

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

**Исполнительный директор –
зам. главного редактора:**
Г.Г. Пискунов

**Заместители главного
редактора:**
О.М. Драпкина
И.В. Маев

Ответственный секретарь:
Д.С. Гацолоаева

Члены редколлегии:

Ю.А. Васюк
Е.З. Голухова
О.В. Зайцева
Д.Е. Каратеев
В.В. Кухарчук
Е.А. Лукина
М.В. Маевская
С.Н. Маммаев
А.И. Мартынов
Н.П. Митьковская
А.М. Мкртумян
Л.К. Мошетьева
Д.Ю. Пушкарь
А.И. Синопальников
И.Д. Стулин
А.С. Трухманов
В.П. Тюрин
А.И. Хазанов
И.Е. Хатьков
Д.Ф. Хретинин
А.М. Шилов
Ю.О. Шульпекова
Э.Г. Шербакова
Н.Д. Ющук
Н.В. Ярыгин

Учредитель и издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ
по печати 20.03.1996 г.
(№ 014612)

Адрес редакции:
Москва, ул. Подликарпова, 10
Тел./факс: (495) 946-0716

Для корреспонденции:
125284, г. Москва, а/я 74, журнал
«Российские медицинские вести»
E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Адрес в сети Интернет:
<http://www.m-vesti.ru>

Подписной индекс 36447
по каталогу «Газеты, журналы» 2009 г.
агентства «Роспечать»

Журнал входит в Перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и
изданий ВАК Минобразования России,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой степени
кандидата наук

Перепечатка материалов только
с разрешения главного редактора
и издателя

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несут
рекламодатели

©«Российские медицинские вести»

Содержание

Лекции, обзоры

- Карл-Йозеф Гундерманн* – Неалкогольная жировая болезнь печени: от определения к лечению 3
- Е.И. Брехов, С.В. Одинцов, В.В. Калинин, М.В. Коробов, А.В. Сычев* – Паллиативные операции при раке желудка у лиц пожилого и старческого возраста 10
- Н.Б. Шеколова, Н.М. Белокрылов, Я.В. Ненахова* – Ортопедические аспекты коррекции двигательных нарушений у детей с церебральным параличом 14
- А.В. Воронай* – Бесценный дар природы 23

Исследования

- Г.И. Назаренко, Е.Б. Клейменова, С.А. Пающик* – Изучение генетических и лабораторных маркеров у больных сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца 28
- Е.Ю. Погожева, А.В. Смирнов, И.Э. Рапопорт, Е.Л. Лучихина, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Д.Е. Каратеев* – Применение магнитно-резонансной томографии кистей при раннем ревматоидном артрите 37
- М.Р. Схиртладзе, О.М. Драпкина* – Оценка трофологического статуса у больных с хронической сердечной недостаточностью 44
- Н.П. Митьковская, Л.Л. Авдей, Е.А. Григоренко* – Клинические особенности и современные возможности ранней диагностики коронарного атеросклероза при метаболическом синдроме 53
- А.Н. Корниенко, К.Г. Багаудинов, А.Ю. Гребенников, Э.В. Шихирман* – Общая многокомпонентная анестезия с управляемой гипотонией и методика «предупреждающей аналгезии» в пластической хирургии лица 62
- Е.А. Аладина, А.Н. Синельникова* – Электронейромиография в оценке функционального состояния сегментарного аппарата спинного мозга у детей с церебральным параличом 67

Опыт клинициста

- В.Т. Ивашкин, М.С. Жаркова, М.В. Маевская, А.В. Латшин* – Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона 78

В президиуме РАМН

- М.А. Пальцев, Г.Т. Сухих, В.Н. Смирнов* – Терапевтический потенциал стволовых клеток пуповинной крови (неврология и психиатрия) 84
- А.А. Потанов* – Травма головного мозга: социальные и медицинские аспекты 86
- С.К. Терновой, В.Е. Ситицын* – Новые подходы к скринингу и диагностике коронарного атеросклероза (медико-экономический анализ) 87

Информация

- План научно-организационных мероприятий Российской академии медицинских наук на 2-е полугодие 2009 г. 91

Editor-in-Chief:

V.T. Ivashkin

Production Manager:

G.G. Piskunov

Deputy Editor-in-Chief

O.M. Drapkina

I.V. Maev

Editorial Manager:

D.S. Gatsolaeva

Editorial Board:

A.I. Hazanov

E.Z. Holukhova

I.E. Hat'kov

D.F. Hretinin

N.V. Jarigin

D.E. Karateev

V.V. Kucharshuk

E.A. Lukina

A.I. Martinov

M.V. Mayevskaya

S.N. Mammaev

N.P. Mit'kovskaya

A.M. Mkrtumyan

L.K. Moshetova

D.U. Pushkar

E.G. Sherbakova

A.M. Shilov

Yu.O. Shulpekova

A.I. Sinopalnikov

I.D. Stulin

A.S. Trukhmanov

V.P. Tyurin

N.D. Yushchuk

U.A. Vasuk

O.V. Zaiceva

The founder and the publisher:

Open Company

«Publishing house "M-Vesti"»

The journal is registered by The Committee
on printed media of the Russian Federation
on 20.03.1996 (№ 014612)

The address of editorial office:

Moscow, Polikarpova street, 10.
Phone/fax: (495) 946-0716.

Address for the correspondence:

125284, Moscow, p.o. 74,
journal «Russian medical Vesti»
E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

World Wide Web address:

<http://www.m-vesti.ru>

Reprint of any information is possible
only at permission of the editor-in-chief
and the publisher

The responsibility for reliability
of advertising is carried by advertisers

© «The Russian medical Vesti»

Contents

Lectures, reviews

Karl-Jozef Gundermann – Non-alcoholic fatty liver disease:
from definition to treatment 4

*Ye.I. Brekhov, S.V. Odintsov, V.V. Kalinnikov,
M.V. Korobov, A.V. Sychev* – Palliative surgery at stomach
cancer at patients of elderly and senile age 10

N.B. Schekolova, N.M. Belokrylov, Ya.V. Nenakhova – Orthopedic
aspects of correction of motor disorders in children with
cerebral paralysis 14

A.V. Voropay – Invaluable gift of the nature 23

Investigations

G.I. Nazarenko, Ye.B. Kleymenova, S.A. Payuschik – Genetic
and laboratory markers at patients with the 2-nd type diabetes
mellitus and ischemic heart disease 28

*Ye.Yu. Pogozheva, A.V. Smirnov, I.E. Rapoport, Ye.L. Luchihina,
Ye.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, D.E. Karateyev* – Application
of palm magnetic-resonance tomography at early
rheumatoid arthritis 37

M.R. Skhirtladze, O.M. Drapkina – Evaluation of trophological
status in patients with chronic heart failure 44

N.P. Mit'kovskaya, L.L. Avdey, Ye.A. Grigorenko – Clinical
features and modern options of early diagnostics of coronary
atherosclerosis at metabolic syndrome 53

*A.N. Korniyenko, K.G. Bagaudinov, A.Yu. Grebennikov,
E.V. Shikhirman* – General multicomponent anesthesia
with controlled hypotension and «preventing analgesia»
procedure in facial reconstructive surgery 62

Ye.A. Aladina, A.N. Sinelnikova – Electroneuromyography
in evaluation of the functional state of segmentary spinal cord
apparatus in children with cerebral paralysis 67

Experience of clinician

V.T. Ivashkin, M.S. Zharkova, M.V. Mayevskaya, A.V. Lapshin –
Case of severe drug-induced hepatitis, caused by long-term
cordarone intake 78

In the Presidium of the RAMS

M.A. Paltsev, G.T. Sukhikh, V.N. Smirnov – Therapeutic potential
of stem cells of umbilical blood (neurology and psychiatry) 84

A.A. Potapov – Brain injury: social and medical aspects 86

S.K. Ternovoy, V.E. Sinityn – New approaches in screening
and diagnostics of coronary atherosclerosis
(medical and economic analysis) 87

Information

The plan of scientifically-organisational action RAMS
for the second half-year 2009 91

Неалкогольная жировая болезнь печени: от определения к лечению

Карл-Йозеф Гундерманн

Цель обзора. Проанализировать результаты клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности препаратов на основе *эссенциальных фосфолипидов* (ЭФЛ) в лечении *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП), включая *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ).

Основные положения. В анализ включено 30 клинических исследований, причем 17 из них были выполнены до 2000 г., а 13 – после. В обзоре подробно проанализированы 9 простых открытых, 3 открытых контролируемых, 2 двойных слепых исследования. Дозы и длительность приема ЭФЛ варьировали от 0,9 до 1,8 г/сут и от 4 нед до 12 мес соответственно. В большинстве исследований суточная доза составила 1,8 г, а длительность лечения – 3–6 мес. НАЖБП коррелировала с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца.

Эффективность терапии ЭФЛ оценивали по динамике жалоб, результатов физического обследования, а также биохимических показателей, результатов сканирования печени и гистологического исследования. Во всех представленных клинических исследованиях была доказана эффективность ЭФЛ в лечении НАЖБП на основании редукции клинической симптоматики, положительной динамики печеночных проб и показателей липидного профиля, результатов сканирования печени и исследования биоптатов печени.

Заключение.

1. Применение препаратов на основе ЭФЛ при НАЖБП, включая НАСГ, наряду с рациональной диетой и адекватным режимом физических нагрузок патогенетически обоснованно.

2. Молекулы *фосфатидилхолина* (ФХ), основного активного компонента ЭФЛ, являются готовыми к усвоению структурно-функциональными единицами клеточных мембран гепатоцитов и их органелл.

3. Эффективность ЭФЛ обусловлена их мембраностабилизирующим, антиоксидантным и антифибротическим действием.

4. Применение препаратов с высоким содержанием ФХ при НАЖБП оправдано уже на стадии стеатоза в связи с отсутствием прямой зависимости печеночных тестов и тяжести дистрофического, воспалительного и фибротического процессов, а также с ограниченными возможностями проведения пункционной биопсии печени пациентам с высоким риском развития НАСГ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, артериальная гипертензия, ожирение, эпидемиология, гепатопротекторы, эссенциальные фосфолипиды, фосфатидилхолин.

Факультет фармакологии и токсикологии, Медицинская школа Поморского университета, Щецин, Польша

Non-alcoholic fatty liver disease: from definition to treatment

Karl-Jozef Gundermann

The aim of review. To analyze results of clinical studies of efficacy and safety of essential phospholipids (EPL) –based drugs in treatment non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), including non-alcoholic steatohepatitis (NASH). To estimate prevalence of NAFLD in patients, referred to physicians in polyclinics of the Russian Federation, to determine proportion of different phases of disease, to establish hierarchy of risk factors in different age-grades.

Original positions. Overall 30 clinical studies were included in analysis, and 17 of them have been completed before 2000, 13 - after 2000. Of all investigations, analyzed in detail in review 9 were simple open studies, 3 – open controlled and two – double blind. Duration of EPL intake varied from 4 wks up to 12 months, and doses – from 0,9 to 1,8 g of EPL per day. In the majority of investigations the daily dose was 1,8 g EPL, and duration of treatment – 3–6 months. Frequency of NAFLD diagnostics correlated with obesity, diabetes mellitus of the 2nd type, systemic hypertension, IHD.

Efficacy of EPL treatment was estimated by dynamics of complaints, data of physical examination, by biochemical scores, results of scanning and histological study of the liver (NAFLD). In all presented clinical studies efficacy EPL in the treatment of NAFLD according to improvement of in typical complaints, parameters of liver tests and lipid profile, data of liver scanning and results of liver biopsy specimens analysis is proved.

Conclusion.

1. Application of EPL–based agents at NAFLD, including NASH, along with rational diet and adequate mode of physical exercise is pathogenically proven.

2. Molecules of phosphatidylcholine, the basic active component of EPL, are structural functional units of cellular membranes of hepatocytes and their organelles ready to utilization.

3. Efficacy of EPL is determined by membrane-stabilizing, anti-oxidative and antifibrotic effects.

4. Application of drugs with the high contents of phosphatidylcholine at NAFLD is justified already at a stage of steatosis due to absence of direct relation of hepatic tests and severity of dystrophic, inflammatory and fibrotic processes, and because of limited potentials of liver needle biopsy in patients with high risk of NASH.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, systemic hypertension, obesity, epidemiology, hepatoprotectors, essential phospholipids, phosphatidylcholine.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) все чаще упоминается как важная проблема здравоохранения. Она включает спектр заболеваний от стеатоза до *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ) и при наиболее неблагоприятном течении служит причиной развития цирроза и печеночной недостаточности. НАЖБП является диагнозом исключения, который устанавливают пациентам с гистологически подтвержденными заболеваниями печени, такими как алкогольная болезнь печени, но не употребляющим алкоголь в опасных дозах (в среднесуточной дозе 40 г и больше чистого этанола для мужчин и 20 г и больше для женщин) [1]. У многих больных поражение

печени полиэтиологичное, например вследствие ожирения, злоупотребления алкоголем и диабета. В исследовательских целях важно по возможности избегать случаев стеатоза и стеатогепатита смешанного происхождения, однако для здравоохранения наиболее реалистичным является описание случаев многофакторной НАЖБП [2].

Несмотря на то что «золотым стандартом» диагностики НАЖБП по-прежнему является биопсия печени, ее проведение не всегда возможно, особенно у пациентов с бессимптомным поражением. В связи с этим при диагностике для исключения других заболеваний печени проводят биохимические исследования, сканирование печени с анализом «столба затухания» и контрастную

Фармакологическая терапия неалкогольной жировой болезни печени

Препарат	Механизм действия	Эффект
Урсодезоксихолевая кислота	Цитопротектор, иммуногенный и антиапоптозный агент	Показала хорошие результаты в малом пилотном исследовании, но эффект не подтвердился в рандомизированных исследованиях: у 166 больных не получено положительных результатов приема препарата по 13–15 мкг/кг в день в течение 2 лет Lindor KD et al. Hepatology 2004; 39:770-8
Силимарин	Антиоксидант, «мусорщик» радикалов	Результаты небольших исследований свидетельствуют об умеренном гепатопротективном, противовоспалительном и регенеративном действии Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. 2nd ed. Springer press, 2006
ЭФЛ	Мембранотерапевтическое, антиоксидант, «мусорщик» радикалов	Согласно фармакологическим и клиническим данным, ЭФЛ (ПВХ) являются препаратами выбора, значительно снижающими выраженность жировой инфильтрации печени различного генеза Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. 2nd ed. Springer press, 2006

ангиографию. В настоящее время не существует стандартного метода лечения НАЖБП, который был бы основан на доказательной базе, поэтому целью терапии является ликвидация компонентов метаболического синдрома. Основной универсальный подход – диета и физические нагрузки [3, 4]. В таблице представлены некоторые медикаментозные подходы к лечению НАЖБП. Считается, что витамин Е, бетаин и силимарин уменьшают окислительное повреждение гепатоцитов, метформин и тиазолидиндион повышают чувствительность к инсулину (захват и утилизацию глюкозы), урсодезоксихолевая кислота оказывает цитопротекторное и антиапоптозное действие, а гемфиброзил и аторвастатин являются регуляторами жирового обмена.

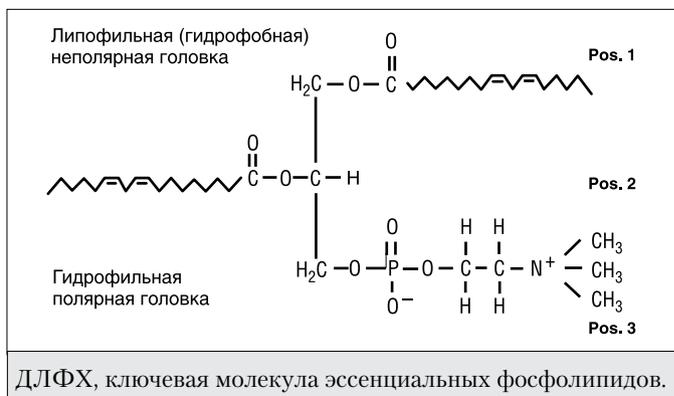
Общепринятая точка зрения заключается в том, что *эссенциальные фосфолипиды* (ЭФЛ) эффективны при лечении жирового гепатоза алкогольного происхождения [5]. Согласно данным E. Kuntz и H.-D. Kuntz [1], они, вероятно, являются препаратами выбора, с помощью которых можно добиться значительного снижения выраженности жирового гепатоза различного происхождения.

Цель настоящего обзора состояла в оценке клинической эффективности ЭФЛ при НАЖБП. В обзор включены только те исследования, в которых были использованы «Эссенциале® форте Н», «Эссенциале® Н» или соответствующие препараты *полиненасыщенного фосфатидилхолина* (ПФХ) из Японии.

СОСТАВ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

Под термином «эссенциальные фосфолипиды» понимают высокоочищенный экстракт соевых бобов со стандартизованным содержанием (3-*sn*-фосфатидил)холина – от 73–79 до 92–96%. Преобладающей молекулой *фосфатидилхолина* (ФХ) является *1,2-длиннолеоилфосфатидилхолин* (ДЛФХ) (см. рисунок) [6]. Такое высокое содержание ДЛФХ является основным отличием ЭФЛ/ПФХ препарата «Эссенциале» от других препаратов на основе ЭФЛ и ФХ, поступающих с пищей и синтезируемых в организме.

Молекулы ФХ являются структурно-функциональной единицей клеточных мембран, которые, образуя биполярный слой клеточной оболочки, обуславливают ее текучесть и биологическую активность. Эффективность ЭФЛ при НАЖБП обусловлена прежде всего мембраностабилизи-



рующим эффектом, реализующимся благодаря способности ДЛФХ встраиваться в нарушенные участки мембран, а также конкурентно замещать эндогенный ФХ. ЭФЛ снижают выраженность проявлений окислительного стресса, о чем косвенно свидетельствует уменьшение продукции провоспалительных цитокинов [7, 8], а также повышают активность митохондрий и печеночной триглицеридлипазы [6, 7, 9], подавляют фиброгенез и препятствуют апоптозу [6, 10, 11].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Опубликованы результаты 17 клинических исследований, подтверждающие эффективность ЭФЛ при НАЖБП, 4 из них проведены до 2000 г. [12–15], а 13 – после 2000 г. [16, 17–19, 29]. Проанализированы 9 простых открытых исследований [12, 14, 16, 19, 20, 22, 28, 29], 3 открытых контролируемых [13, 23, 27] и 2 двойных слепых исследования [15, 17], 3 отдельных наблюдения [24–26]. Дозы ЭФЛ варьировали от 0,9 до 1,8 г/сут, длительность их приема от 4 нед до 12 мес, в большинстве исследований суточная доза составляла 1,8 г/сут при длительности лечения 3–6 мес. НАЖБП/НАСГ чаще коррелировала с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, реже – с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца/атеросклеротическим кардиосклерозом. По опубликованным данным удалось провести анализ симптомов заболевания, биохимических показателей, результатов клинического обследования больных, сканирования и гистологического исследования ткани печени.

В первом клиническом исследовании, проведенном в Японии [12], в котором участвовали 5 пациентов с НАЖБП и сопутствующим ожирением, эффективность комплексного лечения, включавшего ЛФК и прием ЭФЛ в суточной дозе 1,5 г, была доказана результатами томографии печени: коэффициент ослабления, отражающий плотность ткани печени, а значит, и содержание нейтрального жира в ней, увеличился с 27 ± 18 до 54 ± 8 единиц Хаунсфильда (HU), что указывало на уменьшение выраженности стеатоза.

M. Cairella и соавт. [13] представили результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования по изучению эффективности ЭФЛ при лечении гепатобилиарной дисфункции в

суточной дозе 1,8 г в течение 3 мес. В исследуемую и контрольную группы были включены по 20 пациентов. Среднее значение индекса массы тела участников исследования составляло $35,34 \pm 4,89$. У всех пациентов, получавших ЭФЛ, уровни общего билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) достигли нормальных значений, в контрольной группе они оставались повышенными у 15–35% пациентов. В исследуемой группе результаты УЗИ отчетливо улучшились у 14 и нормализовались у 6 из 20 пациентов, в то время как в контрольной группе только у 3 из 20 пациентов отмечена тенденция к улучшению. S. Koga и соавт. [14] подтвердили необратимое улучшение ультразвуковой картины у 39 пациентов с жировым гепатозом и сопутствующим ожирением, леченных ЭФЛ. Положительная динамика ультразвуковой картины в виде уменьшения выраженности «просветления» ткани печени свидетельствовала о снижении ее экзогенности, что также подтверждали результаты обратной ЭхоКГ и ангиографии.

В 1988 г. было проведено рандомизированное плацебоконтролируемое исследование с участием пациентов с жировым гепатозом, ассоциированным с сахарным диабетом [15]. Продолжительность курса лечения составила 6 мес. В качестве основного метода лечения использовали диету (1200 ккал/день). Пациенты исследуемой группы ($n=15$) дополнительно получали 1,8 г ЭФЛ и 1,0–1,5 г толбутамида в день. В контрольную группу были включены 5 пациентов. Обследование пациентов в конце лечения показало существенное уменьшение выраженности гепатомегалии. При гистологическом исследовании биоптата печени были получены следующие результаты: у 4 из 15 пациентов отмечено полное исчезновение жировой инфильтрации, еще у 3 определялись лишь остаточные очаги жировой дистрофии. При этом из 14 пациентов, получавших плацебо (группа сравнения), у одного к концу лечения не обнаружено очагов воспалительной инфильтрации, однако именно у этого пациента установлено прогрессирование фиброза в цирроз. Еще у 3 пациентов выявлены очаги жировой инфильтрации. В течение всего исследования уровни трансаминаз и билирубина оставались в пределах нормы.

D. Yin и L. Kong [16] доказали эффективность ЭФЛ в лечении диабетиндуцированного жирового гепатоза. Все 125 пациентов, участвовавших в исследовании, получали базовую терапию,

включавшую стандартную диету, антидиабетические препараты, ЛФК. Часть пациентов (n=60) дополнительно получали ЭФЛ в суточной дозе 1,8 г в течение 84 дней. Улучшение отмечено у 90,2% пациентов, получавших ЭФЛ, и только у 51% пациентов из контрольной группы (различия статистически достоверны). В группе ЭФЛ зарегистрирована положительная динамика активности АЛАТ, а также показателей липидного профиля: триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности.

Ж.Н. Ли и соавт. [17] в рандомизированном двойном слепом исследовании было доказано благоприятное влияние ЭФЛ в суточной дозе 1,8 г на биохимические показатели (общий холестерин, триглицериды, трансаминазы), сопровождавшееся положительной динамикой результатов КТ печени.

В настоящее время известно, что стеатоз печени развивается у 80% пациентов с хроническим гепатитом С [18]. В связи с этим особый интерес вызвал следующий факт: после 6 мес приема ЭФЛ в суточной дозе 1,8 г у больных хроническим гепатитом С, у которых были установлены противопоказания к приему α -интерферона, степень выраженности стеатоза уменьшалась [19].

Н. Dinakaran [20] изучал эффективность ЭФЛ на 50 пациентах со стеатозом печени различной этиологии, за исключением обусловленного употреблением алкоголя в опасных дозах. У 55% пациентов выраженность симптомов отчетливо уменьшалась уже через 2 нед лечения, у 70% – через 6 нед и у всех пациентов – через 3 мес. В течение 8 нед уровень билирубина и трансаминаз возвращался к норме. Согласно результатам УЗИ, через 1 мес приема ЭФЛ в суточной дозе 0,9 г никаких изменений выраженности стеатоза не отмечено; через 2 мес улучшение разной степени выраженности выявлено у 14–20% больных, через 4 мес – у 19–46% и через 6 мес – у 71–87%. Положительная динамика выраженности стеатоза, по результатам гистологического исследования, наблюдалась у 83% больных, некротического воспаления – у 79%, фиброза – у 63%. Нормальная гистологическая картина установлена у 82% пациентов с жировым гепатозом и 73% с некротическим воспалением, обратное развитие фибротических изменений зарегистрировано у 38% больных. Ни у одного пациента не отмечено прогрессирования заболевания.

Н. Ohbayashi в исследованиях на 18 [21] и 7 [22] пациентах с НАСГ доказал, что постоянный прием ЭФЛ приводит к стойкому улучшению

функционального состояния печени. Первое значимое снижение уровня трансаминаз отмечено через 4 нед приема и сохранялось все последующие 12 мес лечения [21]. Во втором исследовании на 7 больных была показана положительная динамика гистологической картины: через 6 мес проведения терапии у одного пациента установлено значительное улучшение, у 4 – уменьшение выраженности проявлений стеатоза и признаков воспаления, еще у одного – отсутствие динамики и только у одного пациента выявлено ухудшение морфологической картины по результатам гистологического исследования биоптата печени [22].

Еще одно открытое исследование выполнено в 2004 г. на 30 пациентах с НАСГ [23], которым назначали адекватную диету в соответствии с массой тела и сопутствующими заболеваниями, а также ЭФЛ в суточной дозе 1,8 г в течение 3 мес. У большинства больных наблюдались уменьшение выраженности проявлений астеновегетативного синдрома (слабость, утомляемость, нарушение сна, раздражительность) и диспепсические расстройства (сухость во рту, привкус горечи по утрам). У всех пациентов исчезла субиктеричность склер, у некоторых сохранялись дискомфорт и чувство тяжести в правом подреберье, однако выраженность этих симптомов уменьшилась. Существенно снизились уровни трансаминаз и ГГТП. У 5 пациентов с исходно повышенным уровнем билирубина на фоне лечения он снизился до нормы. У 3 пациентов с изначально повышенным уровнем ЩФ зарегистрировано нормальное значение этого показателя, еще у 3 пациентов активность фермента снизилась. Отмечена тенденция к улучшению показателей как общего холестерина, так и липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности. При УЗИ установлена равномерно повышенная эхогенность печени при небольшом увеличении ее размеров. Гепатомегалия отсутствовала у 14 из 20 пациентов, у которых она ранее была диагностирована.

Данные об эффективности ЭФЛ при НАЖБП также подтверждают два исследования, выполненные в 2006 и 2008 гг. Одно из них – открытое контролируемое исследование, в котором группу сравнения составили пациенты, получавшие растительный препарат «*Gynostemma pentaphyllum*» [27]. В другом исследовании изучали влияние терапии на качество жизни, болевой и диспепсический синдромы [28]. В обоих исследованиях выявлена более высокая эффективность ЭФЛ по сравнению с «*Gynostemma pentaphyllum*»,

оцененная по динамике клинических проявлений, печеночных проб, показателей липидного профиля (общий холестерин, триглицериды) и результатам УЗИ [27]. Терапия ЭФЛ была эффективной в 93,3% наблюдений. Еще в одном исследовании оценивали эффективность лечения НАСГ смешанной этиологии [29].

Последние исследования, проведенные У.М. Stepanov и А.У. Filippova [28], А.О. Вуевегов и соавт. [29], также подтверждают эффективность ЭФЛ при НАСГ [28]. Пациентам с НАСГ (n=27) в течение 10 дней внутривенно вводили раствор «Эссенциале® Н» по 10 мл (500 мг ЭФЛ) в день, а затем назначали «Эссенциале® форте Н» по 2 капсулы (600 мг ЭФЛ) 3 раза в день в течение 3 мес. Из сопутствующей патологии у 11 пациентов диагностирован хронический некалькулезный холецистит, у 6 – холелитиаз, у 6 – сахарный диабет 2-го типа, у 4 – ожирение II–III степени. По окончании курса терапии выявлены положительная динамика выраженности болевого и диспепсического синдромов, значительное улучшение печеночных тестов (трансаминазы, ЩФ, общий билирубин, общий холестерин, альбумин), у 14 (73,6%) пациентов уменьшение выраженности стеатоза подтверждено результатами УЗИ. В открытом контролируемом исследовании, проведенном А. О. Вуевегов и соавт. [29], 40 пациентов со стеатогепатитом смешанной формы (метаболический и алкогольный) в течение 6 мес получали метформин по 1,7 г в день. На фоне абстиненции пациенты соблюдали диету (уменьшение содержания жиров и углеводов в рационе) и регулярно выполняли физические упражнения. Дополнительно 25 пациентов получали «Эссенциале® форте Н» в суточной дозе 1,8 г. Проведение курса лечения этим препаратом привело к статистически значимому снижению активности АсАТ и ГГТП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kuntz E, Kuntz H-D: Hepatology – Principles and Practice, 2nd Ed. Springer press 2006;chapter 5.13.1
2. Ruhl CE, Everhart JE: Epidemiology of non-alcoholic fatty liver. Clin Liver Dis 2004; 8:501-519
3. Federic A, Niosi M, Vecchio Blanco CD, Loguerico C: Emerging drugs for non-alcoholic fatty liver disease. Expert Opin Emerg Drugs 2008; 13: 145-158
4. De Alwis NM, Day CP: Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. J Hepatol 2008; 48 suppl.1: S104-112

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо соблюдения низкокалорийной диеты и режима физических нагрузок, лечение НАЖБП должно предусматривать устранение заболеваний, входящих в метаболический синдром, или способствующих его развитию. В настоящее время одним из медикаментозных методов терапии является назначение препаратов на основе ЭФЛ, применение которых при НАЖБП патогенетически обосновано, так как они оказывают мембраностабилизирующее, антиоксидантное и антифибротическое действие. Активный компонент ДЛФХ оказывает благоприятное влияние на пластичность и функциональные свойства мембран гепатоцитов, нейтрализует свободные радикалы и таким образом уменьшает выраженность проявлений оксидативного стресса, препятствует апоптозу клеток. Кроме того, ДЛФХ оказывает регулирующее влияние на жировой обмен, уменьшая проявления атерогенной дислипидемии. Он способствует уменьшению содержания провоспалительных цитокинов и гармонизирует процессы тканевого дыхания в митохондриях. Согласно результатам 17 представленных клинических исследований, ЭФЛ эффективно купируют субъективные симптомы НАЖБП, в том числе болевой и диспепсический синдромы, а также нормализует структуру ткани печени, что подтверждается уменьшением выраженности гепатомегалии, снижением «столба затухания» при УЗИ, а также результатами КТ и гистологического исследования биоптатов печени. Таким образом, представленные данные убедительно доказывают, что применение лекарственных препаратов на основе ЭФЛ с высоким содержанием ПФХ, таких как «Эссенциале® форте Н», патогенетически обосновано, поскольку они способны активно противостоять жировому поражению печени различной этиологии.

