярный (%)	10	4	<0,05
ПИКС (%)	32	17	<0,05
Острая сердечная недостаточность при поступлении по KILLIP (%)			
I	49	76	Нд
II	23	10	Нд
III	12	6	Нд
IV	16	8	<0,05
Время от начала ангинозного приступа до поступления (мин)	165 (120–288)	160 (120–240)	Нд
Индекс GRACE (%)	10 (5–18)	2 (1–6)	<0,001

Таблица 2

Характеристика коронарного русла по данным коронарной ангиографии

Показатели	1-я гр.	2-я гр.	p
3-сосудистое поражение (%)	75	53	Нд
Индекс SYNTAX (Ед)	22 (13–29)	14 (8–22)	<0,001

Таблица 3

Частота и эффективность ТЛТ и первичной ЧКВ

Показатели	1-я гр.	2-я гр.	p
ТЛТ (%)	55	48	Нд
ТЛТ на догоспитальном этапе (%)	36	65	<0,05
Признаки реперфузии после ТЛТ (%)	51	55	Нд
Первичное ЧКВ (%)	45	52	Нд

Таблица 4

Частота и эффективность ЧКВ после ТЛТ

Показатели	1-я гр. (n=108)	2-я гр. (n=121)	p
КАГ после ТЛТ (спасительное+отсроченное) n (%)	42 (39%)	74 (61%)	Нд
Ангиопластика и стентирование остаточного стеноза после ТЛТ n (%)	19 (18%)	56 (46%)	<0,05

Таблица 5

Клинические исходы заболевания

Показатели	1-я гр.	2-я гр.	p
Рецидивы ИМ (%)	15	4	<0,05
Геморрагические осложнения (%)	22	10	<0,05
Продолжительность госпитализации (дней)	14 (10–16)	12 (10–14)	Нд
Госпитальная летальность (%)	17,3	4,3	<0,05

Обсуждение

Согласно возрастной классификации ВОЗ, возраст 60–74 года считается пожилым, а 75 лет и старше – старческим. Но эти границы являются условными, поэтому в медицинских исследованиях, в частности в кардиологии, при изучении различных проблем у пациентов старшей возрастной группы по сравнению с более молодыми больными определяют различные возрастные границы между группами. В литературе можно встретить деление групп на границах 60, 65, 70 и 75 лет. Такое различие зависит от исследуемой патологии, задач исследования и, соответственно, от анализируемых групп. Учитывая, что в 2011 г. средняя продолжительность жизни мужчин в России составила 64,3 года, а женщин – 76,1 лет [2], для получения достаточных для статистической обработки групп пациентов мы разделили больных на границе 70 лет. Кроме этого, по основным клинико-анамнестическим характеристикам на момент поступления, таким как частота гипертонической болезни, курения, постинфарктного кардиосклероза, дислипидемии и т.д., наши больные являются значительно более тяжелыми, чем в западно-европейских странах, согласно европейскому регистру [1]. Исходя из этого, есть основание считать, что наши пациенты 70 лет соответствуют пациентам более старшего возраста в западно-европейских странах. Таким образом, средний возраст больных в 1-й группе составил $76,3 \pm 4,5$ лет,

во 2-й – $55,3 \pm 7,7$ лет.

Больные 1-й группы по большинству клинико-анамнестических характеристик на момент поступления в отделение, включая такие факторы риска ИБС, как гипертоническую болезнь, сахарный диабет, а также почечную недостаточность, были значительно более тяжелыми, чем больные 2-й группы, и в результате интегральный риск летального исхода GRACE у них был выше в 5 раз: 10 против 2%. При этом необходимо учитывать, что наиболее тяжелые больные, которые умирали до проведения реперфузионных мероприятий или имели противопоказания к ним, не включались в настоящее исследование. Преобладание женщин в старшей возрастной группе обусловлено общеизвестным фактом более короткой продолжительности жизни мужчин в нашей популяции, т.к. большинство мужчин вследствие различных причин чаще не доживают до 70 лет. Пациенты старшей возрастной группы чаще имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, а также чаще поступали с явлениями истинного кардиогенного шока. Несмотря на более частое наличие постинфарктного кардиосклероза, т.е. осведомленности об этом заболевании в 1-й группе, задержка от начала ангинозного приступа до госпитализации, которая зависит от скорости вызова бригады скорой медицинской помощи, между группами не различалась и составила 2,5 ч. Возможно, что у больных старшей возрастной группы при таких сопутствующих заболеваниях, как сахарный диабет, заболевание часто протекает без выраженного ангинозного приступа, что и приводит к задержке вызова скорой медицинской помощи.

Более высокий возраст и более длительный анамнез ИБС обусловили и более тяжелое поражение коронарного русла, что проявилось высоким индексом SYNTAX и высокой частотой 3-сосудистого поражения коронарных артерий.

Тромболизис как первичный метод реперфузии ИСКА в 1-й группе использовали несколько чаще: 55 против 45%, а первичное ЧКВ – реже: 45 против 55%, но без статистической значимости между группами по этим показателям. Но если у более “молодых” пациентов 2-й группы тромболизис чаще проводили на догоспитальном этапе, то в старшей возрастной группе – чаще уже после госпитализации в стационар. Из литературы известно, что у пациентов старшей группы риск осложнений, в том числе геморрагических, выше, чем у более молодых пациентов. Вероятно, это является причиной того, что врачи скорой помощи отказывались от проведения этой терапии. И только после поступления в стационар, после уточнения анамнеза, а в отдельных случаях – получения результатов анализов по Cito! – принималось решение о ТЛТ.

Несмотря на различия в исходном состоянии и тот факт, что у пациентов 1-й группы ТЛТ чаще проводилась в стационаре, т.е. позже, чем во 2-й группе, частота реперфузии после тромболизиса между группами статистически не различалась. Исходя из известного факта, что чем раньше проводится ТЛТ, тем она эффективнее, логично было бы ожидать, что в 1-й группе частота реперфузии должна быть ниже. Возможно, отсутствие такого различия обусловлено относительно небольшим числом наблюдений.

В 1-й группе реже проводились КАГ после ТЛТ: 39 против 61%, хотя это различие статистически не значимо. Еще реже в 1-й группе при проведении экстренной КАГ выполнялась ангиопластика и стентирование после ТЛТ (как спасительные, которые выполняются экстренно при отсутствии признаков реперфузии ИСКА после ТЛТ, так и отсроченные, которые выполняются в рамках фармако-инвазивной стратегии реперфузии в течение первых 24 ч после ТЛТ): 18 против 46% ($p < 0,05$). Как правило, при сохранении окклюзии коронарной артерии всегда проводилась попытка ее механической реканализации, но далеко не всегда она была успешной, особенно у пациентов старшей возрастной группы. Отказ от проведения стентирования КА после успешного тромболитизиса у больных старческого возраста происходит при наличии бляшки с выраженным кальцинозом, особенно при Syntax > 30 , когда ангиопластика мало эффективна. Редкое проведение стентирования КА в 1-й группе является одной из причин более высокой частоты рецидивов ИМ: 15 против 4% ($p < 0,05$).

Такое различие в частоте выполнения ЧКВ в разных возрастных группах отмечают многие авторы [3, 6, 10]. В частности, в 2013 г. опубликованы результаты российского многоцентрового исследования «РЕКОРД-2», в котором показано, что возраст больных ≥ 65 лет является фактором, определяющим отказ от выполнения рекомендаций по лечению ОИМ, в том числе, проведения ЧКВ [3]. Конечно, у пациентов старшего возраста закономерно повышается частота противопоказаний к ЧКВ и риск его проведения. Решение о соотношении польза/риск этой процедуры, особенно у больных старческого возраста, является трудной и, вероятно, пока нерешенной задачей.

В 2010 г. был проведен мета-анализ по сравнению ранней рутинной ЧКВ с выборочной ЧКВ после успешного тромболитизиса [7]. В этот анализ было включено 7 соответствующих исследований. Обнаружено, что ранняя рутинная ЧКВ статистически значимо уменьшает частоту реинфарктов и рецидивирующей ишемии миокарда в течение 1 мес., без повышения частоты геморрагических осложнений. Преимущество фармакоинвазивной стратегии сохраняется в течение одного года. В рамках этой работы был проведен регрессионный анализ связи между исходным риском пациентов и конечными точками на 30-й день. Исходный риск определялся как частота конечных точек в контрольных группах (т.е. при выборочной ЧКВ) в каждом исследовании. Обнаружена тенденция к повышению эффективности фармакоинвазивной стратегии при увеличении исходного риска, т.е. чем выше исходный риск пациента, тем более эффективной является выполнение рутинной ЧКВ после успешного тромболитизиса.

При этом существуют и противоположные данные. Этот анализ включал и исследование TRANSFER-AMI, в котором также было показано преимущество фармакоинвазивной стратегии реперфузии ИСКА по сравнению с выборочным выполнением ЧКВ после тромболитизиса [8]. Но недавно был проведен дополнительный анализ данных этого исследования, в котором все больные были разделены в зависимости от риска летального исхода по шкале GRACE на момент госпитализации [11]. Группу низ-

кого/умеренного риска составили больные с риском $< 5\%$, с высоким риском – $\geq 5\%$. Оказалось, что если в группе низкого/умеренного риска фармакоинвазивная стратегия реперфузии уменьшила частоту комбинированной конечной точки: 2,9 против 8,1% ($p < 0,001$), то в группе высокого риска рутинное выполнение ЧКВ после тромболитизиса ухудшило результаты: 27,8 против 13,8% ($p = 0,025$), и такое различие сохранялось в течение одного года. Одним из главных критериев в шкале GRACE является возраст. В группе низкого/умеренного риска средний возраст составил 55 лет, а в группе высокого риска – 75 лет.

Исходя из такого результата, у пациентов старшей возрастной группы проведение рутинного ЧКВ после тромболитизиса, особенно успешного в плане реперфузии ИСКА, может быть неоправданным. Поэтому однозначно оценивать тот факт, что у больных 1-й группы в нашем исследовании реже проводилось ЧКВ, чем во 2-й группе, пока не представляется возможным. Необходимы дальнейшие исследования по этому вопросу.

У пациентов старшей возрастной группы более часто наблюдались геморрагические осложнения: 22 против 10% ($p < 0,05$). Известно, что возраст является одним из основных критериев не только тромботических, но и геморрагических осложнений, поэтому возраст входит во все шкалы, которые предложены для оценки риска геморрагических осложнений у больных острым коронарным синдромом: CRUSADE, ACUTY-HORISONS, ACTION [12, 13]. С увеличением возраста увеличивается частота и хронической почечной недостаточности: у наших больных она составила 32 против 9% ($p < 0,05$). Это еще один ключевой критерий риска геморрагических осложнений, который также входит во все вышеперечисленные шкалы. Кроме этого, женский пол, представители которого преобладают в старшей группе, тоже является критерием повышенного риска геморрагических осложнений. При развитии геморрагических осложнений у больных острым коронарным синдромом резко возрастает риск летального исхода [14]. Это является следствием не только и не столько непосредственно кровотечения, а наиболее часто – отмены противотромботической терапии и развития тромботических осложнений, рецидивов инфаркта миокарда [15]. Кроме этого, существуют экспериментальные данные, что синтез и высвобождение эритропоэтина, который происходит в ответ на анемию как результат кровотечения, повышает функциональную активность тромбоцитов и ингибитора активатора плазминогена-1, и эта ответная реакция сохраняется достаточно долго после такого эпизода [16]. Летальность среди наших больных старшей возрастной группы при развитии кровотечений (снижение гемоглобина $\geq 20\%$) имела тенденцию к повышению по сравнению с больными без кровотечений: 23 против 16% (ns). Поэтому профилактика геморрагических осложнений является не менее важной задачей, чем проведение противотромботической терапии. Известно, что выполнение ЧКВ повышает риск геморрагий [14]. Можно предположить, что если лечить этих больных более «агрессивно», более часто выполнять инвазивные процедуры, то частота геморрагических осложнений еще увеличится. Это является дополнительным

ограничением для рутинного выполнения ЧКВ у больных старшей возрастной группы после успешного тромболизиса. В настоящее время отсутствуют четкие алгоритмы выбора правильной стратегии лечения при одновременно высоком риске и тромботических, и геморрагических осложнений, особенно у больных старческого возраста.

Выводы

1. Пациенты с ОИМ с подъемом сегмента ST в двух возрастных группах – <70 лет и ≥70 лет поступают в отделение стационара с одинаковой задержкой времени от начала заболевания – 2,5 ч.
2. Пациентам старшей возрастной группы в качестве первичной стратегии реперфузии чаще используют тромболизис, чем ангиопластику, но этот тромболизис реже проводят на догоспитальном этапе: 36 против 65% ($p<0,05$), а чаще – уже в стационаре.
3. Частота реперфузии коронарной артерии на 90-й мин от начала тромболизиса в старшей возрастной группе не отличается от более молодых пациентов: 51 и 55%.
4. Пациентам старшей возрастной группы после тромболизиса реже проводится коронарная ангиография: 39 против 61%, и еще реже при этом удается выполнить ангиопластику и стентирование коронарной артерии: 18 против 46% ($p<0,05$).
5. У пациентов старшей возрастной группы чаще наблюдались геморрагические осложнения: 22 против 10% ($p<0,05$); отмечалась более высокая госпитальная летальность: 17,3 против 4,3% ($p<0,05$).
6. Необходимость проведения инвазивных процедур на фоне повышенного риска геморрагических осложнений у больных с ОИМ старческого возраста оставляет открытым вопрос об алгоритме выбора реперфузионного лечения у этих больных.

Литература

1. Марков В.А., Демьянов С.В., Вышлов Е.В. Фармакоинвазивная стратегия лечения больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: реальная клиническая практика в Томске // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 4, вып. 1. – С. 126–129.
2. Росстат опубликовал данные о средней продолжительности жизни россиян в 2011 году [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.inpf.com/media/facts/1699/> (дата обращения 28.03.2013).
3. Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л. и др. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра "РЕКОРД-2") // Кардиология. – 2013. – № 2. – С. 14–22.
4. Armstrong P.W., Boden E.W. Reperfusion paradox in st-segment elevation myocardial infarction // Ann. Intern. Med. – 2011. – Vol. 155(6). – P. 389–391.
5. Alan K. Thrombolysis in elderly patients with acute myocardial infarction [Электронный ресурс] // Am. J. Geriatr. Cardiol. – 2003. – Vol. 12(4). – URL: http://www.medscape.com/viewarticle/460852_2 (дата обращения 02.04.2013).
6. Alexander K.P., Newby L.K., Armstrong P.W. et al. Acute coronary care in the elderly, Part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American heart association council on clinical cardiology: in collaboration with the society of geriatric cardiology // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 2570–2589.
7. Borgia F., Goodman S.G., Halvorsen S. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2156–2169.
8. Cantor W.J., Fitchett D., Borgundvaag B. et al. TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2705–2718.
9. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.
10. Holay M.P., Janbandhu A., Javahirani A. et al. Clinical Profile of Acute Myocardial Infarction in Elderly (Prospective Study) [Электронный ресурс] // JAPI. – 2007. – Vol. 55. – URL: <http://www.japi.org/march2007/O-188.pdf> (дата обращения 28.03.2013).
11. Yan A.T., Yan R.T., Cantor W.J. et al. For the TRANSFER-AMI Investigators. Relationship between risk stratification at admission and treatment effects of early invasive management following fibrinolysis: insights from the Trial of Routine Angioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI) // Eur. Heart J. – 2011. – No. 32(16). – P. 1994–2002.
12. Subherwal S., Bach R., Chen A.Y. et al. baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction. The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 1873–1882.
13. Flores-Rios X., Couto-Mallon D., Rodriguez-Garrido J. et al. Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUTY-HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI: insights from a cohort of 1391 patients // Eur. Heart J.: Acute Cardiovascular Care. – Published online 29 November 2012 DOI: 10.1177/2048872612469885 [Электронный ресурс]. – URL: <http://acc.sagepub.com/content/early/2012/11/27/2048872612469885> (дата обращения 05.06.2013).
14. Moscuccia M., Fox K.A.A., Cannon C.P. et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1815–1823.
15. Sandhu G., Doyle B., Singh R. et al. Frequency, etiology, treatment, and outcomes of drug-eluting stent thrombosis during one year of follow-up // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 99. – P. 465–469.
16. Smith K.J., Bleyer A.J., Little W.C. et al. The cardiovascular effects of erythropoietin // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 59. – P. 538–548.

Поступила 18.09.2013

Сведения об авторах

Вышлов Евгений Викторович, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, доцент кафедры кардиологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

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

E-mail: evv@cardio-tomsk.ru

Филошкина Виктория Юрьевна, аспирант отделения неотложной кардиологии ФГБУ "НИИ кардиологии"

СО РАМН.

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

E-mail: filyushkina1986@mail.ru

Крылов Александр Любомирович, докт. мед. наук, руководитель отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

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

E-mail: krylov@cardio-tomsk.ru

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

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

E-mail: markov@cardio-tomsk.ru

УДК 616.12; 616.13

КАРОТИДНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ И СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

Л.И. Гапон¹, Т.В. Середя¹, А.В. Леонтьева²

¹Филиал ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”

²Окружная клиническая больница, Салехард

E-mail: gapon@cardio.tmn.ru

CAROTID ATHEROSCLEROSIS AND 24-HOUR BLOOD PRESSURE PROFILE IN INDIGENOUS AND ALIEN POPULATIONS OF THE FAR NORTH

L.I. Gapon¹, T.V. Sereda¹, A.V. Leontyeva²

¹Branch of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Cardiology” of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences “Tyumen Cardiology Center”

²District Clinical Hospital, Salekhard

Цель исследования: изучение особенностей атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, результатов суточного мониторирования артериального давления (АД) и вариабельности ритма сердца (ВРС) у коренного и пришлого населения, страдающего артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), проживающих на территории Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО). Обследовано 100 больных АГ в сочетании с ХИБС, мужчин и женщин в возрасте 21–55 лет (средний возраст – 52,3±0,4 лет), проживающих в условиях Крайнего Севера. Все пациенты были разделены на 2 группы по 50 человек: 1-я группа – коренные жители, 2-я группа – пришлое население. Всем пациентам в амбулаторных условиях (поликлиника, Салехард) проводилось дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА), суточное мониторирование АД (СМАД), изучалась ВРС, исследовался липидный спектр крови. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Анализ ДС БЦА позволил выявить увеличение КИМ ОСА у всех пациентов, наибольшее значение отмечалось в группе коренного населения ($p<0,001$), а также прослеживалась тенденция к более частому атеросклеротическому стенозированию внутренней сонной артерии (ВСА) слева ($p=0,058$) в сравнении с пришлым контингентом. Наименьшая атерогенность липидного спектра у коренных жителей обусловлена более высоким содержанием липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сравнении с пришлым населением. Атерогенность липидного профиля у пришлых пациентов характеризовалась достоверно более высоким уровнем триглицеридов (ТГ; $p=0,035$) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП; $p=0,021$). При анализе данных ВРС выявлено, что у подавляющего большинства пациентов обеих групп зарегистрировано состояние выраженного напряжения регуляторных систем. Результаты СМАД достоверных различий не показали.

Ключевые слова: суточное мониторирование артериального давления, вариабельность ритма сердца, артериальная гипертензия, каротидный атеросклероз, липидный спектр.

Objectives: To study the patterns of atherosclerotic lesions in brachiocephalic arteries, 24-hour blood pressure monitoring data, and heart rate variability in patients with arterial hypertension (AH) and coronary artery disease (CAD) among indigenous and alien populations of Yamalo-Nenets Autonomous District. A total of 100 patients aged 21–55 years (mean age of 52.3±0.4 years) with AH and CAD living in the Far North were examined. All patients were divided into two groups of 50 people each: group I included native population, group II included alien population. The patients underwent outpatient duplex scanning of brachiocephalic arteries and 24-hour blood pressure monitoring; heart rate variability and lipid profile were evaluated. Groups matched by age and gender. Duplex scanning of brachiocephalic arteries detected thickening of the intima-media complex of the common carotid artery in all patients: the highest level was observed in native inhabitants ($p<0.001$), the tendency to more frequent atherosclerotic stenosis of the left internal carotid artery ($p=0.058$) was found in natives compared with alien population. The lowest atherogenicity of lipid profile in native inhabitants was mediated by higher HDL level compared with alien population. Atherogenicity of lipid profile in alien population was characterized

by a significantly higher level of triglycerides ($p=0.035$) and VLDL ($p=0.021$). Heart rate variability analysis revealed pronounced stress of the regulatory systems in most patients from both groups. The results of 24-hour blood pressure monitoring did not show significant differences.

Key words: 24-hour blood pressure monitoring, heart rate variability, arterial hypertension, carotid atherosclerosis, lipid profile.

Введение

Экстремальные условия окружающей среды оказывают негативное воздействие на организм пришлого населения, а интенсивное промышленное освоение районов проживания народностей Севера накладывает глубокий отпечаток на жизнедеятельность коренного населения, у которого изменение образа жизни приводит к формированию и прогрессированию ранее не характерных для них сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), к которым относится и атеросклероз брахиоцефальных артерий [5]. Его принципиальной особенностью является то, что он поражает экстракраниальные отделы артерий головного мозга чаще, чем интракраниальные сосуды. Основным патофизиологическим феноменом атеросклеротического поражения артерий любой локализации является ишемия органов и тканей, которая служит фактором, определяющим клинические проявления нозологической формы патологии. Среди ишемических синдромов наиболее распространена ИБС [6]. В Ямало-Ненецком автономном округе ведущее место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости принадлежит ХИБС и АГ [3].

Материал и методы

В исследование были включены 100 мужчин и женщин, страдающих АГ в сочетании с ХИБС (средний возраст составил $52,3 \pm 0,4$ лет). Пациенты были разделены на две группы по 50 человек: 1-ю группу сформировали

коренные пациенты – 36% мужчин, 64% женщин, 2-ю – пришлый контингент – 26% мужчин, 74% женщин. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, стадии АГ, а также по наличию ХИБС и функциональному классу (ФК) стенокардии напряжения (СН). Диагноз ИБС верифицирован с помощью нагрузочных стресс-тестов и коронароангиографии. На базе Салехардской окружной клинической больницы всем больным проведено полное клинко-инструментальное обследование: сбор анамнестических данных, физикальный осмотр, ВРС, СМАД, ДС БЦА, а также липидный спектр крови. Степень АГ оценивалась по данным амбулаторных карт, в которых регистрировались значения офисного АД до назначения гипотензивной терапии. В группе коренных жителей выявлено 60% больных АГ 2-й степени, 40% – АГ 3-й степени, в группе пришлых – 84 и 16% соответственно ($p=0,008$). У всех пациентов определен II ФК СН (табл. 1). У коренных пациентов выявлено достоверно большее распространение привычных интоксикаций и анамнестически более длительный “стаж” АГ.

Критериями включения в исследование были наличие хронической ИБС и АГ, регистрация синусового ритма на электрокардиограмме покоя. Критерии исключения: абдоминальное ожирение (индекс массы тела – $ИМТ > 29,9 \text{ кг/м}^2$), заболевания щитовидной железы с нарушением функции, наличие органической сердечно-сосудистой патологии, (кардиомиопатии, миокардиты, эндокардиты, перикардиты, пороки, опухоли сердца, поражение сердца при ревматизме), черепно-мозговые травмы в анамнезе, сахарный диабет, нейроциркуляторная дистония, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, нарушения сердечного ритма и проводимости: наличие дисфункции синусового узла, экстрасистолия, фибрилляция, трепетание предсердий.

С помощью ДС БЦА на экстракраниальном уровне аппаратом фирмы “Acuson” (США) диагностировали выраженность атеросклеротического поражения каротидного бассейна. Значение комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) $> 0,9$ мм являлось признаком ремоделирования сосудистой стенки. Критерием атеросклеротической бляшки являлось локальное увеличение КИМ $> 1,3$ мм или локальное утолщение на $0,5$ мм или на 50% относительно соседних участков в области бифуркации или внутренней сонной артерии (ВСА) [2]. Степень стеноза определяли по методу NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trail) по формуле $NASCET = (B-A)/B \cdot 100\%$, B – диаметр неизменной ВСА дистальнее луковицы, где стенки артерии параллельны; A – остаточный просвет в области максимального сужения) [8–10].

В анализах крови определяли уровни общего холестерина (ОХ), ТГ, ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП, а также рассчитывали холестеринный индекс атерогенности (ИА).

Суточное мониторирование АД проводилось на аппарате фирмы “Oxford” (США) и осуществлялось по об-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, представителей коренного и пришлого населения, страдающих АГ в сочетании с ХИБС

Исходные данные	1-я гр., n=50	2-я гр., n=50
Мужской пол	36%	26%
Женский пол	64%	74%
Средний возраст	$52,36 \pm 0,43$	$52,36 \pm 0,47$
Средний рост	$156,3 \pm 1,3$	$160,9 \pm 1,2^{**}$
Средний вес	$66,2 \pm 1,4$	$71,2 \pm 1,2^{**}$
ИМТ	$26,9 \pm 0,39$	$27,5 \pm 0,30$
Стаж заболевания	$15,2 \pm 0,8$	$13,0 \pm 0,6^*$
Стадия АГ: 3-я	100%	100%
Степень АГ:		
2-я	60%	84% ^{**}
3-я	40%	16%
II ФК СН	100%	100%
Табакокурение:		
Нет	50%	16% ^{***}
Да	50%	84%
Злоупотребление алкоголем:		
Нет	64%	90% ^{**}
Да	36%	10%

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

щим принципам. Ночной период был определен с 23.00 до 6.00 ч, но корректировался по дневникам пациентов [7]. СМАД выполнено всем пришлым пациентам и лишь 54% коренных жителей. После обработки данных и устранения ошибок исследовались следующие параметры: индексы времени для систолического артериального давления (ИВСАД) и диастолического артериального давления (ИВДАД); степень ночного снижения САД (СИ САД) и ДАД (СИ ДАД); вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы.

Оценка вегетативного гомеостаза проводилась с помощью кардиоинтервалографии по методу Р.М. Бавеского, с использованием аппаратно-программного комплекса “Реан-131” (Россия) в положении лежа. Рассчитывались следующие показатели: (Мо, с) – мода; (АМо, %) – амплитуда моды; dX (MxDMN, с) – вариационный размах; (ИН) – индекс напряжения [1, 11].

Использовались следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова; анализ таблиц сопряженности – с помощью критерия χ^2 ; сравнение порядковых качественных данных и количественных данных с распределением, отличным от нормального, – с помощью критерия Манна–Уитни; нормально распределенные количественные данные – t-критерием Стьюдента для независимых выборок. Для оценки связи между данными использовали корреляционный анализ по Спирмену. Количественные параметры представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – ошибка среднего. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$. Анализ данных производился с помощью пакетов программ SPSS (SPSS Inc., USA) и STATISTICA (StatSoft, USA) [3].

Результаты и обсуждение

Из литературных источников следует, что ИБС является клиническим проявлением атеросклероза. Хорошо известно об атерогенном эффекте АГ, связанном, во-первых, с механическим повреждением эндотелиального покрова артерий и, во-вторых, с гипертоническим утолщением интимы [13]. Это нашло подтверждение и в нашем исследовании. При анализе результатов ДС БЦА выявлены признаки ремоделирования сосудистой стенки у всех пациентов, причем КИМ ОСА оказался наиболее увеличенным в группе коренных пациентов ($p < 0,001$), что, вероятно, связано с достоверно большим количеством пациентов с АГ 3-й степени и достоверно более длительным “стажем” АГ в сравнении с пришлыми (табл. 1). Дальнейший

анализ данных ультразвукового исследования (УЗИ) магистральных сосудов головы показал, что количество каротидных стенозов в обеих группах оказалось сопоставимым, за исключением ВСА слева, которая чаще была стенозирована в группе коренных жителей ($p = 0,058$) и являлась местом наиболее частого и раннего развития атеросклероза (табл. 2). Это может быть следствием того, что среди коренных жителей чаще встречались случаи привычных интоксикаций, таких как табакокурение ($p < 0,001$) и злоупотребление алкоголем ($p = 0,002$). Изме-

Таблица 2

Сравнительная характеристика результатов ДС БЦА и липидного спектра у пациентов, страдающих АГ в сочетании с ХИБС, среди коренного и пришлого населения

Показатели	1-я гр., n=50	2-я гр., n=50
Средний КИМ ОСА справа (мм)	1,16±0,02	1,07±0,02***
Средний КИМ ОСА слева (мм)	1,17±0,02	1,08±0,01***
ОСА справа:		
Без стеноза	80%	82%
Стеноз 50–69%	20%	18%
ОСА слева:		
Без стеноза	74%	78%
Стеноз 50–69%	26%	22%
ВСА справа:		
Без стеноза	72%	86%
Стеноз 50–69%	28%	14%
ВСА слева:		
Без стеноза	66%	82%#
Стеноз 50–69%	32%	18%#
Окклюзия	2%	0%
ОХ	6,0±0,16	5,7±0,17
ЛПНП	3,4±0,14	3,1±0,15
ЛПОНП	0,6±0,03	0,7±0,04*
ТГ	1,2±0,07	1,5±0,09*
ЛПВП	1,2±0,07	1,1±0,04
ИА	4,3±0,19	4,6±0,21

Примечание: *** – $p < 0,001$; * – $p < 0,05$; # – $p = 0,058$.

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей ВРС у пациентов, представителей коренного и пришлого населения, страдающих АГ в сочетании с ХИБС

Показатели	Статистические характеристики	1-я гр., n=50	2-я гр., n=50
Преимущественно ацетилхолиновый тип регуляции ритма сердца	Мо (с) >0,16	98%	74%**
Преимущественно катехоламиновый тип регуляции ритма сердца	Мо (с) <0,04	2%	14%*
Нормальная активность симпатического отдела ВНС	АМо (%) 30–50	6%	8%
Увеличение активности симпатического отдела ВНС	АМо (%) >80	94%	92%
Нормальная активность парасимпатического отдела ВНС	dX (с) 0,15–0,3	6%	10%
Увеличение активности парасимпатического отдела ВНС	dX (с) >0,5	16%	18%
Сниженная активность парасимпатического отдела ВНС	dX (с) <0,05	78%	72%
Симпатикотония	ИН 201–500	26%	32%
Гиперсимпатикотония	>500	74%	62%
Эутопия	51–200	0%	6%

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; Мо – мода; АМо – амплитуда моды; ВР – вариационный размах; ИН – индекс напряжения.

Таблица 4

Сравнительная характеристика суточного профиля АД пациентов, представителей коренного и пришлого населения, страдающих АГ в сочетании с ХИБС

Показатели	1-я гр., n=50	2-я гр., n=50
Повышенная вариабельность САД днем	37%	36%
Повышенная вариабельность ДАД днем	7,4%	22%
Повышенная вариабельность САД ночью	29,6%	32%
Повышенная вариабельность ДАД ночью	14,8%	18%
Повышенный ИВ САД днем	66,7%	80%
Повышенный ИВ ДАД днем	33,3%	18%
Повышенный ИВ САД ночью	77,8%	78%
Повышенный ИВ ДАД ночью	37%	48%
СИСАД: Диппер	25,9%	28%
Нондиппер	33,3%	40%
Гипердиппер	11,1%	10%
Найтпикер	29,6%	22%
СИДАД: Диппер	40,7%	32%
Нондиппер	25,9%	32%
Гипердиппер	14,8%	14%
Найтпикер	18,5%	22%

стно, что никотин и окись углерода, содержащиеся в табачном дыме, повышают проницаемость эндотелия артерий для липидов, вызывают спазм коронарных и периферических сосудов и, наконец, увеличивая адгезию тромбоцитов, способствуют тромбообразованию [12]. Также известно, что под влиянием алкоголя происходит нарушение центрально-нервной регуляции сосудистой трофики и коронарного кровотока, которое ускоряет развитие атеросклеротического процесса и провоцирует ангинозные приступы [16]. Развитие атеросклероза и его клинических проявлений зависит не только от абсолютного уровня тех или иных классов липопротеинов, но и от соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеинов в крови [15]. В ходе нашего исследования выявлено, что у коренного населения атерогенность липидного спектра была меньшей, хотя абсолютный уровень общего холестерина (ОХС) и ЛПНП оказался выше, чем у пришлых жителей, что объяснялось оптимальным содержанием ЛПВП (табл. 2). А большая атерогенность у пришлого населения характеризовалась более высоким уровнем ЛПОНП ($p=0,021$) и ТТ ($p=0,035$).

При оценке ВРС выявленное расстройство нейрогуморальной регуляции системы кровообращения проявлялось повышенной активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и снижением активности парасимпатического отдела ВНС у подавляющего большинства пациентов обеих групп (табл. 3). У коренных жителей чаще регистрировался преимущественно ацетилхолиновый тип регуляции сердечного ритма ($p=0,001$), что свидетельствует о дисбалансе центрального контура регуляции в сторону активации симпатического отдела ВНС, что позволяет диагностировать нейрокардиопатию [1].

Результаты СМАД не выявили достоверных различий между группами. Анализ суточного индекса АД показал, что только у 1/3 всех пациентов зарегистрирована нормальная степень снижения ночного АД (табл. 4).

Остальные пациенты распределились по классам с приблизительно одинаковой частотой. Учитывая, что лишь у 54% коренных жителей проведено СМАД, большее количество пациентов, как коренных, так и пришлых зарегистрировано в группах “нондиппер” и “найтпикер” по СИСАД и по СИДАД, что может указывать на более выраженное поражение органа-мишени и более тяжелое течение АГ в сравнении с пришлым контингентом [14]. В группе пришлого контингента зарегистрировано больше больных с повышенной вариабельностью ДАД и повышенным индексом времени САД и ДАД в дневные часы.

Выводы

1. Особенностью атеросклеротического поражения ОСА в группе коренного населения явилось достоверно большее увеличение КИМ в сравнении с пришлым контингентом, что, вероятно, связано с более длительным “стажем” АГ и большим количеством пациентов с АГ 3-й степени.
2. Более частое вовлечение в атеросклеротический процесс ВСА слева у коренных жителей, возможно, связано с часто встречающимися случаями табакокурения и злоупотребления алкоголем в сравнении с пришлыми пациентами.
3. В группе коренных жителей особенность липидного спектра проявлялась более высоким содержанием ОХС и ЛПНП при меньшей атерогенности крови, что объяснялось оптимальным уровнем ЛПВП.
4. В группе пришлых пациентов более высокая атерогенность липидного профиля объяснялась достоверно большим содержанием ТТ и ЛПОНП.
5. Среди коренного населения больше пациентов в группах “нондиппер” и “найтпикер”, по данным СМАД, а по результатам ВРС – достоверно больше пациентов с дисбалансом центрального контура регуляции в сторону активации симпатического отдела ВНС в сравнении с пришлым населением, что свидетельствует о более выраженном поражении органа-мишени (сердца).

Литература

1. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение : тезисы докладов IV Всероссийского симпозиума с международным участием. – Ижевск, 2008. – 344 с.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
3. Маймулов В.П., Лучкевич В.С., Румянцев А.П. Основы научно-литературной работы в медицине. – СПб. : Спец. лит., 1996. – С. 17–49.
4. Основные статистические показатели заболеваемости всего населения по регионам России по данным на 2007 и 2009 годы и предварительные данные на 2010 год. РФ, 2009 [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya.html> (дата обращения 11.04.2013).
5. Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А. Артериальная гипертензия (распространенность, профилактика, адаптация и реадaptация к различным экологическим условиям). – Красноярск, 2010. – 289 с.

6. Поликарпов Л.С., Яскевич Р.А., Деревянных Е.В. Ишемическая болезнь сердца, особенности клинического течения в условиях Крайнего Севера. – Красноярск, 2011. – 328 с.
7. Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. – Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005. – 64 с.
8. Тул Дж.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга: пер. с англ. / под ред. Е.И. Гусева, А.В. Гехт / Руководство для врачей. – 6-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 608 с.
9. Хофман М. Цветная дуплексная сонография: практ. руководство. – М.: Мед. лит., 2007. – 108 с.
10. Шумилина М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов: учебн.-метод. руководство. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. – 310 с.
11. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Для настоящих врачей. – Харьков, 2010. – 131 с.
12. Bomoja J., Glantz S.A. Cardiovascular effect of secondhand smoke nearly as smoking // Circulation – 2005. – Vol. 111. – P. 2684–2698.
13. Homa S., Nobuyoshi H., Ishida H. et al. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode sonography in subjects ranging from young adults to centenarians // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 830–835.
14. Roman M., Pickering T., Schwartz J. et al. Is the absence of a nocturnal fall in blood pressure (non-dipping) associated with cardiovascular target organ damage? // J. Hypertension. – 1997. – Vol. 15. – P. 969–978.
15. Zhao, Chen, Liang et al. The trends in clinical management of hypercholesterolemia in China: goal attainment from 2000 to 2004-06 // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28 (Abstract Suppl.). – P. 207–208.
16. Vasdev S., Gill V., Singal P.K. Beneficial effect of low ethanol intake on the cardiovascular system: possible biochemical mechanisms // Vasc. Health Risk Manag. – 2006. – Vol. 2, No. 3. – P. 263–276.

Поступила 11.12.2013

Сведения об авторах

Гапон Людмила Ивановна, докт. мед. наук, профессор, руководитель научного отдела клинической кардиологии, заведующая отделением артериальной гипертензии и коронарной недостаточности НОКК Филиала ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”, заслуженный деятель науки РФ.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: gapon@cardio.tmn.ru

Серёда Татьяна Вячеславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности НОКК Филиала ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: sereda@cardio.tmn.ru

Леонтьева Анна Владиславовна, врач отделения функциональной диагностики Салехардской окружной клинической больницы.

Адрес: 629001, Тюменская обл., ЯНАО, г. Салехард, ул. Мира, 39.

E-mail: annaleonteva@bk.ru

УДК 616.12-008.331.1:615.22

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ВЕРАПАМИЛОМ НА СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, В.Ю. Усов

ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, Томск

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru

EFFECT OF VERAPAMIL ON SUBCLINICAL BRAIN DAMAGE IN HYPERTENSIVE PATIENTS

A.Yu. Falkovskaya, V.F. Mordovin, W.Yu. Ussov

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

С целью оценить влияние 6-месячной терапии верапамила на ранние структурные повреждения головного мозга у больных артериальной гипертензией (АГ) было проведено открытое контролируемое исследование, в котором приняли участие 26 больных АГ. Всем пациентам исходно и через 6 мес. лечения проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Согласно результатам нашего исследования, терапия верапамилом у больных АГ имела высокую антигипертензивную активность, хороший профиль переносимости и сопровождалась обратным развитием доклинических МРТ-признаков структурных повреждений головного мозга в виде уменьшения гидроцефалических расстройств, а также отека в перивентрикулярной и субкортикальных областях, тесно зависящих от силы гипотензивного эффекта.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), МРТ головного мозга, верапамил.