5. Gundermann K-J, Kuntz E: Therapy of alcohol and drug-induced liver disease by plant-derived drugs. Prog Hepato-Pharmacol 1999; 4: 49-58
6. Lieber CS, Robins SJ, Li J, DeCarli LM, Mak KM, Fasulo JM, Leo MA: Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. Gastroenterology 1994; 106: 152-159
7. Navder KP, Baraona E, Lieber CS: Polyenylphosphatidylcholine attenuates alcohol-induced fatty liver and hyperlipemia in rats. J Nutr 1997; 127: 1800-1806.
8. Demirbilek S, Ersoy MO, Demirbilek S, Karaman A, Akin M, Bayraktar M, Bayraktar N: Effects of polye

- nylphosphatidylcholine on cytokines, nitrite/nitrate levels, antioxidant activity and lipid peroxidation in rats with sepsis. *Intensive Care Med* 2004; 30:1974-8
9. Desreumaux C, Dedonder E, Dewailly P, Sézille G, Furchart JC: Effects of unsaturated fatty acids in phospholipids on the in vitro activation of the lipoprotein lipase and the triglyceride lipase. *Drug Res* 1979; 29(II): 1581-1583
 10. Ma X, Zhao J, Lieber CS: Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerates its regression. *J Hepatol* 1996; 24:604-13
 11. Mak KM, Wen K, Ren C, Lieber CS: Dilinoleoylphosphatidylcholine reproduces the antiapoptotic actions of polyenylphosphatidylcholine against ethanol-induced hepatocyte apoptosis. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27:997-1005
 12. Watanabe A, Kobayashi M, Morishita N, Nagashima H: Multimodal treatment resulting in a rapid improvement of fatty liver in obese patients. *Curr Ther Res* 1988; 43:239-46
 13. Cairella M, Callisto F, Godi R, Marchini G: La fosfatidilcolina polinsatura associate a complesso vitaminico B nel trattamento dei danni della funzione epatobiliare da alimentazione squilibrata. *Clin Ter* 1989; 131:237-46
 14. Koga S, Irisa T, Miyata Y, Sakai H, Tsuji Y, Fujimoto Y, Masumoto A, Matsuura T, Sato M, Yokota M, Yamamoto F, Tokumatsu M: Clinical progress of 51 fatty liver cases analyzed by liver function tests and ultrasonic screening and results of EPL administered cases. *Prog Med* 1991; 11: 1891-9
 15. Gonciarz Z, Besser P, Lelek E, Gundermann K-J, Johannes K-J. Randomized placebo-controlled double-blind trial on «essential» phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Méd Chir Dig* 1988; 17:61-5
 16. Yin D, Kong L: Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Qilu* 2000; 15:277-8
 17. Li J-H, Chen X-Y, Zhong C-F, Min J: A randomized controlled study of essential phospholipids (Essentiale capsules) in the treatment of fatty liver. *Infect Dis Information* 2000; 13:180-1
 18. Blonsky JJ, Harrison SA: Review article: non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus – partners in crime. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:855-65
 19. Perederiy VG, Babak OY, Zadorozhna TD, Shipulin VP, Ignatov VI, Aristov MA, Pilipenko UG, Fadeyenko GD: Should patients with chronic hepatitis C and without indication to α -interferon therapy be treated? *Such Gastroenterol* 2001; (1):60-3
 20. Dinakaran N: Safety and efficacy of Essentiale-L on the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Clin Practice* 2003; 14:51-8
 21. Ohbayashi H: Twelve-month chronic administration of polyenylphosphatidylcholine (EPL) for improving hepatic function of fatty liver patients. *Prog Med* 2004; 24: 1751-6
 22. Ohbayashi H, Fujimoto M, Yoshida M, Ito M, Yamase H: The therapeutic effect of polyenylphosphatidylcholine (EPL) on NASH. *Liver, Bile and Pancreas* 2006; 52: 637-42
 23. Kharchenko NV, Korulya IA: Efficacy and tolerability of Essentiale forte N preparation in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Such Gastroenterol* 2004; #19:46-9
 24. Ohbayashi H, Yoshida M: A fatty liver case in which NASH was not denied and polyenylphosphatidylcholine (EPL) was proven to be effective. *Pharma Medica* 2003; 21:94-6
 25. Morisono S, Nakamura M, Kodo K, Tojoji M, Nawata A: A NASH case in which polyenylphosphatidylcholine (EPL) was extremely effective. *Pharma Medica* 2004; 22: 104-6
 26. Kato H, Nakamura M: A NASH case in which liver function improved by administering polyenylphosphatidylcholine. *Pharma Medica* 2004; 22:90-2
 27. Liang H: Treatment of fatty liver applying polyenylphosphatidylcholine. *Chin Med Factory Mine* 2006; 19:207-8
 28. Stepanov YM, Filippova AY: Position of Essentiale forte N in therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *Such Gastroenterol* 2006; #6:68-72
 29. Buyeverov AO, Yeshanu VS, Mayevskaya MV, Ivashkin VT: Application of essential phospholipids in complex therapy of steatohepatitis of the mixed origin. *Klin Persp Gastroenterol Hepatol* 2008; #1:17-22

Паллиативные операции при раке желудка у лиц пожилого и старческого возраста

Е.И. Брехов, С.В. Одинцов, В.В. Калинин, М.В. Коробов, А.В. Сычев

Кафедра хирургии ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации

Брехов Евгений Иванович
121431, Москва,
ул. Маршала Тимошенко, д.21
Тел.: +7(499)146-9304

Цель обзора. Проанализировать данные литературы по проблеме выполнения паллиативных операций при раке желудка у лиц пожилого и старческого возраста.

Основные положения. Рак желудка I–II стадии выявляют менее чем у 20% больных, а в некоторых европейских регионах нашей страны – всего у 5,5%. Поздняя диагностика и отсутствие строгой диспансеризации по всей стране приводят к тому, что на долю рака желудка IV стадии приходится 42,1% всех впервые диагностируемых случаев рака данной локализации. После того как установлено, что выполнить радикальную операцию невозможно, обсуждают вопрос о целесообразности паллиативной операции. Цели паллиативных гастрэктомий и резекций желудка – улучшение переносимости больными данного вида хирургического лечения; улучшение качества жизни больного после операции; увеличение выживаемости. Хирургическое лечение является основным независимо от распространенности опухолевого процесса.

Заключение. Выполнение паллиативных гастрэктомий и резекций желудка не сопровождается значительным увеличением летальности, но при этом увеличивается выживаемость, повышается качество жизни и улучшается социальная реабилитация больных распространенным раком желудка.

Ключевые слова: рак желудка, лица пожилого и старческого возраста, паллиативные операции, улучшение качества жизни, увеличение выживаемости.

Palliative surgery at stomach cancer at patients of elderly and senile age

Ye.I. Brekhov, S.V. Odintsov, V.V. Kalinnikov, M.V. Korobov, A.V. Sychev

The aim of review. To analyze the literature data on a problem of palliative operations at stomach cancer in patients of elderly and senile age.

Original positions. Stomach cancer of the I-II stage is diagnosed in less than 20% of all patients, and in some European regions of our country – only at 5,5%. Late diagnostics and absence of strict country-wide prophylactic medical examination result in the fact, that stomach cancer of the IV stage is revealed in 42,1% of all newly diagnosed cancer cases of

this location in our country. After founding, that radical operation is impossible to execute, an issue on expediency of palliative surgery is discussed. The aims of palliative gastrectomies and resections of the stomach is improvement of tolerability of this type of surgical treatment by patients; improvement of quality of life of the patient after surgery; increase of survival rate. Surgical treatment remains to be basic irrespective of spread of neoplastic process.

Conclusion. Performance of palliative gastrectomies and resections of the stomach is not accompanied by substantial growth of mortality, but increases survival rate, improves quality of life and social rehabilitation of patients with disseminated stomach cancer.

Key words: stomach cancer, patients of elderly and senile age, palliative surgery, improvement of quality of life, increase of survival rate.

Рак желудка I–II стадии выявляют менее чем у 20% больных, а в некоторых европейских регионах нашей страны – всего у 5,5% [1]. Из стран Европы наиболее высокая заболеваемость раком желудка отмечена в Российской Федерации: 41:100 000 у мужчин и 18:100 000 у женщин. На долю пациентов пожилого и старческого возраста приходится почти половина всех диагностируемых случаев рака желудка: число больных в возрасте 60–70 лет составляет 36,1%, старше 70 лет – 12,5% [2, 3]. Поздняя диагностика и отсутствие обязательной диспансеризации по всей стране приводят к тому, что в России рак желудка IV стадии составляет 42,1% всех впервые диагностируемых случаев рака данной локализации [4]. В тех случаях, когда установлено, что произвести радикальную операцию невозможно, решают вопрос о целесообразности выполнения паллиативной операции.

В онкологии паллиативной называют операцию, целью которой не является полная ликвидация опухолевого процесса. После такой операции опухолевые ткани сохраняются, и это должно быть подтверждено результатами гистологического или цитологического исследования. Выделяют два типа паллиативных операций. Первый тип – паллиативные операции, устраняющие осложнения, вызванные опухолью, и не имеющие своей целью вмешательство на опухоли. Второй тип – паллиативная резекция, которая отличается тем, что при ее выполнении удаляют часть опухолевой ткани (первичную опухоль или метастазы).

Показанием к выполнению паллиативной операции первого типа служит необходимость устранить вызванное опухолью осложнение, непосредственно угрожающее жизни больного (например, перевязка сосудов на протяжении при кровотечении, наложение обходных анастомозов при непроходимости и т. п.).

Показания к выполнению паллиативных резекций следующие:

- опухоли, высокочувствительные к лучевым и лекарственным воздействиям (например, лимфосаркома желудка). С тем чтобы уменьшить опухолевую массу, удаляют основной массив опухоли, первичную опухоль или метастазы. В этом случае паллиативная резекция является компонентом комбинированного лечения. Лучевая терапия и химиотерапия более эффективны при небольшой массе опухолевой ткани;

- угроза развития осложнения или уже имеющееся осложнение. Например, при небольшой пилороантральной раковой опухоли желудка, вызывающей стеноз и одновременно метастазирующей в печень и лимфатические узлы за пределы регионарного лимфатического барьера, более оправданной может быть резекция желудка, а не наложение обходного гастроэнтероанастомоза [5].

До настоящего времени нет единого мнения относительно объема лимфодиссекции. В рандомизированных исследованиях предположение, что расширенная лимфодиссекция приводит к увеличению выживаемости, не подтвердилось [6, 7]. По сведениям других авторов, несмотря на отсутствие статистически достоверных данных об увеличении выживаемости, лимфодиссекция в объеме D2 → D4 должна дополнять даже паллиативную гастрэктомию или резекцию желудка, поскольку выявлена более высокая частота метастазирования в лимфатические узлы соответствующих зон, в том числе парааортальных [8–10]. Н. Isozaki и соавт. [11] сообщили об увеличении 5-летней выживаемости до 16,7% после лимфодиссекции в объеме D4 при поражении парааортальных лимфатических узлов.

С. Know и соавт. [12] считают, что прогностическое значение имеет состояние регионарных лимфатических узлов, особенно важно соотношение количества пораженных метастазами и удаленных лимфатических узлов.

При выполнении паллиативных гастрэктомий и резекций желудка необходимо решить следующие вопросы: улучшение переносимости больными данного вида хирургического лечения; улучшение качества жизни больного после операции; увеличение выживаемости.

Хирургическое лечение является основным независимо от распространенности опухолевого процесса. Однако его эффективность зависит от ряда факторов: полноценности коррекции исходных осмолемических, дистрофических, биохимических, коагулопатических нарушений и патоморфологических характеристик опухоли [13].

В Third Surgical Clinic of Atatark Training Hospital (Турция) проведено исследование, посвященное определению целесообразности паллиативных резекций желудка при раке IV стадии. В исследование были включены 74 пациента, из них у 45 (60,8% – 1-я группа) был выявлен нерезектабельный рак желудка, а 29 (39,2% – 2-я группа) выполнены паллиативные резекции желудка. Ранняя послеоперационная летальность была несколько выше во 2-й группе. Минимальная выживаемость в 1-й группе составила в среднем 3,5 мес, максимальная – 8 мес, во 2-й – 10,4 и 25 мес соответственно [14].

В исследовании, проведенном в Department of General Surgery, Christian Medical College and Hospital (Индия), в которое был включен 151 больной, установлено, что выживаемость больных, которым произведены паллиативная гастрэктомия и резекция желудка, была в 1,5 раза выше, чем выживаемость больных, которым выполнена диагностическая лапаротомия с наложением обходных анастомозов или без него ($p=0,0003$) [15].

Исследование, проведенное в Department of Geriatric Surgery, University of Padua (Италия) с 1990 по 2004 г., было посвящено изучению результатов паллиативных операций при раке желудка у пожилых больных. За этот период прооперированы 142 пациента, из них 60 мужчин и 82 женщины, средний возраст которых составил 79 лет (от 70 до 92 лет). Пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства: гастрэктомия, резекция желудка, наложение обходных анастомозов, диагностические лапаротомии. У всех пациентов был рак желудка III и IV стадии по классификации TNM.

Послеоперационная летальность после гастрэктомии составила 16,6%, после резекции желудка – 15,3%, после наложения обходных анастомозов – 20,7%, средняя выживаемость – 10, 11 и 3 мес соответственно. Никто из пациентов не прожил больше 2 лет [16].

По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, выполнение паллиативных гастрэктомий и резекций желудка больным с распространенными формами опухоли, несомненно, улучшает качество их жизни и создает существенный резерв для проведения дополнительного противоопухолевого лечения, которое, возможно, увеличит выживаемость. Шунтирующие операции при нерезектабельном раке желудка, осложненном декомпенсированным стенозом, обеспечивают временную социальную реабилитацию больных. Существенных различий в продолжительности жизни больных после шунтирующих операций и операций по выведению стомы нет, однако качество жизни пациентов после последней несравнимо хуже. При раке желудка, осложненном распадом опухоли, выполнение паллиативных гастрэктомий и резекций желудка приводит к улучшению качества жизни больных, их временной социальной реабилитации, увеличению продолжительности жизни: около 30,0% больных прожили больше 2 лет. При раке желудка, осложненном кровотечением, при наличии отдаленных метастазов или невозможности удалить опухоль паллиативные гастрэктомии и резекции желудка не сопровождаются увеличением летальности. «Минимальные» оперативные вмешательства в виде перевязки кровоточащих сосудов, гастротомии с диатермокоагуляцией и прочие меры не устраняют угрозу жизни. Частые рецидивы кровотечения и развитие других осложнений рака желудка становятся основными причинами смерти в ближайшие сроки после операции. Выполнение паллиативных гастрэктомий или резекций желудка при распространенных формах опухоли в 26,6% случаев предоставляет реальный шанс продлить жизнь больному [13].

Таким образом, выполнение паллиативных гастрэктомий и резекций желудка не сопровождается значительным увеличением летальности, но при этом увеличивается выживаемость, повышается качество жизни и улучшается социальная реабилитация больных распространенным раком желудка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 1999 г. М.: Ранко-пресс; 2000. 152 с.
2. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка. *Совр онкол* 2000; 2(1):4-11.
3. Пасечников В.Л., Чуков С.З. Эпидемиология рака желудка. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2002; 12(3):18-27.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 году. *Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2002; 17(3):18-9.
5. Петерсон Б.Е. Хирургическое лечение злокачественных опухолей. М.: Медицина; 1976. 368 с.
6. Hanazaki K., Sodeyama H., Mochizuki Y., et al. Efficacy of extended lymphadenectomy in the noncurative for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(28):2677-82.
7. Sasako M.J. What is reasonable treatment for gastric adenocarcinoma? *J Gastroenterol* 2000; 35 (Suppl XII):116-20.
8. Тарасов В.А., Виноградова М.В., Клечников В.З. и др. Хирургическое лечение распространенных форм рака желудка. *Практ онкол* 2001; 3(7):52-8.
9. Baba M., Hokita S., et al. Paraaortic lymphadenectomy in patients with advanced carcinoma of the upper-third of the stomach. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(33):893-6.
10. Maeta M., Saito H., Cai J., et al. Immunohistochemical detection of occult metastases in paraaortic lymph node in advanced gastric cancer. *Oncol Rep* 1999; 6: 1233-6.
11. Isozaki H., Okajima K., Fujii K., et al. Effectiveness of paraaortic lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(25):549-54.
12. Kwon S.J., Kim G.S. Prognostic significance of lymph node metastasis in advanced carcinoma of the stomach. *Brit J Surg* 1996; 83(11):1600-3.
13. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак желудка. М.: УМТ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 2002. 718 с.
14. Nazli O., Yaman I., et al. Palliative surgery for advanced stage gastric adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007 Jan-Feb; 54(73):298-303.
15. Samarasam I., Chandran B., Sitaram V., et al. Palliative gastrectomy in advanced gastric cancer: is it worthwhile? *ANZ J Surg* 2006 Jan-Feb; 76(1-2):60-3.
16. Martella B., Militello C., Spirch S., et al. Palliative surgery for gastric cancer in elderly patients. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2005; 76 (Suppl I):49-51.

Ортопедические аспекты коррекции двигательных нарушений у детей с церебральным параличом

Н.Б. Щеколова, Н.М. Белокрылов, Я.В. Ненахова

Кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**Щеколова
Наталья Борисовна**
г. Пермь,
ул. Бр. Игнатовых, д. 2

Цель обзора. Рассмотреть особенности патологии опорно-двигательного аппарата у больных детским церебральным параличом и возможные пути повышения эффективности ортопедического лечения.

Основные положения. Двигательные нарушения при детском церебральном параличе обусловлены как патологическими процессами, развивающимися в головном мозге, так и изменениями в самом опорно-двигательном аппарате, среди которых преобладают мышечно-тонические нарушения. В процессе роста возникают скелетные деформации; развиваются патологические установки и контрактуры суставов.

Первоочередными задачами консервативного и хирургического лечения двигательных нарушений у детей-инвалидов с церебральным параличом являются нормализация двигательного стереотипа и уменьшение психоневрологических дефектов.

Заключение. При лечении детей первых 3 лет жизни основное внимание уделяют ортопедической коррекции мышечного тонуса, которая заключается в иммобилизации нижних конечностей этапными гипсовыми повязками и ношении ортезов и ортопедической обуви в последующем. Хирургическое лечение у детей старшего дошкольного и младшего школьного возраста направлено на нормализацию работы мышечно-связочного аппарата. Однако в этот период уже формируются стойкие деформации конечностей и контрактуры суставов, не устраняемые гипсованием. В подростковом возрасте их ликвидируют посредством хирургического лечения.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, контрактура, остеотомия, миотомия.

Orthopedic aspects of correction of motor disorders in children with cerebral paralysis

N.B. Schekolova, N.M. Belokrylov, Ya.V. Nenakhova

The aim of review. To discuss features of locomotor disorders at patients with infantile cerebral paralysis and possible routes to increase efficacy of orthopedic treatment.

Original positions. Motor disorders at infantile cerebral paralysis are caused by both pathological processes educing in the brain, and changes in locomotor apparatus itself, where muscle-tonic disturbances prevail. At growth of a child skeletal deformations develop; pathological settings and joint contractures educe.

Priorities of conservative and surgical treatment of motor disorders at disables children with cerebral paralysis include normalization of motor stereotype and decrease of psychoneurological defects.

Conclusions. At treatment of children of the first 3 years of life the basic attention is given to orthopedic correction of muscle tone which consists in immobilization of lower extremities by stage plaster bandages and wearing of orthoses followed by orthopedic footwear. Surgical treatment at children of senior preschool and junior school age is aimed to normalization of muscle-ligamentous apparatus. However in this period persistent deformations of extremities and contractures of joints, non-correctable by plastering develop already. At teenage period they can be corrected by surgical treatment.

Key words: infantile cerebral paralysis, rigor contraction, osteotomy, myotomy.

Частота развития *детского церебрального паралича* (ДЦП) в индустриально развитых странах остается высокой – 2–2,5 заболевших на 1000 населения [1]. Большое число авторов утверждают, что заболевание стало встречаться в 2–3 раза чаще, объясняя это снижением смертности среди недоношенных и новорожденных с низкой массой тела, у которых повышен риск развития ДЦП [2, 3].

Двигательные нарушения при ДЦП обусловлены как особенностями патологических процессов, развивающихся в головном мозге, так и непосредственно изменениями в самом опорно-двигательном аппарате. Различают двигательные нарушения, обусловленные преимущественным поражением пирамидной, экстрапирамидной или мозжечковой системы, которые контролируют сегментарный аппарат спинного мозга, что приводит к изменениям функционального состояния периферического нейромоторного аппарата, формированию вегетативно-трофических расстройств, изменениям в мышцах, связках, костях скелета [4–12].

У 80% больных поражение мозга, вызывающее ДЦП, происходит в период внутриутробного развития, а в последующем отягощается интранатальной патологией. Многие авторы важную

роль в развитии церебральной и мышечной патологии плода и новорожденного отводят гипоксии и инфекции, важным элементом патогенетического механизма ДЦП считают также аутоиммунный процесс [10–12]. Согласно данным ряда авторов, при гипоксии происходят патогистологические изменения как в нервной системе, так и в мышечной ткани плода: набухание нервных клеток, периваскулярный и перицеллюлярный отек, наличие в просветах сосудов гомогенных базофильных тромбов, некроз мозговой и мышечной ткани [3]. Нарушение интегративной деятельности головного мозга на корковом уровне для предстоящих видов деятельности связано с задержкой формирования активирующих систем. На уровне стволовых образований сохраняются патологические процессы ирритации, гиперактивации и детерминации. В сегментарном аппарате формируется внутренний дисбаланс. Поддерживается дефицит пресинаптического и интраспинального торможения. В периферическом рецепторном аппарате создаются условия для поддержания и восприятия патологической афферентации. На уровне мышечного аппарата развиваются предпосылки для трофических нарушений и развития контрактур. В свою очередь с периферического рецепторного мышечно-

го аппарата патологические афферентные потоки перегружают надсегментарный уровень регуляции. Интегративные неспецифические системы головного мозга формируют дисрегуляторный паттерн. Патологические нейродинамические изменения лежат в основе развития двигательных и адаптационно-трофических синдромов у больных с ДЦП. У них диагностируют также синдромы моторно-вегетативного рассогласования, включающие энергетические, метаболические и структурные компоненты [7].

Проявления и тяжесть двигательных нарушений при ДЦП достаточно разнообразны. Они базируются на измененной деятельности структур ствола мозга и подкорковых образований, при этом примитивные движения не редуцируются по мере взросления ребенка. Наличие патологических рефлексов мешает правильному созреванию и формированию выпрямительных реакций. Дисбаланс мускулатуры проявляется в том, что ребенок не может совершать произвольные движения. У больных наблюдается преобладание тонуса сгибателей, приводящей, пронирующей мускулатуры и развиваются сгибательные, сгибательно-пронационные установки и контрактуры суставов [11–14]. Различные формы ДЦП классифицируют по типу двигательных расстройств, основой которых являются изменения мышечного тонуса [7–9]. При спастических явлениях отсутствует фаза расслабления мышцы, что приводит к замедлению ее роста и развитию «синдрома коротких мышц», в результате чего появляются контрактуры. В дальнейшем развивается гипотрофия мышечной ткани и происходит замещение ее соединительной тканью с потерей сократимости. По данным зарубежных авторов, при таких формах ДЦП часто развиваются компенсаторные сколиозы [14–19]. «Атетодная» форма проявляется замедлением движений конечностей и туловища в сочетании с их отрывистыми подергиваниями, изменениями мышечного тонуса и позы ребенка, «атактическая» – расстройствами координации движений и равновесия, шаткостью при ходьбе, частыми падениями, нечеткостью речи [7].

Деформации скелета обычно не проявляются сразу после рождения, а возникают в процессе роста и развития ребенка в результате изменения мышечного тонуса, при этом изменяются походка и поза, нарушаются функции конечностей. В основе этих расстройств лежат такие факторы, как нарушение баланса между мышцами – агонистами и антагонистами, их спастичность,

возникновение контрактур. Обычно к 2 годам у ребенка формируется стойкий патологический двигательный стереотип, к 3–4 годам происходит деформация суставов, в 8–9 лет развивается сколиоз [14–19].

Ортопедическая коррекция двигательных нарушений у детей с ДЦП должна быть ранней и комплексной. Возможно консервативное, хирургическое и комбинированное лечение патологии опорно-двигательного аппарата. Некоторые авторы основным методом считают консервативную терапию, другие предпочитают хирургические операции [11–13, 19–25].

В настоящее время диагноз ДЦП может быть поставлен ребенку уже в возрасте 6 мес. Самые ранние и ведущие клинические симптомы – именно мышечно-тонические двигательные расстройства, проявляющиеся затруднениями при ползании и ходьбе, дискоординацией работы кистей. Консервативное ортопедическое лечение состоит в нормализации мышечного тонуса и устранении контрактур суставов [11–13].

Основные физические упражнения направлены на снижение мышечного тонуса, выработку правильных двигательных навыков, улучшение обменных процессов в мышцах и организме в целом. Проводят тепловые процедуры (теплые солено-хвойные ванны, укутывание конечностей шерстяной тканью, озокерито-, парафино- и грязелечение), массаж, который должен быть дифференцированным: тонизирующий для ослабленных мышц и расслабляющий для мышц с повышенным тонусом. Электролечение включает лекарственный фонофорез, воздействие импульсного тока, электростимуляцию мышц [11, 13].

После устранения контрактур необходимо фиксировать конечности ортопедическими изделиями (ортезами, ортопедической обувью). Детям с ДЦП, у которых в вертикальном положении формируются статические установки, изготавливают ортопедические аппараты для ходьбы. Однако, несмотря на раннее интенсивное этапное восстановительное лечение, у большинства больных со спастическими формами ДЦП к 3–4 годам формируются контрактуры и деформации, препятствующие дальнейшему освоению ходьбы [11, 13, 19].

В настоящее время с целью снижения тонуса мышц у больных со спастическими формами ДЦП широко применяют препарат «Ботокс» (США). Препарат «Диспорт» (Великобритания) оказывает максимально пролонгированное действие. При введении в пораженную мышцу он

блокирует передачу импульса с нервного окончания на мышцу, в результате чего патологически напряженная мышца расслабляется. Действие препарата начинается на 2–3-й день после инъекции и достигает максимума к концу 3-й недели. Продолжительность его активности составляет 3–4 мес и более. Для поддержания стабильного положительного эффекта необходимо производить 2–3 инъекции в год. С целью нормализации мышечного тонуса применяют метод Скворцова–Осипенко, заключающийся во введении микродоз гидролизатных препаратов мозга (церебролизин, церебролизат, церебролизат М). Препараты вводят по 0,02–0,1 мл с помощью инсулиновых одноразовых шприцев или путем точечного электрофореза в мышечную ткань, надкостницу, сухожилия, околосуставную соединительную ткань и связки. Лечение проводят курсами по 10 дней с интервалами между курсами 3–4 мес [9, 11].

Разработан способ восстановительного лечения двигательных расстройств у больных с ДЦП, направленный на устранение нарушений функциональной системы антигравитации, – динамическая проприоцептивная коррекция, осуществляемая с помощью комбинезонов «Адели» и «Гравистат». Принцип лечебного воздействия костюма заключается в нормализации и усилении проприоцептивной импульсации от суставно-связочно-мышечного аппарата в различные структуры двигательного кинестетического анализатора спинного и головного мозга. В последнее время с успехом применяют принципиально новое устройство для реабилитации больных – костюм «ДК», который можно использовать не только с целью коррекции осанки у ребенка, но и в качестве тренажера для обучения любым двигательным навыкам. Костюм «ДК» позволяет поставить в вертикальное положение даже детей с тетраплегиеми и обучать их ходьбе [9–13].

Лечебная верховая езда (иппотерапия) способствует нормализации двигательных функций. Во время движения на лошади по манежу укрепляется мускулатура ребенка, прежде всего мышцы спины, устраняются нарушения равновесия и вестибулярные расстройства [9, 13].

Лечение с использованием аминокислотных композитов основано на том, что аминокислоты нормализуют структуру и повышают функцию ранее не работавших нейронов, изменяя мышечный тонус. Метод транскраниальной лазерной терапии основан на воздействии лазерного излучения в инфракрасном диапазоне с длиной волны

1,3 мкм на корковые сенсомоторные зоны через кости черепа, при этом улучшается метаболизм, нормализуется регуляция надсегментарно-сегментарных моторных уровней, что клинически проявляется снижением мышечного тонуса и улучшением походки. Метод микроволновой резонансной терапии заключается в воздействии электромагнитным излучением крайне высокой частоты на биологически активные или двигательные точки мышц [12, 13, 20, 22].

Общие задачи хирургического лечения двигательных нарушений при ДЦП сводятся к следующему.

- Воздействие на центральное звено двигательного анализатора с целью нормализации мышечного тонуса и движений.
- Выполнение вмешательств на периферическом двигательном звене с целью снижения координированной активности мышц (при сохранении их участия в двигательной реакции).
- Воздействие непосредственно на мягкие ткани, участвующие в движении, с целью уменьшения потока проприоцептивной импульсации от контрагированной и натянутой спастико-паретичной мышцы к сегментарным мотонейронам.
- Ликвидация деформаций и порочного положения конечностей.

В лечении ДЦП определённую роль отводят методам функциональной нейрохирургии. Начиная с 50-х годов XX столетия, нейрохирурги предпринимали многочисленные попытки лечения спастических параличей, используя эффект уменьшения потока афферентных импульсов, передаваемых через сегментарный аппарат спинного мозга на системы регуляции мышечного тонуса. К таким операциям относятся: частичная перерезка волокон двигательных нервов, плечевого сплетения, передних и задних корешков спинного мозга, фронтальная продольная миелотомия и др. В связи с трудностями «дозирования» перерезки нервных проводников эти операции часто осложнялись периферическими параличами, сопровождавшимися атрофией мышц и деформациями конечностей [19, 20, 25].

В настоящее время применяют методы топографической селекции, позволяющие с помощью игольчатых электродов точно «дозировать» степень перерезки нервных волокон. R. Kottke (1970) показал, что в результате «дозированной» перерезки задних корешков на уровне C_1 – C_{III} уменьшается влияние шейных тонических рефлексов и, следовательно, снижается тонус мышц туловища и конечностей. M. Fasano и соавт.

(1997) полагают, что задняя ризотомия – один из наиболее эффективных методов хирургического устранения спастичности мышц. По их данным, частота рецидивов после этой операции составляет около 5%. Однако локальный эффект снижения мышечного тонуса ограничивает применение этих операций при ДЦП.

Принципиально новый метод лечения ДЦП – стереотаксические операции на базальных ганглиях мозга. Первые подобные операции заключались в деструкции бледного шара, но, как показали отдаленные результаты, они малоэффективны. Затем были предложены стереотаксические операции на вентральном ядре таламуса и субталамических ядрах. По данным многих авторов, после таких операций в 70% случаев уменьшаются мышечная ригидность и гиперкинезы, особенно хореоатетоз [13, 19, 25]. Следует отметить, что в целом эффективность стереотаксических таламотомий при ДЦП существенно ниже, чем при других экстрапирамидных нарушениях, часто возникают рецидивы неврологических расстройств, что побудило нейрохирургов воздействовать на другие подкорковые структуры. Авторы указывают на эффективность этих операций, но противоречивость результатов их применения другими исследователями не позволяет с уверенностью говорить об их перспективности [25].

В настоящее время широко применяют селективную дорсальную ризотомию, хроническую эпидуральную электростимуляцию, частичное пересечение волокон периферических нервов, иннервирующих спазмированные мышцы [11, 13].

Все оперативные вмешательства на опорно-двигательном аппарате у больных с ДЦП следует отнести к категории паллиативных, так как они не устраняют главную причину болезни – поражение головного мозга. Однако эти операции, несомненно, позволяют улучшить опорно-двигательную функцию и ликвидировать вторичные патологические изменения в нервно-мышечном аппарате, обусловленные нарушением деятельности высших отделов центральной нервной системы. В течение столетия, прошедшего со времени выполнения первых операций, взгляды на хирургическое лечение ДЦП неоднократно пересматривались. Предложены различные методы хирургической коррекции, их сочетания и последовательность применения. Существенный вклад в разработку проблемы хирургической коррекции нарушений при ДЦП внесли отечественные и зарубежные исследователи [11, 14, 16,

22–25], которые показали необходимость патогенетического и биомеханического обоснования ортопедохирургического лечения. В настоящее время ясно, что изолированная коррекция деформаций без учета статико-динамических взаимоотношений и психоневрологических особенностей конкретного больного не всегда дает желаемый эффект. Отрицание некоторыми авторами эффективности хирургического лечения основано на часто неблагоприятных результатах ортопедических операций: рецидив контрактур, развитие обратных деформаций [18, 19].

Известно, что операция, выполняемая с целью устранения деформации суставов, не влияет на патогенетические механизмы нарушения движений: тонические шейные и лабиринтные рефлексы, патологические содружественные движения сохраняются и после вмешательства. В связи с этим, планируя операцию, следует определить преобладающую форму патологической тонической активности, механизмы статической компенсации, взаимоотношения между ними после оперативного вмешательства [20–23, 25].

Многие авторы считают, что показания к хирургическому лечению могут быть абсолютными и относительными [11, 20–23, 25]. Абсолютным показанием является вывих тазобедренного сустава или его угроза. Улучшение функциональных возможностей больных, например коррекция фиксированных контрактур и деформаций, не поддающихся длительному консервативному лечению, – относительное показание. Считается, что хирургическое лечение показано преимущественно больным с нормальным психическим развитием. Особенно тщательно должны быть проанализированы показания при тяжелых формах ДЦП, когда оперативное вмешательство вряд ли улучшит функции, а из-за послеоперационного стресса возможны выраженные психические расстройства.

Разноречивы также мнения относительно возраста ребенка, в котором следует производить операцию. Одни авторы считают, что ранняя коррекция патологической мышечной тяги может предотвратить формирование таких деформаций, как вывих бедра или эквинусная деформация стопы, другие отмечают, что после операций, произведенных в раннем возрасте, часто возникает рецидив или формируются новые грубые деформации [14, 15, 21]. Хронологический возраст детей имеет относительное значение, и оптимальный, благоприятный для выполнения оперативного вмешательства период зависит от

ряда факторов: тяжести поражения, выраженности контрактур, их локализации, наличия и степени выраженности лабиринтных и шейных тонических рефлексов, патологических синкинезий, умственного развития ребенка [14, 15, 21, 22–25].

Многочисленные подходы к хирургической коррекции условно можно разделить на несколько групп в зависимости от конкретной задачи и способа её достижения:

- расслабление мышц: путём абсолютного удлинения одного или нескольких сухожилий или пластического удлинения мышц, например ахиллопластика; посредством относительного удлинения мышц, например укорачивающая остеотомия;
- коррекция равновесия мышечной силы посредством пересадки сухожилий, например пересадка внутренних сгибателей голени на наружный мышелок бедренной кости с целью уменьшения внутренней ротации бедра;
- вмешательства на костях и суставах (остеотомии, артродезы, тенodesы, артропластика) с целью устранения неправильного положения и увеличения стабильности конечности.

При гемипарезах хирургическое лечение направлено на устранение контрактур и в меньшей степени на стабилизацию позы. Операция необходима при фиксированных контрактурах суставов верхней конечности и/или тяжелых деформациях стопы [16, 24, 25].

Основные типы оперативных вмешательств на верхней конечности:

- тенотомия (миотомия) или пластика круглого и квадратного пронаторов (операции Тьюби и Денихи), пересадка сухожилия локтевого сгибателя запястья на дистальную треть лучевой кости (операция Стейндлера–Грина), деторсионно-корригирующая остеотомия костей предплечья;
- удлинение сухожилия сгибателей запястья и ладонного апоневроза (операция Ракича – Милосевича), перемещение медиального надмыщелка плечевой кости дистально на предплечье (операция Саварио – Титгата), компрессионный артродез лучезапястного сустава, трансоссальный тенodes сгибателей пальцев кисти через метафиз лучевой кости (по Чаклину);
- удлинение сухожилия двуглавой мышцы плеча;
- удлинение сухожилия большой грудной и большой круглой мышц, широчайшей мышцы спины, субкапитальная деротационная остеотомия плечевой кости [14, 21, 22].

Операции на нижней конечности при гемипарезе направлены главным образом на коррекцию формы стопы:

- наиболее рациональны Z-образное удлинение пяточного (ахиллова) сухожилия и отделение икроножной мышцы от камбаловидной с пересечением ее на границе мышечной и сухожильной частей (операция Страйера);
- укорочение сухожилий передней большеберцовой мышцы и общего разгибателя пальцев, перемещение большеберцовой мышцы через межкостную мембрану на тыльную поверхность стопы, латеральное смещение сухожилия передней большеберцовой мышцы;
- дорсальная капсулотомия коленного сустава при сочетании конской стопы со сгибательной контрактурой коленного сустава [16–18, 23–25].

Часто следствием изолированной хирургической коррекции конской стопы бывает усиление сгибания нижних конечностей в тазобедренных и коленных суставах. Статическая недостаточность ведет к еще большему их сгибанию и укорочению шага. Статическая компенсация зависит от характера тонической рефлекторной активности. В случае преобладания экстензорной спастичности сгибательный механизм компенсации менее выражен и нежелательные последствия хирургической коррекции конской стопы менее вероятны. Если у больного преобладает флексорный тонус, необходимо использовать функциональные методы коррекции патологической установки стоп. С целью устранения сгибательных, приводящих и внутривротаторных контрактур тазобедренных суставов применяют миотомии сгибателей бедра (передней части средней ягодичной мышцы, передней части мышцы, напрягающей широкую фасцию бедра, портняжной мышцы), тенотомии сухожилия прямой мышцы бедра, тенотомии приводящих мышц (длинной и большой приводящих, нежной), частичную миотомии подвздошно-поясничной мышцы, удлинение субспинальных мышц при умеренной слабости большой ягодичной мышцы, пересадку прямой мышцы бедра кзади на крыло таза в сочетании с удлинением остальных сгибателей бедра при выраженной слабости большой ягодичной мышцы [16–18, 23–25].

Коррекцию сгибательной контрактуры коленных суставов производят либо одновременно с операцией по устранению патологического положения бедер, либо как следующий этап оперативного вмешательства. Иногда коррекция достигается простым удлинением сухожилия двуглавой

мышцы бедра, капсулотомией коленного сустава или частичной нейрэктомией нервов, иннервирующих мышцы – сгибатели колена [23]. В других случаях сухожилия двуглавой мышцы бедра, полусухожильной и полуперепончатой мышц перемещают на дистальный край бедренной кости (операция Эггерса). При наличии внутренней ротации бедра и голени эти сухожилия перемещают на наружный мышцелок бедренной кости (деротационная миопластика). При значительном снижении функции четырехглавой мышцы бедра показана дистальная пересадка связки надколенника. Операцию нужно сочетать с ослаблением прямой мышцы бедра во избежание увеличения сгибания нижней конечности в тазобедренном суставе. Остеотомия бедренной кости в нижней трети показана при выраженном варусном или вальгусном отклонении голени [14, 18, 23, 24].

Эквинусную деформацию стоп на заключительном этапе ликвидируют путем ахиллотомии с учетом степени поражения икроножной и камбаловидной мышц. Дозированная ахиллотомия предотвращает возникновение тяжелого послеоперационного осложнения – формирование «пяточной» стопы. При вальгусной деформации стоп с целью коррекции их положения чаще всего производят рассечение связочного аппарата стопы по наружной поверхности голеностопного сустава с удлинением перонеальной группы мышц. Если после устранения контрактур вышележащих суставов посредством операции на мягких тканях не наблюдается активной или пассивной стабилизации голеностопного сустава в физиологическом положении, применяют корригирующие тенодезы и артродезы стопы [23, 24].

При двусторонней гемиплегии отмечают грубые психоневрологические нарушения, тяжелое расстройство координации деятельности мышц распространяется на конечности и туловище, поэтому реакции равновесия крайне затруднены или отсутствуют, статическая компенсация нарушается еще в большей степени, чем при спастической диплегии. Даже последовательная коррекция контрактур с целью стабилизации позы не повышает функциональных возможностей больных, а некоторые дети утрачивают способность сохранять вертикальное положение тела. Частично компенсировать статическую недостаточность удается только с помощью туторов, аппаратов для ходьбы, корсетов, а также интенсивной лечебной гимнастики. Больным с

выраженным аддукторным спазмом иногда производят операции рассечения мышц, приводящих бедро, для облегчения ухода за ними. При угрозе вывиха бедра в отдельных случаях выполняют деротационную остеотомию бедренной кости [16, 17, 22].

Деформации тазобедренного сустава при сопутствующем паралитическом компоненте возникают и увеличиваются в процессе роста и развития ребенка как следствие выраженного мышечного дисбаланса. Формирование вальгусной деформации проксимального отдела бедренной кости характерно для пациентов со спастическими церебральными параличами. Высокий мышечный тонус и порочное положение бедра приводят к формированию его подвывиха или даже вывиха. При вальгусной деформации проксимального отдела бедренной кости показана корригирующая межвертельная остеотомия, с помощью которой устраняют вальгусный и антекурвационный компоненты деформации, дистальный отломок медиализируют, операцию дополняют миотомией контрагированных мышц. Устраняя костную деформацию, добиваются не только правильных анатомических соотношений в тазобедренном суставе, но и его декомпрессии, уменьшают натяжение паретичных мышц вследствие уменьшения шеечно-диафизарного угла и медиализации. Это даёт возможность устранять сгибательную контрактуру коленного сустава консервативно [14, 16].

При дефиците покрытия головки бедренной кости и подвывихе бедра производят дополнительное вмешательство на тазовом компоненте сустава. В возрасте до 10 лет выполняют надацетабулярную остеотомию костей таза, в старшей возрастной группе – их тройную остеотомию [16, 17, 21].

Наличие паралитического вывиха бедра является показанием к осуществлению укорачивающей корригирующей остеотомии бедренной кости, открытого вправления и корригирующей остеотомии костей таза [20].

Дистракционно-компрессионные аппараты Илизарова впервые в СССР применены для лечения больных с ДЦП А.М. Савиным и М.И. Бабковой в 1970 г. В дальнейшем этот метод устранения контрактур стали широко использовать в хирургических клиниках, занимающихся реабилитацией больных с ДЦП [13]. Аппаратная коррекция может быть самостоятельным методом лечения или этапом подготовки к оперативному вмешательству либо его производят в сочетании

с ним. С помощью аппаратов можно корректировать сгибательные деформации, приводящие к контрактуры, различные боковые отклонения и подвывихи костей и суставов верхних и нижних конечностей.

Эффективность хирургического лечения зависит не только от правильного выбора метода вмешательства, но и от тактики ведения послеоперационного периода. Практически все оперативные вмешательства на опорно-двигательном аппарате у больных с ДЦП заканчиваются иммобилизацией гипсовыми повязками продолжительностью 6–8 нед при вмешательствах на мягких тканях и до 3 мес при операциях на костях. В постиммобилизационном периоде реабилитационные мероприятия должны быть направлены на восстановление пассивных движений, формирование активных самостоятельных движений, закрепление результатов хирургического лечения [14, 15, 19, 21].

При хирургическом лечении больных с ДЦП возможны осложнения общехирургического и тактического плана. Неправильный выбор показаний к ахиллотенопластике приводит к сохранению эквинусной деформации или возникновению ее рецидива. В ходе сухожильно-мышечной аутопластики возможны ранение сосудов и сдавление нервов. При аппаратной коррекции наиболее характерные тактические ошибки – неаде-

кватная коррекция, выражающаяся в деформации суставных поверхностей и перерастяжении связок суставов, неполное устранение всех элементов деформации, необоснованное ускорение темпов коррекции. После операций на костях и суставах могут развиваться осложнения в виде инфицирования ран, рассасывания и отторжения костного трансплантата, нестабильности бедра после вмешательства на тазобедренном суставе, асептического некроза головки бедренной кости [14, 22, 23].

Таким образом, при ортопедическом лечении больных с ДЦП необходимо уделять внимание таким патологическим состояниям тазобедренного сустава, как сгибательные и ротационные контрактуры, вывихи бедра, которые вызывают значительные нарушения статики и локомоции. Хирургическая тактика должна быть дифференцированной и направлена на полное устранение деформаций [4, 5, 21].

Комплексную коррекцию двигательных нарушений у детей с ДЦП осуществляют в поликлинике, специализированном ортопедическом стационаре, восстановительных реабилитационных центрах и санаториях [2, 9–11, 13, 21]. Для достижения эффекта необходима совместная работа ортопедов, протезистов, неврологов, педиатров и реабилитологов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электронейромиография: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1986. 368 с.
2. Вартанова А.Г., Андриенко И.Г. Стабилиграфический БОС-тренинг в комплексном курортном лечении детей с гиперкинетической формой ДЦП. Курортные ведомости 2002; 5: 41.
3. Ватолина М.И. О роли различных перинатальных факторов в развитии детских церебральных параличей. В кн.: Материалы V Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. Т. 2. М.; 1969. с. 394.
4. Вейн А.М., ред. Вегетативные расстройства. Клиника, лечение, диагностика. М.: Медицинское информационное агентство; 2000. 752 с.
5. Витензон А.С., Миронов Е.М., Петрушанская К.А., Скоблин А.А. Искусственная коррекция движений при патологической ходьбе. М.: Зеркало-М; 1999. 504 с.
6. Гайнетдинова Д.Д., Шакирова Л.З. Зависимость формы ДЦП от гестационного возраста при рождении. Казанск мед журн 2005; 3:186-8.
7. Бронников В.А., Одинцова А.В., Абрамова Н.А. и др. Детский церебральный паралич (В семье больной ребёнок). Пермь: Здравствуй; 2000. 256 с.
8. Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Электроэнцефалография в клинической практике: Метод. пособие. М.; 1997. 118 с.
9. Качесов В.А. Основы интенсивной реабилитации ДЦП. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2005. 112 с.
10. Лильин Е.Г. Современные аспекты патогенеза ДЦП. Детская и подростковая реабилитация 2001; 1:23-8.
11. Мирзоева И.И. Ортопедическая профилактика и лечение детей с параличами церебрального происхождения на этапах реабилитации. В кн.: Физические факторы лечения детей с заболеваниями нервной системы. Пятигорск; 1987. с. 28-33.
12. Пинчук Д.Ю., Дудин М.Г. Биологическая обратная связь по электромиограмме в неврологии и ортопедии. СПб.: Человек; 2002. 120 с.
13. Белова А.Н., Щепетова О.Н., ред. Руководство по реабилитации больных с двигательными нарушениями. Т. 2. М.: МБН; 1999. 647 с.
14. Aktas S., Orendurff M. Evaluation of Rotational Gait Abnormality in the patients Cerebral Palsy. J Pediatr Orthop 2000; 25(2):217-20.

15. Walsh M., Hewart P. Factors Associated With Internal Hip Rotation Gait in Patient With Cerebral Palsy. *J Pediatr Orthop* 2006; 26(4):537-41.
16. Davids J.R., Marshall A.D., Blocker E. R. Femoral Anteversion in Children with Cerebral Palsy. *J Bone Jt Surg* 2003; 11:481-9.
17. Leet A.I., Chhor K. Femoral Head Resection for Painful Hip Subluxation in Cerebral Palsy. *J Pediatr Orthop* 2005; 25(1):70-3.
18. Leet A.I., Mesfin A., Carmen P. Fractures in Children With Cerebral Palsy. *J Pediatr Orthop* 2006; 25(5):624-8.
19. Saraph V., Zwick E.B. Gait Improvement Surgery in Diplegic Children. *J Pediatr Orthop* 2005; 25(3):263-7.
20. Noonan K.J., Jed J., Pierson J. Hip Function in Adults with Severe Cerebral Palsy. *J Bone Jt Surg* 2003; 11:2607-13.
21. Noonan K.J., Holliday S., Browne R. Interobserver variability of Gait analysis in Patients With Cerebral Palsy. *J Pediatr Orthop* 2003; 23(3):279-87.
22. Davids J.R., Qunpuu S. Optimization of Walking Ability of Children With Cerebral Palsy. *J Bone Jt Surg* 2003; 11:2224-35.
23. Deirdre D.R. Rethlefsen S.A. Results of Tibial Rotational Osteotomy Without Concomitant Fibular Osteotomy in Children With Cerebral Palsy. *J Pediatr Orthop* 2005; 25(1):84-7.
24. Muir D., Angliss R.D. Tibiotalocalcaneal Arthrodesis for Severe Calcaneovalgus Deformity in Cerebral Palsy. *J Pediatr Orthop* 2005; 25(1):651-6.
25. Demir S.O., Oktay F. Upper extremity shortness in Children With Hemiplegic Cerebral Palsy. *J Pediatr Orthop* 2006; 26(6):764-8.

Бесценный дар природы

А. В. Воропай

Цель обзора. Обратить внимание на актуальность проблемы донорства.

Основные положения. В статье рассмотрены вопросы организации заготовки и использования донорской крови в лечебной практике. Отмечается, что донорское движение, начавшееся в годы Великой Отечественной войны, в ходе ее приобрело значительный размах, что обеспечило снабжение кровью медицинских учреждений фронта и тыла.

Приобретенный опыт сыграл важную роль и в последующие годы. Донорская кровь спасла жизни многих воинов, раненных в боях в Афганистане и на Северном Кавказе, а также пострадавших в результате террористических актов. Однако Россия, занимавшая одно из первых мест в мире по заготовке и применению донорской крови, в последние годы XX и в начале XXI века утратила свои позиции, что не могло не отразиться на обеспечении донорской кровью медицинских учреждений. Снизились показатели заготовки крови от безвозмездных доноров, увеличивается число платных доноров. Зафиксированы факты заготовки крови в подпольных условиях и реализации её населению через посредников.

Недочеты в работе государственных органов и общественных организаций по вовлечению граждан в ряды безвозмездных доноров были предметом обсуждения на федеральном уровне. Эта проблема нашла свое отражение во вновь принятых законах Российской Федерации.

Ключевые слова: донор, служба крови, безвозмездное донорство.

Invaluable gift of the nature

A.V. Voropay

The aim of review. To draw attention to the urgency of donorship problem.

Original positions. Article presents issues of the organization of procurement and utilization of donor blood in medical practice. It is stressed, that the donor movement which has begun in the years of Great Patriotic war, during it gained significant scope, that provided delivery of blood to medical institutions of battlefield and rear services.

Gained experience played major role at the next years as well. Donor blood saved life of the soldiers, wounded in fights in Afghanistan and Ciscaucasia, and also of those, injured at terrorist attacks. However Russia, that occupied one of the first places in the world in purveyance and utilization of donor blood, in the last years of the XX and in XXI century lost its positions that affected the state of donor blood supply to medical institutions. Amount of procurement of blood from voluntary donors decreased, the number of paid donors increased.

There is evidence on underground procurement of blood and secondhand realization to population.

Defects in activity of the state organs and public organizations on involvement of citizens in ranks of voluntary donors were a point of issue at federal and state levels, edition of laws of the Russian Federation.

Key words: donor, blood transfusion service, voluntary donorship.

Применение крови здорового человека с лечебной целью является величайшим достижением медицинской науки и здравоохранения. Прошло много лет, прежде чем идея переливания крови от здорового человека больному стала реальной действительностью и завоевала популярность и признание мировой медицины.

Для обеспечения кровью медицинских учреждений потребовался отбор значительного числа людей, способных стать донорами по состоянию здоровья. Этой большой и трудоемкой работой в нашей стране занимаются Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, учреждения Службы крови и Российское Общество Красного Креста (в прошлом СОКК и КП СССР).

Благодаря умело поставленной организаторской и агитационно-пропагандистской работе в донорское движение ежегодно вливались сотни тысяч граждан, представлявших различные возрастные группы и социальные слои общества. В результате удалось добиться бесперебойного снабжения кровью медицинских учреждений и организовать производство её компонентов и препаратов в необходимом объеме.

Наибольшее развитие донорство получило в годы Великой Отечественной войны и послевоенный период. По количеству доноров на 1000 населения Россия занимала одно из первых мест среди европейских стран.

Обратимся к истории. В январе 1942 г. в организациях Общества Красного Креста на учете состояли 242 тыс. доноров, в январе 1943 г. их было 300 тыс., а в конце 1945 г. – 500 тыс., из них 90% женщин, 74% лица молодого возраста.

Успешному решению проблемы подбора донорских кадров во многом способствовало создание в Советском Союзе первых в мире специальных научных и организационных центров по переливанию крови. Первым таким учреждением был Институт гематологии и переливания крови в Москве. Специалистами Института была подготовлена «Инструкция по применению лечебного метода переливания крови», утвержденная

народным комиссаром здравоохранения РСФСР Н.А. Семашко 14 августа 1928 г. В первые годы деятельности Центрального института гематологии и переливания крови потребность в донорской крови в Москве была сравнительно небольшой, однако она не всегда могла быть удовлетворена из-за недостаточного числа доноров, находящихся в распоряжении этого учреждения. Создание научных и организационных центров, а также станций переливания крови положило начало комплектованию кадров доноров.

Первые массовые трансфузии в нашей стране в военно-полевой обстановке были проведены во время военных действий у озера Хасан и в районе реки Халхин-Гол. Тогда была организована заготовка крови у значительного количества доноров. В 1940 г. Советский Союз располагал сетью учреждений Службы крови, в состав которой входило несколько научно-исследовательских институтов и большое количество хорошо оснащенных станций переливания крови. В результате только в гражданских лечебных учреждениях в 1940 г. было проведено 220 тыс. трансфузий, в то время как в 1935 г. – только 22 тыс.

Начавшаяся Великая Отечественная война вызвала патриотический подъем, который выразился в желании многих тысяч граждан сдать кровь для нужд фронта. Так, в Ленинградский институт переливания крови уже в первый день войны явились по собственной инициативе сотни патриотов с предложением взять у них кровь. Ленинградцы в годы войны сдали 14 тыс. литров крови.

В течение всей войны число доноров с каждым днем увеличивалось. Центры и станции переливания крови страны работали со значительной перегрузкой. Фронт получал донорскую кровь в необходимом объеме.

Организация донорства в учреждениях Службы переливания крови выдержала во время войны суровый экзамен. Фронтвые и армейские службы переливания крови оперативно доставляли кровь в госпитали и гражданские медицинские учреждения.

Значительную помощь Народному комисариату здравоохранения и Службе переливания крови оказали Общества Красного Креста и Красного Полумесяца. Комитеты этих Обществ проводили на местах большую агитационно-пропагандистскую работу, привлекая в ряды доноров не только свой актив, но и широкие массы трудящихся.

Указом Президиума Верховного Совета СССР от 24 июня 1944 г. введен нагрудный знак «Почетный донор СССР», которым награждали доноров, многократно сдававших кровь.

Накопленный в годы войны опыт работы по комплектованию донорских кадров создавал условия для расширения донорского движения. Было принято решение о повышении авторитета доноров, введении знаков различия в зависимости от числа кроводач и установлении льгот. Для этого требовалось совершенствовать агитационно-пропагандистскую работу.

В июне 1956 г. Исполком Союза Обществ Красного Креста и Красного Полумесяца совместно с Министерством здравоохранения СССР опубликовали Положение о работе Союза Обществ по комплектованию донорских кадров. Согласно этому Положению, Комитеты и первичные организации Союза Обществ должны были совместно с органами и учреждениями здравоохранения, Службой крови проводить агитационно-массовую работу на территории всей страны. В ноябре 1950 г. Совет Министров СССР издал распоряжение, которым установил права и льготы доноров.

В развитие традиций, заложенных в годы Великой Отечественной войны, в 1957 г. получила поддержку новая форма патриотизма – безвозмездное донорство. В последующие годы оно было поставлено на плановую основу, что позволило обеспечить потребности страны в донорской крови, её компонентах и препаратах.

Опыт применения донорской крови в военные годы открывал новые возможности использования донорской крови, ее компонентов и препаратов во многих лечебных учреждениях, что требовало увеличения заготовки крови и производства ее компонентов и препаратов. В связи с этим министром здравоохранения СССР 3 февраля 1959 г. был издан приказ № 82 «О мерах по дальнейшему развитию сети отделений переливания крови и улучшению снабжения и постановки Службы крови в лечебно-профилактических учреждениях страны». В приказе была поставлена задача – расширить возможности

лечебно-профилактических учреждений в заготовке крови. Имелось в виду, что существование в больницах отделений переливания крови облегчит привлечение родственников больных в качестве безвозмездных доноров и таким образом будут удовлетворены потребности в крови.

В течение 1969–1972 гг. были открыты отделения переливания крови во всех больницах мощностью 150 коек и более, потребность которых в донорской крови составляла не менее 120 л в год.

В течение многих десятилетий существенную помощь здравоохранению в решении проблемы донорства оказывают Вооруженные Силы, где безвозмездное донорство приобрело организованный характер.

По нашей инициативе, одобренной руководством Главного Военно-медицинского управления МО СССР, был подготовлен проект приказа министра обороны СССР «Об организации донорства крови среди военнослужащих и служащих Вооруженных Сил». Подписанный министром обороны приказ № 214 (1963 г.) обязывал командиров и начальников поддерживать донорское движение, поощрять активных организаторов донорства и воинов, сдавших свою кровь несколько раз. В армии и на флоте были приняты меры по созданию новых станций и пунктов переливания крови, в том числе подвижных, оснащенных современной техникой для заготовки, перевозки и хранения крови. Развитию донорства в армии и на флоте способствовали радиопередачи и публикации в военной печати. Пример показали газета «Красная звезда» и её пресс-бюро, опубликовавшие статью «В ряды доноров». Вторым приказом, изданным через 2 года, были введены нагрудные значки «Капля крови» и «Донор» трех степеней в зависимости от количества сданной крови и нагрудный знак «Почетный донор СССР». Более 100 организаторов донорства и доноров приказом министра обороны были награждены ценными подарками. Для военных доноров были установлены льготы, аналогичные действовавшим в стране в те годы. Со временем донорство в армии и на флоте стало традиционным и продолжает играть важную роль в обеспечении донорской кровью не только военных, но и гражданских медицинских учреждений.

Благодаря проведению мероприятий на государственном и общественном уровнях показатели по донорству и заготовке крови были вполне удовлетворительными и не вызывали тревоги.

Однако потребности в крови с каждым годом возрастали. Достаточно убедительным показателем является количество доноров на 1000 населения. Так, если в конце прошлого века этот показатель был равен 64,0, то в 2004 г. – 15,4, в 2005 г. – 15,7, а в 2006 г. – 12,9. Отчего это произошло? Получить однозначный ответ на этот вопрос не удалось. Одной из причин, на наш взгляд, является издание 9 июня 1993 г. Закона Российской Федерации № 5142 «О донорстве крови и её компонентов», в который в 2000, 2001, 2002 и 2004 гг. внесен ряд изменений. Закон призван урегулировать отношения, связанные с развитием донорства крови и производства ее компонентов и препаратов в Российской Федерации и обеспечением комплекса социальных, экономических, правовых и медицинских мер по защите прав доноров.

22 августа 2004 г. издан Закон Российской Федерации № 122-ФЗ, определяющий основные принципы организации донорства крови и её компонентов, права и обязанности доноров, организаций здравоохранения и других организаций, связанных с данной проблемой. Этот Закон дает ответ на многие вопросы, которые беспокоят не только медицинскую общественность, но и всю страну, потому что донорство – дело государственное.

Недостатки в состоянии проблемы донорства продолжают сохраняться и определяют дефицит в обеспечении страны донорской кровью, её компонентами и препаратами. Что имеется в виду?

Возникшие в 80-е годы XX века трудности в поддержании донорского движения на должном уровне можно объяснить отсутствием в стране организационного или координационного центра, который бы занимался изучением состояния службы крови вообще и донорского движения в частности, определением форм и методов работы с донорским активом, разработкой и проведением мероприятий, направленных на распространение опыта работы. Показатели по донорству резко снизились после принятия в 1993 г. Закона Российской Федерации об общественных объединениях, запретившего создавать первичные организации на предприятиях, в учреждениях и учебных заведениях. Это решение имело непосредственное отношение к Российскому Красному Кресту, который был лишен материальной базы (ежегодных сборов членских взносов в размере 30 копеек с человека).

Не имея других источников финансирования, Российский Красный Крест, на который была возложена агитационно-массовая работа, был вынужден ограничить её до минимума. Фактически в течение 20 лет агитационно-массовая работа не проводится. О донорстве и переливании крови ни слова не слышно в телевизионных программах и радиопередачах. За редким исключением, молчат газеты и журналы. А ведь было время, когда только Общество Красного Креста Российской Федерации издавало значительными тиражами брошюры, буклеты, памятки, плакаты и кинофильмы, в которых граждан призывали становиться донорами.

На фоне обострения проблемы безвозмездного донорства стало возрождаться платное донорство, выявлены случаи заготовки крови в подпольных условиях и продажи её через посредников, что относится к криминальным действиям. Принимаемые государством меры пока не дают ожидаемых результатов. Министром здравоохранения и социального развития Российской Федерации издан приказ, определяющий порядок осуществления контроля за качеством донорской крови и ее компонентов.

На деятельность Службы крови и состояние донорства негативное влияние оказывает отсутствие в стране договора, определяющего совместную деятельность Министерства здравоохранения и социального развития, Службы крови и Российского Красного Креста. Необходима федеральная программа, в которой были бы указаны конкретные мероприятия, предусмотренные законом Российской Федерации.

К недочетам в решении проблемы донорства относится также невнимательное отношение к донорам, которых нередко лишают их прав и льгот. Этим, в частности, можно объяснить утрату отдельными гражданами интереса к донорству. Недостатками агитационно-массовой работы обусловлен тот факт, что среди желающих стать донорами в основном люди среднего возраста. Активные доноры, сдавшие десятки литров крови, считают, что льготы, введенные в XX веке, еще до перехода страны на рыночные отношения хозяйствования, утратили свое значение. Предусмотренное полвека назад вручение донорам нагрудных значков без выплаты денежных премий не вызывает чувства удовлетворения, к тому же по художественному исполнению они уступают нагрудным знакам, учрежденным в ряде европейских стран. Некоторые почетные доноры считают, что когда-то установленные

поощрения в сумме 600 рублей в год подлежат пересмотру в связи с проведенными в стране денежными реформами.

Приведенные выше и многие другие недостатки в состоянии движения безвозмездного донорства, заготовке донорской крови и её применении в медицинских учреждениях вызвали необходимость обсуждения проблемы на государственном уровне. Так, Совет безопасности Российской Федерации в 2001 г. принял Постановление «О мерах по развитию производства крови, кровезаменителей, инфузионных растворов, препаратов крови», признав неудовлетворительной состояние этой работы.

Государственной Думой Российской Федерации в 2007 г. был организован «Круглый стол» на тему «Донорство крови. Законодательное обеспечение. Проблемы и перспективы». Общественная Палата Российской Федерации провела общественное слушание на тему «Проблемы переливания крови и донорство. Трансплантация органов и тканей. Наполнение банка крови». Общеизвестно, что развитие и поддержание донорства на необходимом уровне способствует обеспечению национальной безопасности страны. В принятых документах обращено внимание на необходимость пропаганды донорства, восстановления льгот, ранее установленных для доноров. Министерству здравоохранения и социального развития Российской Федерации предложено разработать программу пропаганды безвозмездного донорства, ориентированную на разные группы и социальные слои общества. Прокуратуре страны рекомендовано обеспечить контроль выполнения принятого постановления.

Приведенные в статье материалы свидетельствуют о том, что федеральные органы в 90-е

годы XX и в начале XXI века неоднократно рассматривали состояние проблемы донорства и переливания крови, принимали меры по устранению имевшихся недостатков. В эти годы были приняты соответствующие законы Российской Федерации, внесены изменения в законы, принятые ранее. Можно было ожидать улучшения деятельности государственных органов, ответственных за состояние движения безвозмездного донорства и в целом Службы крови, но изменений к лучшему не произошло. Закон Российской Федерации № 122-ФЗ от 22 августа 2004 г., вступил в силу 1 января 2005 г. Однако спустя почти 5 лет можно говорить лишь о частичном его исполнении. Многие положения Закона так и не получили практической реализации.

Известно, что в настоящее время Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации совместно со Службой крови готовят проект нового закона, на который возлагаются большие надежды. Странно, на наш взгляд, что в работе над проектом закона не принимают во внимание мнение общественных организаций, прежде всего Российского Красного Креста, в течение многих лет занимавшегося проблемой донорства. Кроме того, было бы целесообразно учесть мнение активных доноров.

В стране должен быть создан координационный или организационный центр, на который могли бы быть возложены руководство организацией донорства крови в целом, координация работы в этой области государственных органов и общественных организаций, осуществление контроля за реализацией требований законов Российской Федерации.

Исследования

Изучение генетических и лабораторных маркеров у больных сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца

Г.И. Назаренко, Е.Б. Клейменова, С.А. Пающик

Медицинский центр Банка России, г. Москва

**Клейменова
Елена Борисовна**
Тел.: (495) 676-8031

Цель исследования. Изучить биохимические и генетические маркеры у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа, оценить их взаимодействие с помощью *индекса генетического риска* (ИГР).

Материал и методы. Обследованы 131 пациент с ИБС, верифицированной при коронарографии, и 159 человек, составивших контрольную группу. У 49 обследованных был выявлен СД 2-го типа. У всех пациентов были исследованы следующие лабораторные показатели: липидный профиль, липопротеин (а), глюкоза крови, HbA1, инсулин, высокочувствительный С-реактивный белок, D-димер, фибриноген, гомоцистеин, общий антиоксидантный статус. Изучено 29 полиморфизмов в 27 генах, которые, согласно международным базам данных, ассоциируются с ИБС, часть из них – с СД 2-го типа. Для оценки взаимодействия генов, а также генов и фенотипа мы рассчитывали ИГР [1].