The aim of this study was to evaluate the effects of the antihypertensive treatment with verapamil on the development of brain damage in hypertensive patients. We studied 26 hypertensive stroke-free patients. Following parameters were estimated: 24-hours BP monitoring, plasma levels of the lipids and basal postprandial glucose, and brain MRI. All the parameters were evaluated before and after 6-month therapy with verapamil. Our data demonstrated that antihypertensive therapy with verapamil in hypertensive patients significantly decreased BP, had good tolerability profile, and was accompanied by the reversal of the preclinical MRI signs indicative of structural brain damage, in particular, our data showed subsidence of hydrocephalus and decrease in the periventricular and subcortical edema that depended on the antihypertensive efficacy.

Key words: arterial hypertension, verapamil, brain MRI, 24-hours blood pressure monitoring.

Введение

Одними из осложнений АГ являются субклинические повреждения головного мозга, ассоциирующиеся с повышенным риском мозгового инсульта и когнитивных расстройств.

Согласно данным мета-анализов [7, 12], антагонисты кальция (АК) могут иметь преимущества перед другими гипотензивными средствами в отношении профилактики мозгового инсульта, однако результаты проведенных исследований не дают четкого ответа на вопрос, чем обусловлены эти эффекты – наличием собственных защитных свойств АК или несколько более сильным снижением АД, часто достигаемым на фоне АК. Одним из обсуждаемых механизмов церебропротективных эффектов АК служит прямой сосудорасширяющий эффект мозговых сосудов, связанный с блокадой потенциалзависимых кальциевых каналов гладкомышечных клеток сосудов. Кроме того, весьма важным представляется тот факт, что вызываемая АК цереброваскулярная вазодилатация у больных АГ носит умеренный характер, не приводящий к нарушениям перфузии головного мозга, характерным для чрезмерного расширения мозговых сосудов. Подтверждением этому служат результаты исследований на гипертензивных крысах, продемонстрировавших, что терапия АК наряду со снижением АД сопровождалась увеличением мозгового кровотока [2, 13] и уменьшением церебрососудистого сопротивления [6]. Результаты экспериментальных работ показали, что АК способны вызывать обратное развитие ремоделирования мозговых сосудов за счет уменьшения толщины мышечной стенки (медии) интрацеребральных артерий среднего и малого калибра и увеличения просвета артерий, а также оказывать нейротрофическое действие, что проявляется ростом количества нейронов в коре головного мозга и гиппокампе [6]. Безусловно, будет справедливым отметить, что наибольшая доказательная база церебропротективных свойств АК накоплена для дигидропиридиновых АК, в то время как верапамил проявляет наибольшие защитные свойства в отношении сердца [11]. Однако АК группы фенилалкиламина также изучались в исследованиях на крысах со спонтанной гипертензией и смоделированной фокальной ишемией мозговой ткани, которым в дальнейшем при помощи МРТ измеряли размеры отека головного мозга, а по данным микроанатомии оценивали зону некроза. По результатам этих исследований, на фоне левемепамила, относящегося к фенилалкиламинового АК, в отличие от контрольной группы, отмечалось дозозависимое уменьшение размеров отека и зоны инфаркта, что свидетельствует о церебропротективных свойствах этой

группы [3, 5, 8]. Кроме того, благодаря наличию церебропротективных свойств верапамил нашел свое применение и в экспериментальных работах по изучению влияния на головной мозг ряда повреждающих факторов (анестетиков и др.) [10]. Тем не менее, церебропротективные эффекты наиболее часто используемого фенилалкиламинового АК – верапамила – в клинических работах остаются практически неизученными.

Цель исследования: оценить влияние верапамила на ранние структурные повреждения головного мозга у больных АГ.

Материал и методы

Влияние 6-месячной антигипертензивной терапии недигидропиридиновым антагонистом кальция верапамилем (Изоптин SR 240-480 мг® ABBOTT, Германия) на доклинические повреждения головного мозга по данным МРТ оценено у 26 человек с АГ I–III стадии 1–3-й степени (возраст – от 30 до 60 лет, 10 мужчин) в ходе открытого контролируемого исследования общей продолжительностью 6 мес. Из исследования исключались пациенты с уровнем диастолического АД выше 115 мм рт. ст., перенесшие острые сосудистые осложнения менее 6 мес. назад, с нестабильной стенокардией и выраженной сопутствующей патологией (табл. 1).

У 8 больных (31%) АГ соответствовала 1-й степени, у 13 (50%) – 2-й степени, у 5 (19%) – 3-й степени. Для достижения целевых уровней АД (<140/90 мм рт. ст.) через 3 мес. терапии дополнительное назначение диуретиков потребовалось у 12 пациентов (46%), из них у 6 больных (50%) использовался индапамид 2,5 мг, у 6 пациентов (50%) – гипотиазид 25 мг.

Для оценки состояния включенных в исследование

Таблица 1

Исходная характеристика групп пациентов (M±SD), Ме (Q25–Q75)

Показатели	Верапамил
Пол: Мужчины	10 (38%)
Длительность АГ, лет	5 (3–15)
Возраст, лет	51 (43,5–56,0)
ИМТ, кг/м ²	29,3±4,1
Сопутствующая ИБС	2 (8%)
Сахарный диабет	2 (8%)
Оф. САД, мм рт. ст.	158,3±9,3
Оф. ДАД, мм рт. ст.	95,8±8,9
Оф. ЧСС, уд./мин	76,0±8,1

больных применялись общеклинические методы исследования. По данным СМАД, которое выполняли на компьютерной системе АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), у всех обследованных больных измеряли среднесуточные, среднедневные и средненочные значения АД, оценивали показатель “индекс времени” АД (%), в течение которого АД превышало критический уровень (днем – 140/90 мм рт. ст., ночью – 120/80 мм рт. ст.) за соответствующий временной период.

MPT проводили на аппарате “Magnetom-OPEN” (Siemens AG, Германия), имеющем резистивный магнит с силой магнитного поля 0,2 Тесла. Исследование осуществляли в трех плоскостях: аксиальной, сагиттальной и фронтальной, в режимах T_1 и T_2 . T_1 и T_2 -взвешенные изображения получали при использовании импульсной последовательности “Spin-Echo”. Для T_1 -взвешенных изображений, выполненных в аксиальной, параллельно орбитомеатальной линии, и сагиттальной плоскостях, применяли параметры: TR=450 ms, TE=15 ms, угол $\alpha=70^\circ$. Изображения в режиме T_2 , проводимые в аксиальной плоскости, имели следующие параметры: TR=6000 ms, TE=117 ms. Толщина срезов составляла 6 мм. Анализ томограмм заключался в определении наличия MPT-признаков внутричерепной гипертензии (ВЧГ), нарушения ликвородинамики (НЛД) и участков цереброваскулярной ишемии. Признаками ВЧГ являлись: перивентрикулярный отек (ПВО), расширение борозд коры головного мозга и субкортикальный отек (СКО). НЛД определялось по линейным размерам ликворопроводящих структур, включавшим в себя измерение в аксиальной плоскости в режиме T_2 поперечных размеров тел, передних и задних рогов боковых желудочков (БЖ), тела третьего желудочка и субарахноидального пространства во фронтальных, паритетальных и окципитальных областях.

Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике, все пациенты при включении в исследование подписывали информированные согласия для участников исследования.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (“StatSoft” Inc, США). Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение и $Me(Q_{25}-Q_{75})$, где Me – медиана, Q_{25} – 25-й квартиль, p – достигнутый уровень значимости, n – объем выборки. Для выявления возможных взаимосвязей проводили корреляционный анализ с использованием непараметрического рангового критерия Спирмена и коэффициентов парных корреляций Пирсона. Межгрупповые различия для непараметрических переменных выявляли с помощью критерия Вилкоксона, а в случае нормального распределения – с помощью t -критерия Стьюдента. Достоверность различий качественных признаков оценивали с помощью критерия согласия χ^2 . Достоверность различий в динамике лечения определяли с помощью t -критерия Стьюдента для параметрических переменных и непараметрического критерия Манна–Уитни (U-test). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

Лечение верапамилом сопровождалось значимым гипотензивным эффектом ($p < 0,001$) с достижением целевых значений АД у подавляющего числа пациентов ($n=25$, 96% больных), среди которых 14 человек (54% из общего числа больных) оставались на монотерапии верапамилом, а 12 пациентам (46%) через 3 мес. терапии дополнительно назначались диуретики. Значимых отличий по степени гипотензивного эффекта в группах на монотерапии верапамилом и в группе комбинации верапамила с диуретиками отмечено не было, за исключением более выраженного снижения индекса времени диастолического артериального давления (ИВ ДАД) в ночной период ($-34,8 \pm 27,2$ vs $-10,0 \pm 18,2$, $p=0,03$). Средняя эффективная доза верапамила составила 282 ± 147 мг.

В таблице 2 приведена динамика показателей СМАД на фоне терапии верапамилом. В среднем по группе отмечено снижение офисных значений систолического артериального давления (САД) на 17,5%, ДАД – на 13% и урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 6,6%.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД на фоне терапии верапамилом ($M \pm SD$)

Показатели	Исход	6 мес.
24-САД, мм рт. ст.	145,6 $\pm$ 12,9	128,0 $\pm$ 5,7**
24-ДАД, мм рт. ст.	88,5 $\pm$ 9,8	78,3 $\pm$ 8,1**
24-ЧСС, уд./мин	76,2 $\pm$ 7,5	70,1 $\pm$ 5,0*
24 ИВ САД, %	64,3 $\pm$ 23,9	29,0 $\pm$ 15,4**
24 ИВ ДАД, %	49,1 $\pm$ 31,3	22,8 $\pm$ 20,8**

Примечание: * – статистически значимые различия с исходными показателями ($p < 0,05$); ** – $p < 0,001$.

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи изменения размеров боковых желудочков и показателей СМАД в общей группе больных через 6 мес. терапии

Динамика размеров боковых желудочков	Динамика ДАД ночью	Динамика индекса времени ДАД ночью
Рога БЖ	$R=0,59$; $p=0,04$	$R=0,64$; $p=0,02$
Тело БЖ		$R=0,56$; $p=0,04$

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи изменения размеров борозд и показателей СМАД в общей группе больных через 6 мес. терапии

Динамика размеров борозд	Динамика пульсового АД ночью
В лобной области	$R=0,89$; $p=0,02$
В теменной области	$R=0,83$; $p=0,004$
В затылочной области	$R=0,89$; $p=0,02$
Размеры субарахноидальных пространств	$R=0,79$; $p=0,02$

По данным МРТ было выявлено снижение выраженности явлений гидроцефалии в виде уменьшения линейных размеров рогов боковых желудочков (от $4,1 \pm 2,1$ до $3,4 \pm 1,8$ мм), глубины перивентрикулярного отека – ПВО (от $2,2 \pm 0,7$ до $1,5 \pm 0,9$, $p < 0,01$) и субкортикального отека – СКО (от $2,1 \pm 0,8$ до $1,1 \pm 0,9$ мм; $p < 0,001$).

При индивидуальном анализе уменьшение выраженности ПВО и СКО было отмечено у 12 (46%) и 18 (69%) пациентов соответственно, у 13 (50%)/8 (31%) человек динамики ПВО не наблюдалось, у 1 (4%) человека имело место прогрессирование степени ПВО.

Степень выраженности обратного развития структурных изменений головного мозга была тесно взаимосвязана с выраженностью антигипертензивного эффекта (табл. 3, 4). При этом степень уменьшения ПВО напрямую зависела от снижения ДАД в дневной период ($r=0,54$; $p=0,025$), в то время как уменьшение выраженности СКО было взаимосвязано с уменьшением продолжительности диастолической гипертензии в дневной период ($r=0,53$; $p=0,34$). Значимых различий динамики ПВО и СКО в зависимости от приема диуретиков отмечено не было. Закономерно, что обратное развитие ПВО и СКО было тесно взаимосвязано друг с другом ($R=0,51$; $p=0,03$).

Редукция размеров III желудочка имела прямую взаимосвязь со снижением ДАД в дневной период ($R=0,75$, $p=0,03$). Характерно, что более выраженная динамика уменьшения размеров и тела боковых желудочков наблюдалась на комбинированной терапии с использованием диуретиков

($-0,4 \pm 0,5$ vs $1,1 \pm 1,9$; $p=0,04$ для правого рога; $-0,4 \pm 0,5$ vs $1,0 \pm 2,0$; $p=0,03$ – для левого рога; $-1,3 \pm 1,9$ vs $0,8 \pm 2,3$; $p=0,04$ – для тела БЖ).

Терапия верапамилом имела хороший профиль переносимости. Жалобы одной из пациенток (2,6% больных) на запор были скорректированы изменением диеты и не потребовали отмены препарата.

Анализ исходных данных показал отсутствие существенных различий по возрасту, показателям АД, состоянию сосудистой реактивности и МРТ-картине головного мозга у пациентов с положительной и отрицательной динамикой ПВО, что не позволило нам выявить предикторы положительного влияния на ранние структурные повреждения головного мозга.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что антагонист кальция верапамил обладает способностью существенно снижать АД, приводит к обратному развитию ранних МРТ-признаков повреждения головного мозга и имеет хороший профиль переносимости, что, безусловно, повышает приверженность пациентов к лечению.

Что касается церебропротективных свойств антигипертензивной терапии, то по некоторым данным, антагонисты кальция имеют преимущества перед другими гипотензивными средствами в предупреждении инсульта, несколько уступая в профилактике осложнений ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [7, 12]. И все же данные, касающиеся влияния фенилалкиламиновых АК на доклинические повреждения головно-

го мозга, предшествующие развитию мозгового инсульта, недостаточно хорошо изучены. В нашем исследовании терапия верапамилом сопровождалась уменьшением выраженности ликвородинамических расстройств и обратным развитием отека в перивентрикулярной и субкортикальной областях. Надо отметить, что в настоящее время ПВО и СКО рассматриваются как зоны нарушенного кровоснабжения, поэтому уменьшение отека в данных областях означает, прежде всего, улучшение церебральной гемодинамики. К сожалению, в доступной нам литературе мы не встретили работ по изучению церебропротективных эффектов верапамила у больных АГ. Тем не менее, интересные результаты были получены в экспериментальных исследованиях на животных. Так, на моделях церебральной ишемии было показано, что введение верапамила увеличивает мозговой кровоток в ишемизированных кортикальных и субкортикальных областях [14], и эти эффекты обусловлены наличием в клетках коры головного мозга крыс мРНК для альфа (2) дельта субъединицы Са-каналов, активация N-и P/Q-типов которых приводил к KCl-стимулируемой продукции оксида азота [14]. Другие исследователи документировали наличие у АК собственных церебропротективных свойств, заключающихся в прямом сосудорасширяющем эффекте мозговых сосудов, обратном развитии ремоделирования мозговых сосудов и нейротрофических эффектах [9].

Более того, в настоящее время показано, что препараты, в результате действия которых происходит увеличение уровня ангиотензина-II (диуретики, антагонисты кальция, сартаны), обладают доказано лучшей церебропротективной эффективностью в отличие от средств, уменьшающих уровень ангиотензина-II (ингибиторы АПФ) [4]. Полагают, что непосредственный механизм защитного действия последнего гормона связан с констрикцией более крупных церебральных артерий, что предупреждает дистальное русло от образования аневризм Шарко-Бухара и их разрывов. В свете этих данных, сартаны и АК, по-видимому, могут быть признаны “эталонными” в отношении способности предупреждать развитие мозгового инсульта.

По нашим данным, степень обратного развития МРТ-повреждений головного мозга напрямую зависела от силы антигипертензивного эффекта, что согласуется с результатами более ранних работ [1]. При этом существенное значение для обратного развития ранних церебральных повреждений имело снижение ДАД и ПАД. Обнаруженные нами взаимосвязи динамики ДАД и ПАД с обратным развитием ранних повреждений головного мозга представляются вполне закономерными, поскольку снижение ДАД на фоне терапии верапамилом является результатом вазодилатации и уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). В свою очередь, снижение ОПСС способствует уменьшению отраженной пульсовой волны, вносящей существенный вклад в повышение САД и, следовательно, приводит к уменьшению ПАД. Конечным итогом снижения ДАД и ПАД служит улучшение регионального, в том числе и церебрального, кровотока, что и может быть одним из механизмов церебропротективных эффектов АК. При этом весьма важным представляется то, что вызываемая АК вазодилатация це-

ребральных сосудов носит умеренный характер и поэтому не приводит к синдрому “обкрадывания” и нарушениям перфузии головного мозга [2, 6].

Обращает на себя внимание тот факт, что, по нашим данным, добавление диуретиков сопровождалось более выраженным уменьшением размеров боковых желудочков, что, скорее всего, объясняется большей степенью снижения ИВ ДАД в ночной период, от динамики которого размеры боковых желудочков имели прямую зависимость.

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, монотерапия верапамилом у больных АГ имела высокую гипотензивную активность, хороший профиль переносимости и сопровождалась обратным развитием доклинических МРТ-признаков структурных повреждений головного мозга в виде уменьшения гидроцефалических расстройств и отека в перивентрикулярной и субкортикальных областях, тесно зависящих от силы антигипертензивного эффекта.

Литература

1. Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Белокопытова Н.В. и др. Возможности бета-блокаторов в коррекции цереброваскулярной патологии у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – Т. 24. № 4, вып. 1. – С. 38–44.
2. Bolt G.R., Saxena P.R. Acute systemic and regional hemodynamic effects of felodipine, a new calcium antagonist, in conscious renal hypertensive rabbits // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1984. – Vol. 6(4) – P. 707–712.
3. Elger B., Seega J., Raschack M. Oedema reduction by levemopamil in focal cerebral ischaemia of spontaneously hypertensive rats studied by magnetic resonance imaging // Eur. J. Pharmacol. – 1994. – Vol. 254(1–2). – P. 65–71.
4. Fournier A., Messerli F.H., Achard J.M. Cerebroprotection mediated by angiotensin II a hypothesis supported by recent randomized clinical trials // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 1343–1347.
5. Ginsberg M.D., Morikawa B., Lin E. Calcium antagonists in the treatment of experimental cerebral ischemia // Arzneimittelforschung. – 1991. – Vol. 41(3A). – P. 334–337.
6. Grabowski M., Johansson B.B. Nifedipine and nimodipine: effect on blood pressure and regional cerebral blood flow in conscious normotensive and hypertensive rats // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1985. – Vol. 7(6). – P. 1127–1133.
7. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // Cite this as: BMJ 2009; 338: b1665 doi:10.1136/bmj.b1665
8. Morikawa E., Ginsberg M.D., Dietrich W.D. et al. Postischemic (S)-emopamil therapy ameliorates focal ischemic brain injury in rats // Stroke. – 1991. – Vol. 22(3). – P. 355–360.
9. Oka M., Itoh Y., Wada M. et al. A comparison of Ca²⁺ channel blocking mode between gabapentin and verapamil: implication for protection against hypoxic injury in rat cerebrocortical slices // Br. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 139(2). – P. 435–443.
10. Oka M., Itoh Y., Fujita T. et al. Halothane attenuates the cerebroprotective action of several Na⁺ and Ca²⁺ channel blockers via reversal of their ion channel blockade // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 452(2). – P. 175–181.
11. Zwieten van P.A. Protective effects of calcium antagonists in different organs and tissues // American Heart Journal. – 1993. – Vol. 125, issue 2, part 2. – P. 566–571.
12. Staessen J., Li Y., Thijs L. et al. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003–2004 secondary prevention trials // Hypertens. Res. – 2005. – Vol. 28(5). – P. 385–407.
13. Thoren P., Westling H., Skarphedinsson J.O. Effect of the calcium antagonists felodipine and nimodipine on cortical blood flow in the spontaneously hypertensive rat // J. Hypertens. Suppl. – 1989. – Vol. 7(4). – P. S153–S158.
14. Ueda T., Yamamoto Y.L., Diksic M. Transvenous perfusion of the brain with verapamil during focal cerebral ischemia in rats // Stroke. – 1989. – Vol. 20 – P. 501–506.

Поступила 10.06.2013

Сведения об авторах

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

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

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru

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

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

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru

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

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

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКОЙ

О.В. Полтавцева¹, Ю.И. Нестеров¹, А.Т. Тепляков²

¹ГБОУ ВПО "Кемеровская государственная медицинская академия" Минздрава России

²ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

E-mail: olgavlap@rambler.ru

COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TRANSITORY ISCHEMIC ATTACK

O.V. Poltavtseva¹, Y.I. Nesterov¹, A.T. Teplyakov²

¹Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo

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

Цель исследования: изучить когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА), их связь со структурными изменениями головного мозга, выявляемыми с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), и гомоцистеинемии. Обследовано 80 пациентов обоего пола с АГ и ТИА, в возрасте от 40 до 70 лет. Определена концентрация гомоцистеина в сыворотке крови, проведена МРТ головного мозга. Когнитивные функции исследовали с помощью краткой шкалы оценки психического статуса Mini Mental State Examination (MMSE). Умеренные когнитивные нарушения (КН) выявлены у 38,7% пациентов, результат по шкале MMSE в среднем составил 27,91 баллов (95% ДИ 27,52–28,30 баллов). Выявлена корреляционная связь между уровнем гомоцистеина и результатами теста MMSE: $r = -0,5466$ ($p < 0,0001$). У больных со структурными изменениями головного мозга КН выявлялись чаще (52,6% случаев), чем у пациентов без изменений (26,2%). Результат теста MMSE у больных с изменениями на МР-томограммах составил в среднем 27,42 баллов (95% ДИ 26,78–28,06 баллов), в то время как у пациентов с неизменными МР-томограммами – 28,36 баллов (95% ДИ 27,90–28,82 баллов), $p = 0,033$. Среди пациентов с признаками лейкоареоза на МР-томограммах КН выявлены в 73,7% случаев, у больных без лейкоареоза – в 31,6%. Значения теста MMSE у пациентов с лейкоареозом в среднем составили 26,74 баллов (95% ДИ 25,79–27,68 баллов), без лейкоареоза – 28,10 баллов (95% ДИ 27,29–28,92 баллов), $p = 0,034$.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, транзиторная ишемическая атака, лейкоареоз, гомоцистеин.

The aim of the study was to investigate cognitive disorders in patients with arterial hypertension (AH) and transitory ischemic attack (TIA) as well as their relation to changes in the brain magnetic resonance imaging (MRI) and homocysteine. Eighty male and female patients with AH and TIA aged 40 to 70 years were examined. The concentration of homocysteine in the blood serum was determined, the brain MRI was performed. Cognitive function was evaluated by using Mini-Mental State Examination (MMSE) score. Mild cognitive impairment was revealed in 38.7% of patients; average MMSE score was 27.91 (95% CI 27.52–28.30). Correlation between the levels of homocysteine and MMSE scores was revealed: $r = -0.5466$ ($p = 0.0000$). Cognitive impairment was found more frequently in patients with structural changes in the brain compared with the patients without changes (52.6% versus 26.2%). The average MMSE scores were 27.42 (95% CI 26.78–28.06) in patients with MRI changes and 28.36 (95% CI 27.90–28.82) in patients without changes, $r = 0.033$. Cognitive impairment was found in 73.7% of patients with MRI signs of leukoaraiosis and in 31.6% of patients without leukoaraiosis. The average MMSE scores were 26.74 (95% CI 25.79–27.68) in patients with leukoaraiosis and 28.10 (95% CI 27.29–28.92) in patients without leukoaraiosis, $r = 0.034$.

Key words: cognitive impairment, arterial hypertension, transitory ischemic attack, leukoaraiosis, homocysteine.

Введение

Нарушения когнитивных функций являются одним из наиболее распространенных неврологических расстройств. Когнитивные нарушения (КН) снижают продолжительность и качество жизни пациента [13]. Особую роль в развитии и прогрессировании когнитивных расстройств играет артериальная гипертензия (АГ) [7]. Повышение артериального давления даже на 10 мм рт. ст. увеличивает риск развития КН на 40% [11]. В основе когнитивной дисфункции при АГ лежит снижение интенсивности церебральной перфузии [4].

Известно, что структурные изменения головного мозга у пациентов с АГ являются важным патогенетическим звеном развития нейрокогнитивной дисфункции [2]. Структурные изменения, выявляемые с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), заключаются в атрофии височных долей, гиппокампа и парагиппокампальной области. Наличие лакун, по данным МРТ, у пациентов с умеренными КН сопровождается дефектом исполнительных функций, в основе которого лежит синдром разобщения кортикальных и субкортикальных структур.

Своевременное выявление когнитивных расстройств

у больных АГ позволяет корректировать антигипертензивное лечение, назначать нейропротективную терапию и тем самым замедлять прогрессирование КН [1, 8, 12]. В то же время влияние АГ на состояние высших психических функций до конца не определено [6]. Цель исследования: изучение когнитивных расстройств у пациентов с АГ, перенесших ТИА, их связи со структурными изменениями головного мозга, выявляемыми с помощью МРТ, и с концентрацией гомоцистеина в сыворотке крови.

Материал и методы

Обследовано 80 пациентов с АГ 2–3-й степени, 41 (51,25%) мужчина и 39 (48,75%) женщин в возрасте от 40 до 70 лет. Средний возраст составил 56,9 лет (95%-й доверительный интервал – ДИ – 55,1–58,7 лет). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в проспективном наблюдении. Критерием включения в исследование явилась ТИА, перенесенная пациентами в течение предшествующих 1–6 мес. Контрольная группа состояла из 32 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет, с АГ 2–3-й степени, но без цереброваскулярных осложнений.

В исследовании не участвовали больные с перенесенным инфарктом миокарда, инсультом по геморрагическому типу, стенокардией III и IV функционального класса (ФК), фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью выше II ФК, сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, гипотиреозом, онкологическими заболеваниями. Перед исследованием всем пациентам проведен тест рисования часов в качестве скрининга для исключения деменции. Признаков деменции не выявлено ни у одного больного.

Лабораторные исследования включали определение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием набора реагентов фирмы “Axis-Shield Diagnostics Ltd” (Великобритания). Концентрация гомоцистеина в пределах 5–15 мкмоль/л расценивалась как норма. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) диагностировали в случае превышения уровня 15 мкмоль/л.

Всем пациентам проведено исследование когнитивных функций с помощью краткой шкалы оценки психического статуса Mini Mental State Examination (MMSE). Результаты теста имели следующее значение:

- 28–30 баллов – нарушения когнитивных функций отсутствуют;
- 24–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения;
- 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности;
- 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;
- 0–10 баллов – тяжелая деменция.

МРТ головного мозга выполнялась только у пациентов с перенесенной ТИА на магнитно-резонансном томографе “Magnetom-OPEN” (“Siemens AG”, Германия), сила магнитного поля – 0,2 Тесла. Лейкоареоз определяли как диффузное двустороннее изменение белого вещества

полушарий головного мозга в виде снижения его плотности, чаще всего вокруг боковых желудочков, по увеличению интенсивности сигналов.

Полученные данные обработаны с помощью компьютерной программы “STATISTICA for Windows”. Количественные показатели представлены с указанием 95%-го ДИ. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным значением использовались критерии согласия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Так как закон распределения исследуемых показателей отличался от нормального, достоверность различий парных независимых совокупностей проверяли при помощи U-критерия Манна–Уитни. Для определения существования связей между параметрами вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По степени тяжести выделяют легкие, умеренные и выраженные когнитивные расстройства, или деменцию [9]. При деменции нарушения когнитивных функций выражены настолько, что препятствуют профессиональной и социальной деятельности [6]. Умеренные когнитивные расстройства не лишают пациента независимости и самостоятельности [5]. Диагностика умеренных КН основывается на клинических данных и результатах нейропсихологического тестирования.

По данным F.C. Bakker и соавт., когнитивные расстройства, неспецифические по своему характеру и негрубые по тяжести, выявляются почти у 50% больных с окклюзией внутренней сонной артерии и ТИА [10]. В нашем исследовании среди всех обследованных пациентов с АГ, осложненной ТИА, умеренные КН выявлены у 31 больного (38,7% случаев). В контрольной группе больных умеренные КН выявлены лишь у одного пациента (3,1%). Результат исследования когнитивных функций по шкале MMSE в среднем составил 27,91 баллов (95%-й ДИ 27,52–28,30 баллов), в контрольной группе – 29,03 баллов (95%-й ДИ 28,72–29,34 баллов), $p = 0,003$.

АГ является фактором риска сосудистых КН за счет снижения перфузии мозговых артерий вследствие нарушения мозгового кровообращения и развития ишемического инсульта, а также возникновения дисциркуляторной энцефалопатии. При АГ изменяется структура церебральных сосудов: возникает гипертрофия и ремоделирование сосудистой стенки, что способствует развитию атеросклероза крупных сосудов и липогиалинозу мелких сосудов [3].

Изменения сосудистой стенки и микроциркуляторного русла вызывают поражение глубинных отделов белого вещества, приводящее к нарушению связи лобных долей головного мозга и подкорковых структур. Структура изменений МР-томограмм у пациентов, участвующих в нашем исследовании, представлена на рисунке 1.

В картине патологических изменений головного мозга преобладали расширения субарахноидальных про-

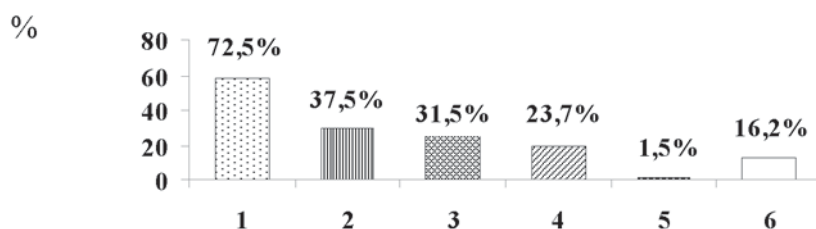


Рис. 1. Структура изменений головного мозга, выявленных при помощи МРТ, у пациентов с АГ, осложненной ТИА: 1 – расширение субарахноидальных пространств; 2 – субатрофические изменения головного мозга; 3 – гидроцефалия; 4 – лейкоареоз I–II степени; 5 – киста межжелудочковой перегородки; 6 – отсутствие изменений

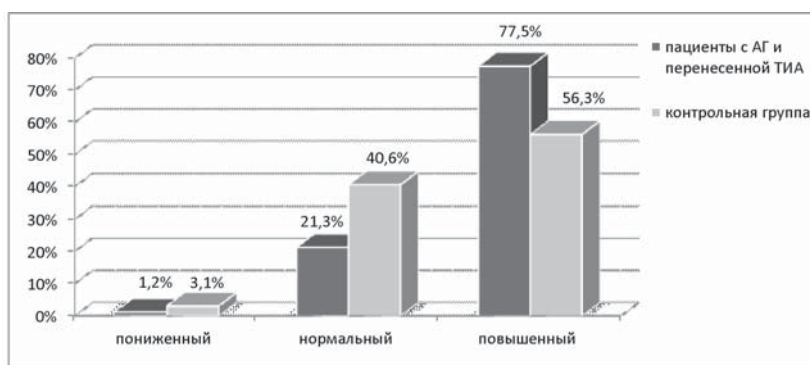


Рис. 2. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с АГ, осложненной ТИА, по сравнению с контрольной группой

странств – у 58 (72,5%) из 80 больных. Диффузные субатрофические изменения головного мозга встречались также часто, как и признаки гидроцефалии с расширением боковых желудочков головного мозга (рис. 1). Полученные данные сопоставимы с результатами исследования Н.Ю. Ефимовой и соавт., в котором при обследовании 31 пациента с АГ у 29 на МР-томограммах определялись расширения субарахноидальных пространств, у 12 больных – перивентрикулярный отек и дилатация желудочков головного мозга [2].

В нашем исследовании у 19 (23,7%) больных визуализировались очаги лейкоареоза I–II степени. У одной пациентки обнаружена киста межжелудочковой перегородки размером до 8,0 мм. У 13 (16,2%) пациентов патологических изменений не выявлено. Таким образом, согласно результатам МРТ, структурные изменения головного мозга определялись у 67 (83,7%) пациентов, причем у 38 (56,7%) из них данные изменения носили комбинированный характер. Так, субатрофические изменения головного мозга и расширения субарахноидальных пространств сочетались с лейкоареозом и/или гидроцефалией.

Повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови отмечено у большинства пациентов с АГ, осложненной ТИА, – у 62 (77,5%). Нормальная концентрация гомоцистеина определялась только у 21,3% больных с перенесенной ТИА, в то время как в контрольной группе – у 40,6% пациентов (рис. 2). Среднее значение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с АГ и ТИА было значимо больше по сравнению с контрольной группой и составило 24,45 мкмоль/л (95%-й ДИ 21,83–7,04

мкмоль/л) и 15,83 (95%-й ДИ 13,53–18,13 мкмоль/л) соответственно ($p=0,001$).

Известно, что ГГЦ способствует развитию КН [15]. В нашем исследовании выявлена корреляционная связь между уровнем гомоцистеина у больных с ТИА и результатами теста MMSE: $r=-0,5466$ ($p=0,0000$). В контрольной группе пациентов также установлена корреляционная зависимость между гомоцистеинемией и значениями теста MMSE: $r=-0,5279$ ($p=0,002$).

В дальнейшем пациентов с АГ и перенесенной ТИА разделили на две группы: 1-я группа состояла из 38 больных с различными изменениями головного мозга; 2-я – из 42 пациентов, из которых у 13 (30,9%) не было выявлено изменений на МР-томограммах, у 29 (69,1%) определялось лишь незначительное расширение субарахноидальных пространств.

При исследовании когнитивных функций установлено, что среди пациентов 1-й группы умеренные КН выявлены у 20 больных (52,6% случаев), во 2-й группе – только у 11 (26,2% случаев). Результат теста MMSE у боль-

ных с изменениями на МР-томограммах составил в среднем 27,42 баллов (95%-й ДИ 26,78–28,06 баллов), в то время как у пациентов с неизменными МР-томограммами он был выше – 28,36 баллов (95%-й ДИ 27,90–28,82), $p=0,033$.

При анализе гомоцистеинемии в каждой группе пациентов установлено, что концентрация гомоцистеина была в 2 раза выше у больных с патологическими изменениями на МР-томограммах головного мозга и составила в среднем 32,65 мкмоль/л (95%-й ДИ 29,76–35,55 мкмоль/л) по сравнению с гомоцистеинемией у пациентов с нормальными и малоизмененными МР-томограммами – 17,01 мкмоль/л (95%-й ДИ 14,31–19,7 мкмоль/л), $p=0,0000$.

Выявлена корреляционная зависимость между гомоцистеинемией и результатами теста MMSE: в 1-й группе пациентов $r=0,6827$ ($p=0,000002$), во 2-й группе $r=-0,3845$ ($p=0,012$).

Установлено, что лейкоареоз может явиться морфологической основой развития КН у пациентов с АГ [7]. В нашем исследовании 38 пациентов с перенесенной ТИА и изменениями на МР-томограммах разделили на 2 подгруппы. 1-я подгруппа состояла из 19 больных с различными патологическими изменениями головного мозга, в том числе с признаками лейкоареоза. 2-ю подгруппу составили 19 пациентов со структурными изменениями при МРТ, но без лейкоареоза. В 1-й подгруппе умеренные КН выявлены у 14 больных (73,7%), во 2-й подгруппе – только у 6 (31,6%).

Существуют данные, что лейкоареоз связан с ГГЦ, при-

чем установлено, что концентрация гомоцистеина коррелирует с выраженностью лейкоареоза [14]. Выяснилось, что у пациентов при наличии лейкоареоза на МР-томограммах концентрация гомоцистеина в сыворотке крови достоверно выше, чем у больных без МР-признаков лейкоареоза. Так, если у пациентов с патологическими изменениями МРТ, но без лейкоареоза уровень гомоцистеина в среднем составил 29,06 мкмоль/л (95%-й ДИ 24,60–33,51 мкмоль/л), то у больных, которые имели различные изменения МРТ и лейкоареоз – 36,25 мкмоль/л (95%-й ДИ 32,96–39,54 мкмоль/л), $p=0,034$.

При исследовании когнитивных функций у пациентов без лейкоареоза отмечены более высокие показатели по шкале MMSE. Так, если у пациентов с лейкоареозом значения теста MMSE в среднем составили 26,74 баллов (95%-й ДИ 25,79–27,68 баллов), то у больных без лейкоареоза – 28,10 баллов (95%-й ДИ 27,29–28,92 баллов), $p=0,034$. Корреляционная зависимость между уровнем гомоцистеина и результатами теста MMSE в 1-й подгруппе определялась как более сильная, чем во 2-й подгруппе: $r=-0,7293$ ($p=0,0004$), $r=-0,5980$ ($p=0,0068$) соответственно. Вероятно, ГПЦ может служить маркером структурных изменений головного мозга, выявляемых методом МРТ, в том числе лейкоареоза. В свою очередь органические изменения головного мозга являются морфологической основой когнитивных расстройств.

Таким образом, АГ способствует возникновению и прогрессированию нарушений когнитивных функций, которые могут быть обусловлены как ишемическим инсультом, так и ТИА. Раннее выявление умеренных когнитивных расстройств может способствовать предупреждению дальнейшего нарастания когнитивного дефицита и улучшению клинического и профессионального прогноза у пациентов с АГ и цереброваскулярными осложнениями.

Выводы

1. Среди пациентов с АГ и перенесенной ТИА у 38,7% выявлены умеренные когнитивные нарушения. Результат теста MMSE в среднем составил 27,91 баллов (95%-й ДИ 27,52–28,30 баллов).
2. Выявлена корреляционная связь между уровнем гомоцистеина в сыворотке крови и показателями теста MMSE: $r=-0,5466$ ($p=0,0000$).
3. У пациентов со структурными изменениями головного мозга при МРТ нарушения когнитивных функций выявляются чаще – в 52,6% случаев, чем у больных без патологических изменений – в 26,2%. Результат теста MMSE у больных с изменениями на МР-томограммах составил в среднем 27,42 баллов (95%-й ДИ 26,78–28,06 баллов), в то время как у пациентов с неизменными МР-томограммами – 28,36 баллов (95%-й ДИ 27,90–28,82 баллов), $p=0,033$.
4. Среди пациентов с признаками лейкоареоза на МР-томограммах нарушения когнитивных функций выявлены у 73,7%, среди больных без лейкоареоза – у 31,6%. Значения теста MMSE у пациентов с лейкоареозом составили в среднем 26,74 баллов (95%-й ДИ

25,79–27,68 баллов), у больных без лейкоареоза – 28,10 баллов (95%-й ДИ 27,29–28,92 баллов), $p=0,034$.