Результаты. При анализе результатов генетического исследования из 29 изученных полиморфных вариантов генов только у 4 (*ApoE*, *PAI-1*, *GP3IIa*, *UCP2*) была выявлена независимая статистически значимая ассоциация с риском развития ИБС ($p < 0,05$), у 2 (*UCP2*, *PPAR γ*) – с риском развития СД 2-го типа. ИГР представляет собой полигенную модель для стратификации риска путем интеграции генетической и фенотипической информации в статистическую модель. Метод позволяет оптимизировать стратификацию риска ИБС с учетом участия генов в метаболизме.

Выводы. Изучение промежуточных фенотипов дает возможность проанализировать взаимодействия ген–ген, ген–среда и выявить лучшую комбинацию генов для скрининга. Оптимальным для стратификации риска является создание модели, учитывающей генетический риск и фенотипические проявления одновременно, что значительно улучшает качество модели. Количественная оценка генетического риска помогает персонализировать профилактические стратегии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, традиционные факторы риска, сахарный диабет 2-го типа, лабораторные маркеры, генетические маркеры, полиморфизм генов, индекс генетического риска.

Genetic and laboratory markers at patients with the 2-nd type diabetes mellitus and ischemic heart disease

G.I. Nazarenko, Ye.B. Kleymenova, S.A. Payuschik

Aim of investigation. To study biochemical and genetical markers in patients with *ischemic heart disease* (IHD) and diabetes mellitus (DM) of the 2-nd type, to estimate their interaction by the *index of genetical risk* (IGR).

Material and methods. Overall 131 patient with IHD, verified by coronarography, and 159 persons of the control group were investigated. At 49 patients of the main group DM of the 2-nd type has been revealed. At all patients following laboratory markers have been studied: lipid profile, lipoprotein (a), blood glucose, HbA1, insulin, *highly sensitive C-reactive protein* (hsCRP), D-dimer, fibrinogen, homo-cysteine, general anti-oxidative status. Twenty-nine polymorphisms in 27 genes which are, according to international databases, associated with IHD, part of them – with DM of the 2-nd type were investigated. For evaluation of gene interaction, as well as genes and phenotype we calculated IGR value [1].

Results. At analysis of genetical study results of 29 investigated polymorphic variants of genes only at 4 (ApoE, PAI-1, GPIIb, UCP2) independent statistically significant association with risk of IHD development ($p < 0,05$), at 2 (UCP2, PPAR γ) - with risk of the 2-nd type DM development has been revealed. IGR represents polygenic model for stratification of risk by integration of genetical and phenotypical information into statistical model. This method allows to simplify stratification of risk, breaking studying of genes with the account to their involvement in metabolism.

Conclusions. Studying of transitional phenotypes enables gene-to-gene and gene-to-medium interactions analysis, and to reveal the best combination of genes for screening diagnostics. For risk stratification the model, taking into account genetical risk along with phenotypical manifestations is optimal, that considerably improves quality of the model. The quantitative evaluation of genetical risk helps to personalize preventive strategy.

Key words: Ischemic heart disease, traditional risk factors, diabetes mellitus of the 2-nd type, laboratory markers, genetical markers, polymorphism of genes, index of genetical risk.

Сахарный диабет (СД) – традиционный фактор риска развития *ишемической болезни сердца* (ИБС) – играет важную роль в стратификации риска. При наличии СД пациентов относят к категории очень высокого риска (риск коронарных событий больше 20% в течение 10 лет). СД ассоциируется с риском развития ИБС, неблагоприятными исходами оперативных вмешательств и повышенной смертностью пациентов с ИБС [2]. Риск развития ИБС у пациентов с СД 2-го типа возрастает в 2 раза у мужчин и в 5 раз у женщин [3].

СД 2-го типа – хроническое заболевание, вызванное преимущественно инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью, приводящей к нарушению гомеостаза глюкозы [2]. Гипергликемия является самостоятельным фактором риска развития ИБС. Инсулинорезистентность ассоциируется с

другими факторами риска (дислипидемия, висцеральное ожирение, альбуминурия, гиперкоагуляция, воспаление), рассматриваемыми в рамках метаболического синдрома. Согласно имеющимся данным, эти нарушения связаны с эндотелиальной дисфункцией, возможными механизмами развития которой являются гликозилирование белков и окисление липопротеинов. В этиологии заболевания играют роль гормональные, биохимические, генетические и диетические факторы, многие из которых ассоциированы с ожирением. Доказательством генетической природы СД 2-го типа служат результаты обследования близнецов и оценки случаев заболевания в семьях. Poulsen и соавт. изучили вклад генетических и средовых факторов в развитие СД 2-го типа у 303 пар близнецов [4]. Частота выявления нарушения толерантности к глюкозе, ожирения и снижения уровня *липопротеидов высокой плотности*

(ЛПВП) значительно выше среди монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными, что дает основание предполагать участие генетических факторов в развитии этих фенотипических проявлений. Вклад наследственных факторов в развитие гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии и *артериальной гипертензии* (АГ), наоборот, невелик, на основании чего можно предположить, что основную роль играют факторы внешней среды. Таким образом, СД 2-го типа – это результат комплексного взаимодействия генетических и средовых факторов. Многообразие клинических проявлений заболевания позволяет предположить участие различных метаболических процессов в его развитии, что подразумевает участие различных генов. Понимание взаимодействия генов и факторов внешней среды – ключевой подход к изучению полигенных заболеваний.

Цель исследования – изучить биохимические и генетические маркеры у пациентов с СД 2-го типа и ИБС, оценить их взаимодействие с помощью *индекса генетического риска* (ИГР).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследован 131 пациент с ИБС: 85 (64,9%) мужчин и 46 (35,1%) женщин в возрасте от 33 до 80 лет (средний возраст $57,1 \pm 9,2$ года). У 66% обследованных был инфаркт миокарда, у 21% – нестабильная стенокардия в анамнезе, 13% перенесли стентирование и аортокоронарное шунтирование. Оценивали следующие факторы риска: АГ (систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.), гиперхолестеринемия (и/или прием гиполипидемического препарата), СД (содержание глюкозы в сыворотке крови натощак ≥ 7 ммоль/л, уровень *гликозилированного гемоглобина* A1 – HbA1 $\geq 6,5\%$ или прием сахароснижающего препарата), ожирение (*индекс массы тела* – ИМТ ≥ 25 кг/м² и курение (10 сигарет в день и больше). У всех пациентов был изучен семейный анамнез в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. Семейный анамнез считали положительным при наличии у родственников I степени родства инфарктов, инсультов, а также случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте меньше 55 лет для мужчин и 65 лет для женщин или при наличии более одного родственника с ИБС, особенно женского пола [5]. СД 2-го типа выявлен у 49 обследованных. Пациенты с СД соответствовали следующим критериям:

- диагноз СД установлен в возрасте более 30 лет;
- в течение 2 лет после установления диагноза не требовалась инсулиноterapia;
- отсутствие аутоиммунных заболеваний.

Выбор полиморфизмов генов. Для исследования было выбрано 27 генов-кандидатов, которые, согласно международным базам данных, ассоциируются с ИБС, часть из них – с СД 2-го типа. Эти гены принимают участие в различных процессах, патогенетически связанных с развитием ИБС: липидный обмен, АГ, сосудистый тонус, агрегация тромбоцитов, тромбообразование, воспаление, углеводный обмен, гипергомоцистеинемия. Учитывали расположение генов в экзонах или промоторных участках ДНК, что предполагает изменение функции или экспрессии кодируемого белка. Изучено 29 полиморфизмов в 27 генах: *ApoE*($\epsilon 2, \epsilon 3, \epsilon 4$), *ApoCIII*(S1/S2), *PON1*(Gln192Arg), *ecNOS*(4/5), *NOS1*(n10/n14), *AGT*(M235T), *ACE* (I/D), *AGTR1*(1166A>C), *AGTR2*(3123 C>A), *BKR2*(-58 T>C), *REN* (19-83G>A), *FV*(R506Q), *PAI-1*(4G/5G), *PLAT*(I/D), *GPIIa*(196T>C), *FII*(20210G>A), *FGB*(455G>A), *MTHFR*(677C>T), *MTRR* (66A>G), *ADRB1*(R389G), *ADRB2*(48A>G и 81C>G), *PPAR α* (2528G>C), *PPAR γ* (34C>G), *PPAR δ* (+294T>C), *UCP2* (G866A), *DQB1*(201/302), *TNF α* (-238G>A, -308G>A). Забор венозной крови (10 мл) производили натощак в стандартные одноразовые пробирки, содержащие EDTA KE (2,7 мл). В работе использовали образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической крови. Полиморфизмы генов исследовали в полимеразной цепной реакции. Генетические исследования выполняли в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней Института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта (г. Санкт-Петербург).

Биохимические исследования. У пациентов отсутствовали клинические признаки воспаления, что подтверждали нормальные показатели СОЭ. Сывороточные маркеры воспаления не определяли в остром периоде инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. Пациенты не принимали антикоагулянты. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови определяли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе «Centaur» (фирма «Bayer», США). Количественное определение *высокочувствительного С-реактивного белка* (hsC-РБ) проводили турбодиметрическим методом на автоматическом анализаторе ADVIA 1650 (фирма «Bayer»).

Исследование липидного профиля: содержание *общего холестерина* (ОХС), холестерина ЛПВП, холестерина *липопротеидов очень низкой плотности* (ЛПОНП), *триглицеридов* (ТГ) и *липопротеина (а)* в сыворотке крови выполняли турбодиметрическим методом на автоматическом анализаторе ADVIA 1650. Уровень холестерина *липопротеидов низкой плотности* (ЛПНП) рассчитывали по стандартной формуле Friedewald. Для определения D-димера использовали фотометрическую регистрацию агглютинации латексных частиц на автоматическом анализаторе «Sysmex CA-1500». Содержание фибриногена устанавливали по скорости образования сгустка при добавлении избытка тромбина к разведенной плазме (метод Клауса) на автоматическом анализаторе «Sysmex CA-1500».

Общий антиоксидантный статус (TAS) оценивали по показателям общей антиоксидантной активности (комплекс ферментативных и неферментативных реакций связывания и разложения промежуточных продуктов перекисидации, тормозящих свободнорадикальное окисление липидов) и активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах (нормальные показатели в сыворотке крови 1,30–1,77 ммоль/мл). Общий антиоксидантный статус определяли турбодиметрическим методом на автоматическом анализаторе ADVIA 1650 фирмы «Bayer».

Статистический анализ. Результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение. Качественные и количественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 и дисперсионного анализа (ANOVA). Изучение функциональной зависимости между генетическими, лабораторными маркерами и клиническими исходами (СД, ИБС) проводили методом логистической регрессии с учетом пола, возраста, ИМТ, курения, АГ. Генотип оценивали в виде двух моделей: доминантной (комбинация вариантной гомозиготы и гетерозиготы по сравнению с нормальной гомозиготой) и рецессивной (вариантная гомозигота по сравнению с комбинацией нормальной гомозиготы с гетерозиготой). Для оценки взаимодействия генов, а также генов и фенотипа рассчитывали ИГР [1]. Изучали комбинацию метаболически взаимосвязанных генов, т.е. участвующих в едином метаболическом процессе. В данном случае речь идет об углеводном обмене. Анализ проводили в два этапа. На первом этапе оценивали влияние генотипа на промежуточный фенотип (количественная непрерывная переменная) с помощью *линейного регрессионно-*

го анализа (генотип – независимая переменная, фенотип – зависимая переменная с поправкой на факторы риска). Значение $p < 0,05$ оценивали как статистически значимое, на основании которого проводили выбор полиморфизмов для ИГР, который рассчитывали по формуле:

$$\text{ИГР}_i = \sum \beta_{ij} S_j,$$

где β_{ij} – стандартизированный коэффициент линейной регрессии ($\beta_{ij} = 0$ для незначимых полиморфизмов); S_j – генотип.

Второй этап включал анализ влияния различных фенотипических проявлений на исходы, который проводили методом логистической регрессии (исход – зависимая переменная, промежуточный фенотип – независимая переменная). Коэффициенты регрессии (B_i) различных независимых фенотипических проявлений использовали для расчета ИГР_{общ}:

$$\text{ИГР}_{\text{общ}} = \sum (B_i / |B_{\text{max}}|) \text{ИГР}_i \text{ или}$$

$$\text{ИГР}_{\text{общ}} = \sum (B_i / |B_{\text{max}}|) \beta_{ij} S_j.$$

Для сохранения корреляции между промежуточным фенотипом и исходом каждый B_i делят на модуль наибольшего (B_{max}). ИГР_{общ} можно в дальнейшем использовать как независимую переменную для оценки полигенного эффекта при прогнозировании.

Статистический анализ проводили с помощью компьютерных программ SPSS 12,0 for Windows (Chicago IL, США) и SAS JMP7 (SAS Institute Inc., Cary, NC, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для сравнения пациентов с СД 2-го типа и обследованных, входивших в контрольную группу, проведен дисперсионный анализ (ANOVA). Пациенты с СД были несколько старше, среди них было больше больных с ожирением и АГ, *окружность талии* (ОТ) была также достоверно больше (табл. 1).

Показатели углеводного обмена (глюкоза, HbA1, инсулин, индекс НОМА) были достоверно выше в группе больных СД. Среди показателей липидного профиля наиболее показательны соотношения ОХС/ЛПВП и ТГ/ЛПВП ($p < 0,0001$). Отмечена корреляция уровня инсулина и индекса НОМА с ИМТ ($r=0,43$, $r=0,42$) и ОТ ($r=0,28$). Среди дополнительных лабораторных маркеров статистически значимые различия отмечались для показателей hsC-РБ и *антиоксидантного статуса* (АОС). Достоверных различий в уровнях D-димера и фибриногена не

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Показатель	СД 2-го типа «+»	СД 2-го типа «-»	p
Число пациентов	49	241	
Пол, муж/жен, %	70,8/29,2	66,8/33,2	0,46
Возраст, годы	59,89±9,29	56,53±9,17	0,03
ИМТ, кг/м ²	31,18±5,82	28,87±4,87	0,008
ОТ, см	105,97±11,19/99,58±14,47	99,03±9,54/90,81±13,56	0,0001
Число больных с АГ, %	85,4	71,4	0,05
Число курящих, %	33,3	32,4	0,823
Глюкоза, ммоль/л	7,82±1,94	5,38±0,66	0,0001
НbA1, г/дл	6,57±1,27	5,26±0,55	0,0001
Инсулин, мкМе/мл	17,40±12,81	11,92±11,47	0,007
Индекс НОМА	4,98±5,36	1,91±3,50	0,0001
ОХС, ммоль/л	6,19±1,44	5,58±1,14	0,01
ЛПНП, ммоль/л	3,93±1,34	3,35±1,01	0,006
ЛПВП, ммоль/л	1,32±0,32	1,47±0,42	0,04
ОХС/ЛПВП	4,74±1,45	3,97±1,22	0,0001
ТГ, ммоль/л	2,22±1,44	1,66±0,85	0,01
ТГ/ЛПВП	1,84±1,44	1,29±0,88	0,0001
hsC-РБ, мг/л	2,88±1,69	1,96±1,35	0,04
Фибриноген, мг/дл	357,81±95,90	338,48±86,72	0,161
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,61±3,68	12,07±5,21	0,505
D-димер, мкг/мл	0,40±0,52	0,36±0,46	0,927
АОС, ммоль/л	1,71±0,19	1,62±0,22	0,036

выявлено. Отмечена слабая корреляция между АОС и ОТ ($r=0,20$), содержанием глюкозы в крови ($r=0,21$) и НbA1 ($r=0,24$).

При анализе результатов генетического обследования из 29 изученных полиморфизмов только у 4 генов: *ApoE*, *PAI-1*, *GPIIa*, *UCP2*, выявлена независимая статистически значимая ассоциация с риском развития ИБС ($p<0,05$), у 5 генов: *UCP2* ($p<0,0001$), *PPAR γ* ($p<0,0001$), *TNFA* ($p<0,01$), *AGT* ($p<0,03$) и *FV* ($p<0,03$), – с риском развития СД 2-го типа. Однако после коррекции на традиционные факторы риска (пол, возраст, курение, АГ, ожирение, дислипидемия) методом логистической регрессии независимая ассоциация с СД 2-го типа отмечалась только для двух генов (*UCP2* и *PPAR γ*). Частота встречаемости различных генотипов в зависимости от наличия СД представлена в табл. 2.

Среди пациентов с СД генотип РР (генотип риска) гена *PPAR γ* выявлен у 74,3% пациентов (см. табл. 2). Отношение шансов (ОШ) развития СД при данном генотипе составило 1,36. Генотип

риска GG гена *UCP2* встречался у 68,5 % больных СД. Наличие этого генотипа приводит к увеличению риска развития СД 2-го типа (ОШ 1,59). Показательно значительное возрастание риска развития СД при комбинированном генотипе (*UCP2-866G/G +PPAR γ P12P*).

На рис. 1 представлены данные о частоте встречаемости ожирения (ИМТ>25 кг/м²) и повышения уровня гликозилированного гемоглобина (НbA1>6,5 г/л) в зависимости от генотипа. Обращает на себя внимание общее повышение частоты встречаемости фенотипических проявлений при комбинированном генотипе преимущественно за счет увеличения числа пациентов с повышенным уровнем НbA1.

Существенных различий в показателях содержания инсулина и индекса НОМА в зависимости от генотипа не выявлено.

Расчет ИГР. Гены *PPAR γ* и *UCP2* расположены на различных хромосомах, поэтому мы считали их эффект независимым. Для проведения первого этапа расчета ИГР в качестве зависимых

Таблица 2. Частота встречаемости (в процентах) и риск развития СД и ИБС при различных генотипах

Генотип	СД «-»	СД «+»	ОШ СД (ДИ)	ОШ ИБС (ДИ)
UCP2-866G/G	43,8	68,5	1,59 (0,81–3,11)	1,56 (0,92–2,64)
UCP2-866G/A	47,9	27,4	0,72 (0,46–1,13)	0,71 (0,49–1,07)
UCP2-866A/A	8,3	4,1		
PPAR γ P12P	49,6	74,3	1,36 (1,02–1,83)	1,06 (0,76–1,47)
PPAR γ P12A	46,3	23,7	0,62 (0,44–0,88)	0,92 (0,56–1,50)
PPAR γ A12A	4,2	2,1		
UCP2(-866G/G) + PPAR γ (P12P)	7,1	35,4	7,47 (3,45–10,17)	1,87 (0,90–3,85)

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал 95%.

Таблица 3. Результаты линейного регрессионного анализа

Показатель	Коэффициент В	Стандартизированный β	P
UCP2 генотип GG	0,313	0,141	0,011
PPAR γ генотип PP	0,458	0,224	0,0001
Возраст	0,017	0,162	0,006
Пол	-0,151	-0,074	0,201
Курение	0,018	0,009	0,880
АГ	0,058	0,027	0,662
ИМТ	0,049	0,258	0,000
ОХС	0,159	0,202	0,000

переменных анализировали уровень глюкозы, HbA1, содержание инсулина, индекс НОМА, ИМТ, ОТ, в качестве независимых – генотипы риска (PP для гена PPAR γ и GG для гена UCP2). Из исследованных показателей только уровни глюкозы натощак и HbA1 независимо ассоциировались с генотипами риска с поправкой на традиционные факторы риска. Учитывая высокую информативность HbA1 по сравнению с уровнем глюкозы в качестве промежуточного фенотипа был выбран HbA1. Результаты линейного регрессионного анализа (HbA1 – зависимая переменная, генотипы риска – независимые переменные) представлены в табл. 3.

На втором этапе анализировали взаимосвязь промежуточного фенотипа (HbA1 – независимая переменная) с клиническими исходами (СД 2-го типа, ИБС – зависимые переменные). Анализ с помощью логистической регрессии подтвердил ассоциацию СД с HbA1 (коэффициент B_i -0,458; $p < 0,0001$) и ИБС (коэффициент B_i -0,375; $p < 0,036$). Ниже представлены расчеты ИГР.

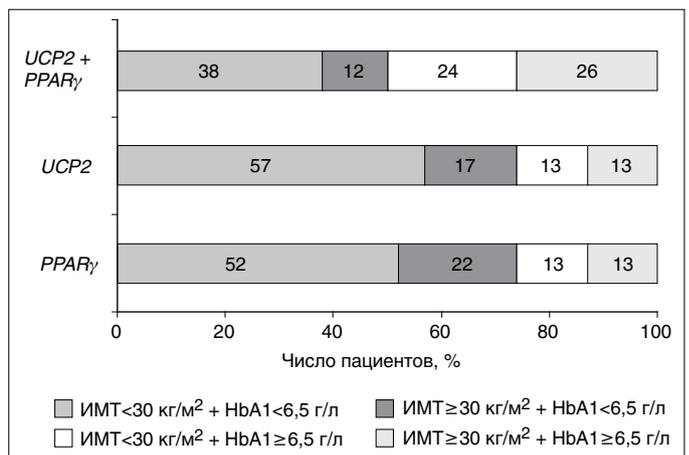


Рис. 1. Влияние генотипа на ИМТ и уровень HbA1.

$$\text{ИГР}_{\text{общ СД}} = (B_i / |B_{\text{max}}|) \beta_{ij} S_j = (0,458/0,458) \times 0,141_{\text{GG}} + 0,224_{\text{PP}} = 0,375.$$

$$\text{ИГР}_{\text{общ ИБС}} = (B_i / |B_{\text{max}}|) \beta_{ij} S_j = (0,375/0,375) \times 0,141_{\text{GG}} + 0,224_{\text{PP}} = 0,375.$$

В данном случае коэффициент B_i – единственный компонент ИГР_{общ}, соответственно

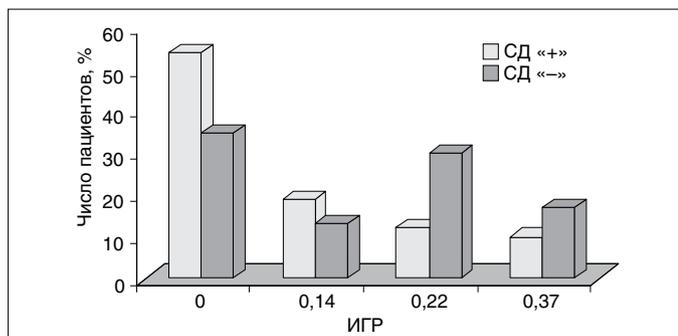


Рис. 2. Зависимость частоты развития сахарного диабета от ИГР.

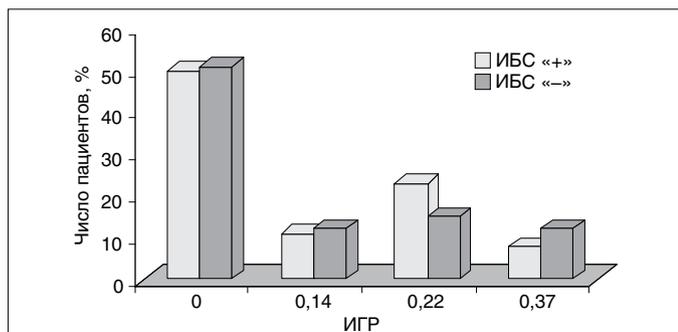


Рис. 3. Зависимость частоты развития ишемической болезни сердца от ИГР.

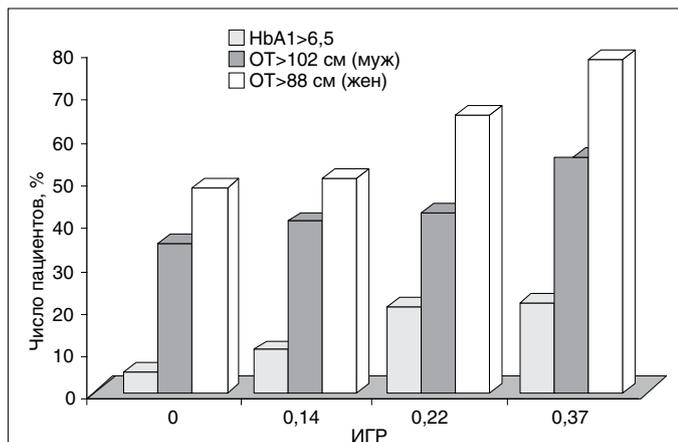


Рис. 4. Взаимосвязь ИГР с ОТ и уровнем HbA1.

деленный на свой модуль, равный 1. ИГР, рассчитанный для каждого пациента, колебался от 0 до 0,37. На рис. 2 представлена взаимосвязь ИГР и частоты встречаемости СД.

Повышение ИГР приводит к увеличению частоты встречаемости СД. Результаты анализа с использованием критерия χ^2 (9,59; $p < 0,002$) свидетельствуют об ассоциации ИГР с СД, подтверждая различия между группами (рис. 2). Менее наглядна эта закономерность для ИБС, так как гликозилированный гемоглобин – один из мно-

гих факторов риска ее развития (рис. 3). На основании критерия χ^2 не выявлено достоверных различий частоты встречаемости ИБС в зависимости от ИГР. Это вполне закономерно, так как в проведенном нами исследовании только один из генов (*UCP2*) напрямую ассоциировался с ИБС. Ограниченное число пациентов не позволяет провести более детальный анализ в группах, однако в группе обследованных с ИГР=0,22 частота встречаемости ИБС выше, чем в контрольной (см. рис. 3).

Взаимосвязь ИГР с промежуточными фенотипическими проявлениями – окружностью талии и уровнем HbA1 – представлена на рис. 4: увеличение ИГР ассоциируется с повышением этих параметров выше нормальных значений, особенно у женщин.

Обсуждение. Ген *PPAR γ* кодирует транскрипционный фактор, участвующий в регуляции дифференцировки адипоцитов и реализации внутриклеточных эффектов инсулина [6]. Полиморфизм Р12А гена *PPAR γ* – один из наиболее воспроизводимых генетических вариантов для СД 2-го типа, имеющий ОШ в среднем 1,25 [6–10]. G-аллель гена *PPAR γ* ассоциируется с повышенной чувствительностью к инсулину, коррелирует с индексом НОМА (по которому оценивают инсулинорезистентность) и защищает от СД, снижая популяционный риск на 25% [7]. В проведенном нами исследовании не выявлено достоверной корреляции индекса НОМА с генотипом *PPAR γ* , что, возможно, объясняется небольшим числом обследованных. Фенотипическая реализация – результат комплексного взаимодействия генотипа *PPAR γ* с питанием, ИМТ и чувствительностью к инсулину [7, 9, 11], что подтверждено в проведенном нами исследовании.

UCP2 – белок, разобщающий окислительное фосфорилирование, принадлежит к семейству митохондриальных транспортных белков и экспрессируется в жировой ткани и островках поджелудочной железы [6, 12]. Путем разобщения метаболизма бета-клеток и продукции АТФ *UCP2* участвует в регуляции секреции инсулина, стимулированной глюкозой. Этот белок играет важную роль во взаимосвязи ожирения и дисфункции бета-клеток при СД 2-го типа [12, 13]. Полиморфизм –866G/A увеличивает транскрипцию *UCP2*, приводя к снижению секреции инсулина [14]. Данные литературы о влиянии полиморфизма на риск развития СД 2-го типа противоречивы [10, 13–15], что, по-видимому, связано с участием модифицирующих генов (к которым

относится *PPAR γ*) и средовых факторов. *PPAR γ* модулирует экспрессию *UCP2*, что обуславливает необходимость комбинированного анализа этих генов.

При изучении дополнительных лабораторных маркеров выявлена ассоциация СД 2-го типа с показателями антиоксидантной активности. Повышение показателей TAS у пациентов с диабетом, по-видимому, свидетельствует об увеличении количества свободных радикалов и напряжении механизмов антиоксидантной защиты.

Изучение генетического риска при комплексных заболеваниях – сложная проблема ввиду полигенной природы заболевания и незначительного вклада отдельных генов, что объясняет разноречивые результаты исследований [16]. В качестве альтернативы предлагаются генетическое прогнозирование промежуточного фенотипа и использование его в качестве сурrogатного маркера исхода [1]. Изучение промежуточных фенотипов позволит проанализировать взаимодействия ген–ген, ген–среда и выявить лучшую комбинацию генов для скрининга. С увеличением количества исследованных генов растет число их возможных комбинаций, что значительно затрудняет их изучение методами традиционной статистики [9]. Один из способов уменьшить количество генетических комбинаций – изучать наиболее важные. ИГР представляет собой полигенную модель для стратификации риска путем интеграции генетической и биологической информации в статистическую модель. Метод позволяет оптимизировать стратификацию риска ИБС с учетом участия генов в метаболизме (метаболических путях).

Понимание взаимосвязи промежуточных фенотипических маркеров с генотипом – это путь к пониманию патогенеза заболевания [17]. С учетом ограниченного количества изученных генов и обследованных больных мы представили общую концепцию анализа генетического риска. Следующий шаг – создание ИГР для каждого метаболического пути заболевания. Например,

для ИБС это может быть липидный обмен, АГ и т.д. Для этого, возможно, потребуются более сложные методы статистического анализа (например, нейронные сети). В проведенном нами исследовании среди изученных генов риска, участвующих в метаболизме углеводов, только один (*UCP2*) напрямую ассоциировался с ИБС. При анализе промежуточного фенотипа (HbA1) и изучении генетических ассоциаций с СД 2-го типа выявлена не менее важная роль второго гена, *PPAR γ* , метаболически взаимосвязанного с *UCP2*. Мы продемонстрировали, что при комбинации этих генов увеличивается риск развития как промежуточных фенотипических проявлений, так и самого заболевания. Учет фенотипических проявлений генетического риска – также путь к улучшению стратификации риска исходов. Оптимальным для стратификации риска является создание модели, в которой будут учтены генетический риск и фенотипические проявления одновременно, что значительно улучшит ее качество. Ограничения выполненного исследования: мы изучали ограниченный спектр генов на небольшой группе пациентов. В исследовании использовали один полиморфизм для каждого из изученных генов-кандидатов, участвующих в углеводном обмене, предполагая, что данный полиморфизм является лучшим маркером риска. В выборе полиморфизмов мы руководствовались данными литературы. У большинства пациентов из контрольной группы выявлены факторы риска развития ИБС, что может не отражать ситуацию в популяции в целом.

Для распространенных заболеваний, таких как ИБС и СД, генетическая стратификация риска имеет важное клиническое значение. Количественная оценка генетического риска поможет персонализировать профилактическое лечение и, возможно, исключить пациентов с низким риском из скрининговых программ, а также избежать ненужных вмешательств, оптимизируя соотношение риск/польза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Horne B.D., Anderson J.L., Carlquist J.F. Generating Genetic Risk Scores from Intermediate Phenotypes for Use in Association Studies of Clinically Significant Endpoints. *Ann Hum Gen* 2005; 69:176-86.
2. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
3. Foody J.M. Preventive cardiology. 2nd ed. Humana press; 2006. 346 p.
4. Poulsen P., Ryvik K.O., Vaag A. Heritability of type II (non-insulindependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance - a population-based twin study. *Diabetologia* 1999; 42:139-45.

5. Morrow D.A. Cardiovascular biomarkers. Humana Press Inc; 2006. 620 p.
6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>
7. Altshuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M., et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000; 26:76-80.
8. Lyssenko V., Almgren P., Anevski D., et al. Genetic prediction of future type 2 diabetes. www.plosmedicine.org.
9. Florez J.C., Hirschhorn J., Altshuler D. The inherited basis of diabetes mellitus: Implications for the genetic analysis of complex traits. *An Rev Genomics Hum Genet* 2003; 4:257-91.
10. Parikh H., Groop L. Candidate genes for type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5:151-76.
11. Andrulionyte L., Zacharova J., Chiasson J.L., Laakso M. Common polymorphisms of the PPAR-gamma2 (Pro12Ala) and PGC-1alpha (Gly482Ser) genes are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in the STOP-NIDDM trial. *Diabetologia* 2004; 47:2176-84.
12. Marin-Garcia J. Postgenomic cardiology. Elsevier 2007.
13. Wang H., Chu W.S., Lu T., Hasstedt S.J., Kern P.A., et al. (2004) Uncoupling protein-2 polymorphisms in type 2 diabetes, obesity, and insulin secretion. *Am J Physiol Endocr Metab* 286:E1-E7.
14. Bulotta A., Ludovico O., Coco A., et al. The common -866G/A polymorphism in the promoter region of the UCP2 gene is associated with reduced risk of type 2 diabetes in Caucasians from Italy. *J Clin Endocr Metab* 2005; 90:1176-80.
15. D'Adamo M., Perego L., Cardellini M., et al. The -866A/A genotype in the promoter of the human uncoupling protein 2 gene is associated with insulin resistance and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:1905-10.
16. Freedman M.L., Reich D., Penney K.L. Assessing the impact of population stratification on genetic association study. *Nat Genet* 2004; 36:388-93.
17. Raizada M.K, Paton J.F, Kasparov S., et al. Cardiovascular genomics. Humana press; 2005. 362 p.

Применение магнитно-резонансной томографии кистей при раннем ревматоидном артрите

Е.Ю. Погожева, А.В. Смирнов, И.Э. Рапопорт, Е.Л. Лучихина,
Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Д.Е. Каратеев

Цель исследования. Изучить возможность применения магнитно-резонансной томографии кистей для выявления структурных изменений в суставах в сравнении со стандартным клиническим и рентгенологическим обследованием на ранней стадии ревматоидного артрита.

Материал и методы. Обследованы 110 больных ревматоидным артритом (диагноз устанавливали по критериями АКР 1987 г.) с длительностью заболевания до 12 мес, наблюдавшихся в рамках программы «РАДИКАЛ» («Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение»). Стандартное клиническое обследование пациентов включало определение количества припухших и болезненных суставов, определение острофазовых показателей, рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп, *магнитно-резонансную томографию* (МРТ) кистей с использованием аппарата 0.2 Т Artoscan («ESAOTE Biomedica», Италия).

Результаты. Согласно результатам МРТ, синовит суставов кистей выявлен у 94,5% больных, эрозии в этих суставах – у 67,3%, в то время как при рентгенографии эрозивный артрит диагностирован только у 20,8% пациентов. При сравнении результатов рентгенографии и МРТ установлено, что у 36,4% пациентов локализации эрозий совпали, у 61,8% эрозии определены только с помощью МРТ. Данные о наличии или отсутствии синовита в пястно-фаланговых суставах и суставах запястий, полученные при МТР и клиническом осмотре, совпали у 64,5 и 74,5% больных соответственно, у 8,2 и 21,8% синовит выявлен с помощью МРТ в клинически интактных суставах. При сравнении клинико-лабораторных показателей воспалительной активности ревматоидного артрита и функциональной недостаточности с результатами МРТ наибольшее количество корреляционных связей было обнаружено между индексом синовита, установленным при МРТ, и такими клинико-лабораторными показателями воспалительной активности заболевания, как модифицированный индекс DAS28 ($r=0,37$, $p=0,001$), уровень С-реактивного белка ($r=0,30$, $p=0,001$) и СОЭ ($r=0,42$, $p=0,001$), а также функциональной недостаточностью по НАQ ($r=0,24$, $p=0,01$). Корреляция также отмечалась между СОЭ и наличием эрозий ($r=0,29$, $p=0,002$) и между уровнем С-реактивного белка в сыворотке крови, СОЭ и выявлением отека костного мозга ($r=0,27$, $p=0,005$ и $r=0,29$, $p=0,002$ соответственно). В то же время связь между лабораторными и клиническими признаками была менее выраженной и касалась только уровня С-реактивного белка и количества припухших суставов ($p=0,05$).

Выводы. При МРТ эрозивные изменения в суставах кистей выявляют в 3,2 раза чаще, чем при стандартной рентгенографии. Признаки синовита определяют с помощью МРТ в клинически интактных суставах.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, магнитно-резонансная томография, рентгенография.

ГУ «Институт ревматологии РАМН», г. Москва

**Погожева
Елена Юрьевна**
Эл. почта: reum3@irramn.ru

Application of palm magnetic-resonance tomography at early rheumatoid arthritis

Ye.Yu. Pogozeva, A.V. Smirnov, I.E. Rapoport, Ye.L. Luchihina,
Ye.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, D.E. Karateyev

Aim of investigation. To study potential of application of magnetic-resonance tomography of the palms to reveal structural changes in joints in comparison to standard clinical and radiological assessment at early stage of rheumatoid arthritis.

Material and methods. Totally 110 patients with rheumatoid arthritis (diagnosis was based according to AKR criteria, 1987) with duration of disease up to 12 months, were investigated within the «RADICAL» program («Early Arthritis: Diagnostics, Outcome, Criteria, Active Treatment»). Standard clinical investigation of patients included assessment of the number of swelled and affected joints, assessment of acute-phase tests, roentgenography of palms and distal parts of feet, magnetic-resonance tomography (MRI) of palms with application of the 0.2°T Artoscan device («ESAOTE Biomedica», Italy).

Results. According to MRI data, synovitis of palm joints was revealed at 94,5% of patients, erosions in these joints – in 67,3% while at roentgenography erosive arthritis was diagnosed only in 20,8% of patients. At comparison of results of roentgenography and MRI it was found, that at 36,4% of patients localization of erosions coincided, at 61,8% erosion were determined only by MRI. Data on the presence or absence of synovitis in metacarpophalangeal joints and joints of the wrists, received by MTR and clinical investigation, coincided in 64,5 and 74,5% of patients respectively, in 8,2 and 21,8% synovitis was revealed with the help of MRI in clinically normal joints. At comparison of clinical and laboratory parameters of RA inflammatory activity and functional incompetence with MRI results the highest number of correlations was revealed between the index of synovitis detected by MRI, and such clinical and laboratory figures of disease inflammatory activity, as DAS28 modified index ($r=0,37$, $p=0,001$), level of C-reactive protein ($r=0,30$, $p=0,001$) and ESR ($r=0,42$, $p=0,001$), and also the functional failure according to HAQ ($r=0,24$, $p=0,01$). Correlation also was marked between ESR and presence of erosions ($r=0,29$, $p=0,002$) and between level of C-reactive protein in blood serum, ESR and revealing of edema of bone marrow ($r=0,27$, $p=0,005$ and $r=0,29$, $p=0,002$ respectively). At the same time correlation between laboratory and clinical signs was strong and concerned only the level of C-reactive protein and number of affected joints ($p=0,05$).

Conclusions. MRI reveals erosive changes in palm joints 3,2 times more often, than standard roentgenography. Signs of synovitis are determined by MRI in clinically intact joints.

Key words: early rheumatoid arthritis, magnetic-resonance tomography, roentgenography.

Ревматоидный артрит (РА) – одна из наиболее актуальных проблем современной ревматологии. Заболевание развивается преимущественно у лиц трудоспособного возраста, и, несмотря на успехи в лечении РА, достигнутые в последние годы, отмечается тенденция к его дальнейшему прогрессированию, приводящему к снижению качества жизни и часто к инвалидизации пациентов [1, 2].

Известно, что наиболее агрессивное течение РА наблюдается именно в первые несколько лет от начала заболевания. Согласно результатам гистологического исследования материала, полученного при биопсии синовиальной оболочки суставов, признаки хронического синовита

выявляют уже в самом начале болезни, часто даже в клинически не пораженных суставах [3, 4]. Установлено, что примерно в 75% случаев эрозии в суставах появляются в первые 2 года от начала заболевания [5]. Прогрессирование костной деструкции приводит к необратимой потере функции суставов и снижению качества жизни пациентов. При этом показано, что предотвращение структурных повреждений на ранних стадиях заболевания способствует сохранению функциональной активности пациентов и улучшает отдаленный прогноз болезни [6].

В последние несколько лет в клинической практике все шире применяют терапию биологическими агентами, с помощью которой в корот-

кий срок удается купировать воспалительный процесс и модифицировать структуру сустава. При этом возникает необходимость в разработке объективных методов раннего выявления структурных изменений в суставах, позволяющих определить пациентов, действительно нуждающихся в агрессивном и дорогостоящем лечении.

Результаты исследований, проведенных в последнее время, свидетельствуют о преимуществах *магнитно-резонансной терапии* (МРТ) перед стандартным клиническим обследованием и рентгенологическим исследованием при идентификации воспалительного и деструктивного процессов в суставах больных РА. Согласно результатам многочисленных исследований, в начале заболевания с помощью рентгенографии можно выявить лишь 10–15% эрозий, диагностируемых при МРТ [7–13]. Отек костной ткани, приводящий к образованию эрозий, определяют с помощью МРТ уже через 4 нед после появления первых симптомов заболевания [14]. В исследовании, проведенном Ф.М. McQueen и соавт. [9], было установлено, что суммарный счет эрозий по данным МРТ является неблагоприятным прогностическим признаком прогрессирования РА, а при учете таких МРТ-симптомов, как синовит и отек костного мозга, прогностическое значение данного исследования увеличивалось до 86%.

Таким образом, *целью настоящего исследования* являлась сравнительная оценка эффективности МТР кистей и стандартного клинического обследования и рентгенологического исследования при выявлении структурных изменений в суставах на ранней стадии РА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 110 пациентов с достоверным диагнозом «ревматоидный артрит» согласно критериям *Американской коллегии ревматологов* (АКР) (1987) [15], наблюдавшихся в клинике Института ревматологии РАМН в рамках программы «РАДИКАЛ» («Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение»). Длительность заболевания составляла не более 12 мес (табл. 1).

В исследуемой группе больных отмечалось значительное преобладание женщин (соотношение 1:4,5). Возраст, в котором началось заболевание, варьировал от 18 до 78 лет и в среднем составил $49,5 \pm 13,3$ года. Длительность болезни с момента появления симптомов поражения суставов до включения больных в исследова-

ние в среднем равнялась 5,9 мес. Большинство (78,2%) пациентов были серопозитивными по ревматоидному фактору (латекс-тест). У 18,2% больных при рентгенологическом исследовании выявлены эрозии в суставах кистей или стоп. Системные проявления (наиболее часто – ревматоидные узелки, полиневропатия) наблюдались у 10,9% больных. Преобладали больные с высокой степенью воспалительной активности (DAS28 $5,7 \pm 1,1$ балла).

Стандартное клиническое обследование больных включало определение количества припухших и болезненных суставов, а также клиническую оценку состояния внутренних органов и систем. Активность РА определяли с помощью модифицированного индекса DAS28, расчет производили по четырем компонентам: количеству припухших и болезненных суставов из 28 возможных, СОЭ, общей оценке состояния здоровья пациентов по визуальной аналоговой шкале (в миллиметрах). Степень функциональной недостаточности суставов оценивали количественно с использованием русской версии Станфордского опросника состояния здоровья HAQ (Health Assessment Questionnaire).

При поступлении всем пациентам проводили лабораторное исследование крови, включавшее определение лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов и СОЭ, стандартное биохимическое исследование. Определяли концентрацию *С-реактивного белка* (С-РБ) высокочувствительным методом (hsC-РБ) с использованием иммунофлуориметрического анализатора BN-100 («Dade Behring», Германия), при этом верхняя граница нормального содержания составляла 5,0 мг/л. Полуколичественное определение ревматоидного фактора осуществляли по стандартной методике (латекс-тест).

Всем больным проводили рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп в прямой

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=110)

Пол, муж : жен	20 : 90
Возраст, в котором началась болезнь, годы	$49,5 \pm 13,3$
Длительность болезни, мес	$5,9 \pm 3,5$
Позитивный ревматоидный фактор (латекс-тест)	86(78,2%)
Эрозии в суставах кистей и стоп	20(18,2%)
Активность по DAS28, баллы	$5,7 \pm 1,1$
Системные проявления	12(10,9%)



Рис. 1. Прицельная рентгенограмма пястно-фаланговых суставов. Кисты головок 3-й и 5-й пястных костей.

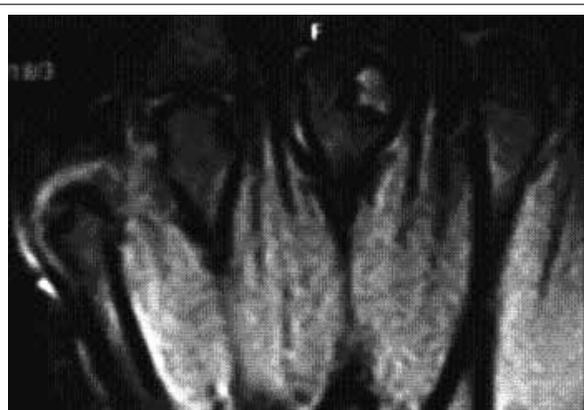


Рис. 2. МРТ пястно-фаланговых суставов той же больной. Крупная киста головки 3-й пястной кости; эрозия головки 5-й пястной кости; синовит 5-го пястно-фалангового сустава.

(переднезадней) проекции с использованием стандартных режимов на рентгенодиагностическом комплексе «Bennett» (США), суммарная поглощенная доза составила 0,04 мЗв. Для количественной оценки рентгенологических изменений использовали модифицированный метод Шарпа с подсчетом общего числа эрозий и сужений суставов кистей и стоп. Оценку рентгенограмм проводил квалифицированный рентгенолог, не информированный о клинических данных.

МРТ обеих кистей (области запястья и 2–5-го пястно-фаланговых суставов) выполнена 110 больным РА с использованием аппарата 0,2 Т Artoscan («ESAOTE Biomedica», Италия) с получением T1- и T2-взвешенных изображений (без внутривенного контрастирования гадолинием) со следующими параметрами для T1-взвешенного изображения: TR 500 мс, TE 18 мс, размер матрицы 256×192, FOV 200 мм, толщина

срезы 1 мм, дистанция 0,1 мм. Для сканирования суставов кисти использовали специализированную градиентную катушку для верхних конечностей. Одновременно проводили МРТ запястий и пястно-фаланговых суставов в корональной проекции. Продолжительность обследования одного пациента приблизительно 30 мин. Оценку полученных изображений осуществлял опытный рентгенолог, не информированный о результатах клинического обследования и рентгенологического исследования, в соответствии с референсным атласом OMERACT-RAMRIS [16]: определяли суммарный счет синовита (максимально 42 балла), суммарный счет эрозий (максимально 460 баллов) и суммарный счет отека костного мозга (максимально 138 баллов).

Все данные, полученные в ходе исследования, были внесены в соответствующую компьютерную базу данных и в последующем подвергнуты статистической обработке с помощью стандартного статистического пакета программ (SPSS 10.0). Средние значения непрерывных числовых параметров в настоящей работе представлены в виде $M \pm SD$. Для определения достоверности различий средних значений непрерывных числовых параметров использован критерий Стьюдента t , при отсутствии нормального распределения и наличии большого разброса данных применен тест Манна–Уитни. Значимость различия ранговых переменных оценивали с помощью параметра χ^2 и точного теста Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

МРТ кистей выполнена 110 пациентам с РА. Согласно результатам МРТ, изменения отсутствовали только у 5,5% больных, синовит суставов кистей диагностирован у 94,5%, костные эрозии в этих суставах – у 67,3% пациентов, в то время как при рентгенографии эрозивный артрит выявлен только у 20,8% пациентов (рис. 1, 2). Полученные сведения согласуются с данными А. Duer-Jensen и соавт. [17], которые провели сравнительную оценку двух методик МРТ и стандартной рентгенографии и отметили большую чувствительность МРТ при выявлении эрозий в костях запястий и пястно-фаланговых суставах (22/19/15 эрозий в пястно-фаланговых суставах и 66/40/13 эрозий в костях запястий).

При сравнении результатов рентгенографии и МРТ установлено, что у 30,9% пациентов был неэрозивный артрит, а у 5,5% эрозивные изме-

Таблица 2. Частота встречаемости МРТ-симптомов в различных суставах кистей

Суставы	Результаты МРТ					
	синовит		эрозии		отек костного мозга	
	%	перцентиль	%	перцентиль	%	перцентиль
Суставы запястий	92,7	5 [3; 7,3]	53,6	1 [0; 2]	45,5	0 [0; 2]
Пястно-фаланговые:	60	1 [0; 3]	40	0 [0; 2]	19,1	0 [0; 0]
2-й	35,5		12,7		6,4	
3-й	23,6		30,9		12,7	
4-й	31,8		3,6		1,8	
5-й	35,5		7,3		2,7	

нения обнаруживали обоими методами. У 61,8% больных эрозии диагностировали с помощью МРТ, но не выявляли рентгенологически, а у 2 (1,8%) пациентов эрозии были видны на рентгенограммах, но не визуализировались при МРТ. Это объясняется тем, что эрозии не входили в области, исследуемые при МРТ. По данным Н. Lindegaard и соавт. [18], пять из шести рентгенологически выявленных эрозий были отмечены в тех же анатомических зонах при использовании МРТ.

Согласно результатам МРТ, синовит наиболее часто (у 92,7% больных) развивался в суставах запястья, медиана 5 [3; 7,3] баллов (табл. 2). Синовит в пястно-фаланговых суставах диагностирован у 60% больных, медиана 1 [0; 3] балл. Следует отметить, что отдельные пястно-фаланговые суставы вовлекались в воспалительный процесс практически с одинаковой частотой.

Эрозивные изменения также чаще (у 53,6% больных) определялись в суставах запястья, медиана 1 [0; 2]. В пястно-фаланговых суставах деструктивные изменения выявлены у 40% пациентов, медиана 0 [0; 2]. При этом эрозии были локализованы в основном в трех пястно-фаланговых суставах (у 30,9% больных).

Как и эрозии, отек костного мозга наблюдался в суставах запястий чаще, чем в пястно-фаланговых суставах (у 45,5 и 19,1% больных соответственно). При этом выраженность его составляла 0 [0; 2] и 0 [0; 0] соответственно. Так же как и деструктивные изменения, отек костного мозга с наибольшей частотой развивался именно в трех пястно-фаланговых суставах. Схожая локализация эрозий и участков отека костного мозга вполне закономерна, если принять во внимание тот факт, что, по современным представлениям, отек костного мозга – это проявление остейта, свидетельствующее о возможности развития костных эрозий в ближайшем будущем [19, 20].

Данные о наличии или отсутствии синовита пястно-фаланговых суставов, полученные при МРТ и клиническом осмотре, совпали у 64,5% больных: у 12,7% больных воспалительные изменения отсутствовали, у 51,8% выявлены обоими методами. У 8,2% больных синовит определен с помощью МРТ в клинически интактных суставах, а у 27,3% пациентов воспалительные изменения обнаружены при осмотре, но не визуализировались при МРТ. Результаты клинического осмотра и МРТ суставов запястий совпали у 74,5% больных, из них у 3,6% признаки воспаления не выявлены, у 70,9% обнаружены обоими методами. У 21,8% больных синовит установлен при МРТ в клинически непораженных суставах, а у 3,6% в визуально припухших суставах не отмечалось томографических признаков синовита. Полученные данные согласуются с данными других авторов, отмечавших, что примерно в 51% случаев даже в суставах без видимых признаков артрита наблюдается увеличение толщины синовиальной оболочки, являющееся показателем выраженности воспалительного процесса в суставе [21–24]. Это доказывает, что в начале заболевания в патологический процесс одновременно вовлекается достаточно большое количество суставов, даже при отсутствии в них клинических признаков синовита. Ряд авторов предполагают наличие связи между выраженностью гипертрофии синовиальной оболочки сустава и появлением в дальнейшем эрозивных изменений [10].

При сравнении клинико-лабораторных показателей воспалительной активности РА и функциональной недостаточности с результатами МРТ была обнаружена четкая положительная корреляция между индексом синовита и отека костного мозга, с одной стороны, и лабораторными показателями, характеризующими воспалительную активность и функциональную недостаточность суставов, с другой (табл. 3).

Таблица 3. Корреляционные связи (по Spearman) между клинико-лабораторными показателями и данными МРТ

Показатель	Результаты МРТ					
	синовит		эрозии		отек костного мозга	
	г	р	г	р	г	р
DAS28, баллы	0,37	0,001	0,18	0,07	0,18	0,06
HAQ, баллы	0,24	0,01	-0,01	0,95	-0,02	0,81
hsC-РБ, мг/л	0,30	0,001	0,12	0,20	0,27	0,005
СОЭ, мм/ч	0,42	0,001	0,29	0,002	0,29	0,002

Таблица 4. Взаимосвязь выраженности лабораторных показателей, клинических признаков и МРТ-симптомов воспалительной активности в суставах

Клинические признаки и МРТ-симптомы	Лабораторные показатели					
	hsC-РБ <5 мг/л	hsC-РБ >5 мг/л	р	СОЭ<15 мм/ч	СОЭ>15 мм/ч	р
Синовит, выявленный при МРТ	5,0 [2,0; 7,8]	8,0 [4,8; 11,5]	0,002	4,0 [2,0; 7,0]	8,0 [5,0; 12,0]	0,001
Число припухших суставов кисти	3,5 [1,0; 6,0]	5,0 [3,0; 6,0]	0,050	4,0 [2,0; 6,0]	5,0 [2,0; 6,0]	0,286

Как видно из данных, представленных в табл. 3, наибольшее количество корреляционных связей было установлено между индексом синовита по результатам МРТ и такими клинико-лабораторными показателями воспалительной активности заболевания, как модифицированный индекс DAS28 ($r=0,37$, $p=0,001$), уровень С-РБ ($r=0,30$, $p=0,001$) и СОЭ ($r=0,42$, $p=0,001$), а также функциональной недостаточностью по HAQ ($r=0,24$, $p=0,01$). Корреляция также отмечалась между СОЭ и наличием эрозий ($r=0,29$, $p=0,002$) и между уровнем С-РБ в сыворотке крови, СОЭ и частотой выявления отека костного мозга ($r=0,27$, $p=0,005$ и $r=0,29$, $p=0,002$ соответственно). По данным литературы, также была выявлена положительная корреляция между развитием синовита суставов запястья и уровнем hsC-РБ [18].

При сравнении корреляционных связей между МРТ-симптомами, клиническими признаками воспаления и лабораторными показателями установлена достоверная зависимость между уровнем hsC-РБ в сыворотке крови и СОЭ и наличием выявленного при МРТ сино-

вита. В то же время связь между лабораторными показателями и клиническими признаками касалась только уровня hsC-РБ и числа припухших суставов (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно результатам исследования, эрозии в костях кистей чаще выявляют при МРТ, чем с помощью стандартной рентгенографии, что позволяет в наиболее ранние сроки выявить признаки тяжелого течения заболевания. МРТ-симптомы (индекс синовита, эрозии и отек костного мозга) были более выражены в суставах запястий, при этом воспалительные изменения, видимые при МРТ, обнаруживали и в клинически интактных суставах. Следует также отметить, что синовит, выявленный при МРТ, не только является ценным диагностическим признаком, но и лучше коррелирует с лабораторными показателями воспалительной активности заболевания и индексом DAS28, чем традиционный суставной счет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш. Ревматические болезни в России в начале XXI века. Научно-практич ревматол 2003; 1:6-10.
2. Эрдес Ш., Фоломеева О.М. Проблема ревматических заболеваний в России. РМЖ 2004; 20:1121-2.
3. Каратеев Д.Е., Раденска-Лоповок С.Г., Насонова В.А., Иванова М.М. Синовиальная оболочка на

- ранней стадии ревматоидного артрита: клинко-морфологические сопоставления. Тер арх 2002; 5:13-20.
4. Шехтер А.Б., Чичасова Н.В., Крель А.А. Эволюция морфологических проявлений синовита у больных с начальной стадией ревматоидного артрита при различных вариантах его дальнейшего течения. Ревматология 1988; 2:3-16.
 5. Scott D.L. The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria. Arth Rheum 2002; 46(2):286-90.
 6. Drossaers-Bakker K.W., de Buck M., van Zeben D., et al. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. Arth Rheum 1999; 42: 1854-6.
 7. Forslund K., Larsson E.M., Johansson A., Svensson B. Detection of joint pathology by magnetic resonance imaging in patients with early rheumatoid arthritis. Br J Rheum 1997; 36:683-8.
 8. Jorgensen C., Cyteval C., Anaya J.M., et al. Sensitivity of magnetic resonance imaging of the wrist in very early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheum 1993; 11:163-8.
 9. McQueen F.M., Stewart N., Crabbe J., et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. Ann Rheum Dis 1998; 7:350-6.
 10. Østergaard M., Hansen M., Stoltenberg M., et al. Magnetic resonance imaging determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with rheumatoid arthritis. Arth Rheum 1999; 42:918-29.
 11. Klarlund M., Østergaard M., Gideon P., et al. Wrist and finger joint MR imaging in rheumatoid arthritis. Acta Radiol 1999; 40:400-9.
 12. Foley N.D., Stack J.P., Ryan M., et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of rheumatoid arthritis—a comparison with plain film radiographs. Br J Rheum 1991; 30:101-6.
 13. Østergaard M., Stoltenberg M., Gideon P., et al. Changes in synovial membrane and joint effusion volumes after intraarticular methylprednisolone. Quantitative assessment of inflammatory and destructive changes in arthritis by MRI. J Rheum 1996; 23:1151-61.
 14. McGonagle D., Conaghan P.G., O'Connor P., et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis. Arth Rheum 1999; 42:1706-11.
 15. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arth Rheum 1988; 31:315-24.
 16. Ejbjerg B., McQueen F., Lassere M., et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the wrist joint. Ann Rheum Dis 2005; 64 (Suppl 1):123-47.
 17. Duer-Jensen A., Vestergaard A., Døhn U.M., et al. Detection of rheumatoid arthritis bone erosions by 2 different dedicated extremity MRI units and conventional radiography. Ann Rheum Dis 2007 Nov 16 [Epub ahead of print].
 18. Lindegaard H., Vallø J., Hørslev-Petersen K., et al. Low field dedicated magnetic resonance imaging in untreated rheumatoid arthritis of recent onset. Ann Rheum Dis 2001; 60:770-6.
 19. Palosaari K., Vuotila J., Takalo R., et al. Bone oedema predicts erosive progression on wrist MRI in early RA – a 2-yr observational MRI and NC scintigraphy study. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(12):1542-8.
 20. Haavardsholm E.A., Bøyesen P., Østergaard M., et al. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. Ann Rheum Dis 2008; 67(6):794-800.
 21. Østergaard M., Gideon P., Sørensen K., et al. Scoring of synovial membrane hypertrophy and bone erosions by MR imaging in clinically active and inactive rheumatoid arthritis of the wrist. Scand J Rheum 1995; 24:212-8.
 22. Klarlund M., Østergaard M., Lorenzen I. Finger joint synovitis in rheumatoid arthritis: quantitative assessment by magnetic resonance imaging. Rheumatology (Oxford) 1999; 38:66-72.
 23. Østergaard M., Stoltenberg M., Løvgren-Nielsen P., et al. Magnetic resonance imaging determined synovial membrane and joint effusion volumes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: comparison with the macroscopic and microscopic appearance of the synovium. Arth Rheum 1997; 40:1856-67.
 24. Østergaard M., Hansen M., Stoltenberg M., Lorenzen I. Quantitative assessment of the synovial membrane in the rheumatoid wrist: an easily obtained MRI score reflects the synovial volume. Br J Rheum 1996; 3:965-71.

Оценка трофологического статуса у больных с хронической сердечной недостаточностью

М.Р. Схиртладзе, О.М. Драпкина

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко
Москва, ул. Погодинская, д. 1

Схиртладзе
Манана Ревазовна
Тел.: 8 (499) 248-3700

Цель исследования. Изучить особенности трофологического статуса у больных с *хронической сердечной недостаточностью* (ХСН).

Материал и методы. В проведенном нами исследовании рассмотрены возможности различных методов оценки трофологического статуса, в том числе антропометрических, биохимических, а также метода биоимпеданса у 123 больных с ХСН.

Результаты. Показана корреляция между состоянием трофологического статуса и важнейшими характеристиками функции сердца (фракция выброса левого желудочка, функциональный класс по NYHA) у больных с ХСН. Впервые продемонстрирована клиническая значимость выявления разнонаправленных нарушений трофологического статуса у больных с ХСН: сочетания повышенного питания и ожирения с диастолической сердечной недостаточностью у пациентов с сахарным диабетом и пониженного трофологического статуса и сердечной кахексии у больных с дилатационной кардиомиопатией, клапанными пороками и постинфарктным кардиосклерозом. Доказана эффективность комплексного лечения больных с ХСН и нарушениями трофологического статуса, включающего оптимальную фармакотерапию и немедикаментозные методы лечения, в том числе нутритивную поддержку. Разработаны рекомендации по питанию и физической активности пациентов с ХСН, которые могут широко применяться в общей врачебной практике.

Выводы. Диагностика нарушений трофологического статуса у больных с ХСН имеет высокую клиническую информативность и позволяет врачу-интернисту правильно спланировать тактику лечения, в том числе принять решение о необходимости применения нутритивной поддержки, что в итоге ведет к улучшению прогноза.

Ключевые слова: трофологический статус, хроническая сердечная недостаточность, ожирение, сердечная кахексия, нутритивная поддержка, диетотерапия.

Evaluation of trophological status in patients with chronic heart failure

M.R. Skhirtladze, O.M. Drapkina

Aim of investigation. To study features of trophological status in patients with *chronic heart failure* (CHF).

Material and methods. In original study potentials of various methods of evaluation of trophological status, including anthropometric, biochemical, and bioimpedance method at 123 patients with CHF were evaluated.

Results. Correlation between the state of trophological status and major characteristics of function of the heart (ejection fraction of the left ventricle, functional class by NYHA) at patients with CHF is demonstrated. For the first time the clinical significance of multidirectional disorders of trophological status in patients with CHF is shown: combinations of overweight state and obesity with diastolic heart failure at patients with diabetes mellitus and decreased trophological status and cardiac cachexia at patients with dilated cardiomyopathy, valvular defects and postmyocardial infarction cardiosclerosis. Efficacy of complex treatment of patients with CHF and trophological disorders including optimal pharmacotherapy and nonpharmaceutical methods of treatment, including nutritional support is proved. Recommendation on nutrition and physical activity of patients with CHF which can be widely applied in general medical practice are developed.

Conclusions. Diagnostics of disturbances of trophological status in patients with CHF has high clinical information value and allows internist to plan correct tactics of treatment, including to take decision on necessity of nutritional support, that improves prognosis.

Key words: trophological status, chronic heart failure, obesity, cardiac cachexia, nutritional support, nutritional therapy.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из наиболее значительных современных медико-социальных проблем, что обусловлено ее широкой распространенностью и неблагоприятным прогнозом [1]. Распространенность заболевания среди населения в различных странах составляет не менее 1–2%, а в России достигает 5,5–9,7% [2] и при этом непрерывно возрастает. Количество госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН за последние 15 лет увеличилось в 3 раза, а частота повторных госпитализаций за первое полугодие после выписки составляет 27–47%. Прогрессирование ХСН происходит даже на фоне адекватного лечения [3].

Несмотря на значительный прогресс в изучении ХСН, проблема прогрессирующего уменьшения массы тела у таких больных не решена. Известно, что сердечная кахексия является мощным предиктором очень плохого прогноза, ее часто диагностируют на поздней стадии [4]. Смертность больных с сердечной кахексией за 18 мес в среднем составляет 50% [5]. Не менее важной представляется практически не изученная проблема сочетания ожирения и диастолической ХСН.

В связи с высокой (около 12–15%) распространенностью как сердечной кахексии и недостаточности питания (до 85%), так и ожирения в популяции больных с ХСН, высокой смертностью, трудностями, возникающими при проведении терапии, в первую очередь обусловленными отсутствием четких алгоритмов лечения таких больных, нарушения трофологического статуса у больных с ХСН являются одной из наиболее

актуальных проблем современной кардиологии [6].

Для ХСН, как и для всех болезней, характерны общие патофизиологические синдромы, среди которых важное место занимают уменьшение массы тела и нарушения трофологического статуса [7, 8]. Снижение трофологического статуса, проявляющееся как клинически, так и субклинически, обнаруживают у 50% пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью [9]. У ряда пациентов с ХСН диагностируют синдром кахексии, проявляющийся в одновременном уменьшении количества мышечной, жировой и костной тканей.

Независимо от возраста, физической активности больных и функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы сердечная кахексия является плохим прогностическим признаком. Пациенты с ХСН и кахексией в целом слабее и испытывают усталость уже при минимальной физической нагрузке из-за значительного уменьшения количества жировой, мышечной и костной тканей. Возникновению кахексии способствуют метаболические, нейрогормональные и иммунологические факторы. Установлено, что при сердечной кахексии в плазме повышены уровни фактора некроза опухоли и других провоспалительных цитокинов, а также концентрация адреналина, норадреналина и кортизола. Сердечная кахексия развивается как следствие наличия мультифакториальных нейроэндокринных и метаболических расстройств и сочетанного поражения различных органов и систем.