Литература

1. Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю. и др. Когнитивные дисфункции и состояние мозгового кровообращения у больных артериальной гипертензией: возможности медикаментозной коррекции // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – № 11. – С. 10–15.
2. Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -ГМПАО в оценке церебральных нарушений у больных эссенциальной гипертензией: взаимосвязь с когнитивной функцией и структурными изменениями головного мозга // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2007. – Т. 52, № 6. – С. 36–41.
3. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 55–61.
4. Лишманов Ю.Б., Ефимова Н.Ю., Чернов В.И. и др. Нарушения церебральной перфузии как патогенетическое звено когнитивной дисфункции у больных эссенциальной гипертензией и пациентов с метаболическим синдромом // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2010. – № 1(25). – С. 6–9.
5. Морозова Т.Е., Рыкова С.М. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения // Consilium medicum. – 2010. – Т. 12, № 9. – С. 85–89.
6. Остроумова О.Д., Боброва Т.А., Десницкая И.В. и др. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: возможности антигипертензивной терапии // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 6. – С. 328–332.
7. Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения и их лечение у пациентов с артериальной гипертензией // Болезни сердца и сосудов. – 2007. – Т. 2, № 3. – С. 14–17.
8. Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Еремина О.И. Когнитивные нарушения у гипертоников: факторы риска и клиника // Практ. ангиол. – 2007. – № 4. – С. 52–56.
9. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике // Неврол. журн. – 2006. – С. 4–12.
10. Bakker EC., Klijn CJ.M., Jennekens-Schinkel A. et al. Cognitive impairment in patients with carotid artery occlusion and ipsilateral transient ischemic attacks // J. Neurol. – 2003. – Vol. 250. – P. 1340–1347.
11. De Leeuw FE., Gijn van J. Vascular dementia // Pract. Neurol. – 2003. – Vol. 3. – P. 86–91.
12. Efimova I.Yu., Efimova N.Yu., Triss S.V. et al. Brain perfusion and cognitive function changes in hypertensive patients // Hypertens. Res. – 2008. – Vol. 31, No. 4. – P. 673–678.
13. Elkins J.S., Yaffe K., Cauley J.A. et al. Pre-existing hypertension and the impact of stroke on cognitive function // Ann. Neurol. – 2005. – Vol. 58, No. 1. – P. 68–74.
14. Ma Y., Zhao X., Zhang W. et al. Homocysteine and ischemic stroke subtype: a relationship study in Chinese patients // Neurol. Res. – 2010. – Vol. 32(6). – P. 636–641.
15. Sachdev P.S., Valenzuela M.J., Brodaty H. et al. Homocysteine as a risk factor for cognitive impairment in stroke patients // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2003. – Vol. 15(3). – P. 155–162.

Поступила 18.03.2013

Сведения об авторах

Полтавцева Ольга Владимировна, канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической терапии и сест-

ринского дела ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” Минздрава России.

Адрес: 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.

E-mail: olgavlap@rambler.ru

Нестеров Юрий Иванович, докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и сестринского дела ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” Минздрава России.

Адрес: 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.

E-mail: nesterov_u@kemcity.ru

Тепляков Александр Трофимович, заслуженный деятель науки, академик РАЕН, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

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

УДК 616.12-008.331.1+616.839:616.2-036.12]-053.9

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Я.М. Аличева, Л.А. Шпагина, Л.А. Паначева, И.С. Шпагин, К.О. Баженова

ГБОУ ВПО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России

E-mail: terapevt04@yandex.ru

CIRCADIAN BLOOD PRESSURE PROFILE AND THE STATE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMBINED WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Ya.M. Alicheva, L.A. Shpagina, L.A. Panacheva, I.S. Shpagin, K.O. Bazhenova

Novosibirsk State Medical University

Цель: изучить суточный профиль артериального давления (СПАД), вариабельность сердечного ритма и состояние вегетативной нервной системы (ВНС) у больных старшего возраста с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Обследовано 205 человек. Группу 1 составили больные с ХОБЛ в сочетании с АГ в возрасте 50–59 лет ($n=26$); группу 2 – лица с этой же патологией в возрасте 60–74 лет ($n=42$); группу 3 – пациенты с ХОБЛ в сочетании с АГ в возрасте 75–89 лет ($n=42$); группу 4 – больные с изолированной АГ в возрасте 60–74 лет ($n=35$); группу 5 – лица с этой же патологией в возрасте 75–89 лет ($n=35$); группу 6 (контроль) – 25 человек без ХОБЛ и АГ в возрасте 60–75 лет. Проведено суточное мониторирование АД, ЭКГ, изучена вариабельность сердечного ритма и состояние ВНС. Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета статистических программ STATSOFTSTATISTICA 6.0 (2000). По результатам СПАД в дневные часы у всех больных показатели среднего систолического артериального давления (САД) достоверно ($p<0,01$) превышали значения группы контроля. По мере увеличения возраста больных с коморбидной патологией все показатели СПАД в дневные и ночные часы достоверно ($p<0,001$) отличались от аналогичных параметров группы пациентов с изолированной АГ (ИАГ). Во всех группах больных превалировал вариант “non-dippers”. У большинства лиц с сочетанной патологией в покое наблюдалось преобладание активности симпатического отдела (СО) ВНС и снижение реактивности парасимпатического отдела (ПСО). У больных старших возрастных групп с сочетанной патологией выявлены высокая степень ремоделирования левых и правых отделов сердца, а также выраженные изменения показателей СПАД с преобладанием типа “non-dippers”. Практически у всех превалировала сниженная реактивность ПСО и повышенная активация СО ВНС.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия.

Objective: to study the circadian blood pressure profile, heart rate variability and the state of the autonomic nervous system (ANS) in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with arterial hypertension (AH). A total of 205 individuals were examined. Group 1 consisted of 50–59-year-old patients with COPD in combination with hypertension ($n = 26$); group 2 included 60–74-year-old individuals with these pathologies ($n = 42$); group 3 included 75–89-year-old patients with COPD combined with AH ($n = 42$); group 4 consisted of 60–74-year-old patients with isolated AH ($n=35$); group 5 consisted of 75–89-year-old patients with this pathology ($n = 35$); group 6 (control) included 25 60–75-year-old individuals without COPD and AH. Ambulatory blood pressure monitoring, ECG, heart rate variability and ANS studies were performed. Statistical processing of the material was carried out by using statistical software package StatSoftStatistica 6.0 (2000). According to the results of the circadian blood pressure profile in the daytime, the values of average systolic arterial blood pressure in all patients were significantly ($p<0.01$) higher in

comparison with control group. As the age of patients with comorbid pathology increased, all the indicators of the circadian blood pressure profile in the daytime and nighttime were significantly ($p < 0.001$) different from corresponding parameters of the group of patients with isolated AH. The “non-dippers” prevailed in all patient groups. In most individuals with comorbidity, predominance of the activity of the sympathetic part of ANS and reduction in the reactivity of the parasympathetic nervous system were found. In patients of older age with combined pathology, high degrees of the left and right ventricular remodeling were revealed, as well as pronounced changes in the indicators of the circadian blood pressure profile with the predominance of the “non-dipper” type. Reduced reactivity of parasympathetic nervous system and increased activation of sympathetic part of VNS prevailed almost in all patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension.

Введение

Высокая частота сочетания ХОБЛ и АГ среди лиц старших возрастных групп определяет необходимость их своевременной диагностики и лечения [5]. Частота АГ у больных ХОБЛ в среднем составляет 34,3% [2–4], что определяет высокий риск сердечно-сосудистой смертности [8–10]. В прогрессировании АГ, помимо вариабельности СПАД и поражения органов-мишеней, важное значение имеет также состояние ВНС [6]. Однако к настоящему времени недостаточно изучены особенности СПАД, вариабельность сердечного ритма и характеристика ВНС у больных пожилого и старческого возраста с ХОБЛ, сочетанной с АГ.

Цель исследования: изучить суточный профиль АД, вариабельность сердечного ритма и состояние ВНС у больных старшего возраста с ХОБЛ и АГ.

Материал и методы

Обследовано 205 человек, разделенных на 6 групп. Группу 1 составили больные с ХОБЛ в сочетании с АГ в возрасте 50–59 лет ($n=26$); группу 2 – лица с этой же патологией 60–74 лет ($n=42$); группу 3 – пациенты с ХОБЛ в сочетании с АГ в возрасте 75–89 лет ($n=42$); группу 4 – больные с ИАГ в возрасте 60–74 лет ($n=35$); группу 5 – лица с ИАГ в возрасте 75–89 лет ($n=35$); группу 6 (контроль) – пациенты без ХОБЛ и АГ в возрасте 60–75 лет ($n=25$).

Диагностика ХОБЛ осуществлялась согласно требованиям GOLD [2011], АГ – в соответствии с рекомендациями ESH/ESC [2013] и Всероссийского научного общества кардиологов [2010]. Степень сердечно-сосудистого риска АГ оценивалась по уровню АД, наличию факторов риска, поражению органов-мишеней и сопутствующих клинических состояний [7].

Критерии включения в исследование: ХОБЛ, категория В, категория С в период ремиссии; индекс курения более 10 пачка-лет; АГ II стадии, риск 3; сочетание ХОБЛ и АГ; согласие больного участвовать в исследовании; способность пациента адекватно оценивать свое состояние. Критерии исключения: клинически значимые формы ишемической болезни сердца, приобретенные пороки сердца, заболевания миокарда; перманентная и персистирующая формы фибрилляции предсердий; заболевания печени и почек; хроническая сердечная недостаточность III и IV ФК; бронхиальная астма, туберкулез легких, а также получение пероральной стероидной терапии.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проведено на аппарате BPLab (“Петр Телегин”, Россия) с оценкой всех общепринятых показателей. По степени ночного снижения АД выделялись варианты АГ “dippers”, “non-dippers”,

“over-dippers” и “night-peakers”. Для записи ЭКГ использован 6-канальный электрокардиограф (модель CardiovitAT-2; Schiller, Швейцария). Анализ ЭКГ также включал расчет индекса Соколова–Лайона, при величине которого >38 мм диагностировалась гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ).

Изучение вариабельности сердечного ритма и состояния ВНС проведено на 8-канальном компьютерном электрокардиографе ЭК8К-01 “Поли-Спектр-8” (ООО “Нейрософт”, Иваново). Исследованы тип вегетативной модуляции сердечного ритма и состояние реактивности парасимпатического (ПСО) и симпатического отделов (СО) ВНС. Обследование проходило в два этапа, первый включал запись сердечного ритма в течение 3 мин при положении пациента сидя; второй – запись сердечного ритма в течение 4 мин в вертикальном положении больного (ортостатическая проба).

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась с использованием пакета статистических программ STATSOFTSTATISTICA 6.0 (2000). Использовался метод вариационной статистики с определением средней арифметической (M), ошибки (m) и критерия Стьюдента (t). Достоверными считались результаты при $p < 0,01$. Для анализа взаимосвязи двух и более признаков применялся корреляционный анализ по Спирмену с расчетом коэффициента линейной корреляции (r) и его достоверности (коэффициенты корреляции выше табличных при уровне значимости $p < 0,001$). Наличие высокой и средней корреляционной взаимосвязи считали при $r = 0,5–1,0$.

Результаты и обсуждение

По результатам СМАД, у всех больных в дневные часы параметры среднего САД достоверно ($p < 0,01$) превышали значения группы контроля, различия по величине диастолического АД (ДАД) касались только пациентов с ХОБЛ и АГ в возрасте 75–89 лет. Величина индекса времени (ИВ) САД у больных с коморбидной патологией достоверно ($p < 0,001$) отличалась от аналогичных параметров группы лиц с ИАГ, ИВ ДАД – от группы сравнения ($p < 0,01$). Вариабельность САД у больных с сочетанными формами патологии более чем в 2 раза превышала показатели группы контроля, вариабельность ДАД имела более выраженные достоверные отличия ($p < 0,01$) у пациентов всех 4 групп. В ночные часы среднее САД и среднее ДАД (за исключением лиц с ИАГ в возрасте 60–74 лет) также достоверно отличались от значений группы контроля ($p < 0,01$). Показатели ИВ САД и ИВ ДАД соответствовали аналогичным значениям, выявленным в дневное время. Параметры вариабельности САД имели достоверные отличия от значений группы контроля только среди

Таблица 1

Показатели СПАД у больных ХОБЛ в сочетании с АГ старших возрастных групп (мм рт. ст.)

Показатели	Группа 1 ХОБЛ и АГ 50–59 лет (n=26)	Группа 2 ХОБЛ и АГ 60–74 лет (n=42)	Группа 3 ХОБЛ и АГ 75–89 лет (n=42)	Группа 4 ИАГ 60–74 лет (n=35)	Группа 5 ИАГ 75–89 лет (n=35)	Группа 6 Контроль 60–75 лет (n=25)
<i>Дневные часы</i>						
Среднее САД	126,29±0,76***	128,31±0,89*	127,43±0,89*	126,32±0,87*	127,94±0,84*	113,11±0,48
Среднее ДАД	79,81±0,67	80,32±0,64	81,22±0,68*	80,62±0,92	80,14±0,50	77,23±0,56
ИВ САД	23,36±0,54**	25,71±0,60**	25,43±0,80**	19,83±0,03	20,22±0,20	–
ИВ ДАД	14,81±0,32*	17,72±0,53*	18,91±0,42*	12,60 ±0,22*	12,11±0,31*	1,12±0,25
Вариабельность САД	11,14±0,22	16,91±0,51*, ^	17,22±0,31*, ^	11,01±0,22	12,13±0,23	8,19±2,21
Вариабельность ДАД	27,83±0,79*, **	35,91±0,33*, ^	21,22±0,31*, ^	15,74±0,32*	16,43±0,23*	6,17±0,19
<i>Ночные часы</i>						
Среднее САД	115,86±0,78*	118,90±0,84*	119,32±0,84*	126,52±0,22*	118,91±0,78*	101,09±0,65
Среднее ДАД	68,81±0,49***	70,72±0,56*	70,91±0,73*	75,72±0,32	71,33±0,03*	77,14±0,51
ИВ САД	27,87±0,39**	29,91±0,80**	28,14±0,51**	21,52±0,22	22,11±0,23	–
ИВ ДАД	33,61±0,51***	36,14±0,61*	38,62±0,42*	25,72±0,32*	26,90±0,12*	6,19±0,31
Вариабельность САД	13,71±0,45	15,91±0,52	16,22±0,42*	12,42±0,22	12,32±0,24	11,23±0,41
Вариабельность ДАД	17,48±0,49	19,63±0,52*	22,91±0,23*, ^	10,92±0,32	11,13±0,13	10,14±0,15
<i>Утренняя динамика АД</i>						
Величина утреннего подъема САД	37,43±0,59***	39,52±0,63*	40,13±0,56*	29,53±0,31	30,82±0,21	27,36±0,24
Величина утреннего подъема ДАД	28,56±0,45*	29,61±0,51*	25,61±0,93	31,44±0,42*	30,42±0,32*	24,21±0,45
Скорость утреннего подъема САД	37,47±0,59***	39,81±0,82*	40,13±0,56*	30,82±0,31*	31,82±0,22*	9,11±0,13
Скорость утреннего подъема ДАД	21,16±0,39*	26,41±0,41*	26,62±0,91*	25,30±0,32*	25,14±0,22*	8,15±0,22
<i>Частота вариабельности АД</i>						
Повышенная вариабельность САД (%)	7 (26,9)***	17 (40,5)***, ^	23 (54,8)***, ^	11 (31,4)*	13 (37,1)*	2 (8,0)
Повышенная вариабельность ДАД (%)	5 (19,2)*	19 (45,2)***, ^	22 (52,4)***, ^	12 (34,3)*	11 (31,4)*	1 (4,0)
Скорость утреннего подъема САД (%)	8 (30,8)***	21 (50,0)***, ^	23 (54,8)***, ^	14 (40,0)*	16 (45,4)*	3 (12,0)
Скорость утреннего подъема ДАД (%)	7 (26,9)***	21 (50,0)***, ^	23 (54,8)***, ^	14 (40,0)*	16 (45,4)*	2 (8,0)

Примечание: * – $p < 0,01$ – значения величин, достоверно отличающихся от показателей группы контроля; ** – $p < 0,01$ – значения величин, достоверно отличающихся от показателей групп с ИАГ; ^ – $p < 0,01$ – значения величин, достоверно отличающихся от показателей группы сравнения.

Таблица 2

Состояние СО и ПСО ВНС у больных ХОБЛ в сочетании с АГ старших возрастных групп по программе Поли-Спектр

Показатели	Группа 1 ХОБЛ и АГ 50–59 лет (n=26)	Группа 2 ХОБЛ и АГ 60–74 лет (n=42)	Группа 3 ХОБЛ и АГ 75–89 лет (n=42)	Группа 4 ИАГ 60–74 лет (n=35)	Группа 5 ИАГ 75–89 лет (n=35)	Группа 6 Контроль 60–75 лет (n=25)
<i>Показатели фоновой записи (без нагрузки)</i>						
ЧСС 73,6±2,12	11 (42,3%)***	6 (14,3%)***, ^	5 (11,9%)***, ^	23 (65,7%)*	20 (57,2%)*	19 (76,0%)
ЧСС 94,4±2,09	12 (46,2%)***	28 (66,7%)***, ^	31 (73,8%)***, ^	9 (25,7%)*	11 (31,4%)*	4 (16,0%)
ЧСС 102,4±1,14	3 (11,5%)*	8 (19,0%)***, ^	6 (14,3%)*	3 (8,6%)*	4 (11,4%)*	2 (8,0%)
СТВМСР	10 (38,5)*, **	13 (30,9%)*, **, ^	16 (38,1%)*, **	16 (45,8%)*	11 (31,4%)*	17 (68,0%)
Преобладание активности СО ВНС	9 (34,6%)***	18 (42,9%)***, ^	21 (50,0%)***	13 (37,1%)*	16 (45,7%)*	5 (20,0%)
Преобладание активности ПСО ВНС	7 (26,9%)***	11 (26,2%)***, ^	5 (11,9%)*, **, ^	6 (17,1%)*	8 (22,9%)*	3 (12%)
<i>Показатели ортостатической пробы</i>						
Нормальная реактивность ПСО ВНС	9 (34,6%)*, **	2 (4,8%)***	1 (2,4%)*	1 (2,9%)*	1 (2,9%)*	13 (52,0%)
Сниженная реактивность ПСО ВНС	8 (30,8%)***	38 (90,4%)***	40 (95,2%)*, **	31 (88,6%)*	32 (91,4%)*	5 (20,0%)
Повышенная реактивность ПСО ВНС	9 (34,6%)***	2 (4,8%)***, ^	1 (2,4%)***, ^	3 (8,5%)*	2 (5,7%)*	7 (28,0%)
Адекватная активация СО ВНС	10 (38,5%)***	4 (9,5%)***	3 (7,1%)***	2 (5,7%)*	1 (2,9%)*	11 (44,0%)
Сниженная активация СО ВНС	5 (19,2%)*	15 (35,7%)***	14 (33,3%)***, ^	14 (40,0%)*	16 (45,7%)*	5 (20,0%)
Повышенная активация СО ВНС	11 (42,3%)***	23 (54,8%)*	25 (59,6%)***	19 (54,3%)*	18 (51,4%)*	9 (36,0%)

Примечание: * $p < 0,01$ – значение величин, достоверно отличающихся от показателей группы контроля; ** $p < 0,01$ значение величин, достоверно отличающихся от показателей группы сравнения; ^ $p < 0,01$ – значение величин, достоверно отличающихся от показателей группы с ИАГ.

лиц с ХОБЛ и АГ в возрасте 75–89 лет, вариабельности ДАД – в группах пациентов с сочетанной патологией. Среди больных с коморбидными заболеваниями выявлена большая степень повышения утреннего подъема САД и ДАД (за исключением лиц с сочетанной ХОБЛ и АГ в возрасте 75–89 лет). При этом у всех пациентов обнаружены более высокие значения скорости утреннего подъема САД и ДАД, достоверно отличающиеся от показателей группы контроля ($p < 0,01$). Среди больных с коморбидной патологией отмечена более высокая частота повышенной вариабельности САД и ДАД, а также скорости утреннего подъема САД и ДАД (табл. 1).

У всех больных преобладали патологические варианты СПАД, среди которых превалировал вариант “non-dippers” (при коморбидной патологии – в 81,0 и 85,7%; при ИАГ – в 62,9 и 80,0%); вариант “dippers” встречался только в группах больных с ИАГ. Частота варианта “night-pickers” при сочетанных формах заболевания выявлялась чаще по сравнению с ИАГ, а “over-dippers” определялась всего в 7,1 и 8,6% у лиц групп 2 и 4.

Как известно, вариабельность сердечного ритма рассматривается как индикатор адаптационных возможностей организма [1]. Если у больных с ИАГ наиболее часто встречалась нормальная частота сердечных сокращений (ЧСС), то у лиц с коморбидной патологией в состоянии покоя превалировала умеренная тахикардия, а у части больных – выраженная. У большинства пациентов с сочетанной патологией (42,9 и 50,0%) в покое выявлено преобладание активности СО ВНС. Сбалансированный тип вегетативной модуляции сердечного ритма (СТВМСР) и повышенная активность ПСО наблюдались значительно реже. По результатам ортостатической пробы практически у всех больных превалировала сниженная реактивность ПСО ВНС, чаще встречаемая при сочетанной патологии (90,4 и 95,2% против 88,6 и 91,4% соответственно), таблица 2.

По данным ЭКГ, средняя ЧСС в группах больных с сочетанной патологией была в 1,2 и 1,3 раза выше по сравнению с лицами аналогичного возраста с ИАГ. При всех формах АГ с увеличением возраста пациентов возрастала частота ГЛЖ, тогда как гипертрофия правых отделов сердца выявлялась только при сочетании ХОБЛ с АГ. По мере увеличения возраста пациентов возрастала частота гипертрофии правого предсердия и правого желудочка (в 1,6 и 2,5 раза соответственно).

Таким образом, выявленные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у больных с сочетанной патологией свидетельствуют о более высокой степени ремоделирования левых и правых отделов сердца, что характеризуется наличием тахикардии в покое в 85,7–88,1% случаев. При коморбидной патологии происходят более выраженные изменения показателей СПАД, что свидетельствует о более значимом поражении органов-мишеней. Преобладание активности СО ВНС, по всей вероятности, обусловлено ослаблением вегетативной иннервации сердца и сосудов, а также замедлением восстановления показателей сердечно-сосудистой системы до исходного уровня после физических нагрузок. Практически у всех больных превалировала сниженная реактивность ПСО ВНС и повышенная активация СО, что, по-ви-

димому, связано с более выраженной гипоксемией и гиперкапнией у лиц пожилого возраста, приводящих к нейрогуморальной активации центральной нервной системы. Преобладание активности симпатической нервной системы обусловлено снижением вегетативного тонуса, повышением чувствительности сердечно-сосудистой системы к катехоламинам и другим гуморальным факторам регуляции, что формирует относительное преобладание симпатической регуляции сердечной деятельности, снижающее адаптационные возможности стареющего организма.

Выводы

1. По данным СПАД, у больных старших возрастных групп, имеющих ХОБЛ и АГ, выявлены высокие значения среднего САД, индекса времени САД и ДАД, их вариабельности, а также величины и скорости утреннего подъема АД.
2. С увеличением возраста пациентов с коморбидной патологией отмечена более высокая частота повышенной вариабельности САД и ДАД, а также скорости утреннего подъема САД и ДАД.
3. Суточный профиль АД у больных с ХОБЛ в сочетании с АГ в возрастных группах 60–74 и 75–89 лет характеризуется преобладанием варианта “non-dippers” (81,0 и 85,7%).
4. У лиц с коморбидной патологией в состоянии покоя наблюдаются умеренная тахикардия и повышенная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, после выполнения ортостатической пробы – сниженная реактивность парасимпатического отдела.

Литература

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Новые методы электрокардиографии / под ред. С.В. Грачева, Г.Г. Иванова, А.Л. Сыркина. – М., 2007. – С. 473–496.
2. Задионченко В.С., Кузьмичева Н.В., Свиридова А.А. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии при хроническом бронхообструктивном синдроме // Тер. архив. – 2000. – № 1. – С. 51–55.
3. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких // Российский медицинский журн. – 2003. – № 11. – С. 535–538.
4. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Семенчук Г.А. и др. Анализ показателей амбулаторного суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертензией // Тер. архив. – 1997. – Т. 69, № 1. – С. 35–38.
5. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опапенков Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при сочетании с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журн. – 2000. – № 2(22). – С. 20–25.
6. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Федорова С.И. и др. Существует ли “пузыменная гипертензия”? // Кардиология. – 2002. – № 6. – С. 51–53.
7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. Диагностика и лечение

- артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
8. Engstrom G., Wollmer P., Hedblad B. et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914" Malmö // Sweden. Circulation. – 2001. – No. 103. – P. 3086–3091.
 9. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // Chest. – 2005. – No. 128. – P. 2640–2646.
 10. Rabinovich R.A., MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities // British Journal Hospital Medicine. – 2011. – No. 3. – P. 137–145.

Поступила 05.12.2013

Сведения об авторах

Аличева Яна Михайловна, аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.

E-mail: terapevt04@yandex.ru

Шпагина Любовь Анатольевна, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО "Новосибир-

ский государственный медицинский университет" Минздрава России.

Адрес: 630099, г. Новосибирск, Красный пр., 52.

E-mail: mkb-2@yandex.ru

Паначева Людмила Алексеевна, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России.

Адрес: 630099, г. Новосибирск, Красный пр., 52.

E-mail: LAP232@yandex.ru

Шпагин Илья Семенович, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и гематологии с курсом клинической трансфузиологии ФУВ и ППВ ГБОУ ВПО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России.

Адрес: 630099, г. Новосибирск, Красный пр., 52.

E-mail: mkb-2@yandex.ru

Баженова Кристина Олеговна, аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.

E-mail: frees15@yandex.ru

УДК 616.61-073.755.4-06

СЦИНТИГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Ж.В. Веснина, Е.О. Вершинина, Ю.Б. Лишманов

ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

E-mail: zhvesnina@mail.ru

SCINTIGRAPHIC EVALUATION OF THE NEPHROPROTECTIVE EFFICACY OF TRIMETAZIDINE IN PATIENTS UNDERGOING ENDOVASCULAR MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Zh.V. Vesnina, E.O. Vershinina, Yu.B. Lishmanov

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

Цель работы: сцинтиграфическая оценка нефропротективной эффективности триметазидина у пациентов, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации (ЭР) миокарда. Обследовано 40 больных ишемической болезнью сердца (35 мужчин и 5 женщин, средний возраст – $56,98 \pm 1,40$ лет), которым была выполнена ЭР (стентирование коронарных артерий). Все пациенты были рандомизированы на 2 группы: пациенты (12 человек), принимавшие триметазидин в качестве нефропротектора до ангиографической процедуры (группа I), и больные (28 человек), которым была проведена ЭР без назначения указанного препарата (группа II). Динамическую радионуклидную реносцинтиграфию с 99 mTc -ДТПА (Пентатех, 99 mTc) проводили до и через 2–3 дня после ЭР с расчетом параметров фильтрационной и эвакуаторной функции почек. У пациентов группы II после ЭР наблюдалась отрицательная динамика параметров, отражающих фильтрационную активность почек. Так, имело место статистически значимое ($p=0,008$) уменьшение средних значений общей скорости клубочковой фильтрации, главным образом за счет снижения фильтрационной активности левой почки. У больных этой группы наблюдалось статистически

значимое увеличение средней величины периодов полувыведения индикатора из чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), из паренхимы обеих почек и снижение индекса кортикальной задержки индикатора со стороны левой почки. В группе пациентов, получавших триметазидин (группа I), средние значения показателей фильтрационной активности почек не претерпевали статистически значимых изменений по сравнению с исходными (до ЭР) данными. По сравнению с фильтрационной активностью негативные изменения процессов выведения индикатора из почек в группе I наблюдались чаще. Однако в среднем по группе изменения показателей, отражающих эвакуаторную функцию почек со стороны ЧЛС и паренхимы левой почки, в группе I носили недостоверный характер. Показано, что триметазидин обладает нефропротективным действием в отношении функциональной активности почек у пациентов, подвергшихся рентгеноконтрастной процедуре.

Ключевые слова: контраст-индуцированная дисфункция почек, триметазидин, радионуклидная реносцинтиграфия.

The aim of the study was to perform scintigraphic evaluation of the renoprotective efficacy of trimetazidine in patients who underwent endovascular myocardial revascularization (EMR). The study included 40 patients with ischemic heart disease (35 men and 5 women with the mean age of 56.98 ± 1.40 years) who underwent EMR (stenting of the coronary arteries). All patients were randomized into 2 groups: patients ($n=12$) who took trimetazidine before angiographic procedures (group I) and patients ($n=28$) who underwent ER without nephroprotection (group II). Dynamic radionuclide renoscintigraphy with ^{99m}Tc -DTPA was performed before and 2 to 3 days after the ER with the calculation of the parameters of renal filtration and excretory functions. Patients of group II after ER showed negative dynamics in the renal filtration function parameters. Thus, there was a significant decrease in the mean value of the total glomerular filtration rate (GFR) mainly due to reduction in the filtration activity of the left kidney. Patients of this group demonstrated significant increase in the radiopharmaceutical clearance half-time from the renal pelvis system (RPS) and from the parenchyma of both kidneys and decrease in the cortical delay index of the left kidney. In the group of patients who were treated with trimetazidine (group I), mean values of parameters of filtration activity of the kidneys did not significantly change as compared with the baseline (before ER) data. In comparison with filtration activity, adverse changes in the processes of renal excretion were observed more frequently in group I. However, in patients of group I, average changes in the scintigraphic parameters reflecting the evacuation function of the kidney parenchyma and RPS were insignificant. The study showed that trimetazidine prevents contrast-induced renal dysfunction in patients who underwent coronary procedures.

Key words: contrast-induced renal dysfunction, trimetazidine, radionuclide renoscintigraphy.

Введение

Неблагоприятным побочным эффектом проведения рентгеноангиографических и рентгенохирургических процедур может быть контраст-индуцированная дисфункция почек (КИДП), которая по частоте встречаемости занимает третье место после сердечно-сосудистых и аллергических осложнений таких вмешательств [13]. Так, в работе L. Gruberg с соавт. [19] повышение уровня сывороточного креатинина на 25% и более после процедуры коронарной ангиопластики было выявлено у 37% из числа обследованных пациентов. Дисфункция почек является довольно частым спутником первичной коронарной ангиопластики даже у пациентов с исходно нормальной ренальной функцией [24], ассоциируясь с более высокой внутригоспитальной летальностью и клиническими осложнениями. Имеются данные, согласно которым развитие КИДП даже в 2% случаев приводит к 15-кратному увеличению развития неблагоприятных сердечных событий [10].

В связи с этим не прекращается поиск оптимальных терапевтических подходов и фармакологических средств, обладающих высокой нефропротективной эффективностью при проведении рентгеноконтрастных процедур.

Известно, что триметазидин обладает высокой антиангинальной, антигипоксической, цитопротективной и метаболической активностью. Однако данные об эффективности триметазидина получены, главным образом, в исследованиях, посвященных лечению ишемической болезни сердца (ИБС) [7, 20, 25]. Сведения о почечных эффектах триметазидина единичны и включают в себя в основном экспериментальные данные [14, 18, 21, 30]. В частности, было показано, что триметазидин предотвра-

щает повреждение мозгового слоя почек в условиях оксидативного стресса, обусловленного смоделированной ишемией/реперфузией почек экспериментальных животных [14, 18, 21]. В клиническом исследовании А.О. Onbasili с соавт. [27] было показано, что пероральный прием триметазидина в дозе 20 мг трижды в день с началом приема за 48 ч до рентгеноконтрастной процедуры способен предотвращать развитие КИДП у пациентов, которым проводили ангиографию или ангиопластику коронарных сосудов.

Диагностические критерии КИДП основаны, главным образом, на оценке уровня сывороточного креатинина. Однако этот показатель не обеспечивает раннего обнаружения дисфункции почек, поскольку, как показывают многочисленные исследования, во многих случаях высокий сывороточный креатинин неспецифичен для повреждений почек [11]. Его уровень может варьировать в широком диапазоне в зависимости от многих неренальных факторов, и, наконец, до 50% почечных функций может быть утрачено до повышения креатинина (через 2–3 дня после развития острого повреждения почечной паренхимы) [12, 29].

Как известно, радиоизотопная реносцинтиграфия, в отличие от других методов исследования (лабораторная диагностика, рентгеноконтрастная урография, ультразвуковое исследование), позволяет обнаружить нарушения функции почек уже в начальных стадиях заболевания и является к тому же физиологичным, легко воспроизводимым и малоинвазивным методом диагностики. Ранее нами были изучены возможности использования радионуклидной реносцинтиграфии для оценки нефротоксического действия рентгеноконтрастных веществ [3], а также для изучения защитного действия N-ацетилцистеина

в отношении функциональной активности почек при проведении рентгеноконтрастной коронароангиографии [5]. Однако оценка диагностической значимости радионуклидной реносцинтиграфии в оценке степени повреждающего воздействия рентгеноконтрастных средств на функциональную активность почек при ЭР у больных ИБС не проводилась. Практически отсутствуют также клинические данные о нефропротективной эффективности триметазидина у пациентов, подвергшихся ангиографической процедуре.

Цель работы: сцинтиграфическая оценка нефропротективной эффективности триметазидина у пациентов, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Материал и методы

В исследование включены 40 пациентов (35 мужчин и 5 женщин, средний возраст – $56,98 \pm 1,40$ лет), которым в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН (руководитель – д.м.н. А.Л. Крылов) была выполнена рентгеноконтрастная эндоваскулярная реваскуляризация миокарда (стентирование коронарных артерий). Все пациенты имели основной диагноз: ИБС II–III функциональных классов. Основное заболевание у всех пациентов было диагностировано на основании комплексного обследования, включавшего в себя клиническое наблюдение, электрокардиографию в покое и при велоэргометрической пробе, ультразвуковое исследование сердца, развернутый биохимический и морфологический анализ крови, рентгенографию грудной клетки и рентгеноконтрастную селективную коронароангиографию по методу Judkins. По результатам последней, у 12 (30%) пациентов было обнаружено однососудистое поражение, у 22 (55%) больных – гемодинамически значимое сужение двух коронарных артерий, у 6 (15%) – многососудистые стенозы. Среди обследованных лиц преобладали пациенты со стенокардией напряжения III функционального класса (21 пациент, 52,5%). Двадцать четыре пациента (60%) из общего числа включенных в исследование больных перенесли в прошлом один или более острый инфаркт миокарда с формированием постинфарктного кардиосклероза. Все больные имели II или III функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA. Стентирование одной коронарной артерии было выполнено 21 пациенту; 19 больным установлено 2 стента (из них 7

пациентам оба стента были имплантированы в одну венечную артерию).

Пациенты были рандомизированы на 2 группы: пациенты (12 человек), принимавшие триметазидин в качестве нефропротектора до ангиографической процедуры (группа I), и больные (28 человек), которым была проведена ЭР без назначения указанного препарата (группа II).

В качестве рентгеноконтрастов были использованы иобитридол («Ксенетикс-350» фирмы «Guerbe», Франция) и йогексол («Омнипак-350» фирмы «Nycomed», Норвегия). Триметазидин (Preductal MR, Servier, Франция) больные группы I принимали по стандартной схеме в дозе 35 мг per os два раза в день (утром и вечером) в течение 14 дней до проведения эндоваскулярного вмешательства. Сравниваемые группы больных были сопоставимы по возрасту и характеристикам основного заболевания (табл. 1).

Динамическую радионуклидную реносцинтиграфию с ^{99m}Tc -ДТПА (Пентатех, ^{99m}Tc , «Диамед», Россия) проводили до и через 2–3 дня после ЭР. Метод основан на динамической регистрации радиоактивности в почках и крови после внутривенного введения нефротропного радиофармпрепарата (РФП) с последующей компьютерной обработкой получаемых изображений. В ходе исследования рассчитывали следующие параметры:

- СКФ (мл/мин) – скорость клубочковой фильтрации (суммарная и отдельно для каждой из почек);
- Клиренс крови (мин) – период полуочищения крови от РФП;
- $T_{1/2}$ (мин) – время снижения скорости счета на ренограмме до 50% от максимальной (отдельно для левой и правой почек);
- $T_{1/2}$ пар. (мин) – период полувыведения индикатора из почечной паренхимы (отдельно для левой и правой почек);
- ИКЗ – индекс кортикальной задержки препарата (отдельно для левой и правой почек).

Сцинтиграфические исследования выполнены на гамма-камере «Омега 500» («Technicare», США-ФРГ). Регистрация изображений и обработка сцинтиграмм проводили с использованием компьютерной системы «Сцинти» (НПО «Телмос», Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета программ STATISTICA с использованием описательной статистики (Descriptive

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца, леченных методом эндоваскулярной коронарной реваскуляризации

Группы пациентов	Показатели				
	Средний возраст ($M \pm SE$)	ФК стенокардии		ОИМ в анамнезе	Количество пораженных КА ($M \pm SE$)
		(n) II	(n) III		
I группа (n=12)	58,00 $\pm$ 1,83	6	6	10 (83%)	1,67 $\pm$ 0,22
II группа (n=28)	55,04 $\pm$ 1,59	13	15	14 (50%)	1,93 $\pm$ 0,11

Примечание: группа I (основная) – пациенты, леченные триметазидином; группа II – группа сравнения; ФК – функциональный класс; ОИМ – острый инфаркт миокарда; КА – коронарные артерии.

statistics), непараметрического критерия Вилкоксона для парных измерений.

Результаты и обсуждение

Исходно, до коронароангиопластики, нарушений функциональной активности почек не было выявлено у 8 пациентов: у 2 (16,7%) из группы I и 6 (21,4%) из группы II. Снижение скорости клубочковой фильтрации одной или обеих почек, в той или иной степени, было обнаружено у 23 пациентов – 7 (58,3%) и 16 (57,1%) из групп I и II соответственно. При этом хронические заболевания почек (ХЗП) в анамнезе имели только 17 человек (6 и 11 соответственно). Кроме того, еще 9 пациентов исходно имели выраженную почечную дисфункцию (снижение СКФ одной или обеих почек более чем на 30% от нормального уровня), не выявленную с помощью других методов обследования. Причинами указанной почечной дисфункции могли быть не диагностированные стенозы почечных артерий, а также наличие недостаточности кровообращения, приводящей к снижению СКФ за счет прогрессирующего снижения сердечного выброса, уменьшения ренальной перфузии и повышения почечного сосудистого сопротивления [1, 23].