Сердечную кахексию можно рассматривать как тяжелое и малоизученное осложнение ХСН. Четкие критерии ее диагностики до настоящего времени не разработаны. В исследованиях, включавших пациентов с ХСН, массу тела считали пониженной, если доля жировой ткани была менее 22 % у женщин и менее 15 % у мужчин или масса их тела составляла менее 90% от идеальной [10]. Другие исследователи верифицировали кахексию у пациентов с ХСН, если доля жировой ткани равнялась менее 29% у женщин и менее 27 % у мужчин или их масса тела составляла менее 85 и 80% от идеальной соответственно [11].

При изучении современной литературы мы не нашли работ, посвященных комплексной оценке трофологического статуса у пациентов с ХСН, при которой одновременно учитывались бы клинические, биохимические и функциональные тесты. Также не обнаружено четких рекомендаций по тактике лечения пациентов с ХСН и нарушением трофологического статуса. Исследования по изучению эффективности нутритивной поддержки у больных с сердечной кахексией были проведены задолго до наступления «эры» ингибиторов *ангиотензинпревращающего фермента* (АПФ) в лечении ХСН. Указанные обстоятельства свидетельствуют о высокой актуальности исследования по данной тематике.

Цель исследования – оценка трофологического статуса у больных с ХСН. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи: исследовать изменения белкового и жирового обмена у больных с ХСН различной этиологии; сопоставить изменения трофологического статуса с клинической картиной ХСН и попытаться установить корреляционные связи между ними; оценить эффективность нутритивной поддержки у пациентов с сердечной кахексией; дать рекомендации по питанию и физической активности пациентов с ХСН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на анализе результатов обследования и лечения 123 больных с ХСН в отделении кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

Диагноз ХСН устанавливали на основании Рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН. В исследование не включали больных с лекарственным или токсическим

гепатитом, *артериальной гипертензией* (АГ) злокачественного течения, острыми осложнениями АГ (инфаркт миокарда, инсульт, желудочно-кишечное кровотечение), сердечной, печеночной, почечной недостаточностью, *сахарным диабетом* (СД) в стадии декомпенсации, системными и психическими заболеваниями.

Больные были распределены в четыре группы в зависимости от этиологии ХСН: 38 больных с подтвержденным *постинфарктным кардиосклерозом* (ПИКС) (группа ПИКС); 35 больных с АГ и СД в сочетании с преимущественно диастолической ХСН (группа АГ+СД); 29 больных, у которых ХСН развилась в связи с *дилатационной кардиомиопатией* (ДКМП) (группа ДКМП); 21 больной с *клапанными пороками* (КП), преимущественно ревматической этиологии (группа КП).

Всем больным выполнено комплексное обследование. После проведения активного лечения в течение 3–4 нед были оценены результаты следующих исследований:

- физикального обследования больного (перкуссия, пальпация, аускультация) с определением антропометрических показателей;
- *электрокардиографии* (ЭКГ) в 12 отведениях;
- теста с 6-минутной ходьбой;
- клинического и биохимического анализов крови;
- биоэлектрического импеданса (оценка количества мышечной и жировой массы, воды в процентах);
- *эхокардиографии* (ЭхоКГ) с проведением доплеровского анализа и оценкой основных показателей диастолической и систолической функций *левого желудочка* (ЛЖ);
- суточного мониторирования *артериального давления* (АД).

Рассчитаны показатели основного обмена, «тощая» масса тела, количество жидкости и жира. Детально изучены показатели трофологического статуса у больных с ХСН и клиническая картина сердечной кахексии.

До момента включения в исследование всем пациентам проводили терапию, направленную на лечение ХСН, но назначенное на догоспитальном этапе лечение соответствовало Национальным рекомендациям менее чем в половине случаев, в то время как коррекция схемы лечения была необходима в 100%. Важно отметить и то, что большинство пациентов не получали на догоспитальном этапе четких рекомендаций по питанию и физической активности.

Из 123 больных (62 (50,4%) мужчины и 61 (49,6%) женщина) у 80 (65 %) установлен II функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA, у 27 (22 %) – III, у 16 – IV. Согласно классификации ХСН по Лангу–Стражеско–Василенко, ПА стадия была определена у 63 (51 %) больных, ПБ стадия – у 55 (45 %), III стадия – у 5 (4%).

Статистически значимых различий между группами по возрастному составу, степени тяжести ХСН и дистанции, пройденной во время выполнения теста с 6-минутной ходьбой, не выявлено. Тем не менее этиология и клиническая картина ХСН были различными, что во многом обуславливало разнонаправленность изменений трофологического статуса в группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина ХСН в группах больных с КП, ПИКС и ДКМП подробно описана в литературе. Результаты проведенного нами физического обследования таких больных: отеки голеней и стоп у 93%, «застойные» хрипы в легких у 99%, протодиастолический ритм галопа у 64%, ЭКГ: депрессия сегмента ST, разнообразные нарушения ритма и проводимости более чем у половины больных, и ЭхоКГ: снижение фракции выброса (ФВ) в среднем до 38–41%, дилатация полостей сердца в среднем до 5,2–6,2 см, согласуются с данными современных авторов.

Наиболее интересными с клинической точки зрения представляются особенности течения ХСН и нарушений трофологического статуса в группе АГ+СД, которую при равной тяжести течения заболевания и прогноза можно «противопоставить» группам КП, ПИКС и ДКМП по этим показателям.

В настоящее время в кардиологической практике все чаще встречаются такие больные: с длительным анамнезом АГ (в проведенном нами исследовании в среднем 21,5 года) и СД 2-го типа, высоким АД (в среднем 170/97 мм рт. ст.), гиперактивацией симпатической нервной системы и постепенно развивающейся ХСН, в клинической картине которой одышка несколько преобладает над отеками, выявленными в группе АГ+СД у 60% больных, в других группах – у 87–93% ($p < 0,01$). Клинические проявления у таких пациентов определяет развитие ХСН, связанной не с систолической, а с диастолической дисфункцией ЛЖ.

В проведенном нами исследовании продемонстрировано, что предположить диастолический характер ХСН можно по данным тщательно собранного анамнеза (сочетание длительного течения АГ, постепенно усиливающейся одышки с отсутствием сведений о перенесенном инфаркте миокарда) и результатам физического обследования, при котором важнейшим аускультативным симптомом диастолического «переутомления» миокарда служит пресистолический галоп, образованный за счет добавочного тона S_4 (в группе АГ+СД выявлен у 40% больных, в других группах – у 5–10%). Образование дополнительного сердечного тона S_4 у пациентов с диастолической ХСН, по-видимому, обусловлено компенсаторным увеличением давления в левом предсердии, для того чтобы обеспечить достаточный приток крови в «жесткий» ЛЖ.

В группе АГ+СД ХСН, не уступающая по тяжести таковой в группах КП, ПИКС и ДКМП, развивается на фоне недилатированного ЛЖ (конечно-диастолический размер ЛЖ $4,5 \pm 0,4$ см), нормальной ФВ ($58 \pm 6,1\%$), выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ (средняя толщина межжелудочковой перегородки $13,1 \pm 0,6$ мм, задней стенки $12,1 \pm 1,04$ мм) и диастолической дисфункции по данным ЭхоКГ (в 11,4% случаев незначительной, в 57,1% – умеренной, в 31,4% – тяжелой). Характерные изменения, выявляемые при ЭКГ, – признаки дилатации ЛЖ (у 82,9% пациентов), а также разнообразные нарушения ритма, включая фибрилляцию предсердий (у 45,7%).

У пациентов в группе АГ+СД выявлены изменения биохимического состава крови, которые в настоящее время принято трактовать как взаимосвязанные компоненты метаболического синдрома: повышение уровня глюкозы в крови (гликемия натощак $7,1 \pm 2,4$ ммоль/л), дислипидемия (повышение уровней общего холестерина – ОХС – до $5,7 \pm 0,5$ ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП – до $4,2 \pm 0,5$ ммоль/л, триглицеридов – ТГ – до $211 \pm 15,1$ мг/дл, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП до $0,6 \pm 0,1$), гиперурикемия ($472 \pm 52,2$ мкмоль/мл), причем эти показатели статистически различались с выявленными в других группах. Кроме того, наблюдалось относительное повышение активности АлАТ ($35,3 \pm 2,1$ МЕ/л) и АсАТ ($30,5 \pm 2,5$ МЕ/л), что наряду с выявленным у всех больных при ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости стеатозом печени дает

основания говорить о важности неалкогольной болезни печени и неалкогольного стеатогепатита в общей клинической картине.

Нарушения трофологического статуса в группе АГ+СД включали в первую очередь ожирение и повышенное питание (24 пациента – 68,6%): у 8 (22,9%) больных было ожирение I степени, у 10 (28,6 %) – II, у одного – III и у одного – IV степени. Нормальная масса тела в этой группе была у 9 (25,7%) пациентов, пониженное питание отмечалось у 2 (5,7%), что статистически достоверно различалось с частотой выявления ожирения и повышенного питания в других группах ($p < 0,001$).

При антропометрическом обследовании в группе АГ+СД выявлено значительное и статистически достоверное по сравнению с другими группами увеличение *индекса массы тела* (ИМТ) ($31,4 \pm 2,1$ кг/м²), *окружности талии* (ОТ) ($105 \pm 3,4$ см), *окружности плеча* ($35 \pm 2,7$ см), *окружности бедер* (ОБ) ($108 \pm 5,4$ см), *толщины кожных складок на уровне пупка* ($4,8 \pm 1,0$ см) и *над трехглавой мышцей плеча* ($3,7 \pm 0,7$ см).

Для больных в группе АГ+СД было характерно значительное увеличение общего содержания жира в организме: согласно результатам измерения биоэлектрического импеданса, до $40,1 \pm 2,4\%$ (в трех других группах в среднем $22,9 \pm 2,3\%$; $p < 0,01$). «Тошная» масса тела в группе АГ+СД ($60,8 \pm 1,3$ кг) также была статистически достоверно больше, чем в других группах (48,2 кг в группе КП и 53,3 кг в группе ДКМП).

Повышенному питанию и ожирению сопутствовали относительное (в сравнении с другими группами статистически достоверное, $p < 0,05$) увеличение абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови до $3,125 \cdot 10^9$ /л (в сравнении с $1,707 \cdot 10^9$ /л в среднем в группах ПИКС, КП, ДКМП), уровней альбумина

($42 \pm 4,3$ г/л), общего белка ($74 \pm 2,7$ г/л) и трансферрина ($3,8 \pm 0,4$ мг/дл).

Таким образом, в группе АГ+СД наблюдалась своеобразная «связка»: ХСН – диастолическая дисфункция – повышенное питание/ожирение. Нарушения трофологического статуса – ожирение и повышенное питание – у пациентов данной категории, с одной стороны, являются важными звеньями патогенеза ХСН, а с другой – в значительной степени отягощают прогноз и препятствуют успешному лечению. Это подтверждают результаты анализа корреляционных связей, который позволил установить взаимосвязь между тяжестью диастолической дисфункции и показателями «перенасыщенности» трофологического статуса. Более тяжелая диастолическая дисфункция достоверно коррелировала с более высоким уровнем трансферрина в плазме крови ($r = 0,61$), абсолютным количеством лимфоцитов ($r = 0,31$), уровнем альбумина в плазме крови ($r = 0,32$), окружностью плеча ($r = 0,65$), ОТ ($r = 0,81$), ОБ ($r = 0,53$), толщиной кожных складок на уровне пупка ($r = 0,59$) и над трехглавой мышцей плеча ($r = 0,58$), средним содержанием жира ($r = 0,48$), «тощей» массой тела ($r = 0,52$). Отметим, что наиболее тесно с тяжестью диастолической дисфункции коррелировала ОТ, что может свидетельствовать о важной роли абдоминального ожирения и ассоциированных с ним гипертриглицеридемии и инсулинорезистентности в развитии заболеваний сердца. При этом АГ+СД была единственной группой, в которой повышенный трофологический статус сочетался с выраженными нарушениями в деятельности сердечно-сосудистой системы. Общая характеристика нарушений трофологического статуса у включенных в исследование пациентов представлена на рис. 1.

В проведенном нами исследовании гипотрофия и пониженное питание отмечались у 59 (48%) пациентов с ХСН: пониженное питание у 29 (23,6%), гипотрофия I степени – у 16 (13%), II – у 7 (5,7%), III – у 7 (5,7%). Наиболее истощенными были больные с КП и ДКМП при длительном анамнезе ХСН (в среднем 5,2–9,8 года). В группе КП наблюдались наиболее низкие средние показатели ИМТ ($19,6 \pm 4,0$ кг м²), ОТ ($67 \pm 6,1$ см), окружности плеча ($21 \pm 2,1$ см), ОБ ($89,1 \pm 2,6$ см), содержания жира по результатам измерения биоэлектрического импеданса ($20,2 \pm 1,4\%$) и «тощей» массы тела ($46,2 \pm 1,1$ кг).

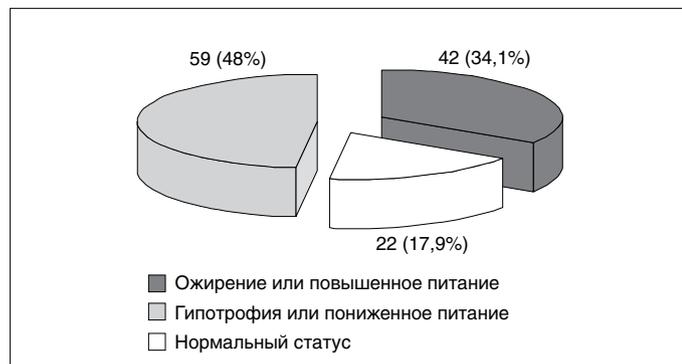


Рис. 1. Трофологический статус у пациентов с ХСН, включенных в исследование (n=123).

ЛЕЧЕНИЕ ХСН У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

В рамках настоящего исследования мы оценили эффективность комплексного воздействия, включавшего фармакологические (блокаторы кальциевых каналов, фелодипин по 2,5–10 мг/сут) и немедикаментозные (дозированные физические нагрузки, изменение стереотипов питания, прекращение курения) методы лечения в группе больных с ХСН в сочетании с ожирением (n=15). По окончании курса комплексного лечения отмечалось статистически достоверное улучшение таких показателей, как среднее содержание жира в организме (с 42,1 до 37,8%, по данным измерения биоэлектрического импеданса), уровень ОХС (с $6,2 \pm 0,4$ до $4,3 \pm 0,35$ ммоль/л) и ХС ЛПНП (с $4,7 \pm 0,3$ до $2,8 \pm 0,2$ ммоль/л), а также увеличение переносимости физических нагрузок и расстояния, пройденного при выполнении теста с 6-минутной ходьбой (с $215,6 \pm 42$ до 425 ± 82 м; $p < 0,001$). Учитывая относительно короткий период наблюдения, при анализе результатов можно было отметить тенденцию к снижению ИМТ (с $32,3 \pm 3,0$ до $31,8 \pm 3,2$ кг/м²) и уменьшению ОТ (с $108,3 \pm 4,1$ до $107,2 \pm 3,6$ см), которая не достигла уровня статистической достоверности (табл. 1).

Согласно результатам суточного мониторинга АД, на фоне лечения наблюдались стабилизация АД, которое достигло целевого уровня, и нормализация суточного профиля АД. Такой важный показатель, характеризующий диастолическую функцию ЛЖ, как соотношение пиков Е и А трансмитрального диастолического потока, также статистически достоверно улучшился под влиянием терапии. У большинства больных с умеренной диастолической дисфункцией зафиксированы достоверное снижение амплитуды пика А и некоторое увеличение пика Е, у пациентов с тяжелой диастолической дисфункцией,

для которых изначально был характерен высокий пик Е, отмечалась тенденция к снижению его амплитуды.

Указанные изменения сочетались с субъективным улучшением самочувствия пациентов.

Таким образом, в проведенном нами исследовании впервые была продемонстрирована эффективность комплексного подхода к лечению больных с ХСН, ожирением и диастолической дисфункцией (стандартная фармакотерапия ХСН + блокаторы кальциевых каналов + изменение стереотипов питания + дозированные физические нагрузки). Для подтверждения эффективности данной тактики лечения в отношении улучшения долгосрочного прогноза (снижение общей смертности и смертности, обусловленной прогрессированием ХСН) требуются дальнейшие исследования.

В настоящее время в литературе появляются данные о более широкой, чем считали ранее, распространенности и исключительно неблагоприятном прогнозе сердечной кахексии [4]. Целесообразным представляется дальнейшее изучение не только сердечной кахексии *per se*, но и в целом проблемы пониженного трофологического статуса у больных с ХСН.

Тесные корреляционные связи между показателями трофологического статуса и параметрами, отражающими состояние сердечно-сосудистой системы, свидетельствовали о наличии тонкой взаимосвязи между ними. ФВ ЛЖ – важнейший показатель, определяющий состояние больных с ХСН, и прогноз, – оказалась статистически достоверно ($p < 0,01$) наиболее низкой у истощенных пациентов с дефицитом «тощей» массы тела, низкими значениями трансферрина ($r = 0,64$), натрия ($r = 0,37$), альбумина ($r = 0,35$) и ХС ЛПВП ($r = 0,69$) в плазме крови, лимфоцитов ($r = 0,69$), основного обмена ($r = 0,42$),

Таблица 1. Эффективность фармакотерапии и мер по изменению образа жизни, включая диетотерапию и дозированные физические нагрузки, у пациентов с ХСН и ожирением (n=15)

Параметр	До лечения	После лечения
ИМТ, кг/м ²	$32,3 \pm 3,0$	$31,8 \pm 3,2$
Окружность живота на уровне пупка, см	$108,3 \pm 4,1$	$107,2 \pm 3,6$
Среднее содержание жира, %	$42,1 \pm 1,4$	$37,8 \pm 1,6$
Среднее содержание жидкости, %	$38,2 \pm 7,4$	$36,4 \pm 5,5$
ОХС, ммоль/л	$6,2 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,35$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,7 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,2$
Расстояние, пройденное при выполнении теста с 6-минутной ходьбой, м	$215,6 \pm 42$	425 ± 82
ФВ ЛЖ, %	$57 \pm 5,3$	$56,5 \pm 4,2$

содержания жира ($r = 0,61$), окружности плеча ($r = 0,41$), толщины кожно-жировой складки над трехглавой мышцей плеча ($r = 0,62$) и на уровне пупка ($r = 0,55$).

Схожие корреляции наблюдались и в отношении ФК ХСН по NYHA, который повышался параллельно нарастанию дефицита белка и жира и увеличению расстояния, пройденного во время выполнения теста с 6-минутной ходьбой, которое статистически достоверно уменьшалось с повышением степени гипотрофии.

При проведении анализа корреляционных связей в подгруппе пациентов со сниженным трофологическим статусом установлено, что снижение ФВ коррелирует со снижением уровня ОХС ($r = -0,67$) и ХС ЛПНП ($r = -0,54$). Эти данные согласуются с результатами современных эпидемиологических исследований, свидетельствующими о «протективном» эффекте ХС у пациентов с ХСН.

При прогрессировании нарушений белкового обмена у больных с ХСН большое значение приобретает сохранность синтетической функции печени и у пациентов с гипотрофией и достаточным протромбиновым индексом (а также уровнями альбумина и общего белка в плазме крови) отмечается умеренное снижение ФВ ЛЖ.

ЛЕЧЕНИЕ ХСН У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ КАХЕКСИЕЙ

Согласно результатам физикального обследования и инструментальных исследований, наиболее тяжелым было состояние пациентов с сердечной кахексией. У них отмечалась ХСН стадий IIБ и III с признаками тяжелой недостаточности кровообращения по обоим кругам, массивными отеками вплоть до развития анасарки, значительно набухшими и пульсирующими шейными венами и одышкой в покое, возникавшей при минимальной физической нагрузке. Среднее расстояние, пройденное во время выполнения теста с 6-минутной ходьбой, составило 0–145 м (в среднем 72 м). У всех пациентов при аускультации выявляли глухость сердечных тонов, протодиастолический ритм галопа и различные сердечные шумы.

При ЭхоКГ установлены значительное снижение систолической функции ЛЖ (средняя ФВ ЛЖ составляла $28 \pm 7,2$ %), увеличение размеров левого ($5,3 \pm 0,4$ см) и правого ($5,2 \pm 0,5$ см) предсердий, а также широкий спектр патологии клапанов.

Сомнительный прогноз у таких пациентов подтвержден в ряде современных работ [12, 13], при этом схемы оптимального лечения таких пациентов не разработаны. Не вызывает сомнения лишь необходимость обязательного применения при сердечной кахексии ингибиторов АПФ [14]. С патофизиологической точки зрения, одним из важнейших компонентов лечения таких больных должна быть нутритивная поддержка, но исследования с целью оценки ее эффективности были проведены до момента активного внедрения ингибиторов АПФ и бета-блокаторов в схему лечения пациентов с ХСН. Это обстоятельство обусловило высокую актуальность исследования по изучению возможностей комплексного лечения пациентов с сердечной кахексией, включающего оптимальную медикаментозную терапию ХСН и нутритивную поддержку, которое было проведено в рамках настоящей работы.

В качестве основы энтерального нутритивного питания использовали смеси «Нутризон» (большинство больных с ХСН) и «Диазон» (пациенты с СД). Одной из основных сложностей при использовании нутритивной поддержки является низкая приверженность пациентов к ее приему [4]. Для решения этой проблемы мы использовали следующую тактику: постепенно увеличивали дозы смеси, добавляли часть смеси к пище, разъясняли пациентам важность ее приема. Пациенты в целом удовлетворительно переносили энтеральную нутритивную поддержку: диспепсия наблюдалась лишь у 11 % пациентов и была преходящей. Современные смеси обладают улучшенными вкусовыми качествами, поэтому негативное отношение к органолептическим свойствам смесей наблюдалось лишь у 35% больных.

Контроль эффективности лечения с повторной оценкой трофологического статуса проводили перед выпиской из отделения кардиологии на 19–31-й день после начала терапии ХСН и нутритивной поддержки.

По окончании курса терапии и параллельного осуществления энтерального питания улучшение состояния, согласно результатам клинических и инструментальных исследований, наблюдалось у всех пациентов, получавших энтеральное питание. Улучшение касалось как клинических данных и показателей трофологического статуса (показателей белкового и жирового обмена), так и самочувствия пациентов.

Из 12 пациентов с сердечной кахексией 6 перешли из группы IV ФК по NYHA в группу

Таблица 2. Эффективность фармакотерапии и энтерального питания у пациентов с сердечной кахексией

Параметр	До лечения	После лечения
ИМТ, кг/м ²	16,4±2,1	21,0±1,9
Окружность живота на уровне пупка, см	55±4,6	68±4,4
Окружность плеча, см	17,2±3,7	22,8±3,5
ОБ, см	81,3±4,6	98,3±3,5
Толщина кожной складки на уровне пупка, см	1,1±0,7	2,1±0,3
Толщина кожно-жировой складки над трехглавой мышцей плеча, см	0,9±0,6	1,5±0,4
Основной обмен, ккал	450±59	579±36
Среднее содержание жира, %	18,2±2,7	24,2±2,9
Среднее содержание жидкости, %	39,9±10,5	34,5±4,1
«Тошная» масса тела, кг	37,5±3,1	49,1±3,2
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1382±450	1442±251
Трансферрин, мг/дл	1,9±1,0	3,4±0,5
Альбумин, г/л	33,1±2,4	40,4±3,1
ОХС, ммоль/л	3,7±0,9	5,2±0,8
Натрий, ммоль/л	120±4,8	128,2±5,6
Расстояние, пройденное при выполнении теста с 6-минутной ходьбой, м	72±46	252±57
ФВ ЛЖ, %	28 ± 7,2	38,9±4,1
Размеры предсердия ЛЖ, см	5,3 ± 0,4	5,1 ± 0,5

Примечание. Различия представлены как среднее значение ± стандартное отклонение. Достоверными считали различия, при оценке значимости которых был достигнут $p < 0,01$.

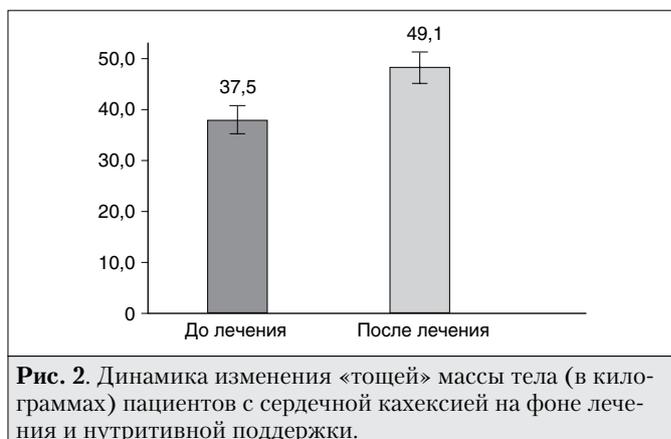
III ФК, 3 – из группы IV ФК в группу II ФК, еще 3 – из группы III ФК в группу II ФК, что можно считать хорошим результатом. Все пациенты отметили значительное уменьшение одышки и общей слабости, в связи с чем значительно увеличилось расстояние, проходимое во время выполнения теста с 6-минутной ходьбой (72±46 и 252±57 м соответственно; $p > 0,001$).

Несмотря на короткий курс лечения и нутритивной поддержки, отмечена тенденция к улучшению антропометрических показателей: окружности плеча, окружности бедер, кожно-жировой складки над трехглавой мышцей плеча, которая не достигла уровня статистической достоверности в связи с известной «инертностью» указанных параметров. Отметим, что ИМТ статистически достоверно возрос с 16,4 до 21,0 кг/м² ($p < 0,05$), кроме того, уровень статистической достоверности был достигнут при оценке значимости увеличения окружности живота (с 55±4,6 до 68±4,4 см) и толщины кожной складки (с 1,1±0,7 до 2,1±0,3 см) на уровне пупка (табл. 2).

Наиболее важными в клиническом плане представляются выявленное у больных с сердечной кахексией на фоне применения нутритивной поддержки значительное и статистически достоверное увеличение «тошей» массы тела

(с 37,5±3,1 до 49,1±3,2 кг) (рис. 2), а также менее выраженное увеличение содержания жира, при этом содержание жидкости в организме несколько уменьшилось, что может быть связано с массивной терапией диуретиками. Наиболее чувствительным методом, позволявшим определить изменения «тошей» массы тела еще до того, как отмечалось улучшение антропометрических показателей, было исследование биоэлектрического импеданса.

Выявленные изменения трофологического статуса позволяют с высокой степенью уверенности предположить улучшение прогноза у паци-



ентов с сердечной кахексией при применении комплексного лечения, включающего оптимальную медикаментозную терапию и нутритивную поддержку.

Основным фактором, ограничивавшим проведение исследования, было отсутствие контрольной группы ввиду этических соображений, не позволявших отказать части истощенных больных с ХСН в нутритивной поддержке или эффективной терапии в связи с научным интересом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало широкую распространенность и важную роль оценки нарушений трофологического статуса у пациентов с ХСН. Эти нарушения систолической и диастолической этиологии диаметрально противоположны, что в очередной раз свидетельствует о сложности трактовки систолической и диастолической ХСН как единого синдрома или двух различных синдромов [15]. Повышение трофологического статуса и ожирение – ранние факторы риска, приводя-

щие к дебюту АГ и диастолической дисфункции, постепенно перерастающей в клинически выраженную сердечную недостаточность (группа АГ+СД). При клапанных пороках и дилатационной кардиомиопатии нарушения трофологического статуса, в первую очередь гипотрофия, присоединяются на более поздних стадиях заболевания и постепенно начинают служить основными факторами, определяющими сомнительный прогноз у таких пациентов. Модификация трофологического статуса необходима и в том, и в другом случае. Как мы продемонстрировали в настоящей работе, стратегии, направленные на повышение трофологического статуса у больных с сердечной кахексией и уменьшение массы тела у больных с ХСН и ожирением, могут быть признаны эффективными мерами в рамках комплексного подхода к лечению таких больных, способствующими увеличению «тощей» массы тела у истощенных больных и снижению степени выраженности диастолической дисфункции у больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса, а также статистически достоверному росту толерантности к физической нагрузке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Драпкина О.М. Особенности синтеза оксида азота и белков теплового шока у больных острым инфарктом миокарда и постинфарктным кардиосклерозом: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2004. 447 с.
2. Беленков Ю. Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 432 с.
3. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков. Сердечная недостаточность 2000; 1(1):4-6.
4. Springer J., Filippatos G., Akashi Y., et al. Prognosis and therapy approaches of cardiac cachexia. *Curr Opin Card* 2006; 21 (3):229-33.
5. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-91.
6. Фомин И.В., Мареев В.Ю., Щербинина Е.В., Шустова Т.С. Кахексия как фактор формирования сердечно-сосудистых осложнений. Данные территориальной программы в Нижегородской области (1998–2000 гг.). *Сердечная недостаточность* 2001; 2(3):21-7.
7. Арутюнов Г.П. Кахексия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Каков масштаб проблемы? Что мы знаем и что нам делать? *Сердечная недостаточность* 2001; 2(3): 4-9.
8. Arutyunov G.P, Kostyukevich O.I., Serov R.A., et al. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2008 Apr 10; 125(2):240-5. Epub 2008 Feb 19.
9. McKee P.A., Castelli W.P., McNamara P.M., Kannel W.B. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-6.
10. Anker S.D., Coats AJS. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999; 115: 836-47.
11. Carr J.G., Stevenson L.W., Walden J.A., Heber D. Prevalence and haemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 63:709-13.
12. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S., et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355:260.
13. Owan T., Hodge D., Herges D., et al. Heart failure with preserved ejection fraction: Trends in prevalence and outcomes. *N Engl J Med* 2006; 355:308.
14. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2007; 8 (2): 1-35.
15. Swedberg K., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure. The Task Force for the diagnosis European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:1115-40.

Клинические особенности и современные возможности ранней диагностики коронарного атеросклероза при метаболическом синдроме

Н.П. Митьковская, Л.Л. Авдей, Е.А. Григоренко

Цель исследования. Изучить клинические особенности сердечно-сосудистой патологии у больных с *метаболическим синдромом* (МС) в сочетании с *ишемической болезнью сердца* (ИБС), установить характерные, «индивидуальные» признаки коронарного атеросклероза при наиболее неблагоприятном сочетании факторов риска развития ИБС.

Материал и методы. Обследованы 87 пациентов с ИБС, 47 из них, у которых, помимо ИБС, был МС, составили основную группу (ИБС+МС), 40 пациентов с ИБС без МС вошли в группу сравнения. Клиническое обследование включало сбор анамнестических данных, объективный осмотр, комплекс антропометрических, лабораторных и инструментальных (электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография, велоэргометрия) исследований, количественный скрининг коронарного кальция с определением кальциевого индекса.

Результаты. У больных основной группы антропометрические показатели (индекс массы тела, окружность талии, уровень глюкозы натощак, триглицеролов, апо-В-белков) достоверно превышали аналогичные показатели в группе сравнения. У больных с ИБС в сочетании с МС были отмечены более выраженные нарушения гемостаза (уменьшение протромбинового времени, низкий уровень антитромбина III), чаще отмечалось повышение уровня мочевой кислоты, чем в группе сравнения. Выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем С-реактивного белка и факторами риска развития ИБС. При проведении нагрузочной пробы у пациентов основной группы показатели были недостоверно ниже, а время выполнения нагрузки – достоверно меньше, чем в группе сравнения. При процентильном распределении показателей кальциевого индекса в основной группе они были выше 90-й процентиля, что статистически достоверно превысило результаты в группе сравнения (ниже 75-й процентиля).

Выводы. Уже в начальных стадиях развития ИБС можно выделить особенности ее течения при МС: уменьшение времени выполнения нагрузки при велоэргометрии, раннюю диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка. Визуализация коронарного кальция с помощью спиральной компьютерной томографии может быть использована у больных с МС для выявления ранних признаков коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз коронарных артерий, метаболический синдром, маркеры воспаления, скрининг коронарного кальция.

Белорусский государственный медицинский университет, Минский консультационно-диагностический центр

**Митьковская
Наталья Павловна**

Доктор медицинских наук, профессор, главный кардиолог Комитета по здравоохранению Мингорисполкома Беларусь, г. Минск, ул. Семашко, 8
Белорусский государственный медицинский университет

Clinical features and modern options of early diagnostics of coronary atherosclerosis at metabolic syndrome

N.P. Mit'kovskaya, L.L. Avdey, Ye.A. Grigorenko

Aim of investigation. To study clinical features of a cardiovascular pathology at patients with *metabolic syndrome* (MS) in combination to *ischemic heart disease* (IHD), to find characteristic, «individual» signs of coronary atherosclerosis at the most unfavorable combination of IHD risk factors.

Material and methods. The main group included 87 patients with IHD, 47 of them had MS along with IHD (IHD+MS), 40 patients with IHD without MS were included to comparison group. Clinical investigation included taking patient history, physical investigation, complex anthropometric, laboratory and instrumental (electrocardiography in 12 leads, echocardiography, bicycle exercise) studies, quantitative screening diagnostics of coronary calcium with assessment of calcium index.

Results. In basic group patients' anthropometric scores (body mass index, waist circumference, fasting blood glucose, triglycerides, apo-B-proteins) significantly exceeded scores in comparison group. Patients with IHD combined to MS had more severe disorders of hemostasis than those in comparison group (decrease of prothrombin time, low antithrombin III level), elevation of uric acid level have been found more frequently. Significant positive correlation between level of C-reactive protein and IHD risk factors was revealed. At exercise test in patients of basic group scores were somewhat lower, and the run time of load – significantly less, than in comparison group. At percentile distribution of calcium index they were higher than 90th percentiles in basic group, that statistically significantly exceeded results in comparison group (under 75th percentile).

Conclusions. It is possible to define specific features of IHD at combination to MC already at the early stages of disease: decrease of load run time at bicycle exercise, early diastolic dysfunction of left ventricular myocardium. Visualization of coronary calcium by spiral computer tomography can be used at MS patients for revealing of early symptoms of coronary atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis of coronary arteries, metabolic syndrome, inflammatory markers, screening diagnostics of coronary calcium.

Важным достижением в изучении проблемы увеличения частоты развития *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ) и смертности больных с данной патологией стала разработка концепции *метаболического синдрома* (МС), при котором сочетание таких факторов риска, как инсулинорезистентность, артериальная гипертензия и дислипидемия, обуславливает трудно объяснимый, но чрезвычайно выраженный атерогенный эффект, вследствие чего повреждающий потенциал каждого компонента в конечном итоге увеличивается в 2–3 раза [1–5]. Длительное время МС считали следствием старения организма в связи с преимущественной распространенностью его компонентов среди лиц пожилого и старческого возраста. В настоя-

щее время термин «метаболический синдром» характеризует качественно новое патологическое состояние, при котором комплекс сцепленных на патохимическом и патофизиологическом уровнях факторов обуславливает чрезвычайно высокий суммарный риск развития ранней *ишемической болезни сердца* (ИБС) и других заболеваний, связанных с атеросклерозом [6–11].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, в мире насчитывается около 300 млн больных с МС, и, по прогнозу ученых, через 10 лет их число увеличится на 50%. Таким образом, мировая цивилизация сталкивается с новой неинфекционной пандемией, которая является одной из главных причин развития ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт), приводя-

щих к высокой смертности и снижению качества жизни [12]. Последние десятилетия характеризуются значительным увеличением частоты развития МС в Республике Беларусь; распространенность ожирения и сахарного диабета 2-го типа приобретает характер эпидемии. С одной стороны, частота клинической манифестации этих заболеваний увеличивается с возрастом, с другой стороны, установлены, но недостаточно изучены ранние проявления атеросклероза у лиц молодого возраста и наличие инсулинорезистентности на этапе отсутствия ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа [6, 13].

Фундаментальные исследования по изучению МС, хотя и включали материалы клинических наблюдений, достаточно далеко ушли от практической медицины. Наличие дистанции между теорией и практикой особенно остро осознают кардиологи, которым постоянно, иногда с отрывом в десятилетие, приходится переосмысливать достижения теоретической науки, делая попытки применить их при лечении больных и помня о том, что смертность при ССЗ ежегодно увеличивается [14]. До настоящего времени нет единого мнения о первопричине патологических сдвигов в патогенезе МС. Согласно гипотезе G. Reaven, пусковым механизмом каскада метаболических нарушений является инсулинорезистентность [14, 15]. Это многогранный синдром, проявлениями которого в зависимости от индивидуальной генетической предрасположенности и внешнего воздействия (гиподинамия, избыточное питание, хронический стресс) могут быть различные заболевания (ожирение, артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет 2-го типа) либо формирование МС [4, 5]. Таким образом, современный человек, в первую очередь мужчина, у которого обычно менее выражен слой жировой ткани, расплачивается развитием ИБС и инфаркта миокарда за сытость в сочетании с невостробованностью мышечной силы [16].

Комплекс метаболических нарушений, в основе которых лежит феномен инсулинорезистентности, является фактором высокого риска, также неизбежно приводящим к снижению и утрате трудоспособности. Глубокое изучение и ранняя диагностика МС – один из способов улучшения первичной профилактики ССЗ и сахарного диабета 2-го типа.

Споры о терминах и классификациях всегда длительны и малопродуктивны. У многих клиницистов возникают сомнения относительно

целесообразности использования понятия «метаболический синдром». Начиная исследование, мы не стремились разрешить эту многогранную проблему, а лишь попытались закрыть некоторые «белые пятна» в национальном информационном поле практической кардиологии, найти новые подходы к пониманию клинической концепции МС.

Целью исследования являлось изучение клинических особенностей сердечно-сосудистой патологии у больных с МС в сочетании с ИБС, поиск характерных, «индивидуальных» особенностей коронарного атеросклероза при наиболее неблагоприятном сочетании факторов риска развития ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 87 пациентов с ИБС, находившихся на стационарном лечении в инфарктном отделении ЛПУ «9-я ГКБ» г. Минска, у 47 из которых, помимо ИБС, был диагностирован МС. Для выявления МС у больных с ИБС использовали критерии, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (1999) и Национальным институтом здоровья США в рамках АТР-III (2002). Обследованные группы были сопоставимы по полу и возрасту больных, форме ИБС и проводимой терапии.

Методы обследования включали сбор анамнестических данных, клиническое наблюдение, комплекс антропометрических, лабораторных и инструментальных (ЭКГ-12, ЭхоКГ, велоэргометрия) исследований. Запись ЭКГ осуществляли в 12 отведениях с последующим анализом амплитуды, площади и суммарных параметров зубцов желудочкового комплекса и состояния сегмента ST. Всем больным проводили велоэргометрическую пробу по стандартному протоколу: начальная мощность нагрузки составляла 50 Вт с последующим увеличением ее на 25 Вт каждые 3 мин. Эхокардиографическое исследование и доплерографию трансмитрального и транстрикуспидального кровотока выполняли по общепринятой методике с помощью фазированного датчика 2,5 МГц из парастернальной и апикальной позиции на аппарате «Sonos 500» (фирма «Hewlett Packard», США). Оценивали *конечный систолический диаметр* (КСД) и *конечный диастолический диаметр* (КДД) левого желудочка, *переднезадний размер правого желудочка* (ПЗРПЖ), сократительную способность левого желудочка по *фракции выброса* (ФВ).

В импульсном доплеровском режиме изучали показатели трансмитрального и транстрикуспидального потоков: максимальную скорость быстрого раннего диастолического наполнения (Е) и максимальную скорость наполнения желудочков во время систолы предсердий (А), а также их соотношение (Е/А) для оценки диастолической функции левого и правого желудочков. В качестве нормативных использовали величины показателей трансмитрального и транстрикуспидального потоков, установленные A.L. Klein и G.I. Cohen (1992), E.J. Benjamin и D. Levy (1992) у здоровых лиц из различных возрастных групп.

В рамках программы диагностики коронарного атеросклероза впервые в Республике Беларусь применена методика количественного скрининга коронарного кальция. Спиральную компьютерную томографию коронарного русла проводили в пошаговом режиме при толщине среза 1–2,5 мм на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца в сочетании с проспективной ЭКГ-синхронизацией. Кальциевый индекс (КИ) определяли по стандартному методу Agatston путем умножения площади кальцинированного поражения на фактор плотности.

В работе использовали методы статистического анализа, позволяющие оценить достоверность различий средних значений в выделенных группах (данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего). Достоверность различий между сред-

ними значениями количественных показателей определяли с помощью критерия Стьюдента t . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 87 пациентов, включенных в исследование, у 47 установлено наиболее неблагоприятное сочетание факторов риска. У этих больных, составивших основную группу, помимо верифицированной ИБС, выявлено достаточное количество диагностических критериев МС, включая инсулинорезистентность. Остальные 40 больных, госпитализированных в стационар по поводу первичной клинической манифестации ИБС, у которых МС не обнаружен, вошли в группу сравнения. По половому составу и возрасту больных, форме ИБС, уровню артериального давления (АД) и общего холестерина группы достоверно не различались. У больных с ИБС в сочетании с МС антропометрические величины: индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ), а также уровни в крови глюкозы натощак, триглицеролов, апо-В-белков, достоверно превышали эти показатели в группе сравнения (табл. 1). У пациентов с МС наряду с отягощенным семейным анамнезом в отношении ранней ИБС выявлено снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), апо-А₁-белков и соотношения апо-А₁/апо-В.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Показатель	ИБС+МС	ИБС
Возраст, годы	43,6±4	45,4±4
Курение, %	36	31
Продолжительность ИБС, годы	1,2±0,6	1,3±0,5
Ранняя ИБС в семейном анамнезе, %	65*	33
ИМТ, кг/м ²	30±5*	26±4
Абдоминальное ожирение (ОТ у женщин ≥88 см, у мужчин ≥102 см), %	70*	23
Артериальная гипертензия (АД ≥130/85 мм рт. ст.), %	92	89
Гипергликемия (уровень глюкозы ≥110 мг/дл), %	81*	20
Гипертриглицеролемия (уровень триглицеролов ≥150 мг/дл), %	78*	31
Снижение уровня ЛПВП (у женщин ≤50 мг/дл, у мужчин ≤40 мг/дл), %	95*	64
Общий холестерол, ммоль/л	6,56±0,6	6,18±0,7
апо-А ₁ , ммоль/л	1,12±0,2*	1,35±0,2
апо-В, ммоль/л	1,39±0,3*	1,12±0,2
апо-А ₁ /апо-В	0,92±0,2*	1,23±0,4

*Различия показателей в группах достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 2. Клинические показатели и результаты велоэргометрической пробы в группах

Группа	Время нагрузки, с	Мощность, Вт	Частота снижения сегмента ST, %	Частота приступов стенокардии, %
Основная (ИБС+МС)	487±2,8*	67,8±4,6	71,2±5,3	64,2±3,4*
Контрольная (ИБС)	724±5,3	78,6±3,9	69,4±4,2	87,2±3,8

*Различия показателей в группах достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 3. Результаты эхокардиографического исследования в группах

Показатель	Основная группа (n=47)	Контрольная группа (n=40)
ЛП, см	3,91±0,6	3,78±0,7
ПЗРПЖ, см	3,18±0,1	3,12±0,3
ФВ, %	56,14±2,1	57,18±1,9
КСД, см	3,94±0,6	3,78±0,9
КДД, см	5,67±0,2	5,48±0,1
Е/А на ТК	1,14±0,1	1,07±0,2
Е/А на МК	1,16±0,1*	0,78±0,1

*Различия показателей в группах достоверны, $p < 0,05$.

Примечание. ЛП – левое предсердие, ТК – трикуспидальный клапан, МК – митральный клапан.

При анализе результатов ЭКГ-12 выявлены разнообразные, но малоспецифичные для ИБС изменения конечной части желудочкового комплекса, ритма и проводимости, что соответствует мнению других авторов, считающих ЭКГ малоинформативным методом для выявления особенностей клинической манифестации ИБС и прогнозирования течения коронарного атеросклероза.

При проведении нагрузочной пробы выполненная работа, пороговая мощность, толерантность к физической нагрузке, «двойное произведение» в группе больных с ИБС и МС были меньше, чем у больных с ИБС, но различия не достигли уровня достоверности (табл. 2). Основным критерием прекращения пробы в контрольной группе были одышка и сердцебиение, в группе сравнения – приступы стенокардии (87,2±3,8%; $p < 0,05$). У пациентов с ИБС и МС зарегистрирована меньшая продолжительность велоэргометрической пробы (487±2,8 с; $p < 0,05$), что свидетельствует о более низких функциональных резервах сердечно-сосудистой системы у этих больных, в связи с чем данный показатель можно отнести к параметрам, диагностически значимым при определении особенностей и характера течения основного заболевания.

Согласно результатам ЭхоКГ, показатели глобальной и локальной сократимости миокарда левого желудочка в группах достоверно не различались (табл. 3). В процессе проведения доплерографической ЭхоКГ у пациентов с МС выявлено

увеличение соотношения пиков Е и А на митральном клапане (1,16±0,1; $p < 0,05$), что свидетельствует о наличии диастолической дисфункции миокарда левого желудочка в начальных стадиях развития ИБС.

Нами были изучены лабораторные показатели, которые предположительно ассоциируются с МС: липидный спектр крови, уровни *C-реактивного белка* (СРБ) и мочевой кислоты, показатели, отражающие нарушения в системе гемостаза, общей направленностью которых является повышение внутрисосудистой свертываемости крови: уровень фибриногена, D-димеров, *антитромбина III* (АТ III), протромбиновое время.

В последние годы доказано, что МС сочетается с воспалительными заболеваниями, некоторые из которых являются его предвестниками, и сопровождается нарушениями в системе коагуляции [17–20]. В клинической практике для оценки наличия воспаления из иммунологических маркеров особое значение придают СРБ. По данным J. Danesh [21] и M. Mendall [22], выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем СРБ и такими факторами риска, как возраст, ИМТ, АД, курение, уровни общего холестерина и триглицеролов, и отрицательная корреляция с уровнями холестерина ЛПВП и апо-А. Таким образом, дополнительная оценка концентрации СРБ увеличивает диагностическую ценность критериев МС в отношении диабета и ИБС [23–25].

У пациентов с МС концентрация мочевой кислоты в крови 415 мкмоль/л и выше достоверно коррелирует с массой тела, показателями углеводного обмена, триглицеролиемией и активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [26, 27]. Традиционно гиперурикемия ассоциируется с повышенным риском развития подагрических артритов, уратных тофусов и нефролитиаза. Ее выделение в качестве составляющей МС не является общепризнанным. Однако нарушение пуринового обмена может играть важную роль в формировании развернутой картины МС.

Результаты проведенных нами исследований согласуются с данными литературы: у больных с МС чаще (78%), чем в контрольной группе (31%), выявляли гипертриглицеролиемию, а также уровень мочевой кислоты выше 420 мкмоль/л – у 31 (65,9%) и 9 (22,5%) больных соответственно [28].

Уровень СРБ, имеющий прогностическое значение в развитии ССЗ, различается в разных возрастных группах. У здоровых лиц среднего возраста риск развития ССЗ ассоциируется с минимальным повышением уровня СРБ – 3 мг/л, у здоровых лиц пожилого возраста связь становится достоверной при повышении уровня СРБ до 5–10 мг/л, для пациентов с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда прогностическое значение имеют значения СРБ от 3 до 10 мг/л.

При обследовании пациентов с МС мы изучали концентрацию СРБ в плазме крови как маркера, позволяющего оценить риск развития и прогрессирования атеросклероза. Полученные данные свидетельствуют о достоверно более высокой концентрации СРБ ($9,46 \pm 0,7$ мг/л) у больных основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы ($3,17 \pm 0,5$ мг/л).

У больных с ИБС и МС протромбиновое время было достоверно меньше, чем у пациентов контрольной группы, а также определялся низкий уровень АТ III (табл. 4). Различия в других показателях системы гемостаза оказались

недостоверными. Низкий уровень АТ III у больных с МС, вероятно, обусловлен его расходом на предотвращение перехода протромбина в тромбин. Уменьшение протромбинового времени в основной группе свидетельствует об активации внешнего пути свертывания крови и повреждении сосудистой стенки.

Проблема выявления коронарного атеросклероза на ранних стадиях у пациентов с МС до сих пор не решена. В то время как чувствительность и специфичность традиционных методов оценки факторов риска недостаточно высоки, анализ коронарных обызвествлений позволяет получить непосредственное подтверждение наличия и распространенности коронарного атеросклероза. Вопреки общепринятому мнению, кальциноз не является поздним проявлением атеросклероза. Совершенствование методов патоморфологического исследования и применение компьютерной томографии (КТ) позволили доказать, что небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса, начиная с жировых пятен. По мере прогрессирования атеросклеротической бляшки увеличивается доля кальция в ее объеме. Фактически кальциноз, выявляемый при КТ, служит прямым маркером коронарного атеросклероза [29–33].

Эталонным методом диагностики ИБС остается коронароангиография. Корреляция результатов ангиографического исследования с реальным морфологическим субстратом считается исключительно высокой. Тем не менее, несмотря на столь высокую точность метода и его достаточную безопасность в умелых руках, его редко используют с чисто диагностическими целями. В подавляющем большинстве случаев зондирование коронарных сосудов проводят у пациентов, у которых диагноз ИБС не вызывает сомнений. Определение локализации и тяжести стеноза в этих случаях необходимо для решения вопроса о методе оперативного вмешательства – аортокоронарное шунтирование или транслюминальная ангиопластика [31, 32].

Таблица 4. Показатели коагулограммы обследованных пациентов

Показатель	Основная группа (n=47)	Контрольная группа (n=40)
Фибриноген, г/л	$3,42 \pm 1,4$	$2,98 \pm 1,1$
Протромбиновое время, с	$19,14 \pm 1,2^*$	$28,65 \pm 0,4$
D-димер, мг/мл	$0,58 \pm 0,1$	$0,43 \pm 0,1$
АТ III, %	$82,46 \pm 4,1^*$	$105,37 \pm 5,8$

*Различия показателей в группах достоверны, $p < 0,05$.



У пациентов с МС возникает жизненная необходимость в раннем выявлении коронарной болезни, которое позволяет провести коррекцию факторов, определяющих дальнейшее прогрессирование атеросклероза, и своевременно выполнить интервенционное вмешательство [29, 33].

Согласно результатам многочисленных исследований, количество обнаруженного коронарного кальция является маркером распространенности атеросклеротического поражения коронарных артерий [29–33]. Установлена линейная корреляция общей площади коронарного кальциноза, определенной при спиральной КТ, с общей площадью атеросклеротического поражения как в отдельных сегментах коронарных артерий, так и в коронарном бассейне в целом [34]. В настоящее время скрининг коронарного кальция с целью ранней диагностики коронарного атеросклероза – одна из основных сфер использования спиральной КТ. Метод необременителен, объективен и хорошо подходит для отбора больных с МС, которым необходимы особое внимание в связи с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и углубленное кардиологическое обследование. Отмечается высокая корреляция коронарных обызвествлений, выявленных при спиральной КТ, с тяжестью поражения коронарного русла по результатам ангиографии; с данными, полученными при интраваскулярном ультразвуковом исследовании; с объемом атеросклеротических бляшек, определенным при гистологическом исследовании; с количеством

факторов риска развития ИБС; с числом сердечно-сосудистых осложнений [35].

Определяя количественно коронарный кальций, мы соответственно оценивали наличие и тяжесть коронарного атеросклероза у больных обеих групп. КИ, рассчитанный по методу A.S. Agatston в возрастной группе 40–49 лет, у больных с ИБС и МС составил $178,43 \pm 7,9$ ед., у пациентов без МС – $18,14 \pm 3,6$ ед. (см. рисунок).

Низкий КИ (10 ед. и ниже) не позволяет полностью исключить наличие коронарного атеросклероза, но свидетельствует об отсутствии значительных коронарных обструктивных поражений независимо от возраста и пола. Fallavollita и соавт. установили, что у 59% пациентов с КИ от 5 ед. и выше при коронароангиографии выявляют по крайней мере неровности контуров. Средний КИ (до 400 ед.) тесно коррелирует с необструктивными поражениями коронарных артерий средней степени тяжести и определяет умеренно высокую вероятность наличия атеросклероза. У 90% пациентов с высоким КИ (более 400 ед.) возможно наличие хотя бы одного обструктивного коронарного поражения и высок риск ишемии миокарда (ROC-анализ, receiver operating characteristic curve analysis) [28].

Ряд русскоязычных авторов, изучающих возможности визуализации коронарного кальциноза с помощью спиральной компьютерно-томографической коронароангиографии, считают, что приведенные цифры завышены и не могут быть экстраполированы на российскую популяцию [29–31]. Согласно результатам анализа характеристических кривых, наиболее высокие чувствительность (87%) и специфичность (80%) этого метода установлены при кальциевом индексе более 10 ед. Если оценивать полученные в ходе проведенного нами исследования показатели КИ, анализируя не их абсолютные значения, а процентильное распределение, то в основной группе получим значение выше 90-й перцентили, что статистически достоверно выше, чем в контрольной группе – ниже 75-й перцентили [30, 31].

В Республике Беларусь скрининг коронарного кальция в рамках спиральной КТ проводили лишь в течение последнего года, что обуславливает проблематичность оценки полученных результатов. При анализе показателей КИ мы ориентировались на европейский опыт и таблицы распределения кальциевого индекса (в ед.) для соответствующего возраста, опубликованные в российских изданиях [31]. Эти данные

создают предпосылки для пересмотра уровней КИ, используемых в настоящее время во многих работах в качестве критериев разграничения нормы и патологии.

ВЫВОДЫ

1. Детальное изучение анамнеза, клинических данных, результатов инструментальных исследований позволяет уже в начальных стадиях развития ИБС выделить особенности ее течения при МС: уменьшение общей продолжительности нагрузки при проведении велоэргометрии, раннюю диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка по результатам доплерографической ЭхоКГ.

2. Обнаружение увеличения концентрации СРБ и мочевой кислоты, уменьшения протромбинового времени, низкого уровня АТ III при ранней манифестации ИБС повышают диагностическую ценность критериев МС.

3. Визуализация коронарного кальция с помощью спиральной КТ может быть использована у больных с МС для раннего выявления начальных признаков коронарного атеросклероза. В условиях нашей страны эта методика может стать дополнительным диагностическим тестом у пациентов с сомнительными результатами нагрузочных проб и неблагоприятным сочетанием агрессивных факторов риска развития ИБС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Соколов Е.И. Метаболический синдром. М.: ЗАО «РКИ Соверо пресс»; 2005. с. 2-48.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика; 2004. с. 4-144.
- Диденко В.А. Метаболический синдром: история вопроса и этиопатогенез. *Лабор мед* 2002; 1:29-34.
- Berenson G.S., Srinivasan S.R. Emergence of obesity and cardiovascular risk for coronary artery disease: the Bogalusa Heart Study. *Prev Cardiol* 2001; 3(4):116-21.
- Carr M.C., Brunzell J.D. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocr Metab* 2004; 6(89):2601-7.
- Митьковская Н.П., Григоренко Е.А. Метаболический синдром – диагноз, вводящий в заблуждение. *Мед журн* 2006; 3(17):27-9.
- Григоренко Е.А. Показатели центральной гемодинамики и атеротромботические нарушения при метаболическом синдроме у больных ишемической болезнью сердца. *Воен мед* 2006; 1(1):49-51.
- Мамедов М.Н. Метаболический синдром: практические аспекты диагностики и лечения в амбулаторных условиях. М.: ФАС-медиа; 2005. с. 2-35.
- Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. М.: Реафарм; 2004. с. 4-136.
- Kendall D.M., Sobel B.E., Coulston A.M. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Cor Art Dis* 2003; 4(14):335-48.
- Salymoss B.C., Bourassa M.G., Varga S. et al. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Cor Art Dis* 2003; 3(14):207-12.
- Zimmet P., Alberti K.G., Shaw I. Global and social implications of the diabetic epidemic. *Nature* 2001; 414:782-7.
- Митьковская Н.П., Тагхизадез Г.Х., Мансуров В.А. и др. Показатели микроциркуляции, периферической и центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Весті Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі* 2005; 1:68-75.
- Hasan T., Saatci Y.A., Nurcan B. et al. High prevalence of metabolic syndrome among young women with premature coronary artery disease. *Cor Art Dis* 2005; 1(16):37-40.
- Vitarius J.A. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Mount Sinai J Med* 2005; 4(72):257-62.
- Baltali M., Gokcel A., Kiziltan H. T. et al. Association between the metabolic syndrome and newly diagnosed coronary artery disease. *J Diabet Nutr Metab* 2003; 3(16):169-75.
- Linahl B., Toss H., Seigbahn A. et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relationship to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343:139-47.
- Hingorani A.D., Shah T., Casas J.P. Linking observational and genetic approaches to determine the role of C-reactive protein in heart disease risk. *Eur Heart J* 2006; 27:1261-3.
- Abrams J. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *J Cardiol Clin* 2003; 3(21):327-31.
- Ali Raza J., Movahed A. Current concepts of cardiovascular diseases in diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2003; 2(89):123-34.
- Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta analysis. *Brit Med J* 2000; 321:199-204.
- Mendall M.A., Strachman D.P., Butland B.K. et al. C-reactive protein: relation to total mortality. Cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in man. *Eur Heart J* 2000; 21: 1584-90.

23. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am J Cardiol* 2000; 86:39-99.
24. Arad Y., Newstein D., Cadet F. et al. Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 12(21):2051-8.
25. Glass C.K., Wilzturn J.L. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001; 104:503-16.
26. Araneta M.R., Barrett-Connor E. Subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic Filipino and white women. *J Circulation* 2004; 18(110):2817-23.
27. Baltali M., Korkmaz M.E., Kiziltan H.T. et al. Association between postprandial hyperinsulinemia and coronary artery disease among non-diabetic women: a case control study. *Int J Cardiol* 2003; 2(88):215-21.
28. Ellison R.C., Zhang Y., Wagenknecht L.E. et al. Relation of the metabolic syndrome to calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries and aorta. *Am J Cardiol* 2005; 10(95):1180-6.
29. Залесский В.Н., Дынник О.Б. Визуализация кальция методом спиральной компьютерно-томографической коронароангиографии. *Українськ мед час* 2006; 3:78-82.
30. Залесский В.Н., Дынник О.Б. Электронно-лучевая компьютерная томография: современные аспекты визуализации коронарного стеноза и кальциноза. *Українськ мед час* 2006; 1:58-64.
31. Терновой С.К., Сеницын В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. М.: Атмосфера; 2003. с. 7-144.
32. Desai M.Y., Nasir K., Rumberger J.A. et al. Relation of degree of physical activity to coronary artery calcium score in asymptomatic individuals with multiple metabolic risk factors. *Am J Cardiol* 2004; 6(94):729-32.
33. Hunt M.E., O'Malley P.G., Feuerstein I., Taylor A.J. The relationship between the metabolic score and subclinical atherosclerosis detected with electron beam computed tomography. *Cor Art Dis* 2003; 4(14):317-22.
34. Gutfinger D.E., Leung G.Y., Hiro T. et al. In vitro atherosclerotic plaque and calcem dyantiation by intrascular ultrasound and electron-beam computed tomography. *Am Heart J* 1996 May; 131(5):899-906.
35. Schmermund A., Baumgart D., George G. Comparison of EBCT with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:57-64.

Общая многокомпонентная анестезия с управляемой гипотонией и методика «предупреждающей аналгезии» в пластической хирургии лица

А.Н. Корниенко, К.Г. Багаудинов, А.Ю. Гребенников, Э.В. Шихирман

ФГУ «7-й Центральный военный клинический авиационный госпиталь МО РФ», г. Москва

Цель исследования. Обосновать необходимость единого методического подхода к анестезиологическому обеспечению оперативных вмешательств в пластической хирургии лица с целью профилактики интра- и послеоперационных осложнений, создания условий для благоприятного течения послеоперационного периода.

Материал и методы. При выполнении операции пациентам отделения пластической хирургии (1-я группа, n=30) была применена методика «предупреждающей аналгезии» ксефокамом на фоне общей многокомпонентной анестезии с управляемой гипотонией препаратами короткого действия (перлинганит, диприван). Сравнение проводили с группой пациентов, которым осуществляли традиционную общую многокомпонентную анестезию (2-я группа, n=30).

Результаты. Ожидаемыми результатами явились уменьшение дозы вводимого во время операции фентанила в 1-й группе на 43% по сравнению с таковой во 2-й группе ($p<0,05$), уменьшение интраоперационной кровопотери на 76% ($p<0,05$) и продолжительности операции на 37% ($p<0,05$), быстрое и комфортное пробуждение пациентов, благоприятное течение послеоперационного периода.

Ключевые слова: гипотония, ксефокам, безопасность, качество.

General multicomponent anesthesia with controlled hypotension and «preventing analgesia» procedure in facial reconstructive surgery

A.N. Korniyenko, K.G. Bagaudinov, A.Yu. Grebennikov, E.V. Shikhirman

Aim of investigation. To prove necessity of the uniform methodical approach to anesthesia at facial reconstructive surgery to prevent intra- and postoperative complications, to create settings for favorable development of postoperative period.

Material and methods. «Preventing analgesia» by xefocam during surgery was applied to patients at reconstructive surgery department on background of general multicomponent anesthesia with controlled hypotension by short-action drugs (perlinganit, diprivan) (1st group, n=30). The results were compared to group of patients under traditional general multicomponent anesthesia (2nd group, n=30).

Results. Expected results included decrease of fentanyl dose during operation in the 1-st group by 43% in comparison to that in the 2nd group ($p<0,05$), decrease of intraoperative blood loss by 76% ($p<0,05$) and duration of intervention by 37% ($p<0,05$), rapid and comfortable recovery of patients, favorable course of postoperative period.

Key words: hypotension, xefocam, safety, quality.

Актуальность проблемы. В связи с созданием большего количества кабинетов и отделений пластической хирургии на базе многопрофильных больниц все острее становится проблема выбора наиболее щадящих и вместе с тем эффективных средств и методов оказания анестезиологического пособия при косметических операциях. При этом эстетические аспекты пластической хирургии, как правило, сочетаются с прямыми медицинскими показаниями к проведению операции. Так, для коррекции формы наружного носа и одновременного восстановления носового дыхания в операционной бригаде требуется участие хирурга-отоларинголога, что обуславливает увеличение продолжительности и травматичности вмешательства. Вместе с тем многие специалисты часто проводят операции на ЛОР-органах с интенсивным кровоснабжением под местной или сочетанной анестезией, что сопровождается относительно большой кровопотерей из-за повышенного *среднего артериального давления* ($АД_{ср}$) и возникновением феномена «присутствия» больного на собственной операции. Это не только усложняет работу хирурга на ограниченном операционном поле, но и обуславливает необходимость дополнительного времени на проведение гемостаза, в результате чего в конечном итоге ухудшаются качество выполнения операции и течение ближайшего послеоперационного периода, увеличивается продолжительность периодов восстановления и реабилитации пациентов [1–4]. Общепринятая многокомпонентная комбинированная анестезия с «расчетными» схемами введения препаратов также не обеспечивает благоприятных условий для выполнения большинства этапов операции (поддержание пониженного, но вместе с тем безопасного для пациента $АД_{ср}$, как правило, возможно за счет углубления анестезии). Снижение $АД_{ср}$ путем необоснованного углубления анестезии при сравнительно небольшой продол-

жительности операции недопустимо, поскольку приводит к дискомфортному течению ближайшего послеоперационного периода. Кроме того, в связи с техническими особенностями выполнения операций на ЛОР-органах (близость рефлексогенных зон), а также применением фентанила в качестве основного обезболивающего средства в ближайшем послеоперационном периоде высок риск возникновения тошноты и рвоты, что также вызывает неудовлетворенность пациента таким анестезиологическим пособием [5-7]. Нередко на фоне тошноты и рвоты возникает кровотечение из зоны операции.