У 19 пациентов (47,5%) исходно было выявлено нарушение эвакуаторной функции почек со стороны паренхимы, носившее в основном умеренный характер, за исключением 4 пациентов из группы I и 3 больных из группы II, у которых задержка индикатора была значительной. При этом 11 пациентов не имели в анамнезе хронических заболеваний почек. Следует отметить, что нарушение экскреции индикатора у этих пациентов было обусловлено изменениями в паренхиме почек и, следовательно, отражало процессы, происходящие выше уровня ЧЛС. Исходя из этого, отклонение от нормы таких показателей, как $T_{1/2}$ пар. и ИКЗ, можно расценивать как результат нарушения центральной и почечной гемодинамики у больных ИБС, осложненной недостаточностью кровообращения [16, 17]. Нарушение выведения индикатора из ЧЛС также имело место у пациентов обеих групп

– у 6 (50%) и 11 (39,3%) из групп I и II соответственно.

Изменения сцинтиграфических показателей, а также их межгрупповые различия представлены в таблице 2, из которой следует, что у пациентов группы сравнения после ЭР наблюдалась отрицательная динамика параметров, отражающих фильтрационную активность почек. Так, имело место статистически значимое ($p=0,008$) уменьшение средних значений общей СКФ, главным образом за счет снижения под влиянием рентгеноконтрастных средств (РКС) фильтрационной активности левой почки (табл. 2, рис. 1).

При этом незначительное уменьшение фильтрационной активности (снижение суммарной СКФ не более чем на 15%) внутри группы II наблюдалось в 28% случаев. В то же время более выраженная почечная дисфункция под влиянием РКС развивалась заметно чаще – в 52% случаев. Полученные данные согласуются с результатами большого числа работ, посвященных исследованию контраст-индуцированной нефротоксичности [4, 22, 26, 31], согласно которым основу патогенеза контраст-индуцированной нефропатии составляют такие факторы, как прямое токсическое действие РКС на клетки крови, эндотелия сосудов и эпителия почечных канальцев [4, 22], нарушение почечной гемодинамики [26, 31], синтез и высвобождение вазоактивных медиаторов, приводящих к вазоконстрикции клубочковых афферентных артериол и увеличению сопротивления почечных сосудов [31]. Все эти процессы, в конечном счете, приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации [26].

Как следует из таблицы 2, у больных группы сравнения наблюдалось статистически значимое увеличение средней величины $T_{1/2}$ левой и правой почек – показателя, отражающего скорость выведения индикатора из ЧЛС. При этом незначительно выраженное (не более 6 мин от исходной величины) удлинение этого параметра ренограммы имело место в 14% случаев (рис. 1а, б). В то же время число пациентов с выраженным нарушением экскреторной функции одной или обеих почек было более значительным и составило 28%. В литературе не описаны механизмы дисфункции мочевыводящей системы,

Таблица 2

Сцинтиграфические показатели функциональной активности почек у больных ИБС до и после стентирования коронарных артерий

Показатели	Группа I			Группа II		
	До ЭР	После ЭР	p	До ЭР	После ЭР	p
СКФ общая (мл/мин)	105,95±1,90	105,15±1,96	0,575	102,27±1,66	99,76±1,96	0,008
Клиренс крови (мин)	20,09±0,63	19,03±1,05	0,196	19,76±0,60	20,45±0,51	0,138
СКФ лев. (мл/мин)	47,10±3,05	46,86±2,25	0,959	46,85±1,61	44,11±1,76	0,041
СКФ пр. (мл/мин)	58,65±1,61	58,30±1,43	0,575	55,42±1,59	55,77±1,31	0,240
$T_{1/2}$ лев. (мин)	20,36±1,46	20,93±1,99	0,937	16,18±1,36	19,14±1,28	0,004
$T_{1/2}$ прав. (мин)	20,97±2,26	25,49±6,34	0,859	15,96±1,35	18,68±1,32	0,020
$T_{1/2}$ лев. пар. (мин)	32,64±3,75	34,01±4,07	0,181	21,94±1,25	25,57±1,83	0,045
$T_{1/2}$ пр. пар. (мин)	23,97±1,67	28,25±3,52	0,037	21,00±1,83	26,92±3,91	0,048
ИКЗ лев.	32,55±2,64	30,66±3,07	0,096	42,38±1,53	36,74±2,21	0,021
ИКЗ прав.	40,25±2,25	35,65±3,70	0,042	44,30±1,86	39,17±2,53	0,037

Примечание: группа I (основная) – пациенты, леченные триметазидином; группа II – группа сравнения; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; $T_{1/2}$ – период полувыведения индикатора из чашечно-лоханочной системы и паренхимы; ИКЗ – индекс кортикальной задержки; p – достоверность различий по отношению к дооперационному значению.

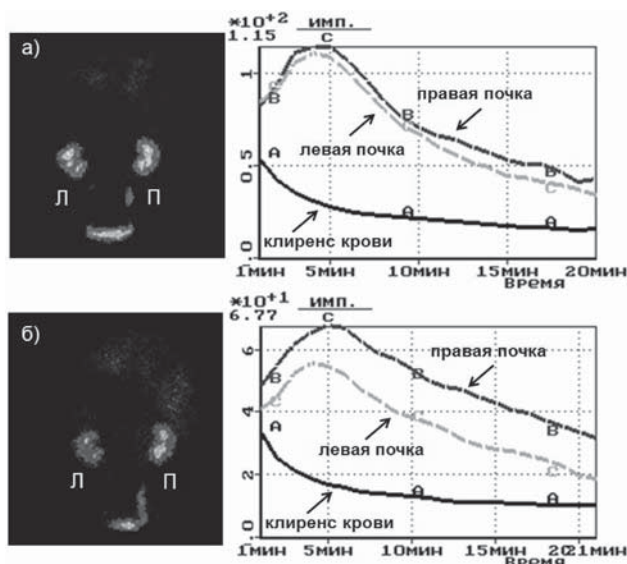


Рис. 1. Результаты радионуклидной реносцинтиграфии пациента группы II до (а) и после (б) ЭР миокарда: по сравнению с исходными данными в ранние сроки после ЭР наблюдается снижение фильтрационной функции левой почки и снижение эвакуаторной активности обеих почек

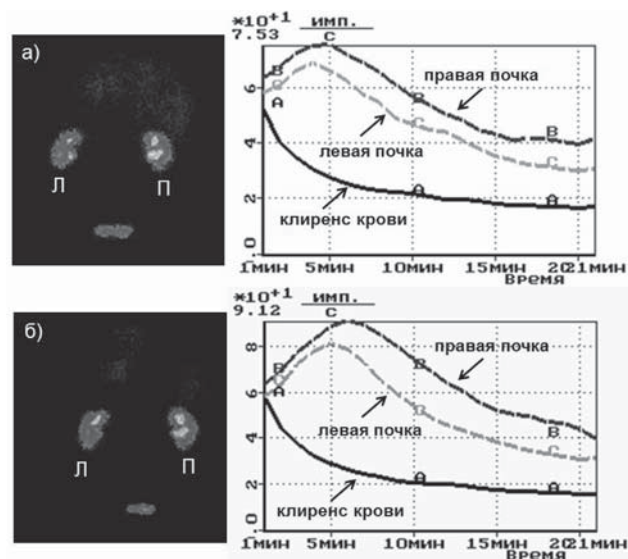


Рис. 2. Результаты радионуклидной реносцинтиграфии пациента группы I до (а) и после (б) ЭР миокарда: по сравнению с исходными данными в ранние сроки после ЭР отрицательных изменений функциональной активности почек не выявлено

возникающей после введения РКС. Можно предположить, что механизм влияния РКС на эвакуаторную активность ЧЛС может быть следующим. Гемодинамические эффекты РКС связаны с активацией тубуло-гломерулярного механизма и высвобождением таких медиаторов, как эндотелин и аденозин [28, 31]. Помимо вазоконстрикторного действия эндотелин обладает выраженной митогенной активностью [6], поэтому возможно прямое влияние эндотелина на гладкую мускулатуру мочевыводящих путей, приводящее к нарушению чередования процессов сокращения и релаксации.

Кроме того, в группе II достоверно увеличился период полувыведения РФП из паренхимы обеих почек и снизился индекс кортикальной задержки индикатора со стороны левой почки. Данный факт можно рассматривать как показатель контраст-индуцированного снижения почечного кровотока и нарушения микроциркуляции почек, приводящих к функциональным нарушениям со стороны ренальной паренхимы [31].

В отличие от группы сравнения, в группе пациентов, получавших триметазидин (группа I), средние значения показателей фильтрационной активности почек не претерпевали изменений по сравнению с исходными (до ЭР) данными (табл. 2, рис. 2). Так, снижение фильтрационной функции почек под влиянием РКС было отмечено только у одного пациента (8%) и имело невыраженный характер.

Основываясь на предположении, что свободные радикалы и ишемия мозгового слоя почечной паренхимы вовлечены в патогенез КИДП, мы предположили, что триметазидин – агент, обладающий антиишемической и антиоксидантной активностью – может быть использован в качестве нефропротектора при проведении рентгеноконтрастных процедур. В более ранних экспериментальных исследованиях было показано, что триметазидин

способен ингибировать острый нефротоксический эффект циклоsporина А [15], полностью нивелировать негативное влияние индометацина и диклофенака натрия на клубочковую фильтрацию и предупреждать развитие энзимии [8]. Установлено, что антиоксидантное действие триметазидина не прямое. Оно является результатом снижения активации тех клеток, которые участвуют в образовании свободных радикалов: чаще всего это макрофаги, нейтрофильные гранулоциты, а также эндотелиоциты и клетки, повергшиеся ишемии и реперфузии [7]. Возможный механизм нефропротективной эффективности триметазидина заключается в том, что он подавляет экспрессию оксидоредуктазы в процессе окисления гипоксантина в ксантин и мочевую кислоту, предотвращая, таким образом, деградацию пуриновых нуклеотидов и образование при этом свободных радикалов [30].

Ранее нами были получены результаты, указывающие на статистически достоверное позитивное изменение ряда показателей сердечной гемодинамики и улучшение насосной функции левого желудочка у больных ИБС уже на 4–6-е сутки после успешно проведенной эндоваскулярной ангиопластики [2]. Учитывая доказанный положительный кардиотропный эффект триметазидина [7, 20, 25], его применение перед коронарной ангиопластикой, возможно, способствует еще более выраженной гемодинамической эффективности проведенной реваскуляризации. Данный аспект может служить основой для дальнейшего использования триметазидина для оптимизации кардио-ренальных взаимоотношений.

По сравнению с фильтрационной активностью, негативные изменения процессов выведения индикатора из почек у пациентов группы I наблюдались чаще. Так, нарушение эвакуаторной функции со стороны паренхимы имело место в половине случаев (у 6 пациентов): у 2 человек (17%) удлинение периода полувыведения РФП было

незначительным (менее 6 мин от исходного) и у 4 пациентов (33%) носило более выраженный характер. Как следствие, после ЭР достоверно увеличился период полувыведения РФП из паренхимы и снизился индекс кортикальной задержки индикатора, но только со стороны правой почки.

Кроме того, в группе триметазидина у 3 пациентов было отмечено удлинение периода полувыведения индикатора из ЧЛС почек. Тем не менее, в среднем по группе I изменения показателей, отражающих эвакуаторную функцию почек со стороны ЧЛС, носили недостоверный характер.

Как уже было отмечено, механизм повреждающего действия РКС на эвакуаторную активность почек не изучался. Однако установлено, что применение триметазидина способствует снижению уровня эндотелина 1 [9], оказывая тем самым позитивное влияние на эндотелий-зависимую вазодилатацию и функцию эндотелия [7]. Учитывая положительное влияние нефропротектора на процессы выведения, можно предположить, что, модулируя биологические эффекты NO-антагониста эндотелина, триметазидин способствует расслаблению гладкой мускулатуры и улучшению кровотока форникального аппарата почек, который играет большую роль в процессе выведения мочи.

Таким образом, с помощью радионуклидной реносцинтиграфии нами было показано, что триметазидин обладает нефропротективным действием в отношении функциональной активности почек у пациентов, подвергшихся рентгеноконтрастной процедуре.

Литература

- Беленков Ю.Н., Сторжаков Г.И., Терещенко С.Н. и др. Модификация факторов риска и предупреждение органных поражений – преимущества ингибиторов АПФ // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 34–37.
- Веснина Ж.В., Гракова Е.В., Крылов А.Л. и др. Сцинтиграфическая оценка влияния эндovasкулярной коронароангиопластики на перфузию миокарда и сердечно-легочную гемодинамику у больных ишемической болезнью сердца // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2011. – Т. 25. – С. 36–41.
- Веснина Ж.В., Гуляев А.М., Лишманов Ю.Б. Радионуклидная реносцинтиграфия в оценке побочного действия рентгеноконтрастных средств на функцию почек // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 5. – С. 97–102.
- Веснина Ж.В., Литовченко Н.В., Гуляев А.М. и др. Влияние рентгеноконтрастных веществ на основе йода и гадолиния на клеточный состав крови и морфологию почек // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – Т. 24, № 4. – С. 45–49.
- Веснина Ж.В., Рыбальченко Е.В., Гуляев А.М. и др. Радионуклидная реносцинтиграфия в оценке нефропротективного действия ацетилизистеина // Клиническая медицина. – 2009. – № 10. – С. 37–40.
- Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Блокаторы эндотелиновых рецепторов – еще одно средство лечения легочной гипертензии // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 9. – С. 67–71.
- Пархоменко А.Н., Брыль Ж.Б., Кожухов С.Н. и др. Новые клинические аспекты патогенетической коррекции ишемических и реперфузионных повреждений // Мойбенко А.А., Косенко В.Е. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / под ред. А.Н. Пархоменко // Киев: Наукова думка, 2008. – С. 376–387.
- Пентюк Н.О. Фармакологічна корекція нефротоксичної дії індометацину за допомогою триметазидину // Ліки. – 2000. – Т. 6. – С. 21–24.
- Титова В.В., Давыдов С.И., Бабаева А.Р. Предуктал МВ в комбинированной терапии острого коронарного синдрома: антиангинальная активность и влияние на функцию эндотелия // Consilium Medicum (Кардиология). – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 30–33.
- Bartholomew B.A., Harjai K.J., Dukkupati S. et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93, No. 12. – P. 1515–1519.
- Bellomo R., Kellum J., Ronco C. Acute renal failure: time for consensus // Intensive Care Med. – 2001. – Vol. 27. – P. 1685–1688.
- Branten A.J.W., Vervoort G., Wetzels J.F.M. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – Vol. 20. – P. 707–711.
- Brinker J. What every cardiologist should know about intravascular contrast // Rev. Cardiovasc. Med. – 2003. – Vol. 4 (Suppl. 5). – P. S19–S27.
- Cau J., Favreau F., Tillement J.P. et al. Trimetazidine reduces early and long-term effects of experimental renal warm ischemia: a dose effect study // J. Vasc. Surg. – 2008. – Vol. 47, No. 4. – P. 852–860.
- Creagh T., Lanigan D., Dolan J. et al. Pharmacological manipulation of acute cyclosporin ischemic renal injury with trimetazidine // J. Urol. – 1993. – Vol. 149. – P. 915–917.
- De Santo N.G., Cirillo M., Perna A. et al. The kidney in heart failure // Semin Nephrol. – 2005. – Vol. 25, No. 6. – P. 404–407.
- Eriksen R., Vegsundvaag J., Hole T. et al. Hepatic and renal haemodynamic changes in congestive heart disease // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 2006. – Vol. 126, No. 6. – P. 743–746.
- Faure J.P., Jayle Ch., Dutheil D. et al. Evidence for protective roles of polyethylene glycol plus high sodium solution and trimetazidine against consequences of renal medulla ischemia during cold preservation and reperfusion in a pig kidney model // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. – Vol. 19. – P. 1742–1751.
- Gruberg L., Mintz G.S., Mehran R. et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 1542–1548.
- Gupta R., Sawhney J.P., Narain V.S. Treatment of stable angina pectoris with trimetazidine modified release in Indian primary-care practice // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2005. – Vol. 5, No. 5. – P. 325–329.
- Haut Th., Goujon J.-M., Vandewalle A. et al. Trimetazidine reduces renal dysfunction by limiting the cold ischemia/reperfusion injury in autotransplantation pig kidneys // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol. 11. – P. 138–148.
- Katholi R.E., Taylor G.J., Woods W.T. et al. Nephrotoxicity of nonionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast media: a prospective double-blind randomized comparison in human beings // Radiology. – 1993. – Vol. 186, No. 1. – P. 183–187.
- Magri P., Rao M.A.E., Cangianiello S. et al. Early impairment of renal hemodynamic reserve in patients with asymptomatic heart failure is restored by angiotensin ii antagonism // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 2849–2854.
- Marenzi G., Lauri G., Assanelli E. et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44, No. 9. – P. 1780–1785.

25. Marzilli M., Klein W.W. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials // *Coron. Artery Dis.* – 2003. – Vol. 14, No. 2. – P. 171–179.
26. Mehran R., Nicolisky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk // *Kidn. Int. Suppl.* – 2006. – Vol. 100. – P. S11–S15.
27. Onbasili A.O., Yeniceriglu Y., Agaoglu P. et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures // *Heart.* – 2007. – Vol. 93. – P. 698–702.
28. Osswald H., Muhlbauer B., Schenk F. Adenosine mediates tubuloglomerular feedback response: an element of metabolic control of kidney function // *Kidney Int.* – 1991. – Vol. 39 (Suppl. 32). – P. S128–131.
29. Perrone R.D., Madias N.E., Levey A.S. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts // *Clinical Chem.* – 1992. – Vol. 38. – P. 1933–1953.
30. Sulikowski T., Domanski L., Ciechanowski K. et al. Effect of trimetazidine on xanthine oxidoreductase expression in rat kidney with ischemia-reperfusion injury // *Arch. Med. Res.* – 2008. – Vol. 39, No. 4. – P. 459–462.
31. Thomsen H.S., Morcos S.K. Contrast media and kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines // *Br. J. Radiol.* – 2003. – Vol. 76. – P. 513–518.

Поступила 17.10.2013

Сведения об авторах

Веснина Жанета Владимировна, канд. мед. наук, заведующая лабораторией радионуклидных методов исследования ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, врач-радиолог.

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

E-mail: zhvesnina@mail.ru

Лишманов Юрий Борисович, член-корреспондент РАМН, заместитель директора ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН по научной работе, руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

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

E-mail: zamdir@cardio-tomsk.ru

Вершинина Елена Олеговна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

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

E-mail: oliver@cardio-tomsk.ru

УДК 616-08-07

ЭРГОМЕТРИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

О.О. Пантелеев, Ю.К. Подоксёнов, Ю.С. Свирко, О.Г. Кийко, К.Э. Ивлева, В.М. Шипулин

ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, Томск

E-mail: panteleev.o.o@yandex.ru

ERGOMETRIC EFFICIENCY CRITERIA FOR INTENSIVE CARE IN CARDIAC SURGERY PATIENTS

O.O. Pantelev, Yu.K. Podoksenov, Yu.S. Svirko, O.G. Kiyko, K.E. Ivleva, V.M. Shipulin

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

В статье рассматриваются результаты мониторинга метаболической и кардиореспираторной адаптации, используемого в отделе сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН с целью оптимизации интенсивной терапии кардиохирургических больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В исследование включено 96 больных. Для оценки уровня метаболической и кардиореспираторной адаптации и эффективности проводимого лечения 43 больным проводилась эргоспирометрия накануне операции. На различных этапах операции проводился мониторинг уровня метаболической и кардиореспираторной адаптации по значению анаэробного порога. Применение метода оценки метаболической и кардиореспираторной адаптации позволило оптимизировать дозировки инотропных препаратов, режимы учащающейся электрокардиостимуляции (ЭКС), а также улучшить исходы операций.

Ключевые слова: метаболическая и кардиореспираторная адаптация, эргоспирометрия, анаэробный порог, интенсивная терапия.

In the article, the authors discuss the results of the metabolic and cardiorespiratory adaptation monitoring aimed at optimizing the intensive cardiac care for patients with coronary artery disease in the Cardiovascular Surgery Department of the FSBI “RI Cardiology” SO RAMS. The study included 96 patients. Forty three patients received ergospirometry examination the day before surgery to assess the level of metabolic and cardiorespiratory adaptation and effectiveness of the treatment. At the various stages of the operation, monitoring of metabolic and cardiorespiratory adaptation levels was performed via the determination of anaerobic threshold. Implementation of the method evaluating metabolic and

cardiorespiratory adaptation allowed to optimize the doses of inotropic drugs and the regimes of overdrive pacing, to improve surgery outcomes, and to reduce the duration of inotropic support and the ICU length of stay.

Key words: metabolic and cardiorespiratory adaptation, ergospirometry, anaerobic threshold, intensive care.

Введение

Подходит к концу период развития анестезиологии, когда ведущим критерием адекватности интенсивной терапии (ИТ) в повседневной практике были гемодинамические показатели, а из всего их широкого спектра в силу дефицита технической оснащенности наиболее употребительными оказывались артериальное давление, центральное венозное давление и частота сердечных сокращений. Постепенно внедряются в клинику современные методы мониторинга, расширяется круг изучаемых показателей, выдвигаются и испытываются альтернативные критерии адекватности ИТ [3, 4].

Клинические проблемы, возникающие в этой ситуации, могут быть сведены к ряду ключевых вопросов. Первый из них состоит в оптимизации подходов и технических средств оперативного контроля гемодинамики во время операции и лечения в ОРИТ. В течение более чем четверти века “золотым стандартом” гемодинамического мониторинга считалось использование баллонного катетера Н. Swan и W. Ganz (1972). Однако накопившаяся информация об осложнениях катетеризации легочной артерии настраивает многих авторов на негативное отношение к процедуре [8].

Второй вопрос касается места гемодинамических показателей среди критериев адекватности проводимой ИТ. Понятие гемодинамической стабильности, утратив теоретическую почву критерия адекватности ИТ [9], остается важной характеристикой не только в мышлении практикующих анестезиологов, но и в научных исследованиях, сохраняя позиции ведущего критерия адекватности ИТ и анестезии. Нередко бывает достаточно трудно разобраться, что же мы в действительности регулируем – целевой параметр (в данном случае состояние тканевого метаболизма) или положение стрелки того из ее индикаторов, в достоверность показаний которого привыкли верить. В силу разнонаправленного характера гемодинамических сдвигов во время и после кардиохирургических вмешательств вопрос о значимости гемодинамических параметров как критериев адекватности ИТ остается открытым [1].

Третья проблема состоит в неопределенности базовых клинических понятий нормы и оптимума применительно к периоперационной гемодинамике. Вводимое в последние годы в научный оборот понятие стресс-нормы также не отличается конкретностью и потому не проясняет дела [2, 3, 7, 10].

В нашем исследовании в качестве основного критерия эффективности ИТ рассмотрен такой показатель, как степень метаболической и кардиореспираторной адаптации к гипоксии. Предложенный нами метод неинвазивен, прост в освоении и в работе и имеет возможность неограниченно долгого применения у одного больного.

Материал и методы

В исследовании участвовало 96 пациентов с ИБС, ко-

торым было показано оперативное лечение – аортокоронарное шунтирование (АКШ). Среди обследованных больных было 64 (68,1%) мужчины и 32 (31,9%) женщины. По шкале риска EuroSCORE 26 больных (27,1%) имели риск от 3 до 6%, у 70 (72,9%) больных риск был выше 6%.

Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Всем больным до операции проводилось полное клиническое обследование, необходимое для постановки диагноза и подготовки к операции. Диагноз ИБС устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, электрокардиографии, коронароангиографии и сцинтиграфии миокарда. Длительность заболевания составила от 1,5 до 16 лет.

Пациентов в соответствии с поставленными в работе задачами разделили на следующие группы.

В контрольную (II) группу вошло 53 больных в возрасте от 37 до 67 лет, перенесших операцию АКШ в условиях искусственного кровообращения (ИК), у которых контроль эффективности проводимой ИТ осуществлялся общепринятым способом: гемодинамические показатели, данные ультразвукового обследования, контроль показателей кислотно-щелочного состояния.

Основную (I) группу составили 43 больных в возрасте от 41 до 64 лет, перенесших операцию АКШ в условиях ИК, у которых адекватность ИТ оценивалась дополнительно при помощи способа оценки степени метаболической и кардиореспираторной адаптации к гипоксии, которую контролировали на этапах хирургического лечения. На основании полученных результатов оценки степени кардиореспираторной и метаболической адаптации проводилась коррекция доз инотропной поддержки и режимов ЭКС.

Обе группы больных не имели статистически значимых отличий в исходном состоянии по показателям, которые являются общепризнанными в качестве факторов, влияющих на исход операции: возраст, анамнез, наличие стенокардии, инфаркта миокарда в анамнезе, сопутствующая патология. Обследованные группы не имели статистически значимых отличий в таких показателях, как длительность ИК, длительность ишемии миокарда, количество дистальных анастомозов, кровопотеря. Из исследования исключались больные, у которых осложнения и летальный исход были обусловлены погрешностями в диагностике и лечении.

Больным основной группы накануне операции с помощью эргоспирометра Cardiovit CS 200 (Schiller, Швейцария) определяли эргометрический показатель – значение анаэробного порога (ЗАП). Значение анаэробного порога определяли во время эргоспирометрии на фоне вдыхания газовой смеси с понижающимся на 2% содержанием кислорода ступенчато до достижения на каждой ступени стабилизации показателей потребления кислорода и выделения углекислого газа. Анаэробный порог определяли в момент пересечения кривых потребления

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов

Показатели		I группа, n=43	II группа, n=53	p
Возраст, Ме (25; 75)		54 (46; 57)	51 (47; 58)	ns
Пол, n (%)	Муж.	24 (55,8%)	29 (54,7%)	ns
	Жен.	19 (44,2%)	24 (45,3%)	ns
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)		15 (34,8%)	14 (26,4%)	ns
Сердечная недостаточность по NYHA, n (%)	I	7 (16,4%)	7 (13,3%)	ns
	II	14 (32,5%)	18 (33,9%)	ns
	III	22 (51,1%)	28 (52,8%)	ns
Стенокардия по CCS, n (%)	I ФК	9 (21%)	7 (13,3%)	ns
	II ФК	18 (41,8%)	25 (47,1%)	ns
	III ФК	16 (37,2%)	21 (39,6%)	ns
ФВЛЖ, n (%)	>50%	9 (21%)	6 (11,5%)	ns
	31–50%	18 (41,8%)	24 (45,2%)	ns
	21–30%	16 (37,2%)	23 (43,3%)	ns
ОИМ в анамнезе, n (%)		29 (67,4%)	41 (77,3%)	ns
Гипертоническая болезнь, n (%)		31 (72,1%)	39 (73,5%)	ns
Легочная гипертензия, n (%)	Умеренная	11 (25,5%)	12 (22,6%)	ns
	Тяжелая	6 (13,9%)	8 (15%)	ns
Вид операции, n (%)	АКШ	8 (19,6%)	11 (20,9%)	ns
	АКШ+РАЛЖ	13 (30,1%)	16 (30,1%)	ns
	АКШ+ПМК	10 (23,2%)	12 (22,6%)	ns
	АКШ+ПМК+РАЛЖ	12 (27,1%)	14 (26,4%)	ns
		12 (27,1%)	14 (26,4%)	ns
Длительность ИК, Ме (25; 75), мин		96 (63; 112)	105 (66; 121)	ns
Длительность ишемии миокарда, Ме (25; 75), мин		62 (46; 81)	68 (44; 91)	ns
Количество анастомозов, Ме (25; 75) (n)		4 (2; 5)	4 (2; 5)	ns
Кровопотеря, Ме (25; 75), мл		780 (640; 920)	820 (650; 900)	ns
Риск по EuroSCORE, Ме (25; 75), %		4,5 (2,5; 6,1)	4,2 (2,3; 5,8)	ns

Примечание: СН – сердечная недостаточность, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ИК – искусственное кровообращение, ПМК – пластика клапана, РАЛЖ – резекция аневризмы левого желудочка.

кислорода и выделения углекислого газа. Показателем, характеризующим степень метаболической и кардиореспираторной адаптации пациента (т.е. значение анаэробного порога), считали процент содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси, который соответствует моменту достижения анаэробного порога. При ЗАП>14% степень адаптации считали низкой, при ЗАП=10–14% – средней, при ЗАП<10% – высокой [6].

Мониторинг значения анаэробного порога осуществлялся расчетным методом, исходя из данных потребления кислорода и выделения углекислого газа, определяемых с помощью газового модуля наркозно-дыхательного аппарата Primus (Германия) при последовательном вдыхании газовой смеси с содержанием кислорода 51 и 21%. Параллельно мониторингу ЗАП на этапах лечения определяли концентрацию NT – proBNP иммуноферментным методом (Биохиммак, Россия). По ЗАП осуществляли коррекцию доз инотропных препаратов, параметров ЭКС (частота, АВ-задержка, длительность).

Оценивали длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и инотропной поддержки, длительность пребывания в ОРИТ. Течение послеоперационного периода (исходы операции) оценивали как неосложненное и осложненное (длительность инотропной поддержки и ИВЛ более 2 суток, длительность пребывания в ОРИТ – более 3 суток).

Статистический анализ полученных результатов проведен на персональном компьютере при помощи про-

граммы STATISTICA 6.0 for Windows. Характеристики выборок представлены Ме (25; 75). Проверку статистических гипотез проводили с помощью критерия Манна–Уитни для независимых и Вилкоксона – для зависимых выборок. Корреляционный анализ выборок выполняли с помощью коэффициента ранговой корреляции R Спирмена. Для оценки взаимосвязи между двумя независимыми качественными признаками применяли критерий χ^2 Пирсона для таблиц сопряженности 2x2. Для подтверждения статистической значимости считали достаточным значение $p<0,05$.

Результаты

При исследовании исходных эргометрических показателей больных основной (I) группы были получены результаты, приведенные на рисунке 1.

Из 43 обследованных пациентов высокую степень адаптации показали 22 (53%), среднюю – 8 (19%) и низкую – 13 (28%) пациентов.

При анализе структуры основной группы по степени адаптации выявлено, что больные с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\geq 50\%$ в 78% случаев относятся к высокой и в 22% – к средней степени адаптации. Больные с низкой ФВ ЛЖ ($<30\%$) лишь в 10% имели высокую степень адаптации, в 25% – среднюю и в 65% – низкую степень метаболической и кардиореспираторной адаптации.

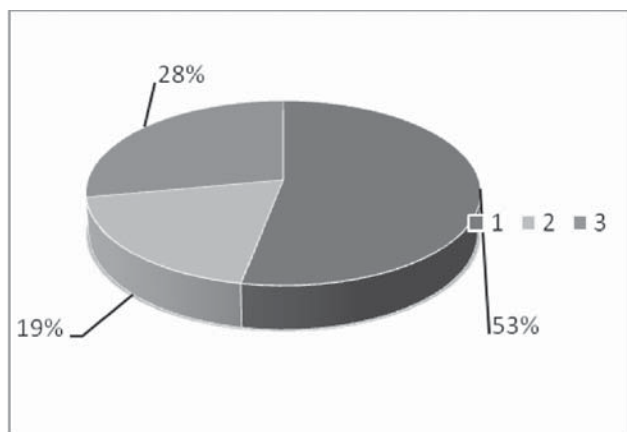


Рис. 1. Распределение больных по степени метаболической и кардиореспираторной адаптации: 1 – высокая степень адаптации; 2 – средняя степень адаптации; 3 – низкая степень адаптации

Выявлена положительная корреляционная зависимость между значениями анаэробного порога и количеством баллов EuroSCORE, $R=0,63$ ($p<0,05$).

Переносимость всеми пациентами процедуры оценки степени метаболической и кардиореспираторной адаптации была удовлетворительной, осложнений не отмечено.

Для оценки динамики функциональных возможностей больных основной группы на этапах хирургического лечения ИБС проводили мониторинг степени метаболической и кардиореспираторной адаптации и определяли концентрацию NT-proBNP этих больных (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, функциональное состояние кардиореспираторной системы и эффективность энергетических и метаболических реакций страдают в наибольшей степени на этапе “конец ИК”. При определении корреляционной зависимости между ЗАП и концентрацией NT-proBNP на этапе “конец ИК” получено значение R Спирмена=0,64, $p<0,05$.

На этапе “6 ч после операции” выполнена оценка особенностей инотропной терапии у больных основной и контрольной групп.

У больных контрольной группы потребность в инотропной терапии во время операции и в раннем послеоперационном периоде возникла в 22 случаях (41,5%). В качестве показаний к назначению инотропных препаратов использовали следующие критерии: тенденция к артериальной гипотензии, снижение сердечного индекса, УЗИ-признаки систолической дисфункции миокарда. У 14 пациентов (26,4%) применялся допамин в средней дозе $6,2\pm 3,34$ мкг/кг/мин, у 8 пациентов (15,1%) – допамин в дозе $5,4\pm 4,45$ мкг/кг/мин в сочетании с адреналином $0,02\pm 0,016$ мкг/кг/мин.

У больных основной группы инотропная терапия по приведенным выше показаниям назначена в 19 случаях (44,2%). После начала терапии была определена степень метаболической и кардиореспираторной адаптации по значению анаэробного порога.

У 4 пациентов со средней, ближе к высокой (ЗАП=10–12%) степенью метаболической и кардиореспираторной адаптации мы посчитали возможным снизить дозу инотропных препаратов (допамин). При этом повторно измеренные ЗАП, гемодинамические показатели и УЗИ-характеристики не претерпели отрицательной динамики. У 2 пациентов с ЗАП=12–13%, 2 пациентов с ЗАП=13–14% и 1 пациента с ЗАП>14% доза инотропных препаратов (допамин и адреналин) также была снижена.

У 2 пациентов с ЗАП=13–14% и 3 пациентов с ЗАП>14% (низкая степень адаптации) доза инотропной терапии была умеренно увеличена, повторное измерение ЗАП показало положительную динамику. У остальных пациентов попытки изменения скорости инфузии инотропных препаратов приводили к ухудшению показателя адаптации, доза была признана оптимальной. При оценке особенностей инотропной терапии на этапе “2 суток после операции”, в том числе после коррекции доз, основанной на определении степени метаболической и кардиореспираторной адаптации, было констатировано, что в основной группе, где для оценки эффективности функционирования кардиореспираторной системы до-

Таблица 2

Динамика ЗАП и NT-proBNP больных основной группы на этапах хирургического лечения, n=43

Показатели	Этапы				
	После интубации	Конец ИК	Конец операции	6 ч после операции	1 сутки после операции
ЗАП, Ме (25; 75) (%)	13,8 (13,7; 14)	15,8 (15,6; 16)*	14,1 (14; 14,2)*	13,9 (13,8; 14)	12,5 (12,4; 12,7)
NT-proBNP, Ме (25; 75) (пг/мл)		837 (801; 870)			

Примечания: * – различия между показателями и показателем на этапе “после интубации” статистически значимы ($p<0,05$).

Таблица 3

Распределение пациентов, получающих инотропную терапию на этапе “6 ч после операции” и “2 суток после операции”, по значению анаэробного порога

Этапы	Значение анаэробного порога (%), группа I					Группа I	Группа II
	10–11	11–12	12–13	13–14	>14		
6 ч после операции	1	3	4	5	6	19	22
2 суток после операции	–	–	1	1	4	6	16

полнительно применялся эргометрический критерий ЗАП, инотропная поддержка была успешно отменена у 13 из 19 пациентов (68,4%). В контрольной группе, где учитывались только гемодинамические показатели, отмена инотропных препаратов имела место у 6 из 22 пациентов (27,3%). Различие между основной и контрольной группами статистически значимо, $p < 0,05$ (табл. 3).

В постперфузионном периоде и раннем послеоперационном периоде у 9 больных контрольной группы и у 7 больных основной группы (табл. 4) были зарегистрированы различные варианты брадиаритмий, которые потребовали учащающей ЭКС.

У всех больных, которым потребовалась учащающая ЭКС, частота работы стимулятора устанавливалась равной 80–90 имп./мин. У больных основной группы при наличии брадиаритмии на этапе “конец ИК” оценивали уровень метаболической и кардиореспираторной адаптации на основании ЗАП, после чего принимали решение в отношении дальнейшего применения ЭКС. После каждого изменения параметров ЭКС повторно определяли ЗАП. Распределение пациентов по этому показателю приведено в таблице 4.

У 1 пациента с ЗАП=11–12% оказалось возможным отказаться от проведения ЭКС в виду отсутствия отрицательной динамики ЗАП, гемодинамических показателей и УЗИ-характеристик.

Одному больному с ЗАП=12–13%, одному больному с ЗАП=13–14% и одному больному с ЗАП>14% был произведен индивидуальный подбор параметров ЭКС. У остальных больных исходные параметры ЭКС признаны оптимальными. Более подробно алгоритм подбора параметров ЭКС представлен в следующем клиническом примере.

Больной В., 56 л. И.Б. № 1561. Рост 176 см, вес 98 кг.

Основное заболевание: ишемическая болезнь сердца, III ФК. Диастолическая дисфункция II типа.

Больному выполнена операция АКШ в условиях ИК. Основные показатели, отражающие состояние гомеостаза были в пределах нормальных значений. Больной пере-

веден в ОРИТ в стабильном состоянии: ЧСС – 66 уд./мин, АД – 142/93 мм рт. ст., ЦВД – 4 мм рт. ст., ДЛА – 37/26 мм рт. ст., ДЗЛА – 11 мм рт. ст., SpO_2 – 97% при FiO_2 – 40%.

Через 6 ч после поступления в ОРИТ отмечено нарастание явлений левожелудочковой слабости: ЧСС – 64 уд./мин, АД – 89/56 мм рт. ст., ЦВД – 14 мм рт. ст., ДЛА – 45/33 мм рт. ст., ДЗЛА – 15 мм рт. ст., SpO_2 – 97% при FiO_2 – 60% на фоне инфузии допамина 9 мкг/кг/мин, адреналина 0,05 мкг/кг/мин. Больному была определена степень метаболической и кардиореспираторной адаптации. ЗАП составило 19% и расценено как низкое. После начала ЭКС ААИ с частотой 80 в мин с эпикардиальных электродов, повторно определили ЗАП. Оно составило 15% и характеризовало метаболическую и кардиореспираторную адаптацию больного как низкую. Принято решение о переходе на ЭКС в режиме DDD. Определение ЗАП проводили при частоте стимуляции 80 в мин и длительности АВ-задержки 170, 230, 280 и 310 мс. Мощность анаэробного порога составила 15, 13, 11 и 12% соответственно. Режим ЭКС DDD с частотой 80 в мин и АВ-задержкой 280 мс признан наиболее эффективным, и терапия продолжена. На фоне проводимого лечения стабилизировались показатели гемодинамики при снижении доз инотропных препаратов: ЧСС – 80 уд./мин, АД – 125/72 мм рт. ст., ЦВД – 7 мм рт. ст., ДЛА – 32/26 мм рт. ст., ДЗЛА – 11 мм рт. ст., SpO_2 – 98% при FiO_2 – 40%. Длительность ИВЛ составила 14 ч. Потребность в ЭКС составила 42 ч. Через 5 суток больной переведен в общую палату.

При оценке особенностей ЭКС на этапе “2 суток после операции”, в том числе после индивидуального подбора параметров ЭКС, основанного на определении степени метаболической и кардиореспираторной адаптации, было констатировано, что в основной группе ЭКС успешно отменена у 5 больных из 7 (71,4%). В контрольной группе ЭКС была успешно отменена у 3 больных из 9 (33,3%). Различие между основной и контрольной группами статистически значимо, $p < 0,05$.

Оценка исходов операции у пациентов основной и контрольной групп выявила результаты, представленные в таблице 5. Осложненное течение послеоперационного

Таблица 4

Распределение пациентов, нуждающихся в ЭКС на этапах “конец ИК” и “2 суток после операции”, с учетом значения анаэробного порога

Этапы	Значение анаэробного порога (%), группа I				Группа I	Группа II
	11–12	12–13	13–14	>14		
Конец ИК	1	2	2	2	7	9
2 суток после операции	–	1	1	1	2	6

Таблица 5

Особенности течения раннего послеоперационного периода у больных основной и контрольной групп

Исходы операции	Группа I, n=43	Группа II, n=53	p
Осложненное течение (n)	7	16	<0,05
Длительность инотропной поддержки, Ме (25; 75), ч	22 (21; 24)	32,9 (31; 35)	<0,05
Длительность ИВЛ, Ме (25; 75), ч	19,2 (17; 22)	21 (18; 23)	ns
Длительность пребывания в ОРИТ, Ме (25; 75), ч	23,1 (21; 25)	37,1 (36; 39)	<0,05

периода в группе I имело место в 7 случаях, в группе II – в 16 случаях ($p < 0,05$). Длительность инотропной поддержки и длительность пребывания в ОРИТ были статистически значимо ниже у больных основной группы. Длительность ИВЛ в группе II составила $21 \pm 6,2$ ч, в группе I – $19 \pm 5,1$ ч, $p > 0,05$.

Обсуждение

В статье рассматриваются результаты применения метода мониторинга метаболической и кардиореспираторной адаптации с целью оптимизации интенсивной терапии кардиохирургических больных ИБС. Доказано наличие удовлетворительной корреляционной взаимосвязи между риском по EuroSCORE, ФВ ЛЖ и ЗАП.

Корреляционная зависимость между ЗАП и концентрацией NT-proBNP на этапе “конец ИК” определена как умеренная, что также доказывает обоснованность использования ЗАП для оценки тяжести соматического статуса пациента. Статистически значимые различия по количеству больных, получающих инотропную терапию и ЭКС, у больных основной и контрольной групп обусловлены тем, что у больных группы I подбор характера и доз инотропных препаратов осуществлялся индивидуально, на основании динамики степени метаболической и кардиореспираторной адаптации (ЗАП). Необходимости применения внутриаортальной баллонной контрпульсации в основной и контрольной группах не было. Данный подход позволил сократить случаи необоснованного назначения инотропных препаратов, применения ЭКС, что проявилось в статистически значимом снижении количества случаев осложненного течения послеоперационного периода у больных основной группы.

Выводы

1. Способ оценки степени метаболической и кардиореспираторной адаптации кардиохирургических пациентов с ИБС является безопасным и объективно отражает соматический статус пациентов с ИБС.
2. Оценка степени метаболической и кардиореспираторной адаптации больных ИБС на этапах хирургического лечения и интенсивной терапии в сочетании с клиническими, лабораторными и инструментальными данными позволяет оптимизировать дозировки инотропных препаратов и режимы учащающейся ЭКС.
3. Рациональное применение выявленных эргометрических показателей в процессе хирургического лечения больных ИБС позволяет улучшить исходы операций.

Литература

1. Анестезиология и интенсивная терапия // Практическое руководство / под ред. Б.Р. Гельфенда. – М.: Литтерра, 2010. – 45 с.
2. Гологорский В.А., Гриненко Т.Ф., Макарова Л.Д. О проблеме адекватности общей анестезии // Анест. и реаниматол. – 1988. – № 2. – С. 3–6.
3. Караськов А.М. Биохимическая адаптация организма после кардиохирургических вмешательств / А.М. Караськов, В.В.

Ломиворотов. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2004. – 287 с.

4. Козлов И.А., Харламова И.Е. Повышенный уровень натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) как фактор риска у кардиохирургических больных // Общая реаниматология. – 2009. – № 3. – С. 24–28.
5. Лебединский К.М. Анестезия и системная гемодинамика. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии. – СПб.: Человек, 2000. – 200 с.
6. Подоксенов Ю.К., Емельянова Т.В., Шипулин В.М. и др. Способ оценки степени метаболической и кардиореспираторной адаптации пациента // Бюл. – 2011. – № 30.
7. Шифрин Г.А. Основные механизмы изменений и возможности управления производительностью сердечно-сосудистой системы во время наркоза и операции. – М.: Литература, 1972. – С. 64–67.
8. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients / M.P. Yeager, D.D. Glass, R.K. Neff et al. – 1987. – No. 6. – P. 729–736.
9. Connors A.F. Jr, Speroff T., Dawson N.V. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. Support Investigators // Journal American Medical Association. – 1996. – No. 11. – P. 889–897.
10. Randich A., Maixner W. The role of sinoaortic and cardiopulmonary baroreceptor reflex arcs in nociception and stress-induced analgesia // Annals New York Academy Sciences. – 1986. – No. 2. – P. 385–401.

Поступила 12.07.2013

Сведения об авторах

Пантелеев Олег Олегович, очный аспирант отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

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

E-mail: panteleev.o.o@yandex.ru

Подоксёнов Юрий Кириллович, докт. мед. наук, профессор, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

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

E-mail: uk@cardio.tsu.ru

Свирко Юлия Станиславовна, канд. мед. наук, врач клинко-лабораторной диагностики отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

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

E-mail: julia@cardio.tsu.ru

Кийко Олег Григорьевич, канд. мед. наук, врач отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

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

E-mail: kog@cardio.tsu.ru

Ивлева Кристина Эдуардовна, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

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

E-mail: christya@yandex.ru

Шипулин Владимир Митрофанович, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

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

E-mail: shipulin@cardio.tsu.ru

ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: ВСЕ ЛИ ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ УСТРОЙСТВА СЛУЖАТ ОДИНАКОВО ДОЛГО?

Материал подготовлен С.Н. Криволаповым

ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск
E-mail: ksn@cardio.tsu.ru

RESYNCHRONIZATION THERAPY: DO ALL IMPLANTABLE DEVICES SERVE EQUALLY LONG?

The material is prepared by S.N. Krivolapov

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

Ресинхронизирующая терапия с помощью имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) показана пациентам с сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией левого желудочка и широким комплексом QRS. Необходимость 100%-й бивентрикулярной стимуляции влияет на срок службы батареи и является основным показателем для расчета рекомендуемого времени замены батареи (ERI). Замена батареи ресинхронизирующего устройства – это процедура, связанная с потенциальным риском заражения, кровотечения, повреждения имплантированных электродов. Это дорогостоящая процедура, в стоимость которой входит не только цена самого устройства, но также издержки, связанные с

затратами на здравоохранение. Сокращая количество операционных вмешательств, связанных с заменой ресинхронизирующего устройства, можно помочь не только пациенту, но и системе здравоохранения в целом.

Самир Саба с коллегами (MD, FACC, FHRS, Университет Электрофизиологии, Медицинский центр, Питсбург, США) провели независимое ретроспективное исследование, результаты которого опубликованы в журнале "Europace" [1]. Приводим краткое изложение данной работы.

“Мы исследовали реальный срок службы батареи в ресинхронизирующих устройствах различных производителей, наблюдая всех пациентов, которым были имп-

Таблица

Исходные характеристики пациентов, включенных в анализ

Показатели	Вся когорта	Производители ИКД		
		Boston Scientific	Medtronic	St. Jude Medical
Число пациентов, чел.	652	173	416	57
Возраст (лет)	69±13	70±12	69±13	70±13
Пол (женский)	26%	20%	29%	21%
Ишемическая болезнь сердца*	64%	70%	62%	61%
Сахарный диабет	34%	38%	33%	33%
Гипертония*	66%	69%	65%	70%
Фракция выброса левого желудочка (%)	29±12	28±12	30±13	29±10
Креатинин сыворотки крови (мг/дл)*	1,4±2,0	1,7±3,9	1,3±0,5	1,3±0,4
Частота сердечных сокращений (уд. в мин)	74±15	73±16	74±15	75±17
Длительность комплекса QRS при ЭКС (мс)	155±29	157±30	154±28	156±30
Длительность наблюдения (лет)				
– средняя	2,7±1,6	2,5±1,6	2,7±1,5	2,8±1,5
– медиана (IQR)	3,1 (1,3–3,9)	3,0 (0,9–3,9)	3,1 (1,5–4,0)	3,2 (1,6–4,1)

Примечание: *p<0,05.

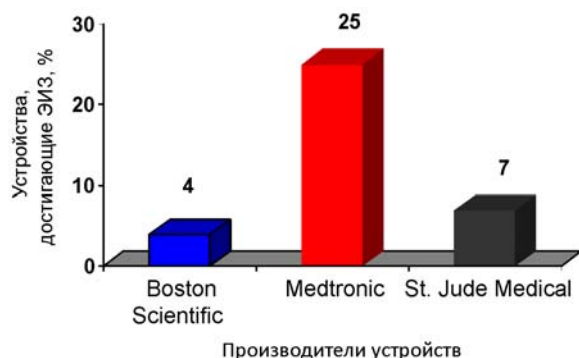


Рис. 1. Количество устройств (%), достигших рекомендованного времени замены, в зависимости от производителя: ЭИЗ – элективный индикатор замены

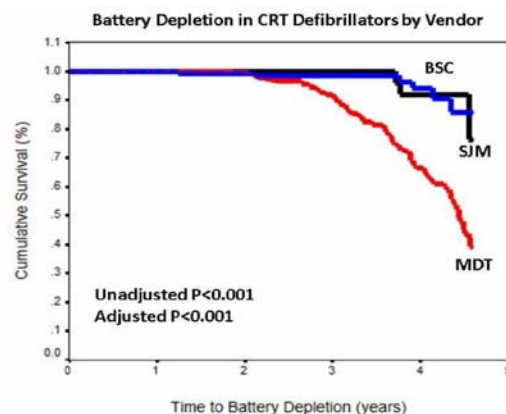
лантированы устройства с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2010 г. Характеристика пациентов, включенных в анализ, представлена в таблице.

Конечными точками в проведенном анализе стали следующие показатели: уровень истощения батареи (рекомендуемое время замены) и время, пройденное с момента имплантации до истечения срока службы батареи данного производителя. За период наблюдения $2,7 \pm 1,5$ лет, 113 (17%) устройств достигли уровня истощения батареи (Boston Scientific 4%, Medtronic 25%, и St. Jude Medical 7%, $p < 0,001$), рисунок 1.

На рисунке 2 представлена 4-летняя выживаемость батареи в устройствах разных производителей. Она была значительно меньше для устройств Medtronic по сравнению с другими производителями (94% Boston Scientific, 67% Medtronic, 92% St. Jude Medical, $p < 0,001$). Производитель устройства оказался предиктором срока службы батареи, данный фактор был независим от частоты стимуляции, параметров электрода и проведения ИКД-терапии.

Обсуждение

Это первое сравнение продолжительности работы батарей ресинхронизирующих устройств различных производителей. По сравнению с предыдущими публикациями, данное сравнение включает только современ-



Boston Scientific	172	128	113	87	34
Medtronic	415	333	287	216	100
St. Jude Medical	56	45	39	31	15

Рис. 2. Истощение батареи в ИКД-устройствах в зависимости от производителя

ные устройства кардио-ресинхронизирующей терапии, используемые в США и во всем мире. Продолжительность работы батареи оказывает прямое влияние на состояние пациента и последствия его лечения. Чем более недолговечна батарея, тем более высокими оказываются затраты на замену и другие издержки, связанные с работой системы здравоохранения. Осложнения, связанные с заменой батареи в виду ее истощения, могут быть очень существенными и опасными для пациента.

Выводы

Наши данные демонстрируют большую разницу в сроке службы батареи ИКД в зависимости от производителя у пациентов с устройствами, используемыми в настоящее время в США и во всем мире. Эта информация имеет важное значение, поскольку связана с заботой о пациенте. Требуются дополнительные исследования на больших независимых группах пациентов для уточнения полученных сведений”.

Литература

1. Alam M., Munir M., Rattan R. et al. Battery longevity in cardiac resynchronization therapy implantable cardioverter defibrillators // . Europace. – 2014. – Vol. 16(2). – P. 246–251.

Поступила 02.02.2014

Cardiomedics

**Boston
Scientific**

ENERGEN™

Одно-, двух- и трехкамерные имплантируемые
кардиовертеры-дефибрилляторы
с новым стандартом коннектора DF-4



**Максимальные
возможности
для индивидуального
подхода к пациенту**





ФГБУ «НИИ КАРДИОЛОГИИ» СО РАМН

«Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология»

IX Региональная научно-практическая конференция
с международным участием

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе
IX Региональной научно-практической конференции
с международным участием «Клиническая электрофизиология
и интервенционная аритмология», которая состоится
29-30 мая 2014 г. в ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН.

В рамках конференции будут прочитаны лекции ведущими отечественными
и зарубежными специалистами. Организованы, теоретические, практические семинары,
круглые столы, сателлитные симпозиумы и представлено
медицинское оборудование фирм-производителей.

Темы конференции:

- Новые методы диагностики аритмий
- Фармакотерапия сердечных аритмий
- Имплантируемые антиаритмические устройства
- Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы
 - Клиническая электрофизиология тахикардий
 - Катетерная абляция тахикардий
 - Кардиоресинхронизирующая терапия
- Разработка новых устройств и методов в аритмологии
- Осложнения в интервенционной аритмологии

НАШ АДРЕС:

г. Томск, ул. Киевская, 111а. ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН
Отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца
и электрокардиостимуляции
Тел.: +7 (3822) 55 83 96. Факс: +7 (3822) 56 21 64
E-mail: press@cardio-tomsk.ru
www.cardio-tomsk.ru

 **Томск, 29-30 мая 2014 г.** 

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616-06

СЛУЧАЙ СИМУЛЬТАННОЙ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И НОВООБРАЗОВАНИЯ ЛЕГКОГО

Б.Н. Козлов¹, С.В. Миллер², Д.С. Панфилов¹, А.Ю. Добродеев², М.С. Кузнецов¹,
С.А. Тузиков², Э.Л. Сондусев¹, Е.Л. Юмов²

¹ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

²ФГБУ "НИИ онкологии" СО РАМН, Томск

E-mail: pand2006@yandex.ru

CLINICAL CASE OF SIMULTANEOUS SURGERY FOR CORONARY ARTERY DISEASE AND LUNG TUMOR

B.N. Kozlov¹, S.V. Miller², D.S. Panfilov¹, A.Yu. Dobrodeev², M.S. Kuznetsov¹,
S.A. Tuzikov², E.L. Sonduev¹, E.L. Yumov²

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

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

Представлен клинический случай симультанного хирургического лечения многососудистой коронарной патологии и впервые выявленного новообразования верхушки легкого с удовлетворительным клиническим результатом и неосложненным послеоперационным периодом.

Ключевые слова: симультанное хирургическое лечение, ишемическая болезнь сердца, опухоль легкого.

The article presents a clinical case of successful simultaneous surgery for coronary artery disease and newly diagnosed apex lung tumor without postoperative complications.

Key words: simultaneous surgery, coronary artery disease, lung tumor.

В настоящее время во всем мире заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) и рака легкого имеет тенденцию к увеличению, что связано, прежде всего, с неправильным образом жизни. По данным разных авторов, такие нозологии, как ИБС и рак легкого, сочетаются в 7–10% случаев, а пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет [3, 6].

Хирургический метод лечения рака легкого является наиболее эффективным, но с определенным риском развития серьезных осложнений, который многократно увеличивается при наличии патологии сердца [2]. Установлено, что операционный риск легочной операции может быть уменьшен у пациентов с предварительной реваскуляризацией миокарда и коррекцией клапанного аппарата сердца.

Внедрение в клиническую практику современных методов обследования и хирургического лечения тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний увели-

чивает число радикально оперированных больных раком легкого, позволяя достичь наилучших ближайших и отдаленных результатов лечения [1]. Так, 3- и 5-летняя выживаемость радикально оперированных больных составила 55,7 и 39% соответственно. Частота развития послеоперационных осложнений и летальности при одномоментных вмешательствах составила 62,5 и 12,5%, а при последовательной тактике – 56,7 и 3,3% соответственно.

По данным В.А. Порханова с соавт. [3], выживаемость таких у больных после симультанных операций на сердце и легком достоверно не отличается от общеизвестных цифр (общая 5-летняя выживаемость составила 35%, медиана выживаемости – 41 мес.) и соотносится со стадией заболевания. Уровень рецидива симптомов стенокардии через 1, 3 года и 5 лет после проведенной реваскуляризации составил 2,6; 4,2 и 7,5% соответственно. Однако, несмотря на имеющийся мировой опыт хирургического лечения пациентов, страдающих ИБС и раком легкого,

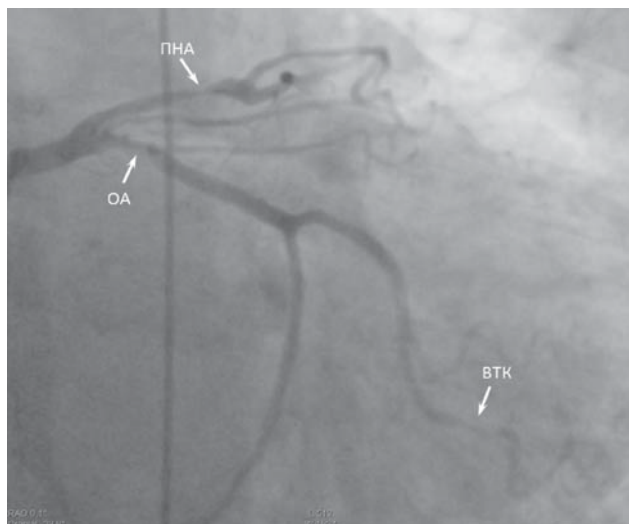


Рис. 1. Атеросклеротическое поражение коронарного русла. ПНА – стеноз передней нисходящей артерии 75%, ОА – стеноз огибающей артерии 70%, ВТК – стеноз ветви тупого края 75%

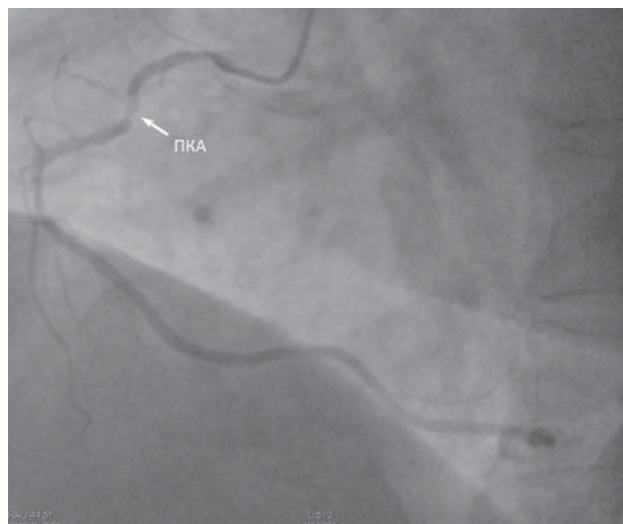


Рис. 2. Атеросклеротическое поражение коронарного русла. ПКА – стеноз правой коронарной артерии 75%

до настоящего времени обсуждаются варианты лечебной тактики у данного контингента больных [1, 3–5]. В частности, имеет практическое значение выбор адекватного доступа для выполнения комбинированной операции, этапность и временной интервал симультанных оперативных вмешательств, влияние искусственного кровообращения на развитие и прогрессирование онкологического процесса. В связи с этим приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка Д., 62 лет, поступила на обследование и лечение в отделение сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН 11.04.13 г. с жалобами на давящие, сжимающие боли за грудиной, возникающие при ходьбе в обычном темпе на расстояние 300 метров, проходящие после использования нитроглицерина через 3–5 мин, одышку смешанного характера при ходьбе, повышение артериального давления до максимальных значений 220/110 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью.

Из анамнеза известно, что у пациентки отмечается повышение артериального давления в течение последних 10 лет. Антигипертензивные препараты принимала нерегулярно. В сентябре 2011 г. впервые перенесла затяжной стенокардитический приступ. Была госпитализирована в кардиологический стационар с диагнозом инфаркта миокарда передне-боковой стенки без зубца Q. После выписки у пациентки сохранялись давящие боли за грудиной при ходьбе на расстояние 300 метров, снижение толерантности к физическим нагрузкам. В связи с этим пациентке была выполнена коронарография. По результатам исследования было выявлено многососудистое поражение коронарного русла: стеноз передней нисходящей артерии в средней трети 75%, стеноз огибающей артерии до 70%, стеноз 1-й ветви тупого края 75%, стеноз правой коронарной артерии в средней трети 75% (рис. 1, 2). На основании данных коронарографии пациентка была госпитализирована в кардиохирургический стационар для проведения оперативного лечения.

Объективный осмотр при поступлении: кожа и слизистые физиологической окраски, умеренно развит подкожно жировой слой, тонус мышц сохранен, кости и суставы без деформаций. Грудная клетка нормостеническая с коробочным перкуторным звуком над всеми отделами легких, аускультативно дыхание жесткое. Частота дыхательных движений – 17 в мин. Границы сердца не увеличены, тоны ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений – 60 уд./мин, дефицита пульса нет. Определяется акцент II на аорте. Пульсация на артериях всех уровней сохранена, отчетливая. Артериальное давление на правой руке 110/70 мм рт. ст., на левой руке – 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, увеличен в объеме за счет подкожно жировой клетчатки. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Отеков нет.

В клинике проведены общеклинические анализы. Отклонений от нормальных значений нет. По данным эхокардиографии, камеры сердца не расширены (КДО 99 мл, КСО 33 мл), нарушений локальной сократимости не выявлено (фракция выброса ЛЖ в В-режиме 67%), определяется небольшой кальциноз створок аортального клапана (пиковый градиент 6 мм рт. ст.), стеноза и регургитации нет. Остальные клапаны функционируют нормально. При ультразвуковом исследовании сонных артерий определяются циркулярные неоднородные бляшки с обеих сторон со стенозированием устья внутренней сонной артерии справа 15%, слева 55%. Стенозов в бедренных артериях не выявлено. Спирография отклонений от нормы не выявила.

По данным рентгенографии органов грудной клетки выявлен участок уплотнения в сегментах 1–2 верхней доли левого легкого средней интенсивности неправильной формы размером 2х2,1 см с нечеткими контурами и неоднородной структуры. Для дифференциальной диагностики образования выполнена компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием, которая подтвердила рентгено-



Рис. 3. Новообразование в верхней доле левого легкого. Стрелкой указано анатомо-топографическое расположение (аксиальный срез)

логическую находку. Плотность выявленного фокуса мягкотканная до 45–50 ЕД, структура неоднородная, без признаков распада, обызвествлений. Накопления контраста в утолщенной костальной плевре не отмечено (рис. 3, 4).

Пациентка проконсультирована онкологом. Пациентка дообследована по онкологической программе. Признаков метастазирования нет.

После обследования был сформулирован диагноз, основной комбинированный: ишемическая болезнь сердца; стенокардия напряжения ФК II; постинфарктный кардиосклероз (09.2011 г.); стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Н I, NYHA II; периферический рак верхней доли левого легкого. T₃N₀M₀ на фоне артериальной гипертензии III степени (с достигнутым целевым уровнем артериального давления), гиперхолестеринемии, ожирения I степени. Сопутствующий диагноз: атеросклероз сонных артерий; хроническая ишемия головного мозга II степени; хроническая обструктивная болезнь легких I степени, ремиссия; хронический гастрит в фазе ремиссии; состояние после оперативного лечения по поводу хронического геморроя, парапроктита (1985 г.).

По результатам консилиума кардиохирургов, онкологов и кардиологов пациентке было предложено симультанное оперативное лечение в объеме аортокоронарного шунтирования и резекции верхушки левого легкого. Риск оперативного вмешательства по Euroscore составил 5 баллов (4,08% по логарифмической шкале).

07.05.13 г. пациентке было выполнено оперативное лечение в объеме лобэктомии слева в сочетании с маммо-, аортокоронарным шунтированием. Через срединную стернотомию был обеспечен доступ к сердцу и корню левого легкого (с целью минимизации операционной травмы). Первым этапом была выполнена ревизия верхушки левого легкого и корня. В верхней доле легкого выявлена опухоль до 3 см в диаметре плотной консистенции с прорастанием в висцеральную плевру. Диаметр прикорневых лимфатических узлов и узлов переднего средостения – 1 см. Выполнена тонкоигольная пункция опухоли для цитологического экспресс-анализа, по данным которого диагностирован низкодифференцирован-

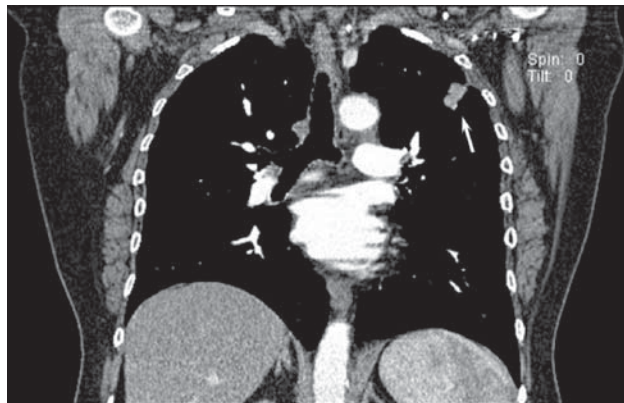


Рис. 4. Новообразование в верхней доле левого легкого. Стрелкой указано анатомо-топографическое расположение (фронтальный срез)

ный мелкоклеточный рак. Принято решение о проведении верхней лобэктомии. Произведена верхняя лобэктомия слева с медиастинальной лимфодиссекцией. Гемостаз, аэрозаст. Макропрепарат на разрезе серого цвета, в корне доли и средостенные узлы 1 см в диаметре. Вторым этапом выполнено аутовенозное аортокоронарное шунтирование задней межжелудочковой артерии, 1-й ветви тупого края, маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоopleгии. 2-я ветвь тупого края признана нешунтабельной вследствие малого диаметра (менее 1 мм), остальные шунтируемые артерии достаточного диаметра (1,5–2 мм). По завершении операции дренированы полость перикарда, переднее средостение и левая плевральная полость во 2 и 7-м межреберьях. Операция закончена выполнением металлостеосинтеза грудины и послойным ушиванием раны. Результат патогистологического и иммуногистохимического исследования макропрепарата: плоскоклеточный рак легкого низкой степени дифференцировки без метастазов в лимфатические узлы.

Послеоперационный период протекал гладко. Пациентка была экстубирована спустя 8 ч после окончания операции, устойчивая гемодинамика без инотропной поддержки на фоне средних доз пентамин. На следующие сутки удалены средостенный, перикардиальный и плевральный дренаж во 2-м межреберье. Дренаж в 7-м межреберье удален на 5-е сутки. Дыхание справа выслушивается над всеми отделами, слева – над передними отделами ослаблено, в базальных отделах сохранено. По данным рентгенографии органов грудной клетки воздуха в средостении, инфильтративных изменений в легких не выявлено. Пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии на 18-е сутки после операции. Заживление ран первичным натяжением.

Таким образом, выполнение симультанных операций на сердце и легком, осуществленных из срединной стернотомии, в условиях искусственного кровообращения является эффективным методом хирургической помощи пациентам с диагностированной начальной стадией рака

легкого и выраженным атеросклеротическим поражением коронарного русла.

Литература

1. Давыдов М.И., Акчуринов Р.С., Герасимов С.С. и др. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 7. – С. 18–26.
2. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Тузиков С.А. и др. Рак легкого: 25-летний опыт хирургического и комбинированного лечения // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 201–205.
3. Порханов В.А., Барбухатти К.О., Кононенко В.Б. и др. Симультанные операции на открытом сердце у больных раком легкого // Онкохирургия. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 73–81.
4. Dyszkiewicz W., Jemielity M., Piwowski C. et al. The early and late results of combined off-pump coronary artery bypass grafting and pulmonary resection in patients with concomitant lung cancer and unstable coronary heart disease // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2008. – Vol. 34, No. 3. – P. 531–535.
5. Mariani M.A., van Boven W.J., Duurkens V.A.M. et al. Combined off-pump coronary surgery and right lung resections through midline sternotomy // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 71. – P. 1343–1344.
6. Reicher-Reiss H., Jonas M., Goldbourt U. et al. Selectively increased risk of cancer in men with coronary heart disease // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 87, No. 4. – P. 459–462.

Поступила 18.09.2013

Сведения об авторах

Козлов Борис Николаевич, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, заведующий кардиохирургическим отделением ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.
Адрес: 634015, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: bnkozlov@yandex.ru

Миллер Сергей Викторович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник торако-абдоминального отделения ФГБУ “НИИ онкологии” СО РАМН.

Адрес: 634026, г. Томск, ул. Савиных, 12/1.

E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru

Панфилов Дмитрий Сергеевич, канд. мед. наук, врач-хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634015, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: pand2006@yandex.ru

Добродеев Алексей Юрьевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник торако-абдоминального отделения ФГБУ “НИИ онкологии” СО РАМН.

Адрес: 634026, г. Томск, ул. Савиных, 12/1.

E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru

Кузнецов Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634015, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: kms@cardio.tsu.ru

Тузиков Сергей Александрович, докт. мед. наук, профессор, руководитель торако-абдоминального отделения ФГБУ “НИИ онкологии” СО РАМН.

Адрес: 634026, г. Томск, ул. Савиных, 12/1.

E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru

Сондурев Эрдени Леонидович, учебный ординатор отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634015, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: Erdeniooo@mail.ru

Юмов Евгений Леонидович, аспирант торако-абдоминального отделения ФГБУ “НИИ онкологии” СО РАМН.

Адрес: 634026, г. Томск, ул. Савиных, 12/1.

E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru

УДК 616.9

СЛУЧАЙ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ФОРМЫ ЭПШТЕЙН–БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПОДРОСТКА

А.Н. Емельянова, Л.Б. Кижло, Н.Н. Чарторижская, Н.А. Мироманова, Ю.А. Витковский

ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия” Минздрава России

E-mail: alvina1963@yandex.ru

CLINICAL CASE OF A VISCERAL FORM OF EPSTEIN–BARR VIRUS INFECTION IN A TEENAGER

A.N. Emelyanova, L.B. Kizlo, N.N. Chartorizhskaya, N.A. Miromanova, Yu.A. Vitkovsky

Chita State Medical Academy

Цель: проанализировать особенность течения висцеральной формы Эпштейн–Барр вирусной инфекции у подростка. Представлен клинический случай злокачественного течения висцеральной формы инфекционного мо-

нонуклеоза с очаговым интерстициально-паренхиматозным миокардитом, поражением центральной нервной системы, развитием геморрагического синдрома. Выявлено, что больной являлся гомозиготным носителем мутации C918T IL-10.

Ключевые слова: Эпштейн–Барр вирусная инфекция, злокачественное течение, мутация C918T IL-10.

The aim of the study was to analyze clinical case of a visceral form of Epstein–Barr virus infection in a teenager. The article presents clinical case of a malignant development of the visceral form of infectious mononucleosis with focal interstitial-parenchymatous myocarditis, central nervous system injury, and hemorrhagic syndrome. Data showed that the patient was homozygous carrier of C819T mutation in the IL-10.

Key words: Epstein–Barr virus infection, malignant development, C819T mutation in the IL-10.

Введение

Об актуальности проблемы Эпштейна–Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) свидетельствуют разнообразные пути передачи, возможность развития тяжелых форм, наличие летальности (до 4,5%), частое латентное течение инфекционного процесса, способность возбудителя к пожизненному персистированию в макроорганизме и реактивации под влиянием экзо- и эндогенных неблагоприятных факторов, связь со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями [1, 7, 9, 10]. В последние годы стало известно о существовании различных форм патологического процесса, возникающих при инфицировании ВЭБ (вирус Эпштейн–Барра) [1, 6, 7]. У 15–25% лиц после острой ЭБВИ развивается хроническая форма [5, 6, 8].

Клиническая картина, особенности течения, прогноз зависят от состояния иммунной системы организма, генетической предрасположенности [2–4].

Несмотря на то, что в специализированной литературе последних лет нам не встретилось описания наблюдений фатального течения ЭБВИ, такие случаи заболевания имеют место и требуют правильного проведения дифференциального диагноза и адекватного подхода к терапевтической практике.

Приведенный ниже клинический пример характеризует тяжелое злокачественное течение инфекционного мононуклеоза с висцеральными поражениями, развитием выраженного геморрагического синдрома у подростка 15 лет с отягощенным преморбидным фоном, акцидентальной инволюцией вилочковой железы IV ст. Особенностью данного случая является развитие наряду с типичными проявлениями, характерными для инфекционного мононуклеоза, более редких проявлений, таких как поражение центральной нервной системы с потерей сознания, геморрагический синдром. Клинической особенностью явилось также поражение печени, сопровождавшееся не столько выраженной гепатомегалией, сколько значительными нарушениями функции органа: субиктеричность склер, изменение окраски мочи, высокое содержание ферментов в крови, превышающее нормативы в 5–6 раз и указывающее на цитолиз гепатоцитов. Особенности течения были подтверждены и патологоанатомическими данными: помимо типичных для заболевания изменений в слизистой носоглотки, миндалинах, лимфатических узлах, селезенке, вилочковой железе, костном мозге распространенная моноцитарная инфильтрация обнаружена во внутренних органах.

Анамнез жизни. Подросток 15 лет с частыми ОРВИ в анамнезе, перенесенным сезонным гриппом, дважды перенесенной бактериальной пневмонией, хроническим

двусторонним гайморитом, этмоидитом. Аллергологический анамнез не отягощен.

Эпидемиологический анамнез. На момент заболевания контактов с инфекционными и лихорадящими больными не было. В течение последнего месяца за пределы краевого центра Забайкалья не выезжал. Вакцинация в детстве, согласно календарю прививок. Заболевание связывает с переохлаждением.

Анамнез заболевания. Заболел остро. Клинически заболевание дебютировало слабостью, недомоганием, стойкой лихорадкой на фоне приема жаропонижающих (повышение температуры до 38–39 °С), болезненностью в горле, заложенностью носа. Отмечалось умеренное увеличение безболезненных при пальпации подчелюстных лимфоузлов, гиперемия и зернистость слизистой мягкого неба. При первичном обращении за медицинской помощью в одну из городских поликлиник на четвертый день с момента появления первых клинических симптомов вышеперечисленное трактовалось как ринофарингит, синусит. Амбулаторное лечение (оральная дезинтоксикационная, десенсибилизирующая, антибактериальная терапия и лечение индукторами интерферона) оказалось неэффективным. Состояние ухудшалось. Пациент на 7-й день болезни госпитализирован в бокс отделения отоларингологии дежурного стационара с предварительным диагнозом: хронический аденоидит, обострение, ОРВИ. С момента поступления проводилось углубленное обследование, были исключены фибринозная ангина, кандидоз, дифтерия. На фоне 2-компонентной антибактериальной терапии, парентеральной дезинтоксикационной терапии, приема противогрибковых препаратов сохранялась стойкая гипертермия, прогрессировало увеличение подчелюстных лимфоузлов, нарастали цитолитические показатели, при абдоминальном УЗИ – гепатоспленомегалия. На 4-е сутки госпитализации (12-й день заболевания) диагностирован инфекционный мононуклеоз (в последующем диагноз подтвержден лабораторно методом ПЦР), пациент для дальнейшего лечения переведен в специализированную краевую клиническую инфекционную больницу.

При поступлении в инфекционный стационар (11-е сутки от начала заболевания) состояние средней степени тяжести. Температура тела – 38,7 °С. Сознание ясное. При осмотре выявлена яркая гиперемия слизистой ротоглотки. Миндалины гипертрофированы до II–III степени, покрыты белыми, слизисто-гнойными налетами, которые легко снимались шпателем; отека шеи, цианоза слизистой не было. На небных дужках единичные геморрагии. Обращало на себя внимание значительное увеличение лимфоузлов. На 11-й день заболевания под-

челюстные, передне- и заднешейные лимфоузлы от 0,5 до 3 см в диаметре, болезненные при пальпации. Изменение конфигурации шеи. Носовое дыхание затруднено, из носовых ходов слизисто-гнойные выделения. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные ритмичные, пульс – 99 в минуту. АД – 105/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 11x10x9 см, выявлено увеличение селезенки. Поколачивания по косточкам ребральным углом безболезненное с обеих сторон. Менингеальных знаков не было. Стул и диурез в пределах нормы.

Диагноз при поступлении: Инфекционный мононуклеоз, типичная форма, тяжелое течение.

Лабораторное обследование. Общий анализ крови (11-й день заболевания) – Hb – 135 г/л; эритроциты – $4,4 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты – $11,5 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы – 12%; сегментоядерные – 66%; лимфоциты – 22%; моноциты – 2%; СОЭ – 13 мм/ч; атипичных мононуклеаров нет; биохимические исследования: билирубин общий – 31 мкмоль/л; прямой – 10,3; АЛТ – 857,2 ед./л; АСТ – 129,3 ед./л; при определении маркеров вирусных гепатитов методом ИФА – anti Hbs (+) результат; HbsAg, anti HBcIgG, M, HbeAg, anti HbeAg, anti HBcIgG, M, anti HBsAg, M – (–) результат.

При обследовании методом полимеразной цепной реакции на выявление генома вирусов гриппа А, гриппа В, вирусов парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, аденовирусов получены отрицательные пробы.

При проведенном анализе крови методом ИФА наличие суммарных антител к ВИЧ не выявлено. Отрицательные пробы при обследовании крови методом ПЦР на выявление генома CMV, вируса простого герпеса 1, 2, 6-го типов. Методом полимеразной цепной реакции в крови была обнаружена ДНК ВЭБ.

Бактериологическое исследование мазков из носоглотки и ротоглотки роста *Corynebacteriae diphtheriae* не выявило, при этом в мазках с поверхности миндалин отмечался скудный рост стрептококка.

Посмертно проведено исследование носительства генетического полиморфизма IL-10(C918T), установлено, что пациент являлся гомозиготным носителем генотипа TT.

Инструментальное обследование. По данным УЗИ органов брюшной полости (7-й день болезни) перегиб желчного пузыря, умеренная гепатоспленомегалия; 11-й день болезни – “картина”, по данным УЗИ, прежняя; абдоминальная компьютерно-резонансная томография (8-й день болезни) – гепатоспленомегалия, петрификаты печени; ЭКГ (7-й день болезни) – признаки пролапса митрального клапана; рентгенограмма, КТ грудной клетки без особенностей.

В специализированном инфекционном стационаре продолжалась патогенетическая дезинтоксикационная, симптоматическая, антибактериальная (цефтриаксон 1,0 в/в кап.) терапия; начато лечение ацикловиrom, иммунокорректирующая терапия циклофероном 500 мг по схеме. На фоне лечения утром на 14-й день болезни (2-е сутки пребывания в инфекционном стационаре) температура впервые с начала заболевания снизилась до субфебрильных цифр. Субъективно больной отмечал улучшение

самочувствия, уменьшение болей в горле, слабости. Состояние пациента средней степени тяжести за счет синдрома интоксикации, астеновегетативных проявлений, местных воспалительных изменений. При динамическом осмотре отмечалось уменьшение размеров и болезненности шейных лимфатических узлов. Но обращало на себя внимание появление розеолаподобной сыпи на лице, конечностях, туловище, присоединение разжиженного “кашицеобразного” стула. Слизистая ротоглотки оставалась гиперемированной, отечной. Миндалины увеличены, рыхлые, гиперемированы. Явления фарингита. Носовое дыхание по-прежнему затрудненное, в носовых ходах слизисто-гнойные корочки. Отмечалась одутловатость лица, субиктеричность склер. Кожные покровы повышенной влажности, бледность кожи и слизистых. Сохранялась умеренная гепатоспленомегалия.

Учитывая наличие признаков гепатита, отсутствие мононуклеаров, не исключалось наличие мононуклеозоподобного синдрома как проявления других вирусных инфекций.

Во второй половине 14-го дня болезни на фоне проводимой терапии отмечается прогрессирующее ухудшение состояния. Нарастают явления интоксикации, клинические симптомы острой дыхательной недостаточности, некорректируемой подачи кислорода, применяются методы неинвазивной вентиляции легких. Отсутствие эффекта послужило поводом для перевода пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Предпринятая терапия в сочетании с ИВЛ была безуспешна. Состояние больного продолжало прогрессивно ухудшаться с нарастанием признаков отека головного мозга, отека легких, явлений ОДН, инфекционно-токсического шока, ДВС-синдрома. В общем анализе крови (15-й день болезни) – Hb – 146 г/л; эритроциты – $4,8 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты – $7,2 \times 10^9$ /л; эозинофилы – 4%; палочкоядерные нейтрофилы – 9%; сегментоядерные – 60%; лимфоциты – 26%; моноциты – 1%; СОЭ – 19 мм/ч; тромбоциты – 216×10^9 /л, атипичных мононуклеаров не выявлено. Протромбиновое отношение 1,7; АЧТВ – 62,0 с, фибриноген – 3,91 г/л. Билирубин общий – 31 мкмоль/л; прямой – 10,3; АЛТ – 857,2 ед./л; АСТ – 129,3 ед./л.

Несмотря на проведенную интенсивную терапию на 3-и сутки от момента госпитализации в инфекционную больницу наступила смерть.

Заключительный диагноз

Основной: инфекционный мононуклеоз Эпштейн–Барр вирусной этиологии, типичная висцеральная форма, негладкое тяжелое течение.

Осложнения: вторичная госпитальная вирусно-бактериальная двусторонняя остroteкущая пневмония, тяжелое течение. ОРДС синдром. Некардиогенный отек легких. ДВС-синдром. Инфекционно-токсический шок 2-й ст.

Патологоанатомический диагноз

Основной: манифестная форма инфекционного мононуклеоза с висцеральными поражениями, тяжелое атипичное течение: диффузная моноцитарная инфильтрация слизистых носоглотки, миндалин, верхнечелюстных пазух с обширными некрозами, диффузная мононуклеарная инфильтрация углочелюстных, заднешейных лим-

фатических узлов с обширными некрозами отеком клетчатки подчелюстной области; очаговая мононуклеарная инфильтрация бронхопальмональных, мезентериальных, подмышечных лимфоузлов, вилочковой железы, костного мозга, печени с очаговыми некрозами паренхимы, селезенки с гепатоспленомегалией, миокарда. ИВЛ от 06.03.12: катаральный ларинготрахеит. Катетеризация подключичной вены справа.

Фоновые заболевания: хронический двусторонний гайморит, этмоидит.

Осложнения

Очаговый интерстициально-паренхиматозный миокардит. Диффузный внутриальвеолярный мембраногенный и интерстициальный отек легких. Отек – набухание головного мозга с очагами кариоцитолита, энцефалолитизиса, дистрофия нейроцитов. Дислокация и ущемление ствола, вторичные кровоизлияния в варолиев мост. Эритрофагацирующие гистиоциты в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах. ДВСК-синдром с секвестрацией крови в МЦР внутренних органов: множественные эритроцитарные, тромбоцитарные тромбы в сосудах МЦР головного мозга, гипопиза, легких с рассеянными пластинчатыми гемодинамическими ателектазами, капиллярных петлях клубочков почек, сосудистых сплетениях и веществе головного мозга, миокарда, с распространенной метаболической ишемией задне-боковой стенки левого сердца, печени, надпочечников, желудочно-кишечного тракта с множественными эрозиями слизистой желудка. Состоявшееся желудочно-кишечное кровоотечение. Геморрагический синдром: множественные петехиальные пятнистые кровоизлияния в кожу в местах инъекций, плоскостные кровоизлияния в плевру, эпикард, слизистые мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, капсулу почек, печени, очаговые кровоизлияния в вещество головного мозга, плоскостное кровоизлияние в эпендиму боковых желудочков. Акцидентальная инволюция вилочковой железы IV ст. Вегетативный дистресс-синдром тяжелой степени. Двусторонний гидроторакс с компрессионным ателектазом нижних долей легких. Гидроперикард.

Сопутствующие заболевания: мезенхимальная дисплазия митрального клапана с удлинением хордальных нитей (пролапс митрального клапана I ст.). Две поперечные хорды левого желудочка сердца. Киста верхнего полюса селезенки. Субкапсулярный гиалинизированный петрифицированный очаг правой доли печени.

Непосредственная причина смерти: диффузный отек легких.

Заключение

Таким образом, данный клинический случай характеризуется развитием у подростка 15 лет висцеральной формы мононуклеоза с поражением жизненно важных внутренних органов (сердца, печени, головного мозга и др.) и ДВСК-синдромом, которая считается сложной для клинической диагностики. Клинические особенности течения заболевания не только затрудняли правильность постановки клинического диагноза на первых этапах оказания медицинской помощи, но и способствовали

развитию его злокачественного течения и летального исхода. Особенностью данного наблюдения является развитие тяжелой висцеральной формы заболевания на фоне гомозиготного носительства мутации IL-10 C918T. Выдвинуто предположение, что полиморфизм аллели T гена IL-10(C918T) оказывает протективное действие в развитии генерализации процесса.

Литература

1. Авдеева М.Г., Намитов Х.А., Полянский А.В. и др. Особенности современного течения инфекционного мононуклеоза у взрослых // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 22–25.
2. Железникова Г.Ф., Васякина Л.И., Монахова Н.Е. и др. Апоптоз и иммунный ответ у детей, переносящих острый инфекционный мононуклеоз // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 4. – С. 87–94.
3. Иванова В.В., Шилдова И.В., Симованьян Э.Н. и др. Новые данные об инфекционном мононуклеозе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 6. – С. 44–50.
4. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Александрова Н.В. и др. Тактика иммунокорригирующей терапии инфекционного мононуклеоза у детей. – СПб., 2005. – 66 с.
5. Иванова В.В., Тихомирова О.В., Сорокина М.Н. и др. Инфекционный мононуклеоз // Инфекционные болезни у детей / под ред. В.В. Ивановой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – С. 312–323.
6. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Аксенов О.А. и др. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии // Инфекционные болезни. – 2004. – № 4. – С. 5–12.
7. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. Клинические формы хронической Эпштейна–Барр – вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 8–32.
8. Симованьян Э.Н., Сизякина Л.П., Сарычев А.М. и др. Хроническая Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: комплексная терапия и возможности интенсификации лечения // Доктор Р.у. – 2006. – № 2. – С. 37–44.
9. Уразова О.И., Помогаев А.П., Новицкий В.В. и др. Субпопуляционный состав и метаболизм лейкоцитов при инфекционном мононуклеозе у детей // Инфекционные болезни. – 2004. – № 4. – С. 17–21.
10. Frias C., Lauzurica R., Vaquero M. Detection of Epstein–Barr virus in posttransplantation T cell lymphoma in a kidney transplant recipient: case report and review // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 30(3). – P. 576–578.

Поступила 03.12.2012

Сведения об авторах

Емельянова Альвина Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а.

E-mail: alvina1963@yandex.ru

Кишло Людмила Борисовна, канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а.

Мироманова Наталья Анатольевна, канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой детских инфекций ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия” Минздрава России.

Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а.

Чарторижская Наталья Николаевна, канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицин-

ская академия” Минздрава России.

Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а.

Витковский Юрий Антонович, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии ГБОУ ВПО “Читинская государственная медицинская академия” Минздрава России.

Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 577.115.083:577.125.5:543.94.056

МОДИФИКАЦИЯ СПОСОБА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИПИДОВ

Н.В. Канская¹, В.В. Иванов¹, Е.А. Степовая¹, И.А. Позднякова¹, Н.А. Федорова²¹ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск²ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

E-mail: ivanovvv1953@gmail.com

THE MODIFICATION OF LIPID ESTIMATION METHOD

N.V. Kanskaya¹, V.V. Ivanov¹, Ye.A. Stepovaya¹, I.A. Pozdniakova¹, N.A. Fedorova²¹Siberian State Medical University, Tomsk²Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Впервые для повышения точности ферментативного определения триацилглицеридов в биологическом материале предварительное экстрагирование липидов проводилось с дополнительным добавлением к хлороформному экстракту 25 мкл 10%-го раствора тезита при одновременном перемешивании смеси с помощью шейкера при 20 °С и частоте колебаний 120 в мин в течение 30 мин.

Ключевые слова: липиды, биологический материал, ферментативное определение триацилглицеридов, экстрагирование.

For the first time, to increase the accuracy of triacylglyceride enzymatic estimation in biological material, preliminary lipid extracting was conducted with complementary addition of 25 mL of 10% tesis solution to chloroform extract with simultaneous admixture blending in a shaker under 20 °C and oscillation frequency of 120 per 1 min during 30 min.

Key words: lipids, biological material, triacylglyceride enzymatic estimation, extracting.

Введение

Модификация и повышение точности определения липидов в биологическом материале возможны путем предварительной экстракции и получения прозрачного раствора липидов для их последующей ферментативной оценки.

При выборе метода экстракции необходимо принимать во внимание ряд особенностей липидов. Липидами называют класс органических веществ, гетерогенных по химической структуре, но обладающих общим свойством – высокой растворимостью в неполярных растворителях, так как они имеют гидрофобный характер. Среди них различают нейтральные липиды (свободные жирные кислоты и их эфиры, моно-, ди- и триацилглицерины, стероиды, воски, углеводороды) и полярные липиды (глицерофосфолипиды, сфинго- и гликолипиды, цереброзиды). Поэтому при экстракции липидов принимают во внимание тот факт, что они способны не только к гидрофобным взаимодействиям, но и к образованию водородных, электростатических и ковалентных связей (сложноэфирных, амидных, гликозидных). Относительно влия-

ния на связи: неполярные растворители (хлороформ, бензол, диэтиловый эфир) разрушают комплексы, образованные гидрофобными взаимодействиями в жировой ткани, хиломикроны, комплексы альбумина с жирными кислотами; полярные растворители (этанол, метанол) разрушают водородные и электростатические связи. Полярные растворители применяют в смеси со слабополярными растворителями при экстракции липидов из плазматических мембран, митохондрий, эндоплазматического ретикулума печени. Липиды, находящиеся в комплексах, образованных ковалентными связями, растворителями не экстрагируются. Их можно выделить только после гидролиза с использованием органического растворителя.

Наиболее распространенным методом экстракции липидов является метод Фолча [1], при котором применяют смесь хлороформ – метанол (2:1) из расчета 20 частей экстрагирующей смеси на одну часть ткани. Метод позволяет выделить 90–95% всех клеточных липидов. Смеси растворителей, содержащие спирт, также экстрагируют нелипидные вещества (сахара, аминокислоты, соли и т.д.). Для удаления нелипидных примесей экстракт

липидов промывают водой или слабыми солевыми растворами. Однако это приводит к частичной потере кислых липидов.

Так как липиды легко подвергаются окислению и гидролитической деградации, чтобы затормозить эти процессы, экстракцию липидов проводят при комнатной температуре, применяя растворители, из которых предварительно удаляется кислород. Извлеченные липиды не упаривают досуха и не оставляют в упаренном виде на долгое время, а сразу растворяют. Экстракты липидов следует хранить в плотно закрытой посуде при -20°C и ниже в присутствии инертных газов. Можно применять антиоксиданты, например, 2,6-ди-трет-бутил-крезол, который в концентрации 0,005% эффективно предотвращает окислительное расщепление ненасыщенных липидов.

Некоторые растворители содержат или накапливают при хранении вещества, разрушающие липиды. Так, при хранении диэтилового и петролейного эфира накапливаются перекиси, окисляющие двойные связи. При хранении хлороформа и дихлорметана образуется фосген, реагирующий с окси- и аминогруппами. Небольшие количества альдегидов, содержащихся в первичных спиртах, также реагируют с окси- и аминогруппами и активированными метиленовыми группировками.

Чтобы удалить примеси, растворители подвергают специальной обработке. Свежий хлороформ перегоняют и хранят в темной склянке с добавлением 1%-го метанола или этанола. Хлороформ после длительного хранения промывают водой, сушат над хлористым кальцием и перегоняют. Метанол и этанол (95 или 99%) перегоняют над гранулированной гидроокисью калия, хранят в темной склянке 1–2 мес.

Процедура экстракции липидов должна приводить к количественному извлечению клеточных липидов в неизменном виде. Липидный экстракт не должен быть загрязнен нелипидными веществами, такими как сахара и аминокислоты. Эффективность экстракции липидов в значительной степени зависит от химической природы липидных компонентов и от вида комплексов, которые образуют липиды в клетке с другими классами природных соединений. Известны три основных типа взаимодействия липидов с другими веществами:

- I тип – ван-дер-ваальсово взаимодействие между гидрофобными “нейтральными” или неполярными липидами, такими как эфиры стерина, глицериды, углеводороды, каротиноиды, которые связываются относительно слабыми нековалентными связями, их углеводородные цепи образуют связи с другими липидами или с гидрофобными участками белков. Такое взаимодействие осуществляется, в частности, в жировой ткани, хиломикронах, комплексах альбумина с жирными кислотами, жировых образованиях микробных клеток и т.п.;
- II тип взаимодействия – образование водородных связей, электростатическое или гидрофобное взаимодействие, при котором полярные липиды (фосфатиды, гликолипиды, холестерин) образуют связи с белками, например, в плазматических мембранах, митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме и липопротеинах сыворотки;

- III тип взаимодействия – образование комплексов, в которых жирные кислоты (нормальные или разветвленные) и окисикислоты связаны ковалентными связями (сложноэфирными, амидными или гликозидными) с полисахаридами, как это имеет место в липополисахаридах клеточных стенок бактерий.

Из комплексов, образованных в результате ван-дер-ваальсового гидрофобного взаимодействия, липиды можно экстрагировать относительно неполярными растворителями, такими как этиловый эфир, хлороформ или бензол. Липиды, связанные в мембранах, экстрагируются полярными растворителями, такими как этанол или метанол, разрушающими водородные связи и нарушающими электростатическое взаимодействие белков с липидами. Ковалентно связанные липиды не экстрагируются никакими растворителями: их можно выделить лишь путем расщепления комплекса с помощью кислотного или щелочного гидролиза.

При выборе метода экстракции необходимо принимать во внимание способность липидов к перекисному окислению по двойным связям. Поэтому обычно, чтобы предотвратить окисление двойных связей, непосредственно перед экстракцией растворители перегоняют и удаляют из них перекиси. Растворители, применяемые для извлечения высоконенасыщенных липидов, следует дезаэрировать, пропуская через них азот, и затем все операции проводить в атмосфере азота. Липидные экстракты не следует ни упаривать досуха, ни оставлять в упаренном виде на долгое время; извлеченные липиды надо как можно скорее растворять в подходящем растворителе (хлороформе). Температура, при которой проводится экстракция, должна быть не выше комнатной (или ниже, если это необходимо) для того, чтобы затормозить окисление и гидролитическое расщепление липидов. Старые способы экстракции кипящим растворителем в аппарате Сокслета должны быть исключены.

Другой фактор, который следует принимать во внимание, это ферментативная деградация липидов во время экстракции. Так, например, содержащие спирт смеси растворителей вызывают дезактивацию большинства фосфатаз и липаз. Более стабильные ферменты разрушаются при 1–2-минутном контакте с кипящей водой или горячим спиртом.

Из вышесказанного следует, что спирт является необходимым компонентом всех смесей, употребляемых для экстракции липидов, так как он разрушает комплексы липидов с белками, растворяет липиды и дезактивирует ферменты, вызывающие расщепление липидов. Однако смесь растворителей, содержащих спирт, наряду с липидами экстрагирует содержащиеся в клетках нелипидные вещества, такие как сахара, аминокислоты, соли и т.д. Поэтому неочищенный липидный экстракт нужно обрабатывать так, чтобы удалить все водорастворимые примеси. Наиболее распространенной процедурой такого рода является промывка экстракта водой, приводящая в некоторых случаях к образованию очень стабильных эмульсий. Освобождают липиды от нелипидных примесей, пропуская неочищенные экстракты через колонки, заполненные целлюлозой или сефадексом, или проводя диализ через специальные мембраны.

В настоящее время перспективными являются методы исследования липидов с неионными детергентами Тритон-Х100 и тезитом для солюбилизации гидрофобных белков, липополисахаридов и других гидрофобных молекул. Наиболее часто используется Тритон-Х100. Его химическая формула $C_{14}H_{22}O(C_2H_4O)_n$, где $n=10$. Это полиоксиэтилен-октил-фениловый эфир или полиэтиленгликоль n (1,1,3,3-тетраметил-бутил-фениловый эфир) с достаточно большой молекулярной массой. Однако в последнее время этот высокомолекулярный детергент часто заменяется на низкомолекулярный тезит с молекулярной формулой $C_{30}H_{62}O_{10}$ и молекулярной массой 582,81 г/моль, что повышает эффективность экстракции при работе с биологическим материалом. Преимущества тезита позволяют широко использовать его не только в биохимии, но и в фармации, где он добавляется к лекарственным препаратам, а также в химической промышленности при изготовлении стирального порошка, моющих средств и т.д.

Использование различных детергентов в эксперименте при изучении ишемической болезни сердца и развитии липидемии рекомендовано Всероссийским научным обществом кардиологов, согласно положению рекомендаций Европейского общества по изучению атеросклероза [2].

Среди ранее известных способов определения липидов следует отметить метод экстракции с последующей тонкослойной хроматографией; метод с использованием для частичной делипидизации липопротеинов крови в низких концентрациях (0,1%) неионного детергента Тритона Х-100 [3–8], а также способ выделения липидов по методу Фолча.

Одним из наиболее часто применяемых и эффективных способов экстракции липидов является экстракция по Блайю и Дайэру – упрощенный вариант “классической” методики Фолча. При экстракции по этому методу используют однофазную систему растворителей хлороформ-метанол-вода, которая быстро и эффективно извлекает липиды. Экстракт разбавляют одним объемом воды и одним объемом хлороформа. В результате образуется двухфазная система, нижний слой которой состоит из хлороформа, а верхний – из смеси метанола и воды. Водорастворимые не липидные примеси переходят в воднометанольный слой, в то время как в хлороформном слое остаются липиды, практически свободные от загрязнений.

Дальнейшее исследование липидов проводится с помощью тонкослойной хроматографии и других химических методов. Существуют стандартные ферментативные методы исследования концентрации липидов в прозрачных средах. Для получения такой среды в хлороформ добавляют поверхностноактивные вещества, неполярные детергенты, такие как тезит.

Все вышесказанное свидетельствует о значимости использования тезита при липидной экстракции для разработки высокоточных и чувствительных методов количественной оценки липидов разных тканей. Кроме того, популярность способа количественной оценки липидов тканей в хлороформных экстрактах с добавлением детергента обусловлена простотой осуществления и доста-

точной адекватностью получаемых результатов [9].

Целью предлагаемого исследования является повышение эффективности и точности определения липидов путем получения прозрачного раствора липидов в результате использования малых концентраций детергента тезита.

Указанная цель достигается дополнительным добавлением к хлороформному экстракту липидов 25 мкл 10%-го раствора тезита при одновременном перемешивании смеси с помощью шейкера при 20 °С и частоте колебаний 120 в мин в течение 30 мин и получением прозрачного раствора липидов для ферментативного определения триглицеридов.

Режим обработки пробы тезитом подбирался на основе экспериментальных исследований эмпирическим путем. Для этого использовали различные разведения тезита, различную температуру и различную экспозицию в минуту. При использовании различных концентраций раствора тезита малые концентрации (а именно 1%) не позволяли получить абсолютно прозрачный раствор, а высокие концентрации (а именно 20%) не позволяли выполнить дальнейшее ферментативное исследование триацилглицеридов печени крыс.

Материал и методы

Эксперименты проводили на 20 крысах-самцах массой 200 ± 20 г, которые содержались в виварии на естественном световом режиме, свободном доступе к воде и пище, на стандартном рационе.

Метод основан на предварительной экстракции липидов из печени крыс хлороформ-метаноловой смесью по методу Фолча и последующем определении триацилглицеридов ферментативным путем.

Способ-прототип осуществлялся следующим образом: к 6 г печени крысы добавляют 3 мл воды и измельчают в гомогенизаторе Поттера–Эльвехейма (Potter–Elvehjem). Гомогенизат центрифугируют, супернатант декантируют и остаток реэстрагируют 38 мл смеси: хлороформ – метанол – вода (1:2:0,9 по объему) в гомогенизаторе в течение 2 мин. Ткань отделяют центрифугированием. Объединенный супернатант разбавляют 20 мл хлороформа и 20 мл воды. Воднометанольную и хлороформную фазу разделяют центрифугированием. Нижний хлороформный слой концентрируют на ротаторном испарителе при 35 °С. Для удаления воды добавляют бензол и упаривают его в вакууме. К упаренному остатку липидов добавляют 10 мл хлороформа с 25 мкл 20%-го раствора тезита при одновременном перемешивании смеси с помощью шейкера ПЭ-6300М при 20 °С и частоте колебания платформы 120 в мин в течение 30 мин с последующим определением триацилглицеридов ферментативным методом набором “триглицерол-ново” (жидкая форма) кат№В8322 фирмы “Вектор” БЭСТ (Новосибирск) при длине волны 500 нм спектрофотометрически при 25 °С. Опытная и калибровочная пробы составляют 10 мкг. Концентрацию триацилглицеридов рассчитывают по формуле $C = E/E_k \times 2,29$, где 2,29 – концентрация триглицеридов в калибраторе, ммоль/л, делают перерасчет на 1,00 г сырого веса печени.

Исследования триацилглицеридов по общепринятому и предлагаемому способу проводились по 20 раз.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета программ StatSoft STATISTICA 6.0 с определением среднеарифметического (М) и его ошибки (m).

Результаты и обсуждение

При проведении исследований по общепринятому способу уровень триацилглицеридов составил $5,8 \pm 0,6$ мг на 1,0 г массы печени крыс, а при исследовании по предлагаемому способу уровень триацилглицеридов составил $8,4 \pm 0,7$ мг/1,0 г массы печени, что соответствует значениям нормы по данным литературы и современным результатам [9].

Итак, при применении общепринятого способа был получен недостаточно точный результат, что связано с низкой прозрачностью исследуемого раствора, а наиболее эффективным и точным был предлагаемый способ. При этом предлагаемый способ прост в исполнении и интерпретации полученных результатов.

Литература

- Северин С.Е., Соловьева Т.А. Практикум по биохимии. – М.: МГУ, 1989. – 509 с.
- Творогова М.Г. Липиды и липопротеины. Лабораторная диагностика нарушений липидтранспортной системы // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 10. – С. 21–32.
- Пат. 2413952 Российская Федерация, МПК G01N. Способ определения фракций модифицированных липопротеинов крови / Канская Н.В., Пичугин В.Ф., Чернов А.С., Федорова Н.А., Канский А.В., Решетников В.И., Позднякова И.А., Спирина Л.В.; заявители и патентообладатели Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию” (RU), Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН (RU), Областное государственное учреждение здравоохранения “Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями” (RU), Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Томский политехнический университет (RU). – № 2009103374 ; заявл.02.02.2009 ; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 7. – 7 с.
- Пат. 2428698 Российская Федерация, МПК G01N. Способ определения фракций модифицированных липопротеинов крови [Текст] / Канская Н.В., Твердохлебов С.И., Пичугин В.Ф., Чернов А.С., Федорова Н.А., Канский А.В., Решетников В.И., Позднякова И.А., Гузеева Т.И., Степовая Е.А. ; заявители и патентообладатели Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Национальный исследовательский Томский политехнический университет” (RU), Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию” (RU), Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН (RU), Областное государственное учреждение здравоохранения “Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями” (RU). – № 2010124210 ; заявл. 11.06.2010 ; опубл. 10.09.2011, Бюл. № 27. – 8 с.
- Пат. 2439575 Российская Федерация, МПК G01N. Способ оценки эффективности лечения ишемической болезни сердца / Канская Н.В., Твердохлебов С.И., Пичугин В.Ф., Чернов А.С., Федорова Н.А., Канский А.В., Решетников В.И., Позднякова И.А., Гузеева Т.И., Степовая Е.А. ; заявители и патентообладатели Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Национальный исследовательский Томский политехнический университет” (RU), Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию” (RU), Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН (RU), Областное государственное учреждение здравоохранения “Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями” (RU). – № 2010124101 ; заявл. 11.06.2010 ; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1. – 6 с.
- Пат. 2439580 Российская Федерация, МПК G01N. Способ оценки эффективности лечения ишемической болезни сердца / Канская Н.В., Твердохлебов С.И., Пичугин В.Ф., Чернов А.С., Федорова Н.А., Канский А.В., Решетников В.И., Позднякова И.А., Гузеева Т.И., Понгольская Л.В. ; заявители и патентообладатели Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Национальный исследовательский Томский политехнический университет” (RU), Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию” (RU), Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН (RU), Областное государственное учреждение здравоохранения “Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями” (RU). – № 2010124072 ; заявл. 11.06.2010 ; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1. – 5 с.
- Пат. 2439581 Российская Федерация, МПК G01N. Способ оценки эффективности лечения ишемической болезни сердца / Канская Н.В., Твердохлебов С.И., Пичугин В.Ф., Чернов А.С., Федорова Н.А., Канский А.В., Решетников В.И., Позднякова И.А., Гузеева Т.И., Бойков А.Н. ; заявители и патентообладатели Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Национальный исследовательский Томский политехнический университет” (RU), Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию” (RU), Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН (RU), Областное государственное учреждение здравоохранения “Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями” (RU). – № 2010124114 ; заявл. 11.06.2010 ; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1. – 8 с.
- Пат. 2439582 Российская Федерация, МПК G01N. Способ оценки эффективности лечения ишемической болезни сердца / Канская Н.В., Твердохлебов С.И., Пичугин В.Ф., Чернов А.С., Федорова Н.А., Канский А.В., Решетников В.И., Позднякова И.А., Гузеева Т.И., Бойков А.Н. ; заявители и патентообладатели Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Национальный исследовательский Томский политехнический университет” (RU), Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию” (RU),

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН (RU), Областное государственное учреждение здравоохранения "Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями" (RU). – № 2010124116: заявл. 11.06.2010; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1. – 9 с.

9. Левицкий А.П., Гоженко А.И., Левченко Е.М. Влияние квертулина на содержание липидов в печени и в сыворотке крови крыс с эндотоксемией // Актуальные проблемы трансплантационной медицины. – 2013. – № 1(31). – С. 139–143.

Поступила 03.03.2014

Сведения об авторах

Канская Наталья Викторовна, докт. мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

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

Иванов Владимир Владимирович, канд. биол. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии

ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

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

E-mail: ivanovvv1953@gmail.com

Степовая Елена Алексеевна, докт. мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

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

Позднякова Ирина Анатольевна, канд. биол. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

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

Федорова Нина Александровна, канд. мед. наук, заведующая отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН.

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

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК 616-057/058/07:613.1:340.614.3

ПРИЧИНЫ СМЕРТИ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К ЛЕТАЛЬНОМУ ИСХОДУ, У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

В.П. Новосёлов¹, А.И. Бабенко², Д.Б. Никифоров², Е.А. Бабенко²

¹Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы

²ФГБУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены

и профессиональных заболеваний" СО РАМН, Новокузнецк

E-mail: sme@sibsme.ru

CAUSES OF DEATH AND PATHOLOGICAL PROCESSES LEADING TO LETHAL OUTCOMES IN ADULT POPULATION OF NOVOSIBIRSK REGION

V.P. Novoselov¹, A.I. Babenko², D.B. Nikiforov², E.A. Babenko²

¹Novosibirsk Regional Clinical Bureau of Forensic Medical Examination

²Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk

В статье рассматривается методический подход к использованию результатов вскрытия умерших в бюро судебно-медицинской экспертизы для разработки прогнозов в здоровье населения и планировании здравоохранения. Установлено, что для взрослого населения в возрасте 18–70 лет прогностическую значимость имеет характер распространенности патологических процессов, в частности, приводящих к летальным исходам от болезней системы кровообращения (атеросклеротические процессы в сердце, острая ишемия сердца, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, кровоизлияния и инфаркт мозга), органов дыхания (воспалительные процессы в легких), органов пищеварения (жировая дегенерация, дистрофия, фиброз и цирроз печени, воспалительные процессы в поджелудочной железе, язвенные процессы в желудке и 12-перстной кишке).

Ключевые слова: патологические процессы, летальность, социально-гигиеническое прогнозирование.

The article presents methodological approach which uses the autopsy results from the forensic medical examination bureaus for prediction of the population health and health care planning. The authors provide evidence that the patterns of prevalence of the pathological processes, in particular of those leading to lethal outcomes due to cardiovascular (atherosclerotic processes in the heart, acute cardiac ischemia, cardiomyopathy, myocardial infarction, hemorrhagic and ischemic strokes), respiratory (inflammatory processes in the lungs), and digestive (adipose degeneration, liver fibrosis and cirrhosis, inflammatory processes in pancreas, and ulcerous processes in stomach and duodenum) disorders, have prognostic value in adult population aged 18–70.

Key words: pathological processes, lethality, social-hygienic prediction.

Важной задачей медицинской науки является разработка адекватных прогнозов формирования здоровья населения для определения потенциальной востребованности медицинских технологий на основе выявленных патологических состояний, процессов, поражений органов и тканей. Это, по мнению О.П. Щепина с соавт. [3], А.И. Вялкова [2], позволит учитывать распространенность донозологических отклонений в организме людей.

Существующие критерии оценки общественного здоровья (смертность, заболеваемость и т.д.), основанные на использовании информационной базы медицинских информационно-аналитических центров, статистичес-

ких отделов ЛПУ и т.п., не в полной мере отражают характер распространенности патологии среди населения. Необходима разработка новых методических подходов к определению распространенности патологии среди населения на основе учета патологических поражений органов и систем организма человека. Одним из таких критериев можно признать показатель патологической пораженности, учитывающий функциональные и морфологические отклонения, выявляемые различными диагностическими методами. Этот критерий позволит иметь более четкое представление о характере распространенности патологии среди населения в перспективе и соот-

ветствующей ей потенциальной востребованности медицинских технологий.

Значительный объем диагностики патологических поражений в органах и тканях имеет место при вскрытии умерших, проводимом в Бюро судебно-медицинской экспертизы (БСМЭ), патологоанатомических отделениях стационаров, что предопределяет необходимость методической проработки возможности использования информации о результатах вскрытия умерших для социально-гигиенического прогнозирования. При этом важен анализ выявленных патологических процессов и поражений органов, в особенности приводящих к летальному исходу [1].

В этой связи нами проведен анализ причин смерти, объемов и структуры вскрытий умерших в Новосибирской области, по данным БСМЭ за 2009–2011 гг. Всего за данный период было произведено 35,8 тыс. вскрытий умершего взрослого населения, что составляет 33,0% от общего объема умерших.

В целом 57,9% вскрытий приходится на умерших от заболеваний, а 42,1% – на погибших от травм, отравлений и других последствий воздействия внешних причин.

Повозрастной анализ вскрытий умерших свидетельствует, что с увеличением возраста сокращается доля смертей от внешних причин, и параллельно идет рост удельного веса заболеваний с 10,0% в 18–24 года до 89,9% в 90 лет и старше. Характерно, что равновесие этих двух видов смерти отмечается в возрасте 45–49 лет, что можно считать переходным моментом к преобладанию хронической патологии относительно влияния внешних причин на смертность населения.

Основными заболеваниями, от которых умирает взрослое население, являются болезни системы кровообращения, органов дыхания, пищеварения, новообразования, а также инфекционные и паразитарные болезни, на которые приходится 90,2% всей патологии; 9,8% составляют другие классы заболеваний.

У 61,6% умерших от заболеваний в качестве ведущей причины смерти установлены болезни системы кровообращения. При этом доля вскрытий умерших от данной патологии составила 72,3% от общего количества вскрытий и 26,4% – от всех умерших по данному классу заболеваний.

В целом 18,1% смертей от болезней приходится на новообразования. Несмотря на значительный объем умерших, их доля в общем объеме вскрытий составляет всего 5,4%. Это объясняется тем, что их вскрытие не требует судебно-медицинской экспертизы и производится в патологоанатомических отделениях соответствующих ЛПУ. При этом практически все умершие от новообразований состояли на учете в онкологических диспансерах, диагноз был у них четко верифицирован еще при жизни (при проведении онкологических вмешательств: исследований, операций и т.п.). Среди них много лиц пожилого возраста, родственники которых отказывались от судебно-медицинского исследования. Отсюда и удельный вес вскрытий в БСМЭ умерших от новообразований минимален – 6,7%.

Также небольшую долю составляют умершие от болезней органов дыхания, пищеварения, инфекционной

и паразитарной патологии (2,8–4,2%), и доля вскрытий при них в БСМЭ незначительна (3,8–4,9%). Однако удельный вес вскрытий в БСМЭ умерших от данных классов заболеваний был выше среднего уровня (20,6% при всех болезнях), составляя соответственно 26,4; 22,7 и 30,8%. При прочих заболеваниях удельный вес вскрытий – 21,3%. При травмах и отравлениях удельный вес вскрытий в БСМЭ и его территориальных подразделениях составил 93,0%.

Анализ результатов вскрытий умерших от основных классов болезней по отдельным возрастным группам взрослого населения показал, что значительная доля вскрытий приходится на умерших в возрасте 70 лет и старше (38,6%). Эта категория умерших пережила средний уровень показателя продолжительности предстоящей жизни (70 лет) и уже имеет широкий спектр патологических изменений, которые сложно отделить при патоморфологических исследованиях от процессов старения организма.

К тому же для контингента населения старше 70 лет прогнозирование дальнейшего развития патологических поражений в социально-гигиеническом аспекте нецелесообразно. Поэтому данный контингент умерших был исключен из дальнейшего анализа распространенности патологических поражений.

Сопоставление удельного веса вскрытий умерших от основных классов болезней в возрастных группах от 18 до 70 лет показало, что на болезни системы кровообращения приходится 73,6% всех вскрытий, болезни органов дыхания – 6,6%, пищеварения – 6,5%, инфекционные и паразитарные болезни – 6,0%, новообразования – 6,0%, прочие заболевания – 1,3%.

Важным методическим элементом при изучении распространенности патологических поражений по материалам вскрытий умерших, имеющимся в БСМЭ, является то, что патологическая картина у умерших от инфекционных и паразитарных болезней (выраженное влияние этиологического фактора), а также от новообразований (опухолевые образования, метастазы) может иметь свои специфические патоморфологические особенности, и это требует отдельных исследований.

Изучение распространенности патологических процессов, приведших к летальному исходу, среди взрослого населения Новосибирской области проводилось по результатам вскрытия умерших от болезней системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения в возрасте от 18 до 70 лет за период с 2009 по 2011 гг. В исследуемую совокупность включены результаты вскрытия 5679 умерших, в том числе 4175 мужчин и 1504 женщин. При этом 84,9% умерли от болезней системы кровообращения, 7,6% – от болезней органов дыхания и 7,5% – от болезней органов пищеварения.

Анализ распространенности патологических процессов, приводящих к летальному исходу от болезней системы кровообращения, осуществлялся по пяти основным группам патологии: атеросклеротические поражения сердца, острая ишемия сердца, инфаркт миокарда, кардиомиопатия (дилатационная и гипертрофическая), кровоизлияние и инфаркт мозга, а также прочие поражения сердца и сосудов, поражение клапанов сердца, аневриз-

ма аорты (сосудов и т.п.).

При болезнях органов дыхания летальными были воспалительные процессы в легких (пневмония) и прочие заболевания – астматический синдром, гнойное поражение легких (абсцесс), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и др.

Среди заболеваний органов пищеварения были выделены фиброз и цирроз печени, жировая дегенерация печени, воспалительные процессы в поджелудочной железе (панкреатит), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, а также прочая патология желудочно-кишечного тракта.

Анализ основных патологических процессов сердечно-сосудистой системы, приведших к летальному исходу (табл. 1), показал, что в 65,4% случаев смерть была констатирована в результате атеросклеротических поражений сердца; 12,2% летальных исходов связано с наличием острого или перенесенного инфаркта миокарда; 10,2% – кардиомиопатии, 6,2% – кровоизлияния в мозг и инфаркта мозга, 3,4% – с острой ишемией и внезапной остановкой сердца; 2,6% – с прочими поражениями сердечно-сосудистой системы.

При этом если у мужчин (помимо атеросклеротических поражений сердца, составляющих 65,4% всех леталь-

ных исходов) можно выделить распространенность инфарктов миокарда – 14,0%, то у женщин (помимо атеросклеротических поражений сердца – 65,2%) обращает на себя внимание относительно высокий удельный вес кардиомиопатий – 12,6% и, в определенной степени, кровоизлияния в мозг – 8,0%, что предопределяет необходимость дифференцированного рассмотрения значимости отдельных патологических поражений сердечно-сосудистой системы в возрастном аспекте для мужчин и женщин.

Результаты исследования свидетельствуют о том (табл. 2), что значимость атеросклеротических поражений сердца у мужчин начинает формироваться с 30-летнего возраста, когда доля летальных исходов по этой причине составляет 0,7% от всего объема вскрытий умерших мужчин от болезней системы кровообращения. Далее с увеличением возраста идет нарастание удельного веса умерших, достигая значительных величин в возрасте от 50 до 65 лет, составляя соответственно по данным возрастным группам 12,0; 17,0 и 15,2%.

Острые ишемические поражения сердца имеют определенную значимость в возрасте мужчин от 25 до 40 лет, составляя 2,4% от всего объема умерших. Кардиомиопатические поражения вносят существенный вклад в ле-

Таблица 1

Структура (%) патологических процессов в органах кровообращения, приводящих к летальному исходу, у мужчин и женщин

Патологические процессы	Мужчины	Женщины	Оба пола	Статистическая значимость различий между полами		и
				χ^2	p	
Атеросклеротические поражения сердца	65,4	65,2	65,4	0,02	>0,05	1
Острая ишемия сердца	3,5	3,3	3,4	0,13	>0,05	1
Кардиомиопатия	9,3	12,6	10,2	10,1	<0,005	1
Инфаркт миокарда	14,0	7,2	12,2	35,9	<0,001	1
Кровоизлияние и инфаркт мозга	5,6	8,0	6,2	9,1	<0,005	1
Прочие	2,2	3,7	2,6	8,1	<0,005	1
Всего	100,0	100,0	100,0	63,3	<0,001	5

Таблица 2

Удельный вес отдельных поражений сердечно-сосудистой системы, приводящих к смерти, в различных возрастных группах умерших мужчин в Новосибирской области (на 100 вскрытий в БСМЗ умерших от болезней системы кровообращения)

Патологические процессы	Возраст, годы										Всего
	18-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	
Атеросклеротические поражения сердца	0,0	0,3	0,7	1,6	3,2	6,3	12,0	17,0	15,2	9,1	65,4
Острая ишемия	0,3	0,6	1,0	0,8	0,4	0,1	0,2	0,1	0,0	0,0	3,5
Кардиомиопатия	0,1	0,3	0,9	1,4	1,1	2,0	1,6	1,1	0,7	0,1	9,3
Инфаркт миокарда	0,0	0,0	0,1	0,3	0,6	1,0	2,4	3,4	3,9	2,3	14,0
Кровоизлияние и инфаркт мозга	0,0	0,0	0,2	0,3	0,3	0,9	1,0	1,2	1,1	0,6	5,6
Прочие	0,0	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,3	2,2
Всего	0,4	1,3	3,1	4,6	5,6	10,5	17,5	23,2	21,4	12,4	100,0

тальный исход, начиная с 30-летнего возраста (0,9%), и колеблются по возрастным периодам до 65 лет в пределах 0,7–2,0%. Значимость инфаркта миокарда начинает формироваться с 40-летнего возраста (0,6%), достигая существенных значений в 50–54 года – 2,4%, 55–59 лет – 3,4% и 60–64 года – 3,9%, то есть за данный 15-летний возрастной период удельный вес летальных исходов от инфаркта миокарда составляет 9,7%.

Характерно, что до 30 лет у мужчин смерть от инфаркта миокарда не отмечается. Аналогичная ситуация имеет место относительно летальности от кровоизлияния в мозг и инфаркта мозга: не наблюдается смертельных случаев до 30 лет, а существенное значение этот патологический процесс приобретает с 45-летнего возраста. Прочая патология сердечно-сосудистой системы как причина смертельных исходов у мужчин не имела значимой величины. Удельный вес от всех вскрытий умерших от болезней системы кровообращения составлял по отдельным возрастным группам менее 0,6% (в абсолютном выражении – менее 20 вскрытий).

У женщин (табл. 3) значимость атеросклеротических поражений сердца как причина смерти начинает проявляться с 35-летнего возраста, достигая максимума после 55 лет: в 55–59 лет – 15,8%, 60–64 года – 17,3% и 65–69 лет – 14,0%.

В свою очередь, острая ишемия сердца наблюдается с 18-летнего возраста и в сумме до 45-летней возрастной границы составляет 3,0% всех смертельных исходов от болезней системы кровообращения. Характерно, что после 60 лет у женщин данный патологический процесс не проявляется. Кардиомиопатии имеют существенное значение, начиная с 25-летнего возраста, с максимальными значениями 2,2–2,3% в 50–54 и 55–59 лет. Инфаркт миокарда у женщин приобретает определенную значимость после 55 лет, когда удельный вес этой причины смерти составляет в целом для возраста 55–69 лет 6,0%. Как и у мужчин, инфаркт миокарда у женщин не регистрируется до 30-летнего возраста. В качестве причины смерти кровоизлияния в мозг и инфаркт мозга значимы в возрастах от 45 до 70 лет, составляя в целом 7,3% от всего объема вскрытий умерших от болезней системы кровообращения.

Важно отметить, что для женщин в возрасте 60–69 лет значимой является и прочая сердечно-сосудистая патология, составляющая 2,3% всех вскрытий умерших от болезней системы кровообращения, где выделяется аневризма аорты.

Таким образом, для мужчин социально-гигиеническую значимость среди патологических процессов сердечно-сосудистой системы имеют атеросклеротические поражения сердца и кардиомиопатии, начиная с 30-летнего возраста, инфаркт миокарда – с 40-летнего возраста, кровоизлияния в мозг и инфаркт мозга – с 45-летнего возраста, а также острая ишемия сердца в возрастной период 25–39 лет. У женщин атеросклеротические поражения сердца приобретают социально-гигиеническую значимость с 35-летнего возраста, кардиомиопатии – с 25-летнего, кровоизлияния в мозг и инфаркт мозга – с 45-летнего, инфаркт миокарда – с 55-летнего, аневризма аорты – с 60-летнего, а также острая ишемия сердца – в возрастной период с 18 до 45 лет.

Среди болезней органов дыхания, приводящих к летальному исходу, у взрослого населения на воспалительные процессы в легких (пневмонии) различной этиологии приходится 91,4%. У мужчин их доля составляет 92,2%, а у женщин – 82,6%. Остальные патологические процессы в органах дыхания имеют незначительный удельный вес. При этом достоверного статистического различия между мужчинами и женщинами по распространенности пневмонии и прочих заболеваний органов дыхания, приводящих к смерти, не установлено ($\chi^2=1,18$; $x=1$; $p>0,05$). Следовательно, распространенность воспалительных процессов в легких относительно возраста умерших можно было рассматривать, не делая дифференциации по полу. К тому же зафиксировано относительно малое количество смертельных случаев у взрослого населения, подвергнутых вскрытию в БСМЭ (всего 432 за период 2009–2011 гг.).

Как показал анализ, относительную социально-гигиеническую значимость воспалительные процессы в легких как причина смерти начинают приобретать с 25-летнего возраста, составляя 2,1% в возрасте 25–29 лет. Далее отмечается рост удельного веса этого вида патологии,

Таблица 3

Удельный вес отдельных поражений сердечно-сосудистой системы, приводящих к смерти, в различных возрастных группах умерших женщин в Новосибирской области (на 100 вскрытий в БСМЭ умерших от болезней системы кровообращения)

Патологические процессы	Возраст, годы										Всего
	18–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	
Атеросклеротические поражения сердца	0,0	0,2	0,2	1,2	2,4	4,4	9,7	15,8	17,3	14,0	65,2
Острая ишемия	0,6	0,6	0,6	0,7	0,5	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	3,3
Кардиомиопатия	0,2	0,7	0,8	1,9	1,3	1,9	2,3	2,2	0,9	0,4	12,6
Инфаркт миокарда	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,3	0,4	1,3	2,3	2,4	7,2
Кровоизлияние и инфаркт мозга	0,0	0,2	0,2	0,1	0,2	0,9	2,4	1,1	1,5	1,4	8,0
Прочие	0,0	0,0	0,2	0,1	0,0	0,1	0,5	0,5	1,3	1,0	3,7
Всего	0,8	1,7	2,1	4,2	4,6	7,7	15,4	21,0	23,3	19,2	100,0

достигая значительных величин после 45 лет, составляя соответственно в 45–49 лет – 15,97%, 50–54 года – 17,36%, 55–59 лет – 15,74%, 60–64 года – 13,9% от всех умерших от болезней органов дыхания и вскрытых в БСМЭ.

Анализ удельного веса основных патологических процессов в органах пищеварения, приводящих к летальному исходу, показал, что среди умерших от болезней органов пищеварения в 58,0% случаев смерть была констатирована в результате фиброзного и цирротического поражения печени. 12,0% летальных исходов связано с воспалительными процессами в поджелудочной железе, 11,1% – с язвенными процессами в желудке и 12-перстной кишке, 7,8% – с жировой дегенерацией, дистрофией печени, а 11,1% – с прочей патологией желудочно-кишечного тракта.

Рассмотрение распространенности патологических процессов в органах пищеварения, приводящих к летальному исходу, в половом аспекте показало определенные различия. Так, если у мужчин фиброз и цирроз печени в 52,4% случаев определяли смертельный исход от болезней органов пищеварения, то у женщин удельный вес этого патологического поражения составил 68,4%, что имеет статистически подтвержденное различие ($\chi^2=4,4$; $x=1$; $p<0,05$). В свою очередь, у мужчин по сравнению с женщинами более значимы воспаления поджелудочной железы: 14,5 против 7,4% ($\chi^2=4,1$; $x=1$; $p<0,05$), и при прочих патологических процессах органов пищеварения: 13,5 против 6,7% ($\chi^2=5,6$; $x=1$; $p<0,05$). Преобладание язвенных процессов в желудке и 12-перстной кишке у мужчин по сравнению с женщинами (13,1 против 7,4%; $\chi^2=2,8$; $x=1$; $p>0,05$) и более низкий удельный вес жировой дегенерации, дистрофии печени (соответственно 6,5 против 10,1%; $\chi^2=1,5$; $x=1$; $p>0,05$) статистически оказалось не значимым.

Общая оценка влияния пола на приоритет патологических процессов в органах желудочно-кишечного тракта, приводящих к летальному исходу, показала наличие такой зависимости: $\chi^2=18,5$; $x=4$; $p<0,001$, что предопределяет необходимость дифференциального рассмотрения значимости отдельных патологических поражений органов пищеварения в возрастном аспекте для мужчин и женщин.

У мужчин значимость фиброза и цирроза печени начинается формироваться с 25-летнего возраста, когда доля летальных исходов по этой причине составляет 1,82% от всего объема вскрытий умерших от болезней органов пищеварения. Далее с увеличением возраста удельный вес умерших становится большим с максимальными величинами в возрасте от 45 до 65 лет, когда на долю умерших от фиброза и цирроза печени приходится соответственно по данным возрастным группам 8,73; 8,00; 8,36 и 7,64%.

Жировая дегенерация и дистрофия печени как причина смерти у мужчин практически не отмечается до 45-летнего возраста и имеет определенную значимость (5,08%) в возрасте 45–64 года. Воспалительные процессы в поджелудочной железе отмечаются во всех возрастных группах умерших, однако социально-гигиеническую значимость эти патологические процессы приобретают в возрастных группах от 30 до 65 лет с наибольшим удельным весом в 50–59 лет (3,27–3,64%).

Язвенные процессы в желудке и 12-перстной кишке как причина смерти фиксируются с 25–29-летнего возраста, а социально-гигиеническую значимость эта патология имеет в возрасте от 40 до 70 лет, с наибольшим удельным весом в 60–64 года (3,64%).

Поражения прочих органов пищеварения, приводящие к летальному исходу (желудочно-пищеводный разрывно-геморрагический синдром, язвенный колит, сосудистые болезни кишечника, перитонит, поражения брюшины, холециститы, болезни желчевыводящих путей и др.), хотя и могут в сумме рассматриваться как имеющие определенную значимость в возрастной период 35–64 года (по отдельным возрастам составляют от 1,09 до 2,91%), но ввиду многообразия патологических процессов и малого количества летальных исходов (за 3 года наблюдений не более 8 случаев смерти по отдельным возрастным группам) использовать их для социально-гигиенических прогнозов распространенности патологических поражений нецелесообразно.

У женщин значимость фиброза и цирроза печени как причин смерти начинает проявляться с 35-летнего возраста, достигая существенных величин в 50–54, 55–59 и 60–64 года (соответственно 10,74; 16,11 и 12,75%). Остальные рассматриваемые патологические процессы ввиду малого количества умерших и вскрытий в БСМЭ не имеют социально-гигиенической значимости.

Для мужчин социально-гигиеническую значимость среди патологических процессов органов пищеварения имеют фиброз и цирроз печени, начиная с 30-летнего возраста, а также воспалительные поражения поджелудочной железы в 50–59 лет и язвенные процессы в желудке и 12-перстной кишке в 60–64 года. У женщин только фиброз и цирроз печени в возрасте 50–64 года имеют социально-гигиеническую значимость для прогнозирования распространенности патологических поражений.

Можно констатировать, что наибольший поток умершего взрослого населения, подвергающегося вскрытию в БСМЭ, определяется болезнями системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения, новообразованиями, инфекционной и паразитарной патологией, а также травмами, отравлениями и другими последствиями воздействия внешних причин. При этом удельный вес вскрытий от воздействия внешних причин с возрастом сокращается, а от заболеваний нарастает.

Таким образом, для изучения распространенности патологических процессов среди населения, приведших к летальному исходу в возрасте от 18 до 70 лет, когда смерть считается преждевременной, целесообразно анализировать результаты вскрытия умерших от болезней системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения, на которые приходится 86,7% вскрытий в данном возрастном периоде. При анализе патологических процессов социально-гигиеническую значимость имеют среди болезней системы кровообращения – атеросклеротические процессы в сердце, острая ишемия сердца, кардиомиопатии, инфаркт миокарда, а также кровоизлияния и инфаркт мозга; органов дыхания – воспалительные процессы в легких; органов пищеварения – жировая дегенерация, дистрофия, фиброз и цирроз печени, воспалительные процессы в поджелудочной железе, язвенные про-

цессы в желудке и 12-перстной кишке.

Литература

1. Воробьев С.Л., Чибисов В.Н. Новые подходы к организации клинико-анатомического анализа в ЛПУ // Архив патологии. – 2005. – Т. 67, № 5. – С. 56–60.
2. Вялков А.И. Современные проблемы формирования индивидуального здоровья человека и оздоровления населения // Вестник РАМН. – 2008. – № 10. – С. 28–31.
3. Щепин О.П., Медик В.А., Стародубов В.И. Изучение здоровья населения на современном этапе развития общества // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2005. – № 5. – С. 3–6.

Поступила 12.11.2013

Сведения об авторах

Новоселов Владимир Павлович, докт. мед. наук, профессор, начальник ГБУЗ НСО “Новосибирское облас-

тное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы”.

Адрес: 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 134.

E-mail: sme@sibsme.ru

Бабенко Анатолий Иванович, докт. мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ “НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний” СО РАМН.

Адрес: 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23.

E-mail: bai@soramn.ru

Никифоров Дмитрий Борисович, аспирант ФГБУ “НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний” СО РАМН.

Адрес: 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23.

Бабенко Евгений Анатольевич, канд. мед. наук, научный сотрудник ФГБУ “НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний” СО РАМН.

Адрес: 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 617 (091) (092)

ВИТТ НИКОЛАЕВИЧ САВВИН (1874–1933) – ХИРУРГ, УЧЕНЫЙ, ПЕДАГОГ И АДМИНИСТРАТОР: К 140-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

С.А. Некрылов, С.Ф. Фоминых

ФГБОУ ВПО “Научный исследовательский Томский государственный университет”
E-mail: san_hist@sibmail.com

VITT N. SAVVIN (1874–1933): SURGEON, SCIENTIST, TEACHER, AND ADMINISTRATOR. THE 140TH BIRTH ANNIVERSARY

S.A. Nekrylov, S.F. Fominikh

National Research Tomsk State University

Представлена биография известного отечественного хирурга Витта Николаевича Саввина. Отражен его вклад в развитие отечественной хирургии. Дан краткий обзор его научной, учебной, лечебной, общественной и административной деятельности, раскрыт его вклад в руководство Томским государственным университетом в 1920-х гг.
Ключевые слова: отечественная хирургия, Томский государственный университет, профессор В.Н. Саввин.

The article presents biography of a well-known Russian surgeon, Professor Vitt N. Savvin. The authors review his scientific, academic, medical, and managerial activities and highlight his contribution to the administration of Tomsk State University in 1920s.

Key words: surgery in Russia, Tomsk State University, Professor Vitt N. Savvin.

В 2014 г. исполняется 140 лет со дня рождения известного отечественного хирурга Витта Николаевича Саввина, внесшего существенный вклад в развитие российской хирургии и здравоохранения.

Витт Николаевич родился 4 /16/ дек. 1874 г. в с. Кондрово Троицкой волости Медынского уезда Калужской губернии в семье чиновника. С 1885 г. Витт учился в Калужской мужской гимназии, по ее окончании поступил на медицинский факультет Московского университета. Среди его преподавателей были выдающиеся профессора XIX века Д.Н. Зернов, А.А. Остроумов, В.К. Рот, Ф.Ф. Эрисман и др. После окончания университета со степенью лекаря с отличием (1898 г.) В.Н. Саввин проходил научное совершенствование в Институте оперативной хирургии Московского университета под руководством профессора Ф.А. Рейна, ученика известного хирурга А.А. Боброва. Одновременно Витт Николаевич работал в Старо-Екатерининской больнице. До осени 1902 г. он посещал хирургические отделения московских городских больниц, одновременно сдавал докторантские экзамены и занимался в кабинете оперативной хирургии и топографической анатомии Московского университета. Около полугода испол-

нял обязанности ординатора хирургической клиники Иверской общины сестер милосердия Красного Креста в Москве.

С июля 1900 г. по март 1901 г., в период подавления Ихэтуаньского (боксерского) восстания в Китае, находился в составе отряда Иверской общины Красного Креста на Дальнем Востоке, где работал под руководством доктора медицины И.П. Алексинского (1871–1945). В условиях отсутствия приспособленных помещений для перевязочной и операционной врачи-хирурги И.П. Алексинский, Н.С. Коротков и В.Н. Саввин оборудовали операционную сами с помощью подручных средств. Они собственноручно продезинфицировали помещение раствором формалина, обшили стены картоном и верх его белой клеенкой, которую в дальнейшем ежедневно мыли формалином. Пол устлали толстой клеенкой, края которой во избежание проникновения влаги от затекающей жидкости загнули на стены, под гуттаперчевую клеенку. 26 августа 1900 г. лазарет был открыт и начал принимать раненых воинов.

В сентябре 1902 г. Витт Николаевич был утвержден в должности сверхштатного помощника прозектора при



Рис. 1. Саввин В.Н.

кафедре оперативной хирургии с топографической анатомией Московского университета. В декабре того же года он был перемещен на должность штатного помощника прозектора при той же кафедре. В 1903 г. В.Н. Саввин защитил диссертацию «Оперативные пути к внутригрудному отделу пищевода и операция на нем в связи с изучением околопищеводной клетчатки и лимфатической системы пищевода» и был удостоен степени доктора медицины. В 1904 г. принят в число приват-доцентов Московского университета по кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии.

Во время Русско-японской войны с февраля 1904 г. по октябрь 1905 г. состоял врачом 1-го санитарного отряда Москвы. С мая 1904 г. по февраль 1905 г. был командирован в качестве старшего врача подвижного лазарета, выделенного из отряда и действовавшего в Хунчуне (Маньчжурия) и Кенгшене (Северная Корея). За участие в военных действиях был награжден орденом Св. Станислава II степени. Вместе с отрядом Витт Николаевич вернулся в Россию и работал в госпитале на станции Евгеневка Уссурийской железной дороги.

В 1906–1909 гг. В.Н. Саввин исполнял обязанности сверхштатного врача-консультанта лечебницы им. князя В.А. Долгорукова при комитете «Христианская помощь» Российского общества Красного Креста. С 1908 г. – сверхштатный ассистент хирургического отделения клиник Московского университета, расположенных в Екатерининской больнице (зав. проф. А.В. Мартынов). С того же года Витт Николаевич состоял врачом самостоятельных амбулаторий Московского городского самоуправления.

К моменту приезда в Томск В.Н. Саввин зарекомендовал себя не только несколькими научными трудами, но и прошел солидную практику в области хирургии. В 1909 г. Витт Николаевич был назначен экстраординарным, с 1912 г. по 1926 г. – ординарным профессором по кафедре оперативной хирургии с топографической анатомией Императорского Томского университета.

С первых же лет руководства кафедрой профессор В.Н. Саввин приложил немало сил для увеличения финанси-

рования кабинета оперативной хирургии и топографической анатомии. Так, в январе 1910 г. он обратился к декану медицинского факультета Томского университета с ходатайством о дополнительном финансировании кабинета (800 руб.) для пополнения его необходимым инструментарием и вспомогательными материалами. Ходатайство было удовлетворено. Необходимая сумма была выделена из свободных процентов с капитала, завещанного Ф.П. Занадворовым на содержание учебно-вспомогательных учреждений Томского университета. Впоследствии кабинет оперативной хирургии пополнялся за счет штатных сумм. К январю 1917 г. инвентарь кабинета насчитывал около 1800 предметов на сумму 12 829 руб. 59 коп.

Большое внимание В.Н. Саввин уделял привлечению молодежи к научной работе. В 1910 г. при кафедре им был организован научный студенческий кружок, в котором занимались будущие профессора Б.И. Фукс, А.Ф. Пономарев, К.Н. Черепнин и др. Студент Б.Н. Денисов под его руководством выполнил ряд экспериментальных исследований, выясняя вопрос о бескровных операциях на печени. В результате опытов, проведенных им при помощи помощника прозектора В.И. Зефирова на 7 собаках, он пришел к выводу, что иссечение кусков печени по способу Alexander von Buron может быть произведено почти без потери крови. Однако Б.Н. Денисов высказался против проведения или за крайне осторожное применение этого способа на человеке. Итоги его исследований были опубликованы в «Сибирской врачебной газете».

Студент Б.И. Фукс занимался изучением сосудистого русла гипофиза. Впоследствии он стал преемником своего учителя, возглавив в 1926 г. кафедру оперативной хирургии и топографической анатомии в Томском университете.

Сам В.Н. Саввин в дореволюционный период опубликовал немного работ. Это было связано с его большой занятостью административной работой. Он занимал должности директора СВЖК (1912–1913 гг.), декана медицинского факультета Томского университета.

Однако тематика его научных исследований была разнообразной, в основном посвящена топографии отдельных областей тела человека. Занимался он и разработкой проблем экспериментального характера.

Классической считается монография В.Н. Саввина «Очерки военно-полевой хирургии: Ранения кровеносных сосудов», опубликованная в 1917 г., в которой рассматриваются 120 случаев ранения кровеносных сосудов на фронтах Первой мировой войны. Эта монография была в русле исследований ученых Томского университета в области сердечно-сосудистой хирургии.

Материал для своего капитального труда Витт Николаевич собрал во время неоднократных командировок в Москву, где участвовал в лечении раненых воинов. Так, в феврале-апреле 1915 г. он работал в московских госпиталях, а с сентября 1915 г. по июнь 1916 г. состоял инспектором распределительных госпиталей Московского городского самоуправления, обслуживавших раненых и больных воинов.

В годы Гражданской войны начинается напряженная административная деятельность В.Н. Саввина. Он являл-



Рис. 2. Главный корпус Императорского Томского университета, 1900

ся проректором Томского университета (1917–1918; 1918–1919 гг.). С сентября по ноябрь 1918 г. Витт Николаевич был помощником управляющего Министерством народного просвещения Временного Сибирского правительства с оставлением в должности ординарного профессора Томского университета. В 1919 г. указом Верховного Правительства адмирала А.В. Колчака В.Н. Саввин был назначен товарищем (заместителем) министра народного просвещения и состоял в этой должности до декабря 1919 г. В марте-июне 1920 г. работал зав. подотделом соц. болезней Томского губернского отдела здравоохранения. С августа 1920 г. – ученый секретарь медицинского совета при Сибздраве.

С сентября 1922 г. по апрель 1929 г. В.Н. Саввин являлся ректором Томского университета. Одновременно с 1926 г. по 1929 г. он заведовал кафедрой хирургической госпитальной клиники Томского университета. На его ректорство приходится начало становления советской системы высшего образования. В период ректорства он был обеспокоен оттоком из Томского университета профессоров в вузы центра страны, считал важным привлекать кадры высшей квалификации не только со стороны, но и готовить их на месте. Он настаивал на том, чтобы было реализовано на практике постановление СНК РСФСР от 1 января 1924 г. “Об установлении двойных окладов содержания научным работникам Сибири”, которое предусматривало преимущества по службе в отдаленных местностях государства. В 1925 г. он настоял на выводе из помещений новых клиник губпартшколы и открытии при медицинском факультете курсов усовершенствования врачей. Поднимал вопрос перед Сибревкомом об обеспечении студенчества Томска медицинской помощью и о льготном снабжении студентов учеб-

никами, увеличении числа студентов, получающих стипендию, и выделении средств на организацию студенческого клуба. Сроки обучения в ТГУ сократились и составляли от 3–3,5 до 4–5 лет. Это потребовало ломки учебных планов и программ. Медицинский факультет подвергся реформированию в соответствии с задачами советской медицины. Внедрялся так называемый комбинированный метод преподавания, при котором чтение лекций сочеталось с большой работой по оказанию медицинской помощи населению. Однако В.Н. Саввин наряду с профессорами А.П. Азбукиным, А.А. Опокиным и П.А. Ломовицким высказывался за оставление на медицинском факультете клинических лекций. “На клинических лекциях студент учится разбирать больных в широком смысле этого слова, – подчеркивал В.Н. Саввин. На этих лекциях студент может реально установить нормальные и патологические особенности данного организма, установить связи между отдельными органами, выяснить всю совокупность болезненных изменений как внешних жизненных условий”. Ежегодно медицинский факультет пропускал через амбулатории более 50 тыс. больных, около 3 тыс. больных получали стационарное лечение, производилось до 3 тыс. операций. Организовывались курсы для врачей, сестер милосердия, санитаров, лекомов и т.д. В 1921–1927 гг. медицинский факультет окончили более 1700 человек.

Вместе с проф. М.Г. Курловым В.Н. Саввин возглавил коллегия и Сибирский ученый медицинский совет Сибздрава при Сибревкоме. Он внес заметный вклад в развитие медицины и здравоохранения в Сибири. Летом 1922 г. выезжал на курорт Карачи в качестве эксперта-хирурга. Входил в редакцию отдела “Соц. болезни” “Сибирского медицинского журнала”. С апреля 1923 г. был председа-

дателем Томского губбюро СНР. Одновременно состоял консультантом-хирургом Томского физиотерапевтического института.

Увлеченный идеей индустриализации, В.Н. Саввин прервал научно-педагогическую деятельность и переехал в Челябинск, где стал организатором строительства огромного больничного городка при упр. «Челябтракторстрой». Состоял консультантом в хирургических отделениях многих лечебных учреждений Челябинска и новостроек. Возглавлял местную научную ассоциацию врачей. В 1932–1933 гг., учитывая большую нехватку врачей, принял участие в ликвидации эпидемии сыпного тифа в Челябинском районе, во время которой заразился, заболел и скоропостижно скончался. Его смерть имела громадный общественный резонанс. Его похороны вылились в городское общественно значимое событие.

Избранные научные труды:

1. К хирургии рубцовых сужений пищевода // Хирургия. – 1900. – № 45.
2. Кровоснабжение тазобедренного сустава // Хирургия. – 1902. – № 64.
3. Die der Lage Speiserohre bei verschiedenen Verkrümmungen der Hirbelsaule // Archiv für klinische Chirurgie. – 1903. – Bd. 12, H. 2.
4. Некоторые замечания по поводу артерио-венных аневризм // Русский врач. – 1916. – № 39.
5. Костная пластика при дефектах черепа // Сибирский врач. – 1917. – № 16–17.
6. Первые 100000 больных и раненых нижних чинов, прошедших через Пресненский распределительный госпиталь в Москве // Русский врач. – 1917. – № 2.
7. Очерки воен.-полевой хирургии: ранения кровеносных сосудов // Известия Томского университета. – 1918. – Кн. 67.
8. К технике полного удаления околоушной железы // Известия Томского университета. – 1924. – Т. 73.

Литература

1. ГАТО. – Ф. 102. – Оп. 12. – Д. 101; Ф. Р-815. – Оп. 18. – Д. 341.
2. Большая медицинская энциклопедия. – 2-е изд. – 1963. – Т. 29.
3. Сакс Ф.Ф., Солодухина В.П., Байтингер В.Ф. Каф. топограф. анатомии и оперативной хирургии // Материалы по истории кафедры леч. факультета. 1888–1988. – Томск, 1988.
4. Задорожный А.А., Демидов А.В., Скиданенко В.В. Хирургическая клиника им. А.Г. Савиных (1892–2002). – Томск, 2002.
5. Фоминых С.Ф., Некрылов С.А., Грибовский М.В. и др. Профессора медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета – Томского медицинского института – Сибирского государственного медицинского университета (1878–2003): биографический словарь. – Томск: Изд-во Томского университета, 2004. – Т. 2.
6. Власова А. Тоны Николая Сергеевича Короткова, донесшиеся через года // Вестн. Московского гор. общества терапевтов. – 2009, апр. – № 7.
7. Шишкин В.И. Саввин Витт Николаевич // Ист. энцикл. Сибири. – 2009. – Т. 3.

Поступила 04.04.2014

Сведения об авторах

Некрылов Сергей Александрович, докт. истор. наук, доцент, профессор кафедры современной отечественной истории исторического факультета ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: san_hist@sibmail.com

Фоминых Сергей Федорович, докт. истор. наук, профессор, заведующий кафедрой современной отечественной истории исторического факультета ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

УДК 616-07 (092)

АРЧИБАЛЬД КОКРАН (1909–1988): ОТЕЦ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ¹

А. Ставроу¹, Д. Калумас¹, Г. Димитракакис²

¹Медицинская школа, Университет Кардиффа, Кокрановский медицинский образовательный центр, Кардифф, Великобритания

²Отделение кардиоторакальной хирургии, Университет Госпиталя Уэльса, Кардифф, Великобритания

E-mail: gdimitrakakis@yahoo.com

ARCHIBALD COCHRANE (1909–1988): THE FATHER OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

A. Stavrou¹, D. Challoumas¹, G. Dimitrakakis²

¹School of Medicine, Cardiff University, Cochrane Medical Education Centre, Cardiff, UK

²Department of Cardiothoracic Surgery, University Hospital of Wales, Cardiff, UK

¹ Статья публикуется с разрешения авторов. Впервые опубликована в: Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 18 (2014) 121–124; doi:10.1093/icvts/ivt451 Advance Access publication 18 October 2013. Перевод с английского И.Г. Озашвили

Профессора Арчибалда Кокрана (1909–1988) считают основоположником идеи доказательной медицины нашего времени. Своей знаковой книгой «Эффективность и результативность: некоторые размышления о здравоохранении» ему удалось вдохновить медицинское сообщество и положительно повлиять на него в отношении надежной доказательности при оказании оптимальной медицинской помощи. Его видение, в сочетании с его научными достижениями, можно рассматривать как основу Кокрановского Сотрудничества (англ. Cochrane Collaboration [1]) – международной некоммерческой организации, изучающей эффективность медицинских средств и методик путем проведения рандомизированных контролируемых исследований. Результаты исследований в виде систематических обзоров, мета-аналитические материалы публикуются в базе данных Сотрудничества – Cochrane Library (англ.) или Центров Кокрановского Сотрудничества (рус.), названной его именем в знак признания и благодарности за его новаторскую работу, и являются основой для создания клинических руководств на научно обоснованной базе. Мы представляем основные моменты его яркой и полной неожиданностей личной и научной жизни в попытке почтить его вклад в формирование современных медицинских исследований.

Ключевые слова: Арчибалд Кокран, доказательная медицина, Кокрановское Сотрудничество.

Professor Archibald Cochrane (1909–1988) is considered to be the originator of the idea of evidence-based medicine in our era. With his landmark book 'Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health services' he managed to inspire and positively influence the medical society with respect to the proper assessment of reliable evidence for the provision of the best medical care. His vision combined with his scientific achievements can be considered as the foundation of the Cochrane Collaboration; named after him in recognition of and gratitude for his pioneering work. We present the highlights of his adventurous and vibrant personal and academic life in an attempt to honour his contribution to shaping modern medical research.

Key words: Archibald Cochrane, Evidence-based medicine, Cochrane collaboration.

Доказательная медицина сегодня определяется как формальная практика принятия решений в отношении наилучшего лечения пациента, основанная на систематическом детальном рассмотрении имеющихся, оптимально обоснованных, научных доказательств. Доказательная медицина имеет первостепенное значение в обеспечении наилучшей практики в области здравоохранения [1–3].

Профессор Арчибалд Кокран был первопроходцем в своей области, его можно считать отцом доказательной медицины нашей эпохи. Его страстный призыв – требовать сбора и анализа систематических обзоров, через пять лет после его смерти привел к созданию Кокрановского Сотрудничества [4].

Мы представляем детали жизни его беспрецедентной личности, события, вдохновившие его, и его основополагающую роль в эпидемиологии, здравоохранении и медицине в целом.

Ранние годы жизни. Арчибалд (Арчи) Леман Кокран родился в 1909 г. в городе Галашилс в Шотландии, к югу от Эдинбурга. Он был первым сыном в состоятельной семье, его родители Волтер Францис и Эмма Мейбл Кокран были успешными производителями твида. Однако уже в раннем возрасте ему пришлось пережить семейные трагедии. Сначала его отец, капитан Собственного королевского шотландского пограничного полка, погиб в битве при Газе (Израиль), когда Арчибалду было всего 8 лет. После потери отца ситуацию усугубила смерть его двух братьев; его младший брат Вальтер умер в возрасте двух лет от туберкулезной пневмонии, а второй, Роберт, разбился на мотоцикле в возрасте 21 года [4–6].

Арчибалд Кокран был харизматичной личностью и потенциал его будущего развития был признан уже в молодом возрасте, когда ему предложили стипендию школы Аппингем в Рутленде (Англия). Здесь он преуспел. Это было предвестником его предстоящих выдающихся академических достижений [4–7].

Кроме того, что он был силен в учебе, Кокран с энтузиазмом занимался спортом. Он стал членом школьной

команды по регби, а затем увлечение спортом и поддержание себя в хорошей форме стало тем, что он ценил на протяжении всей своей активной жизни [7].

В 1927 г. ему предложили вторую стипендию на прохождение курса естественных наук в Королевском колледже (King's college) в Кембридже. В 1930 г., по окончании колледжа, после успешной сдачи первой и второй части экзамена на степень бакалавра ему выдали диплом с отличием [5–6].

Имея огромное желание продолжить образование и будучи страстным почитателем науки, в последующие годы он продолжил обучение в различных областях.

Вскоре после выпуска, на протяжении года он участвовал в исследовательской деятельности в Кембридже и в Торонто. Именно тогда он понял, что, несмотря на свою любовь к академической работе, лабораторные исследования не принесут ему пожизненного удовлетворения – самореализации, которая так необходима для успеха в медицинском сообществе [5–6].

В результате в 1931 г. Кокран решил продолжить собственное медицинское образование. Оно было закончено только после его посещения медицинских школ в Вене, Лейдене и Лондоне [4–7].

В качестве студента в Вене в 1933 г. ему удалось опубликовать свою первую статью, озаглавленную «Илья Мечников», где он подробно изложил свою теорию «*instinct de la mort*» [7].

Годы обучения были довольно трудны, поскольку ему дважды приходилось прерывать обучение и, таким образом, он закончил обучение только в 1938 г. Первый перерыв был между 1933 и 1934 гг., когда он решил избавиться от сексуальной проблемы, которая мучила и угнетала его. Для этого он обратился к престижному психоаналитику Теодору Райку, одному из наиболее успешных учеников Зигмунда Фрейда. Райк, будучи членом еврейского сообщества, был вынужден покинуть Берлин из-за существующей в то время дискриминационной политики против его нации. Кокран последовал за ним в Вену и в Гаагу, чтобы продолжить лечение психоанализом. Он восполь-

зовался этим периодом, чтобы самому изучить психоанализ и выучить немецкий язык, что позже оказалось неопенимым для того, чтобы выжить в годы Второй Мировой войны [7].

К сожалению, лечение психоанализом оказалось неэффективным. Кокран отнес свое сексуальное расстройство к порфирии, заболеванию, которое у него диагностировали, когда он был уже взрослым, и с которым он так никогда и не смог справиться [4]. Предполагалось также, что его проблема была вызвана туберкулезом, которым он страдал с детства. Какова бы ни была истинная причина, неэффективность лечения психоанализом была начальным стимулом, подтолкнувшим интерес Кокрана к лечению, являющемуся доказано эффективным [8].

В 1934 г. он вернулся в Англию, чтобы продолжить медицинскую подготовку в Больнице Университетского колледжа Лондона (University College Hospital) [4–7].

Кокран был многогранной личностью с политическими интересами; его опыт жизни в Европе привел его к тому, что он стал членом Социалистической Медицинской Ассоциации. В 1936 г. ассоциация решила отправить врачей, медсестер и студентов медиков на Гражданскую войну в Испанию. Кокран решил прервать свое обучение во второй раз, и в период между 1935–1937 гг. поехал в Испанию в качестве волонтера. Там он служил в демократической армии ассистентом в полевом госпитале и в больнице на диагностической сортировке больных [6–7].

Он вернулся в Великобританию в 1937 г. и, в 1938 г., наконец, закончил обучение в Больнице Университетского колледжа Лондона [5–7].

Вклад в медицину. Вскоре после получения квалификации врача Кокран работал штатным врачом в Больнице Западного Лондона (West London Hospital), а затем научным ассистентом в Клинике Университетского колледжа до начала Второй Мировой войны [7].

В это время он был призван в Медицинский корпус Королевской Армии в качестве капитана. Он участвовал в военных действиях на Крите в Греции (в 1941 г.), где он был взят в плен немцами. Он провел остаток военных лет (1941–1945) военнопленным со специальностью медицинского работника в концлагерях в Салониках (Греция), Хильдбургхаузене, Эльстерхорсте и Виттенберге на Эльбе (Германия). Благодаря его знанию немецкого языка его назначили главным военным врачом в концентрационном лагере [5, 7].

Именно в этот период Кокран провел свое первое исследование, которое он описал в 1984 г. в своей статье с довольно циничным названием: “Болезнь в Салониках: мое первое, наихудшее и самое успешное клиническое исследование” [9]. То, что заставило его провести данное исследование, было частое возникновение отека щиколоток неизвестного происхождения среди заключенных, у многих из которых, включая Кокрана, отек поднимался даже до области выше колена.

Он выдвинул гипотезу, что причиной этому был недостаток витаминов, приводящий к “влажному бери-бери”, поскольку узникам давали скудное питание из расчета 400–500 калорий в день. Он высказал свои опасения немцам, которые категорически отказались оказать

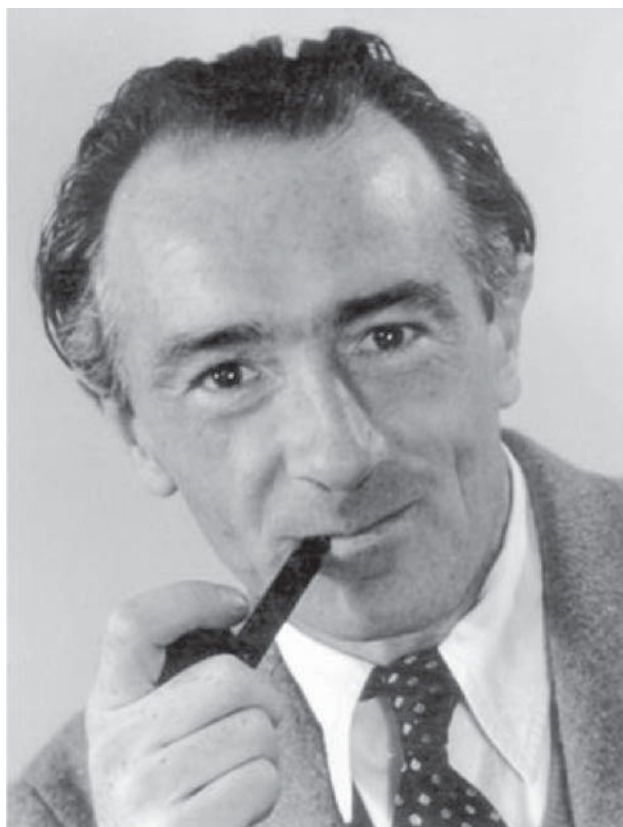


Рис. 1. А. Кокран

какую-либо помощь. Чтобы проверить свою гипотезу, на черном рынке в лагере он купил дрожжи и добавки с витамином С и произвольно выбрал 20 заключенных, которых разделил на две группы – по 10 в каждой. Испытуемые в первой группе ежедневно получали порцию дрожжей, а в другой группе – добавки с витамином С. Заключенные в обеих группах ограничили потребление воды и вели учет частоты мочеиспусканий. Через 4 дня Кокран совершенно точно заметил, что состояние испытуемых в группе с ежедневным потреблением дрожжей улучшилось; отек щиколоток спал, они стали лучше себя чувствовать. В другой группе заключенных значительного улучшения в состоянии здоровья не наблюдалось. Он тщательно записал результаты этого примитивного клинического исследования и представил их немцам, которые тогда согласились включить в рацион заключенных дрожжи, хотя такие “щедрые” жесты были очень редки в те времена. В самом деле, после этого количество случаев возникновения мягких отеков среди заключенных значительно снизилось [9].

Кокран считал, что это исследование было некачественным и что своим успехом он в большой степени обязан удаче. Однако, принимая во внимание неблагоприятные условия и ограниченные ресурсы, его положительные находки и, как результат, успешный исход, были впечатляющими. Это было его самым первым клиническим исследованием, и его можно считать и рандомизированным и контролируемым, по крайней мере, в какой-то степени. Согласно Кокрану, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) были практически не-

известны медицинскому сообществу в то время [7–9].

После окончания войны Кокран продолжил свои исследования в области превентивной медицины в Лондонской школе гигиены и тропической медицины (London School of Hygiene and Tropical Medicine), где он посещал курс общественного здравоохранения. Его преподаватель статистики профессор Остин Бредфорд Хилл (1897–1991) был первым ученым, который доказал связь между курением и раком легких, а его учение о РКИ и эпидемиологии поразило Кокрана. Впоследствии он признавал влияние Хилла на него на протяжении всей своей жизни [4–7].

В результате своих академических достижений и его неподдельного интереса к общественному здравоохранению в 1947 г. Кокран получил Стипендию Рокфеллера, что привело его в клинику Генри Фиппса в штате Филадельфия в США. Там он увлекся использованием рентгенографии и ее надежности при постановке диагнозов и составлении прогнозов при туберкулезе легких, а также с энтузиазмом взялся за исследование ошибки наблюдателя – страсть, которую он сохранял всю жизнь [4–7].

Со студенческих времен Кокран был озабочен отсутствием научных доказательств, обосновывающих медицинские вмешательства. Чем дольше он работал в медицине, тем больше росла его озабоченность, усиливаясь различным опытом, который он получал. В попытке вылечить своих лагерных пациентов, страдающих от туберкулеза, некоторые из которых были его друзьями, он беспокоился о том, чтобы не причинить им еще больший вред вместо пользы. Концепции эффективности и результативности в клинической практике становились все более важными для него и заставили его скептически относиться к любым методам лечения, даже тем, которые были прочно установившимися и широко признанными. Он твердо верил, что ни одно медицинское вмешательство не должно выполняться до тех пор, пока не существует доказательств, подтверждающих его эффективность. Он также полагал, что более вдумчивый, систематический и научно обоснованный подход к клинической практике в медицине должен определять клинические решения [10, 11].

Эта вдохновляющая идея наглядно продемонстрирована еще одним фактом его деятельности. И ему, и его сестре Елене, с которой он был очень близок, поскольку они единственные из детей их семьи остались живы, был поставлен диагноз – порфирия. Зная о ее наследственной природе, он переживал, что другие члены его большой, разбросанной по миру семьи могут также быть носителями этой болезни и, поэтому он попросил всех 153 родственников сдать анализ кала и мочи, чтобы определить кто из них, сам того не зная, находится в группе риска [5].

Всю жизнь Кокран не переставал ставить под сомнение существующие на тот момент методы медицинской диагностики и исследовательские стратегии, чтобы усовершенствовать их в оказании медицинской помощи. В результате, инновационные стратегии, которые он сформулировал, а именно необходимость проведения РКИ для определения надлежащего лечения и введение понятия экономической целесообразности, имели чрезвычайно

положительный эффект не только на его собственную работу, но и на клиническую медицину в целом [7–11].

Хотя доказательная медицина развивается и постоянно адаптируется к новому времени, ключевые принципы, на которых она строится, основаны на инновационных идеях Кокрана.

Несмотря на то, что Кокран был не первым, кто использовал термин “целесообразность”, концепции, которые он разработал, усовершенствовали методы проведения медицинских исследований и привели к ренессансу клинической медицины [4, 5, 7, 11].

В 1948 г. Кокран поступил на работу в Отделение пневмоконииоза при Медицинском Исследовательском Совете в госпитале Ландау (Llandough Hospital) в Кардифе (Уэльс, Великобритания). Госпиталь был филиалом Уэльской Национальной Медицинской Школы, Кокран работал там под руководством директора Чарльза Флетчера [6].

В течение этого времени Кокран изучал влияние пыли на шахтеров из района Уэльской долины, применяя сопоставительные исследования. Ведомый своим желанием доказать возможную связь между различными рентгеновскими находками при пневмоконииозе и прогрессирующем обширном фиброзе, он ввел Схему Rhondda Fach, которая включала проведение высококачественных клинических исследований, что с тех самых пор произвело революцию в дизайне эпидемиологических исследований. Он добивался обеспечения высокого показателя эффективности (response rate), обязательного долгосрочного наблюдения за пациентами (follow-up) и воспроизводимости своих результатов. Он вел 20- и 30-летние наблюдения за пациентами и опубликовал результаты в 1974 и в 1986 гг. соответственно [4, 7, 12–14].

Его преданность и неустанные усилия не пропали даром – высокое качество его работ и сложность дизайна его исследований вскоре получили признание. В 1960 г. в Уэльской национальной медицинской школе ему предложили возглавить кафедру “Туберкулеза и Грудных болезней им. Дэвида Дэвиса”, а позже в том же году ему присвоили звание профессора по специальности “туберкулез” [4].

В этом же самом году ему была предложена должность почетного директора нового эпидемиологического отделения, который был основан в Кардифе (Великобритания) Медицинским исследовательским советом (МИС), возможность, за которую Кокран ухватился, оставив исследования в области пневмоконииоза. После ухода с профессорской должности в 1969 г. его назначили Директором отделения, и было это незадолго до того, как новое отделение получило мировую известность за инновационный подход к эпидемиологическим исследованиям и надежность результатов. Была изучена этиология многочисленных заболеваний, а Долина Гламорган в Уэльсе стала наиболее точно эпидемиологически изученной областью в Великобритании [4–7].

За девятилетний период Кокран с огромным успехом координировал РКИ. Они включали, хотя не ограничивались ими, его основополагающие исследования в сотрудничестве с Питером Элвудом, доказавшим эффективность аспирина в снижении сердечно-сосудистых забо-

леваний, а также его исследования, нацеленные на выяснение того, является ли восстановление в больнице или дома лучшим для пациентов с неосложненным инфарктом миокарда [7, 15].

Стоит упомянуть, что Фонд провинциальных больниц Наффилда (Лондон, Великобритания) награждал Кокрана стипендией Рок Карлинг (Rock Carling Fellowship – стипендией награждаются выдающиеся личности, приглашенные оценивать текущее состояние знаний и перспектив в наиважнейших областях реформирования здравоохранения. <http://www.nuffieldtrust.org.uk/get-involved/rock-carling-fellowship>). Стипендию вручают на ежегодной основе, она является средством оценки степени знаний ученых в их областях научного интереса или компетентности; по итогам оценки публикуются монографии [16, 17]. Таким образом, его пригласили подготовить лекции, дающие оценку Национальной системе здравоохранения Великобритании. По результатам своей убедительной работы в 1972 г. Кокран опубликовал свою знаменитую книгу под названием “Эффективность и результативность: некоторые размышления о здравоохранении”. Книга была с энтузиазмом воспринята медицинским сообществом и переведена на восемь языков [4–7].

Эта книга Кокрана считается его самой значимой работой; в ней он выражает свою озабоченность и критикует отсутствие руководства научной доказательности, которое должно двигать медицинскую практику в Национальном здравоохранении, принимая во внимание и эффективность лечения, и надлежащее использование ресурсов (врачей, медсестер, оборудования и т.д.). Твердо веря в значение рандомизированных клинических исследований, он полагал, что на них должны быть основаны все виды лечения. В свойственной ему манере на вопрос, до какой степени он бы стал применять такой вид исследования, в своей книге он утверждал “рандомизировать нужно до тех пор, пока не станет больно” [4, 10]. Важно отметить, что эта книга спровоцировала дебаты и споры о системах здравоохранения во всем мире. Более того, в книге описаны идеи, которые воплощают суть философии Кокрана и его видение будущего медицины, и которые до сих пор считаются фундаментальными основами в проведении современных медицинских исследований. Хотя его монография была изначально предназначена для студентов и немедицинских специалистов, она была хорошо воспринята медицинским сообществом, поскольку была хорошо написана и содержала клинические примеры из широкого спектра медицинских дисциплин. Его постоянный упор на такие понятия как эффективность, результативность и равенство, и финансовая целесообразность заставили медицинский мир с интересом применить эти принципы при лечении пациентов. Эта книга снискала ему огромное уважение целого поколения клиницистов и эпидемиологов [4–7, 11].

На волне успеха своей книги в привлечении внимания общественности к проблемам Национального здравоохранения Кокран продолжал выступать в защиту ценности рандомизированных клинических исследований в системе здравоохранения.

В 1974 г. под влиянием Кокрана в Медицинском научном совете в Кардифе (Великобритания) началась реги-

страция всех контролируемых исследований в перинатальной медицине, а позже, в 1976 г., Ян Чалмерс, молодой врач выполнил первый систематический обзор (мета-анализ) этих исследований. Это дало толчок к тому, чтобы в 1978 г. Всемирная Организация Здравоохранения и Департамент здравоохранения Великобритании стали финансировать создание при Национальном Перинатальном Эпидемиологическом отделении в Оксфорде (Великобритания) регистра контролируемых исследований в перинатальной медицине [18].

В 1979 г. Кокран выразил свои опасения по поводу отсутствия действующих и организованных обзоров всех РКИ, относящихся к каждой специальности или подспециальности. Полноценный регистр всех РКИ значительно облегчил бы клиницистам достижение верных решений [18, 19].

Результаты сборника исследований, касающихся перинатальной медицины, стали публиковать в медицинских журналах и монографиях [18]. В предисловии к книге Чалмерса и соавт. “Эффективное ведение беременности и родов” [19] Кокран подчеркивает, что представленная работа “являет собой настоящую веху в истории рандомизированных контролируемых исследований и оценке проводимого лечения, и я надеюсь, что она будет широко воспроизводиться в других медицинских специальностях”.

Необходимость постоянно обновлять точные обзоры всех РКИ, относящихся ко всем медицинским специальностям, в результате привела к созданию Центра Кокрана в Оксфорде (Великобритания) в 1992 г. Затем в 1993 г. Центр Кокрана был преобразован в Кокрановское Сотрудничество [18].

Кокрановское Сотрудничество – некоммерческая международная организация, объединяющая более чем 28000 ученых из ста стран мира. К настоящему моменту организацией опубликовано 5000 систематических обзоров для Кокрановской базы данных систематических обзоров [20].

Упорный труд Кокрана и его преданность делу были признаны при его жизни. В 1968 г. он был удостоен почетного титула Кавалер Ордена Британской империи 2-й степени по случаю официального дня рождения Королевы за его работу в Уэльской Национальной медицинской школе. Он был также назначен первым президентом факультета Медицинского обслуживания при Королевском врачебном колледже (Royal College of Physicians) в Великобритании в период с 1972 по 1975 гг. В 1977 г. Университет Рочестера (США) присвоил ему почетную докторскую степень. В том же году он стал Почетным членом Международной эпидемиологической ассоциации [17].

В последние годы своей жизни Кокран страдал от рака и мирно скончался 18 июня 1988 г. [4–7].

Кокран провел важную часть своей профессиональной деятельности в Кардифе и в Уэльской Национальной Медицинской Школе, известной сегодня как Национальная Медицинская Школа Кардифского Университета. В Кардифском университете решили почтить Арчибальда Кокрана за его международный, инновационный вклад в медицинское сообщество. В 2010 г. в его честь

было названо новейшее здание медицинской школы, чтобы "оно было постоянным напоминанием студентам о принципах академического мастерства и равенства в здравоохранении, за которые он ратовал" [17].

Литература

1. Sacket D.J., Rosenberg W.M.C., Gray J.A.M. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't // Br. Med. J. – 1996. – Vol. 312. – P. 71.
2. Timmermans S., Mauck A. The promises and pitfalls of evidence-based medicine // Health Aff. – 2005. – Vol. 24. – P. 18–28.
3. Sacket D.J., Rosenberg W.M.C. The need for evidence-based medicine // J. R. Soc. Med. – 1999. – Vol. 88. – P. 620–624.
4. Shah H.M., Chung K.C. Archie Cochrane and his vision for evidence-based medicine // Plast. Reconstr. Surg. – 2009. – Vol. 124. – P. 982–988.
5. Chalmers I. Archie Cochrane (1909–1988) // J. R. Soc. Med. – 2007. – Vol. 101. – P. 41–44.
6. Hill G.B. Archie Cochrane and his legacy: an internal challenge to physicians; autonomy? // J. Clin. Epidemiol. – 2000. – Vol. 53. – P. 1189–1192.
7. Robbins R.A. Profiles in medical courage: evidence-based medicine and Archie Cochrane // Southwest J. Pulmon. Crit. Care. – 2012. – Vol. 5. – P. 65–73.
8. Macleod S. Cochrane's problem: psychoanalysis and anejaculation // Australas Psychiatry. – 2007. – Vol. 15. – P. 144–147.
9. Cochrane A.J. Sickness in Salonika: my first, worst and most successful clinical trial // Br. Med. J. – 1984. – Vol. 289. – P. 22–29.
10. Cochrane A.L. Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services. – London : Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972. – 92 p.
11. Ferraris V.A. Heroes and evidence // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 124. – P. 11–13.
12. Cochrane A.L., Moore F., Baker I.A. et al. Mortality in two random samples of women aged 55–64 followed up for 20 years // Br. Med. J. – 1980. – Vol. 280. – P. 1131–1133.
13. Atuhaire L.K., Campbell M.J., Cochrane A.L. et al. Mortality of men in the Rhondda Fach 1950–80 // Br. J. Ind. Med. – 1985. – Vol. 42. – P. 741–745.
14. Atuhaire L.K., Campbell M.J., Cochrane A.L. et al. Specific causes of death in miners and ex-miners of the Rhondda Fach 1950–80 // Br. J. Ind. Med. – 1986. – Vol. 43. – P. 497–499.
15. Elwood P.C., Cochrane A.L., Burr M.L. et al. A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction // Br. Med. J. – 1974. – Vol. 1. – P. 436–440.
16. Nuffield Trust [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.nuffieldtrust.org.uk/get-involved/rock-carlingfellowship> (дата обращения: 4 June 2013).
17. Cardiff University. Bibliographical Outline of Archibald Cochrane (1909–1988) [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.cardiff.ac.uk/insrv/libraries/solar/archives/cochrane/biography.html> (дата обращения: 25 May 2013).
18. The Cochrane Collaboration. History [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.cochrane.org/about-us/history> (дата обращения: 6 June 2013).
19. Cochrane A.L. Foreword // Effective care in pregnancy and childbirth / ed. by I. Chalmers, M. Enkin, M.J.N.C. Keirse. – Oxford : Oxford University Press, 1989.
20. The Cochrane Collaboration [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.cochrane.org/about-us> (дата обращения: 6 June 2013).

Поступила 31.01.2014

Сведения об авторах

Antonio Stavrou, School of Medicine, Cardiff University, Cochrane Medical Education Centre, Cardiff, UK

Dimitrios Challoumas, School of Medicine, Cardiff University, Cochrane Medical Education Centre, Cardiff, UK

Georgios Dimitrakakis, Department of Cardiothoracic Surgery, University Hospital of Wales, Block C5, Cardiff CF14 4 XW, UK. Tel: +44-29-20747747; E-mail: gdimitrakakis@yahoo.com

НАУЧНАЯ ХРОНИКА

ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕНИИ ОТЧЕТНОЙ НАУЧНОЙ СЕССИИ ФГБУ “НИИ КАРДИОЛОГИИ” СО РАМН “АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ”

И.А. Трубачева, О.М. Рудникович

ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, Томск

SUMMARY OF THE SCIENTIFIC REPORT SESSION OF THE FEDERAL STATE BUDGETARY INSTITUTION "RESEARCH INSTITUTE FOR CARDIOLOGY" OF SIBERIAN BRANCH UNDER THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES: "CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY"

I.A. Trubacheva, O.M. Rudnikovich

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

В соответствии с планом научно-организационных мероприятий СО РАМН 13–14 марта 2014 года на базе ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН прошла Отчетная научная сессия “Актуальные проблемы кардиологии”. Цель проведения Отчетной сессии: обобщить итоги работы научных подразделений института за 2012–2013 гг.

Научная программа по своей тематике полностью соответствовала современным запросам кардиологической науки и практики и была посвящена наиболее значимым проблемам кардиологии.

Темы Отчетной научной сессии:

- фундаментальные исследования в кардиологии;
- эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний;
- современные подходы к диагностике и лечению сердечно-сосудистой патологии;
- нерешенные вопросы сердечно-сосудистой патологии в детском возрасте;
- интервенционная кардиология;
- хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний;
- проблемы реабилитации кардиологических больных;
- совершенствование организации кардиологической службы.

В работе Отчетной научной сессии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН приняли участие 126 делегатов, являющихся научными сотрудниками, аспирантами, ординаторами, врачами, в том числе 17 иногородних участников (Тюмень, Москва, Новосибирск, Красноуфимск, Красноярск, Ленинск-Кузнецкий, Нижневартовск, Гурьевск, Прокопьевск, Челябинск, Богданович, Улан-Удэ, Омск, Екатеринбург).

С приветственным словом к участникам обратился

директор ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН академик РАН Р.С. Карпов, отметивший, что стало доброй традицией проводить такие научные форумы на постоянной основе. Важность проведения подобных мероприятий не вызывает сомнений.

В рамках 2 пленарных заседаний вниманию участников было представлено 22 устных сообщения, с которыми выступили руководители научных подразделений института. Доклады были посвящены основным итогам (2012–2013 гг.) и перспективам научной деятельности подразделений ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН. В отчетных научных докладах были отражены основные научные направления, которые разрабатывались коллективами отделений за отчетный период времени; представлены полученные новые научные знания; выявленные факты и закономерности, сформулированные гипотезы, предложенные концепции и т.д., а также предложены формы внедрения.

В рамках Отчетной научной сессии состоялась Стендовая сессия, на которой было представлено 30 стендовых докладов из Тюмени, Иркутска, Томска. Председателями Стендовой сессии были: Лишманов Ю.Б. (Томск), Попов С.В. (Томск), Васильев А.П. (Тюмень). В конкурсную комиссию вошли ведущие ученые института: Врублевский А.В., Вышков Е.В., Евтушенко А.В., Маслов Л.Н., Афанасьев С.А., Плотникова И.В., Суслова Т.Е., Гракова Е.В., Минин С.М., являющийся председателем Совета молодых ученых ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

По итогам работы конкурсной комиссии определены победители Стендовой сессии:

I место – Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Злобина М.В., Баев А.Е., Ситкова Е.С., Семке Г.В., Фальковская А.Ю., Крылов А.Л., Попов С.В. (Томск).
“Симпатическая денервация почек, аспекты безопасности и эффективности”.

II место – Никонова Е.С., Суслова Т.Е., Рябов В.В., Шурупов В.С., Кологривова И.В. (Томск). *“Прогностическая значимость и диагностическая чувствительность определения содержания мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью”*.

III место – Гусакова А.М., Трубачева О.А., Суслова Т.Е. (Томск). *“Оценка состояния антиоксидантного статуса у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом”*.

За оригинальное представление доклада *“Возможности радионуклидных методов исследования в оценке пульмональных нарушений вентиляции и перфузии при хронической обструктивной болезни легких на фоне ишемической болезни сердца”* Кривоногов Н.Г., Мишустин С.П. (Томск) были удостоены диплома “Приз зритель-

ских симпатий”.

Победители Конкурса стендовых докладов получили дипломы и памятные подарки.

Материалы Отчетной научной сессии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, включающие 101 тезис, опубликованы отдельным сборником (**Актуальные проблемы кардиологии : материалы Отчетной научной сессии** / под ред. Р.С. Карпова. – Томск : Красное знамя, 2014. – 192 с.).

На закрытии Отчетной научной сессии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН заместитель директора по научной работе чл.-корр. РАМН Ю.Б. Лишманов отметил высокий научный уровень всех докладов и выразил надежду, что представленные на форуме сообщения послужат основанием для дальнейших научных поисков и практических решений.

ЮБИЛЕИ

**СЕРГЕЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ ПОПОВ (К 55-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)
SERGEY V. POPOV: THE 55TH ANNIVERSARY**

Гармония научного ритма. В городском Дворце творчества юных в галерее знаменитых выпускников есть портрет человека, вошедшего в историю томской пионерской организации своим отношением к делу и умением быть настоящим лидером. Он действительно стал лидером, главой уникального коллектива специалистов, Врачом с большой буквы. Это Сергей Валентинович Попов, ныне великолепный ученый, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, руководитель Сибирского федерального аритмологического центра.

В 1980 г. в Томске была создана уникальная аритмологическая школа, отцом-основателем которой был Викентий Викентьевич Пекарский. Затем его дело продолжил Эвальд Оскарович Гимрих. Открытое тогда отделение хирургического лечения нарушений ритма сердца было третьим по счету в Советском Союзе. Институализация этого направления в кардиологии, в свою очередь, была результатом научного поиска в техническом, экспериментальном и клиническом направлениях в области электрокардиостимуляции, электрокардиодефибрилляции и вспомогательного кровообращения на кафедре общей хирургии Томского медицинского института, начавшегося еще в 1964 г. Работы В.В. Пекарского и его учеников по всем разделам аритмологии, начиная с временной лечебной электростимуляции сердца в 1970-х

годах, всегда были актуальными и практически значимыми, а некоторые аспекты этих исследований получили признание международного научного сообщества.

Успех любой науки в первую очередь обусловлен преемственностью поколений, когда научные достижения обретают черты той единственной дороги к истине, которая служит во благо всем. Дело своих учителей теперь продолжает С.В. Попов, ученый с мировым именем, и его ученики, потому как данная научная проблематика и разработки томских исследователей признаны не только в России, но и за рубежом.

Сергей Валентинович Попов после окончания в 1982 г. лечебного факультета Томского медицинского института работал врачом, затем младшим, старшим, ведущим научным сотрудником, а с 1992 г. возглавил отделение хирургического лечения нарушений ритма сердца НИИ кардиологии СО РАМН. В 2002 г. по конкурсу был избран заместителем директора НИИ кардиологии СО РАМН по научной и лечебной работе.

Доктор Сергей Попов – один из ведущих специалистов России в области клинической электрофизиологии сердца. Основное направление его научных исследований – изучение электрофизиологических механизмов формирования нарушений ритма и проводимости сердца, вопросов их диагностики и лечения как на основе фармакотерапии, так и хирургических подходов. В 1988 г. защитил кандидатскую диссертацию «Сравнительная эффективность купирования пароксизмальных тахикардий различными методами электрокардиостимуляции», а в 1996 г. – докторскую диссертацию «Электрические методы диагностики, контроля лекарственной терапии и лечения пароксизмальных тахикардий и тахикарий». В 2000 г. ему присвоено ученое звание «профессор». В 2011 г. избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «кардиология».

Под руководством С.В. Попова Сибирский федеральный аритмологический центр стал крупнейшей аритмологической клиникой страны. Здесь впервые в России разработан и внедрен метод радиочастотной внутрисердечной абляции сердечных аритмий, имплантированы бивентрикулярные электрокардиостимуляторы и дефибрилляторы нового поколения для лечения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и жизнеугрожающими аритмиями. Именно в этом центре впервые в нашей стране были выполнены оригинальные внутрисердечные операции радиочастотной абляции «Лабиринт». Специалисты центра, одни из немногих в России, располагают большим и успешным опытом проведения опера-

ций устранения сложных форм предсердных тахикардий и врожденных сердечных аритмий, в том числе у детей раннего возраста.

В мае 2009 г. С.В. Попов стал обладателем Первой национальной премии в области кардиологии “Пурпурное сердце”, в номинации “Тордость российской кардиологии” (подноминация “Лучший врач-кардиолог года”). К слову, решение комиссии было единогласным. А в номинации “Лучшее лечебно-профилактическое учреждение России” стал победителем Сибирский федеральный аритмологический центр. Высокая оценка профессиональным сообществом Сергея Валентиновича как оперирующего аритмолога связана с его владением всеми методиками интервенционных вмешательств при разных формах нарушений ритма сердца и высокой эффективностью радикального лечения сердечных аритмий. С.В. Попов – опытный клиницист, известный не только в России, но и за рубежом. Именно он первым в нашей стране успешно провел уникальную операцию 46-дневному ребенку и устранил внутрисердечную тахикардию. На его счету немало спасенных жизней и, как показала практика работы его отделения, он – талантливый организатор, администратор, руководитель и мудрый Учитель. В 2005 г. Сергей Попов был удостоен звания “Сибиряк года”, с большим отрывом опередив 30 претендентов, став лидером конкурсного голосования с первых дней.

Неутомимый организатор науки и талантливый изобретатель С.В. Попов вместе с учениками и коллегами создал сеть аритмологических отделений в регионе Сибири и на Дальнем Востоке. Были разработаны, доведены до серийного производства и внедрены уникальные электрофизиологические комплексы для диагностики и высокотехнологичного интервенционного лечения аритмий более чем в 30 учреждениях здравоохранения различных регионов России и стран СНГ. Электрофизиологическая лаборатория для инвазивной диагностики и радикального лечения аритмий “Элкарт II” получила Европейский сертификат качества. При личном участии Сергея Валентиновича в аритмологическую практику учреждений здравоохранения России внедрены передовые методы хирургического лечения пациентов с брадикардиями и тахикардиями.

Главное для Учителя – достижения учеников. Пройдя обучение и став специалистами в Сибирском федеральном аритмологическом центре, они успешно работают в области интервенционной аритмологии практически во всех регионах Российской Федерации, продолжая развивать традиции томской медицинской школы.

Блестящий хирург с “золотыми руками”, С.В. Попов впервые в России разработал и внедрил метод радиочастотной внутрисердечной абляции сердечных аритмий, им имплантированы бивентрикулярные электрокардиостимуляторы и дефибрилляторы нового поколения для лечения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и жизнеугрожающими аритмиями, выполнены оригинальные внутрисердечные операции радиочастотной абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий, операции по устранению сложных форм предсердных тахикардий и врожденных сердечных аритмий, в том чис-

ле у детей младшего возраста, многие из которых, по сути, являются “пионерскими”. Данные исследования и операции были проведены С.В. Поповым во многих клиниках России и стран СНГ, а полученные результаты соответствуют лучшим мировым достижениям.

Всемирно известный российский кардиолог Сергей Валентинович Попов активно пропагандирует достижения нашей медицины за рубежом, постоянно выступая с докладами на симпозиумах, конференциях и съездах в США, Словакии, Болгарии, Швеции, Швейцарии, Испании, Франции, Индии, Китае, Австрии, Германии, Голландии, Италии.

Экспериментатор и референтный лидер ряда редакционных коллегий и научных ассоциаций, С.В. Попов – заместитель председателя Всероссийского общества по клинической электрофизиологии и электрокардиостимуляции, член Координационного Совета по хирургической и интервенционной аритмологии Федерального аритмологического центра, член редакционных коллегий ведущего международного журнала аритмологического сообщества “PACE” (Pacing And Clinical Electrophysiology, США), международного журнала “International Journal of Biomedicine” (США), заместитель редактора журнала “Вестник аритмологии”, заместитель главного редактора “Сибирского медицинского журнала” (Томск), член Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации аритмологов, активно работает в докторском диссертационном совете при ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Профессор Попов является автором 730 печатных научных работ, включая 173 журнальные статьи, 20 книг и монографий. Он автор 23 изобретений и патентов. Под его руководством защищено 8 докторских и 29 кандидатских диссертаций.

За многолетнюю плодотворную работу врач и ученый С.В. Попов награжден государственными и общественными наградами – Почетным дипломом Всероссийского общества аритмологов “За выдающиеся достижения в области диагностики и лечения нарушений ритма сердца”, Почетными грамотами Минздрава России, Российской академии медицинских наук, он лауреат Премии Томской области в сфере науки и здравоохранения 2006 г. В 2010 г. ему присвоено почетное звание “Заслуженный деятель науки Российской Федерации”.

Сергей Валентинович Попов – это многогранная личность, блестяще образованный профессионал и Человек с большой буквы, чьи огромные заслуги заключены в простых и понятных чувствах его учеников: “Мы гордимся своим Учителем”!

С юбилеем Вас, дорогой Сергей Валентинович!

Редакция журнала “Сибирский медицинский журнал” (Томск), администрация и коллектив ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН присоединяются к пожеланиям учеников и сердечно поздравляют Сергея Валентиновича с юбилеем. Желают крепкого здоровья, большого счастья, дальнейшей плодотворной работы и новых творческих побед на благо медицинской науки и здоровья сибиряков.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Уважаемые авторы, обратите, пожалуйста, внимание на дополнения, внесенные в раздел "К сведению авторов".

Журнал "Сибирский медицинский журнал" (Томск) приоритетно публикует статьи, посвященные проблемам фундаментальной, прикладной и возрастной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным медицинским проблемам.

Все присылаемые материалы проходят научное рецензирование и обсуждаются редакционной коллегией. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование публикуемых материалов.

Поступившие работы могут быть опубликованы при соблюдении нижеследующих правил:

1. Для издания принимаются ранее не опубликованные оригинальные 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 электронная версия материалов и 1 экземпляр статьи в машинописном виде.
3. Общие требования к оформлению статей: текстовый редактор "Microsoft Word", формат бумаги – А4, поля – по 2 см со всех сторон, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 14 кегель, межстрочный интервал – 1,5, абзацный отступ – 1,25; ориентация – книжная; таблицы и рисунки – черно-белые, без цветной заливки, допускается штриховка. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10–12 страниц, заметок из практики – 4–5 страниц, обзоров и лекций – до 20 страниц машинописного текста. Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены.
При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения (аббревиатуры) 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.
4. Структура статьи: 1) УДК; 2) название (заглавными буквами); 3) инициалы и фамилия автора (авторов); 4) место работы автора (авторов) с указанием города. Эта же информация, исключая УДК, представляется на английском языке. Далее через 2 межстрочных интервала излагается краткое резюме статьи (не более 250 слов) и ключевые слова (не более 10–12 слов или словосочетаний) на русском языке. Ниже (через 2 межстрочных интервала) приводятся резюме и ключевые слова на английском языке. Далее через 2 ин-

тервала печатается основной текст статьи в соответствии с общепринятой структурой для публикаций данного направления. Для статей, содержащих результаты оригинальных исследований, рекомендуются следующие разделы: Введение, Материал и методы, Результаты и обсуждение, Заключение, Выводы, Литература. 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. В разделе "Материал и методы" обязательно указание на неукоснительное соблюдение международных принципов Хельсинкской декларации и всех этических стандартов по защите людей и животных в процессе выполнения научной работы, а также наличие заполненного информированного согласия у всех пациентов, включенных в клинические исследования. В конце статьи в обязательном порядке размещается информация о наличии/отсутствии конфликта интересов при проведении исследования и/или написании статьи. Если конфликта интересов нет, то следует указать: "Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов".

5. В конце статьи после списка литературы необходимо представить сведения о каждом авторе: 1) фамилия, имя, отчество; 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.
Отдельно указываются контакты автора, с которым редакция будет вести переписку: фамилия, имя, отчество, почтовый адрес и телефон (желательно сотовый), адрес электронной почты.
6. Последняя страница машинописного экземпляра статьи собственноручно подписывается всеми авторами. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание и перевод своей статьи редакции; подтверждает, что материал не публиковался в других изданиях; а также гарантирует соблюдение международных принципов Хельсинкской декларации и всех этических стандартов по защите людей и животных, которые были включены в исследование.
7. Таблиц должно быть не более 3–4. Таблицы должны располагаться в пределах рабочего поля. При переносе таблицы на другую страницу следует переносить и "шапку" таблицы. Каждая таблица печатается с номером и названием, которые выравниваются по левому краю.
8. Рисунки размещаются в рамках рабочего поля непосредственно в тексте статьи. Допускается использование рисунков в форматах JPEG, TIFF. Используемое в

тексте сканированное изображение должно иметь разрешение не менее 300 точек на дюйм. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Каждый рисунок должен иметь последовательную нумерацию и подписанную подпись.

9. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем – иностранных). В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках [1, 2, 3] в соответствии с нумерацией в списке литературы. Рекомендуется цитировать в оригинальных статьях не более 15, а в обзорах – 60 источников.

Примеры оформления литературы:

Статьи:

1. Идов Э.М., Белов В.А., Кальной П.С. Современное состояние проблемы реконструктивных операций на митральном клапане у пациентов с патологией соединительной ткани (обзор литературы) // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 1. – С. 28–31.
2. Ahmad R.M., Gilinov A.M., Mc Carthy P.M. et al. Annular geometry and motion in human ischemic mitral regurgitation. Novel assessment with three-dimensional echocardiography and computer reconstruction // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 78. – No 6. – P. 2063–2068.

Монографии:

1. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография, 2-е изд. – М.: Практика, 2005. – 344 с.
2. Jenkins C.D. Psychosocial and behavioral factors. – Philadelphia: Saunders, 1983. – 87 p.

Материалы конференций:

1. Шмелева В.М., Гуржий А.А., Рыбакова Л.П. Оксидантный "стресс" – основа эндотелиальной дисфункции при гипергомоцистеинемии // Клиническая гемостазиология и реология в сердечно-сосудистой хирургии: сб. матер. III Всерос. науч. конф. – М., 2007. – С. 262–263.

Авторефераты диссертаций:

1. Шахнович П.Г. Связь маркеров внутриклеточных инфекций с функцией эндотелия и факторами сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 23 с.

Электронный ресурс:

1. Ahmad O.B., Boschi-Pinto C., Lopez A.D. et al. Age Standardization Of Rates: A New Who Standard [Electronic resource] // GPE Discussion Paper Series. – URL: <http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf> (дата обращения 09.06.2013).

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторам статей необходимо предоставлять список литературы в двух вариантах: один, как обычно, на языке оригинала (русскоязычные источники

кириллицей, англоязычные латиницей) и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке литературы есть иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите. В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian). На сайте <http://www.translit.ru> размещена бесплатная программа транслитерации русского текста в латиницу. Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

10. Рукописи, оформленные не по требованиям, к рассмотрению не принимаются. Корректур авторам не рассылается.

11. В случае отклонения статьи редакция высылает автору соответствующее уведомление. Отклоненные статьи авторам не возвращаются.

Оформленные в соответствии с настоящими правилами рукописи следует направлять в Редакцию по адресу:

634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; Редакция журнала "Сибирский медицинский журнал"

E-mail: smj@cardio-tomsk.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" СРАМН л/с 20656Х91500)

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

На первой странице обложки помещен портрет известного отечественного хирурга, профессора
Витта Николаевича Саввина (1879–1933)

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 “СТТ”

Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина 15^Б-1
Тел./ф.: (3822) 421-455, 421-477
E-mail: stt@sttonline.com

Формат 60х90/8. Тираж 500 экз.
Отпечатано с электронного файла.

Бумага Select. Гарнитура GaramondNarrowC.

Отпечатано: Издательство “СТТ” и полиграфические партнеры,
г. Томск, 634028, пр. Ленина 15^Б-1. Заказ № 601.