В условиях коммерциализации медицинских услуг, когда значительно повышаются требования пациента к качеству медицинской помощи, назрела необходимость внесения определенных корректив в существующую схему премедикации и анестезии, в частности в пластической хирургии. В настоящее время в связи с использованием в клинической практике современных *нестероидных противовоспалительных препаратов* – НПВП (ксефокам) в литературе все чаще обсуждается вопрос о «предупреждающей анальгезии». Препараты этой группы блокируют периферические болевые рецепторы посредством угнетения циклооксигеназы-2 и снижения уровня простагландинов, что позволяет обоснованно включить их в общую схему премедикации [2, 4, 5] и тем самым уменьшить количество интраоперационно вводимых наркотических анальгетических средств, а также исключить (или существенно сократить) их использование с целью обезболивания в послеоперационном периоде. В связи с уменьшением количества используемых наркотических анальгетических средств можно ожидать снижения частоты возникновения побочных эффектов, связанных с их применением (депрессия дыхания, поздняя экстабуация, послеоперационная тошнота и рвота).

Качественная и быстрая работа хирурга на ограниченном операционном поле (нос) возможна при минимальной кровоточивости, которой удается достичь на наиболее травматичных этапах операции благодаря обеспечению безопасной для пациента управляемой гипотонии комбинацией препаратов короткого действия (перлинганит через дозатор лекарственных средств, диприван дробно на наиболее травматичных этапах операции) [3, 8, 9].

Цель исследования – обосновать необходимость единого методического подхода к анестезиологическому обеспечению оперативных вмешательств в пластической хирургии лица с целью профилактики интра- и послеоперационных осложнений, создания условий для благоприятного течения послеоперационного периода, уменьшения продолжительности периода реабилитации пациентов и получения лучшего косметического эффекта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное исследование проведено на двух группах пациентов ($n_1=30$, $n_2=30$), которым выполняли ринопластику в объеме подслизистой резекции носовой перегородки с септумпластикой, резекции боковых хрящей носа, остеотомии костей носа, подслизистой дезинтеграции нижних носовых ходов. Пациенты обеих групп были сходны по возрасту, полу, физическому состоянию (1 балл по шкале ASA).

В 1-й группе премедикацию проводили путем внутримышечного введения раствора ксефокама (8 мг) за 1 ч до операции, 0,1% раствора атропина (1 мл), 1% раствора димедрола (1 мл). Во 2-й группе вместо ксефокама вводили 1% раствор промедола по 1 мл внутримышечно [2, 10]. В обеих группах применяли общую многокомпонентную комбинированную анестезию с ИВЛ по эндотрахеальной методике. Индукцию в анестезию осуществляли введением мидазолама (2,5 мг), дипривана (150 мг) и фентанила (0,2 мг), миорелаксации достигали с помощью тракриума (50 мг), после чего интубировали трахею. ИВЛ проводили аппаратом «Fabius» (фирма «Dräger», Германия) в режиме нормовентиляции (EtCO_2 32–35 мм рт. ст., SpO_2 при этом 98–99%), для выключения сознания использовали N_2O : O_2 70:30. В 1-й группе анестезию поддерживали внутривенным введением 0,005% раствора фентанила со скоростью 0,05 мкг/кг в 1 мин через дозатор лекарственных средств, во 2-й группе

фентанил вводили стандартно по 100 мкг каждые 15–20 мин.

У пациентов 1-й группы во время анестезии добивались управляемой гипотонии комбинацией препаратов короткого действия: диприван по 100 мг внутривенно дробно на наиболее травматичных этапах операции на фоне постоянной инфузии 0,1% раствора перлинганита через дозатор лекарственных средств со скоростью 3–5 мл/ч. Осуществляли стандартный интраоперационный мониторинг: ЭКГ в 2 отведениях, FiO_2 , пульсоксиметрия, карбоксиметрия, определение AD_{cp} и ЧСС. Оценивали продолжительность операции и анестезии, интраоперационную кровопотерю, количество фентанила, израсходованного на поддержание анестезии, выраженность послеоперационного болевого синдрома по *визуально-аналоговой шкале* (ВАШ): 5 баллов – максимально выраженная боль, 0 баллов – отсутствие боли. Также проводили сравнительную оценку динамики количества стресслимитирующего гормона коры надпочечников – кортизола в обеих группах, определяя его до операции и в ближайшем послеоперационном периоде. Уровень кортизола в сыворотке крови определяли с помощью тест-системы фирмы «Dia.Metra S.r.l.» (Италия) иммуноферментным методом. Норма содержания кортизола в сыворотке крови по выбранной тест-системе 59,4 – 216 нг/мл.

В качестве косвенных инструментально-лабораторных критериев обеспечения безопасной перфузии головного мозга при проведении управляемой гипотонии у пациентов 1-й группы интраоперационно определяли *сердечный индекс* (СИ), *ударный индекс* (УИ), *индекс общего периферического сопротивления сосудов* (ИОПСС) методом интегральной реографии тела по М.И.Тищенко, а также *кислотно-основное состояние* (КОС) и *содержание лактата* (ВЕ) в венозной крови как интегральные показатели адекватности дыхания и тканевой перфузии.

Полученные данные обработаны статистически с помощью вычисления критерия Стьюдента t с последующей оценкой достоверности различий (p). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-й группе пациентов, прооперированных с использованием общей комбинированной многокомпонентной анестезии с управляемой гипотонией на фоне премедикации раствором ксе-

фокама (см. таблицу), АД_{ср} поддерживали на уровне 70,5±5,86 мм рт. ст., интраоперационная кровопотеря составила 49,8±27,6 мл, что достоверно ниже кровопотери во 2-й группе (p<0,05). Продолжительность операции у пациентов 1-й группы 55,6±16,22 мин (p<0,05). Количество фентанила, израсходованного на поддержание анестезии, в этой группе 4,48±1,06, что на 43% меньше, чем во 2-й группе (p<0,05), при этом достоверно ускорялся процесс пробуждения и экстубации: длительность анестезии в 1-й группе 62,2±9,26 мин (p<0,05). Ни у одного больного не наблюдалось послеоперационного опиятного угнетения дыхания, рвоты и связанных с ними осложнений. У 2 пациентов отмечена слабовыраженная тошнота, для устранения которой не потребовалось дополнительного введения лекарственных препаратов. Выраженность болевого синдрома по ВАШ составила 1–2 балла. Ни одному больному 1-й группы не потребовалось введения наркотических анальгетических средств в послеоперационном периоде. При исследовании центральной гемодинамики у больных 1-й группы на фоне управляемой гипотонии нитратами и диприваном отмечены незначительное снижение СИ (в пределах нижней границы нормы – 2,9±0,3 л/мин·м²) и ИОПСС (1018±111,7 дин·с/см⁵·м² при норме 1200–2500 дин·с/см⁵·м²).

Не зарегистрировано метаболических сдвигов, связанных с нарушением тканевой перфузии: ВЕ не превышало нормальных значений (1,23–1,58 ммоль/л) у всех больных 1-й группы, сдвиг буферных оснований при исследовании КОС венозной крови составил –0,8±1,4 ммоль/л, рН в пределах нормы. Не выявлены также послеоперационные неврологические расстройства и отрицательная динамика ЭКГ. На основании приведенных данных можно утверждать, что при проведении управляемой гипотонии препаратами короткого действия (нитраты, диприван) в указанных дозах перфузия головного мозга поддерживается на безопасном для пациента уровне.

Во 2-й группе пациентов АД_{ср} во время операции составило 100,7±12,84 мм рт. ст., интраоперационная кровопотеря – 148±57,0 мл, в связи с чем в условиях ограниченного операционного поля существенно ухудшились условия работы хирурга и возникла необходимость в дополнительном времени на проведение гемостаза. Средняя продолжительность операции 88,4±12,24 мин, анестезии 118,2±22,4 мин. Количество фентанила, израсходованного на поддержание анестезии, составило 9,02±2,83 мкг/кг в 1 мин. Практически всем пациентам 2-й группы в послеоперационном периоде требовалось обез-

Сравнительная характеристика основных показателей у больных двух групп

Показатель	Группа	
	1-я	2-я
Средний возраст пациентов, годы	28,4±4,6	31±3,8
АД _{ср} , мм рт. ст.	75,5±5,86	100,7±12,84
Кровопотеря, мл	49,8±27,6	148±57,0
Количество израсходованного фентанила, мг	4,48±1,06	9,02±2,83
Продолжительность операции, мин	55,6±16,22	88,4±12,24
Длительность анестезии, мин	62,2±9,26	118,2±22,4
Динамика ЭКГ	Без отрицательной динамики	Без отрицательной динамики
Послеоперационные осложнения	Осложнений не было	Тошнота, рвота у 5 больных, кровотечение у 3
Оценка выраженности послеоперационного болевого синдрома по ВАШ, баллы	1–2	3 и более
Уровень кортизола в сыворотке крови после операции, нг/мл	136,24	166,4±20,72
СИ, л/мин·м ²	2,9±0,3	
УИ, мл/м ²	38±6,2	
ИОПСС, дин·с/см ⁵ ·м ²	1028±111,7	
рН	7,39±0,05	
ВЕ (в венозной крови), ммоль/л	0,8±1,4	

боливание наркотическими анальгетическими средствами. Выраженность болевого синдрома по ВАШ составила 3 балла и более. У 5 пациентов этой группы в послеоперационном периоде отмечены тошнота и рвота, у 3 из них послужившие причиной кровотечения из носа, в связи с чем возникла необходимость в проведении его повторной тампонады.

Исходная концентрация кортизола в сыворотке крови у больных обеих групп находилась в пределах нормы и составила $118,54 \pm 42,64$ нг/мл. Эту среднюю величину в дальнейшем принимали за 100%. После операции в группе, в которой использовали традиционную общую анестезию «расчетными» дозами фентанила, концентрация кортизола увеличилась на 66,32% и составила $166,4 \pm 20,72$ нг/мл ($p < 0,001$). В группе, в которой применяли «предупреждающую анальгезию» ксефокамом, уровень кортизола составил 136,24 нг/мл ($p < 0,001$), что на 11,52% выше исходного. Различия в нейрогуморальном ответе в двух группах обследованных объясняются более надежной антиноцицептивной и антистрессорной защитой у пациентов, при выполнении операции которым использовали методику «предупреждающей анальгезии».

ВЫВОДЫ

Благодаря введению в повседневную практику тотальной комбинированной многокомпонентной анестезии с управляемой гипотонией, обеспечиваемой использованием комбинации препаратов короткого действия, при пластических операциях на лице существенно уменьшается интраоперационная кровопотеря, улучшаются условия и качество работы хирурга, уменьшается продолжительность операции. Применение комбинации препаратов короткого действия (диприван, перлинганит) для управляемой гипотонии позволяет уменьшить дозу каждого препарата и свести к минимуму их побочные эффекты, при этом перфузия головного мозга не нарушается. Включение в схему премедикации НПВП (ксефокама) способствовало уменьшению количества вводимых во время анестезии наркотических анальгетических средств на 43%, что обусловило более быстрое пробуждение пациентов, раннюю экстубацию, предотвращение послеоперационных осложнений, благоприятное течение послеоперационного периода и как следствие повышение оценки пациентами качества проведенной анестезии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bargainner D.R., Hasnain J.U., Matjasko M.J. How do you manage the patient requiring subglottic laser surgery. *Survei Anesth* 1992; 6:275.
2. Муковозов И.Н. Особенности анестезиологического и реанимационного обеспечения операций на лице и ротовой полости. В кн.: Клиническая оперативная челюстно-лицевая хирургия. М.–Л.; 1974. с. 17-45.
3. Strunin L. Organ perfusion during controlled hypotension. *Br J Anaesth* 1975; 47:793.
4. Середницкий А.М., Келеман С.Д., Витченко Б.И. Устранение послеоперационных и острых симптоматических болей анальгезивными смесями. *Хирургия* 1977; 6:97-101.
5. Шапошников А.В., ред. Послеоперационный период. Ростов н/Д: Изд-во Ростовского пед. ин-та, 1993. с.193-201.
6. Thomas R., Jones N. Prospective randomized, double-blind comparative study of dexamethasone, ondansetron, and ondansetron plus dexamethasone as prophylactic antiemetic therapy in patients undergoing day-case gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2001; 87:588-92.
7. Ionescu D., Vasiliu C., Ciobotea S., Acalovschi I. Droperidol versus dexametazone for prevention of PONV. *J Rom. ATI*. 2002; 9:35-9.
8. Полушин Ю.С., ред. Анестезиология и реаниматология: Руководство. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2004. с. 218-20, 276-83, 360-3.
9. Дамир Е.А., Гуляев Г.В. Основы практической анестезиологии. М.: Медицина, 1966.
10. Дарбинян Т.М., ред. Руководство по анестезиологии. М.: Медицина; 1973.

Электронеуромиография в оценке функционального состояния сегментарного аппарата спинного мозга у детей с церебральным параличом

Е.А. Аладина, А.Н. Синельникова

Цель исследования. Изучение характера изменений амплитудных характеристик произвольного и вызванного ответов мышц стопы и голени у детей с *детским церебральным параличом* (ДЦП).

Материал и методы. В исследование включены 38 детей, больных ДЦП. Все дети прошли комплексное терапевтическое, неврологическое и ортопедическое обследование, после чего им была выполнена глобальная и стимуляционная *электронеуромиография* (ЭМГ) с анализом F-волн.

Результаты. По данным ЭМГ можно выделить 3 группы детей: 1-я – со снижением амплитудно-частотных характеристик произвольной мышечной активности; 2-я – с нормальными амплитудно-частотными характеристиками ЭМГ; 3-я – со снижением *биоэлектрической активности* (БЭА) в медиальной головке икроножной мышцы и нормальной БЭА в передней большеберцовой мышце. Нарушения, выявленные с помощью ЭМГ, находятся в соответствии со степенью двигательных нарушений.

Выводы. Для адекватной оценки функционального состояния сегментарного аппарата спинного мозга у детей со спастической формой ДЦП необходимо комплексное электронеуромиографическое обследование, включающее как глобальную, так и стимуляционную ЭМГ.

Ключевые слова: электромиография, электронеуромиография, сегментарный аппарат спинного мозга, детский церебральный паралич.

Детская психоневрологическая больница № 18, г. Москва

**Аладина
Елена Алексеевна**
Тел. 430-0229
Эл. почта: e_aladina@mail.ru

**Синельникова Анна
Николаевна**
Тел. 430-8028
Эл. почта: frosiy@yandex.ru

Electroneuromyography in evaluation of the functional state of segmentary spinal cord apparatus in children with cerebral paralysis

Ye.A. Aladina, A.N. Sinelnikova

Aim of investigation. To study the pattern of changes of amplitude characteristics voluntary and stimulated muscular responses from muscles of foot and crus in children with *infantile cerebral paralysis* (ICP).

Material and methods. The study included 38 children with ICP. All children underwent complex therapeutic, neurologic and orthopedic investigation followed by general and stimulation *electroneuromyography* (EMG) with analysis of F-waves.

Results. According to EMG data it was possible define 3 groups of children: 1-st with decrease of amplitude and frequency characteristics of voluntary muscular activity; 2-nd – with normal amplitude and frequency EMG characteristics; 3-rd – with decreased *bioelectric activity* (BEA) in the *medium head of gastrocnemius muscle* (MHGM) and normal BEA in anterior tibial muscle. Disorders revealed by EMG, according to degree of motor disorders.

Conclusions: For adequate evaluation of the functional state of segmentary apparatus of the spinal cord in children with spastic type of ICP complex electroneuromyographic investigation is required including both general, and stimulation EMG.

Key words: electromyography, electroneuromyography, segmentary apparatus of the spinal cord, infantile cerebral palsy.

Электромиография (ЭМГ) – метод исследования периферической и центральной нервной систем, включающий ряд электрофизиологических тестов. ЭМГ не является «рутинным» методом инструментальной диагностики, объём исследования в каждом конкретном случае определяется клинической картиной. Первая электромиограмма получена ещё в конце XIX в., а в клиническую практику ЭМГ внедрена в 40-х годах XX в., но только с конца прошлого века ЭМГ начали активно применять во всем мире для диагностики заболеваний нервной системы, а также оценки состояния мышечного аппарата.

Электрическая активность мышцы в покое и при произвольном напряжении может быть записана путем отведения *биоэлектрической активности* (БЭА) с поверхности кожи над двигательной точкой исследуемой мышцы как с помощью поверхностных электродов – суммарная, накожная, глобальная, поверхностная ЭМГ, так и с использованием игольчатых концентрических электродов – игольчатая ЭМГ. Стимуляционная ЭМГ – метод регистрации и изучения БЭА мышц, вызванной активацией нерва на протяжении или рецепторов нейронов электрическим либо механическим стимулом. Регистрацию вызванной (стимулированной) активности мышцы осуществляют накожными или игольчатыми электродами в зависимости от задач исследования, глубины расположения мышцы и необходимости исключить активность наведения с соседних мышц. Эта группа методов включает определение параметров М-ответа, *скорости проведения импульса* (СПИ) по афферентным и эфферентным волокнам периферических нервов, регистрацию F-волны, Н- и Т-рефлекса, мигательного рефлекса, тестирование надежности нервно-мышечной передачи и т.д.

Три электромиографических метода (поверхностная, игольчатая и стимуляционная ЭМГ) объединены термином клиническая «*электронейромиография*» (ЭНМГ).

ЭНМГ в совокупности с клиническим обследованием позволяет решить ряд диагностических задач:

- установление локализации поражения нейромышечного аппарата;
- оценка степени выраженности нарушений функций;
- определение стадии (денервация, реиннервация) и характера (острый, хронический) патологического процесса;
- контроль динамики нарушений функций;
- дифференциальная диагностика истерически обусловленного характера нарушений функций.

Основная роль электрофизиологических методов исследования в неврологической практике заключается в дифференциальной диагностике заболеваний нервной системы и миогенных расстройств (табл. 1).

Для оценки проводимости по нервным волокнам электрический стимул наносят на кожу в зоне проекции исследуемого нерва. Ответный потенциал регистрируют в иннервируемой данным нервом мышце (определение СПИ по двигательным волокнам) или проксимальной части исследуемого нерва (оценка СПИ по чувствительным волокнам). Интенсивность стимуляции выбирают индивидуально, повышая ее до тех пор, пока амплитуда ответных импульсов не перестанет увеличиваться, – сверхмаксимальная сила стимула. Что позволяет активировать все нервные волокна, различающиеся по диаметру и скорости проведения возбуждения? Суммарная СПИ отражает функциональное состояние наиболее «быстрых» волокон. Этим объясняется

Таблица 1. Применение ЭМГ в клинической практике [1]

Метод	Область применения
Оценка СПИ по двигательным волокнам	Выявление поражений отдельных нервов и полиневропатии
Оценка СПИ по чувствительным волокнам	Выявление поражений отдельных нервов и полиневропатии
Регистрация F-волны	Выявление полиневропатий, компрессионных радикулопатий
Регистрация Н-рефлекса	Оценка: проводимости всей сегментарной дуги, включая сенсорные и двигательные волокна вне спинного мозга и интраспинальную часть уровня возбудимости мотонейронов передних рогов спинного мозга
Регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов	Оценка: проводимости чувствительных волокон на уровне задних корешков спинного мозга проводимости чувствительных волокон периферического нерва
Повторяющаяся стимуляция Игольчатая ЭМГ	Оценка надежности нервно-мышечной передачи Определение: стадии (денервация, реиннервация) и характера (острый, хронический) патологического процесса миотонии миопатии Дифференциация истинных вялых параличей от истерических
ЭМГ отдельных мышечных волокон	Получение дополнительной информации об отдельных двигательных единицах и более точное определение области нарушения нервно-мышечной передачи

недостаток метода поверхностной регистрации импульсов в диагностике заболеваний, при которых поражаются только нервные волокна небольшого диаметра.

Дистальное время задержки (*дистальное латентное время* – $ЛВ_д$) – это период времени между нанесением стимула и сокращением иннервируемой мышцы. Если стимулировать нерв более проксимально относительно точки регистрации, время задержки будет увеличиваться – проксимальное время задержки (*проксимальное латентное время* – $ЛВ_п$). Как $ЛВ_д$, так и $ЛВ_п$ включает время, необходимое для проведения возбуждения по нервно-мышечным синапсам. Таким образом, разность между $ЛВ_д$ и $ЛВ_п$ ($\Delta = ЛВ_д - ЛВ_п$) отражает длительность проведения непосредственно в исследуемом сегменте нерва. СПИ в определённом сегменте нервного волокна можно рассчитать, если расстояние между двумя точками стимуляции (проксимальной и дистальной) L разделить на время проведения Δ : СПИ = L/Δ . Проведение возбуждения по чувствительным волокнам перифери-

ческих нервов происходит без участия синапсов, и скорость проведения может быть вычислена непосредственно по расстоянию и латентному времени: СПИ = $L/ЛВ_п$ [2].

СПИ находится в прямо пропорциональной зависимости от диаметра нервных волокон, толщина которых определяется толщиной миелиновой оболочки аксонов. Миелин – структурный компонент периферических нервов, обеспечивающий структурную основу для скачкообразного проведения возбуждения. При демиелинизирующих заболеваниях сегментарная скорость проведения снижается приблизительно в 2 раза по сравнению с нормой. При патологии аксона, если поражаются преимущественно волокна большого диаметра, скорость проведения также может снижаться, но менее чем на 50% от нормальных значений.

Вызванный ответный потенциал может иметь двухфазную (двигательный) или трёхфазную (чувствительный) форму. Величина вызванного потенциала зависит от количества активированных волокон, поверхности, к которой приложен

электрод, возраста обследуемого и синхронности возбуждения. Если возбуждение двигательных нервных волокон синхронизовано, то мышечный ответ также синхронен и ответный потенциал короткий. В норме его продолжительность колеблется от 5 до 15 мс, амплитуда – от 200 мкВ до 2 мВ [3]. Когда проведение по нерву патологически замедлено, нервные волокна, проводящие импульс с разной скоростью, могут быть поражены в разной степени и мышечного волокна достигают плохо синхронизованные нервные импульсы, при этом продолжительность ответных потенциалов возрастает, а амплитуда снижается. При заболеваниях, сопровождающихся хронической частичной денервацией (хронические невропатии, болезнь мотонейронов), проксимальная стимуляция может вызвать ответный потенциал меньшей амплитуды, чем дистальная стимуляция, даже если количество активированных волокон одинаково. Значительное снижение амплитуды (более чем на 50%) между двумя точками стимуляции является отличительным признаком блока проведения, патогномичного для демиелинизирующих заболеваний.

Диагностические возможности игольчатой ЭМГ значительно шире. Этот метод позволяет зарегистрировать патологическую спонтанную мышечную активность, произвольную активность отдельных мышечных единиц, определить уровень поражения нервов и мотонейронов [4].

В норме расслабленная мышца электрически нейтральна, но в ряде случаев можно зарегистрировать спонтанную электрическую активность мышечных волокон. Такая активность характерна для некоторых нейромышечных заболеваний, чаще всего обусловленных денервацией либо воспалительными изменениями исследуемой мышцы. Фибрилляции, позитивные острые волны биопотенциалов и комплексы повторяющихся импульсов чаще всего регистрируют в денервируемой мышце или при некоторых мышечных заболеваниях, преимущественно воспалительного характера, таких как полимиозит. После повреждения нерва та часть его волокон, которая располагается дистальнее места повреждения, подвергается обратному развитию. Спонтанную активность мышечных волокон можно зарегистрировать на 6–7-й день после повреждения [4]. Её следует рассматривать как адаптивный процесс, происходящий в денервированной или повреждённой мышце и направленный на поддержание нормального уровня метаболизма. Сущность этого процесса заклю-

чается в увеличении количества рецепторов ацетилхолина на постсинаптической мембране мышечных волокон, реакции мышцы на ионные токи и прочие метаболические изменения. Спонтанные импульсы не заметны на поверхности кожи, они являются электрическими, но не клиническими признаками.

Фасцикуляции, представляющие собой нерегулярные, спонтанно возникающие и исчезающие комплексы импульсов длительностью до нескольких секунд, отражают спонтанную активность отдельных двигательных единиц. По сравнению с фибрилляциями они характеризуются большей частотой и теснее сгруппированы. Фасцикуляции заметны на поверхности кожи и могут быть зарегистрированы с помощью поверхностных электродов для ЭМГ. Они характерны для медленно прогрессирующих заболеваний нервной системы, особенно обусловленных повреждением мотонейронов передних рогов спинного мозга, в частности бокового амиотрофического склероза, а также для ряда радикулопатий.

Регистрацию F-волны и H-рефлекса используют для оценки функционального состояния проксимальной части нервных волокон. F-волна – электрический феномен, впервые зарегистрированный в мелких мышцах стопы (*foot*) и представляющий собой поздний антидромный ответ альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга. Известно, что при стимуляции нерва импульс распространяется как ортодромно, достигая мышцы, так и антидромно, достигая передних рогов спинного мозга. Возбуждённые мотонейроны передних рогов генерируют импульс, который регистрируется на электромиограмме позже основного. Форму F-волны и время задержки оценивают при сверхмаксимальной стимуляции, её длительность, как правило, составляет менее 32 мс на предплечьях и менее 60 мс на голенях. В ряде случаев F-ответ может быть замедлен или отсутствует. Особенно важное диагностическое значение это явление приобретает в том случае, если дистальное проведение по нерву не нарушено, что свидетельствует о патологии проксимальной части периферической нервной системы (при ряде радикулопатий, синдроме Гийена–Барре) [5, 6]. При анализе F-волны оценивают её качественные и количественные характеристики. К качественным относятся форма, повторяемость и состав волны, к количественным – наличие блоков проведения (отсутствие реализации F-волны в серии стимулов) и повторные волны. Количество блоков про-

Таблица 2. Критерии дифференцировки Н-рефлекса и F-волны [9]

Вызванные ответы	Н-рефлекс	F-волна
Тип ответа	Моносинаптический рефлекс	Не является рефлексом
Афферентное звено	Ia-волокна от мышечных веретён	Двигательные альфа-волокна
Эфферентное звено	Двигательные альфа-волокна	Двигательные альфа-волокна
Локализация	Икроножная мышца, лучевой сгибатель запястья	Многие скелетные мышцы
Пороговый стимул (по сравнению с необходимым для генерации основного двигательного ответа)	Низкий	Высокий
Появление и продолжительность ответа	Постоянны при низком уровне стимуляции	Вариабельны
Амплитуда (по сравнению с основным двигательным ответом)	Больше	Меньше
Эффект одиночной сверхмаксимальной стимуляции	Отсутствует	Присутствует
Одиночные двигательные волокна, активированные при основном и поздних ответах	Различные	Одинаковые

ведения (пропусков) увеличивается при поражении мотонейрона или периферического нерва. Повторные волны (реализации F-волны, максимально одинаковые по латентности и амплитуде) также имеют важное диагностическое значение: их количество увеличивается при пирамидной недостаточности, поражении мотонейронов, рассеянном склерозе [7].

Н-рефлекс (Hoffman's reflex) – моносинаптический рефлекс, афферентное звено которого представлено афферентными Ia-волокнами от мышечных веретён, а эфферентное звено – аксонами альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга. Н-рефлекс можно зарегистрировать с икроножной мышцы, стимулируя большеберцовый нерв, или с лучевого сгибателя запястья, стимулируя срединный нерв. Исчезновение Н-рефлекса при сохранной F-волне свидетельствует о патологии проксимальной части чувствительных нервных волокон или задних рогов спинного мозга. При заболеваниях, при которых поражаются мотонейроны, таких как рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз, Н-рефлекс может возникать в других скелетных мышцах [8].

Анализ F-волны и Н-рефлекса занимает особое место в диагностике периферических невропатий (табл. 2). Амплитуда, продолжительность

и время задержки поздних двигательных ответов изменяются при таких заболеваниях, как хронические невропатии различной этиологии (уремическая, диабетическая, алкогольная), хроническая демиелинизирующая невропатия, синдром Шарко–Мари–Тута, болезнь Рефсума [9, 10].

У пациентов с болью в спине регистрация поздних мышечных ответов позволяет провести дифференциальную диагностику при корешковом синдроме, радикулопатиях и плексопатиях различной этиологии [11]. В ряде случаев снижение амплитуды и увеличение латентности Н-рефлекса могут быть единственными электрофизиологическими признаками люмбосакральной радикулопатии у пациентов с хронической болью в спине (при нормальных параметрах F-волны и результатах игольчатой ЭМГ). Кроме того, пороговый стимул Н-рефлекса может повышаться у пациентов с радикулопатиями даже при отсутствии клинической симптоматики корешкового синдрома [12].

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕГМЕНТАРНОГО АППАРАТА СПИННОГО МОЗГА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В настоящее время ЭНМГ с успехом применяют в диагностике разнообразных нервных

болезней. Несмотря на технические и часто психологические трудности проведения исследований у детей, клиническую ЭНМГ широко используют в педиатрической практике при изучении наследственных мотосенсорных полиневропатий, спинальных амиотрофий, структурных миопатий и прогрессирующих мышечных дистрофий.

Серия работ, проведенных А.Л. Куренковым, посвящена изучению амплитудных и временных характеристик Н-рефлекса и F-волны, оценке координаторных возможностей мышц и адекватности их активации у больных *детским церебральным параличом* (ДЦП).

Предложено несколько гипотез, объясняющих причину возникновения спастичности мышц.

1. Спраутинговая гипотеза [8, 9]. Ее авторы полагают, что причиной повышения возбудимости альфа-мотонейронов являются структурные изменения серотонинергических и норадренергических рецепторов, в результате чего усиливается прорастание коллатералей нервных волокон, увеличивая тем самым синаптический вход и как следствие возбудимость мотонейронов.

2. Гипотеза, согласно которой спастичность возникает в результате нарушения пресинаптического торможения [10]: повышение возбудимости альфа-мотонейронов является следствием преобладания процессов возбуждения над процессами торможения на синапсе альфа-мотонейрона.

3. Гипотеза, объясняющая спастичность усилением мотонейронной системы контроля (гамма-спастичность): при увеличении активности гамма-мотонейронов повышается чувствительность мышечных волокон к изменению длины мышцы [12, 13].

В исследованиях по изучению Н-рефлекса установлено, что у детей со спастической формой церебрального паралича при низкочастотной стимуляции (3 Гц) камбаловидной мышцы

отмечается снижение депрессии Н-рефлекса, т. е. она происходит при больших значениях электрического стимула, чем в норме, при этом амплитудные значения Н-рефлекса повышаются. При тяжелых формах спастической диплегии Н-рефлекс регистрируется с мелких мышц кистей и стоп, что свидетельствует об ослаблении механизмов сегментарного торможения, предположительно, пресинаптического, вследствие пирамидной недостаточности при полушарных поражениях [7].

Усиление гамма-мотонейронной системы контроля при поражениях ствола мозга и верхнешейных отделов спинного мозга обуславливает клиническую картину, сходную с таковой при центральном спастическом парезе. Однако нейрофизиологические показатели при этом отличаются от таковых при поражениях полушарий большого мозга: амплитуда Н-рефлекса в мышцах голени снижается, в мелких мышцах стопы повышается, при этом депрессия Н-рефлекса, вызванная низкочастотной стимуляцией, сохраняется (Старобинец М.Х., 1979 [7]).

Для спастической формы ДЦП характерно изменение взаимоотношений между различными группами мышц. Полагают, что это обусловлено нарушением механизмов реципрокного торможения [1, 6]. Одним из проявлений работы этого механизма, по данным глобальной ЭМГ, является активация мышцы-антагониста одновременно с мышцей-агонистом при выполнении ей заданного движения – явление «ко-контракции», что выражается в увеличении *коэффициента реципрокности* (КР) и *коэффициента адекватности* (КА) (табл. 3).

Проведены единичные исследования по изучению параметров F-волн в случае поражения ЦНС на надсегментарном уровне у детей. В работе В.Н. Команцева и В.А. Заболотных [2] приведены данные об увеличении процента выявляемости F-волн при надсегментарном пораже-

Таблица 3. Коэффициенты, используемые для оценки координаторных возможностей исследуемых мышц и адекватности их активации

Коэффициент	Формула расчета	Увеличение коэффициента
КА	Амплитуда ЭМГ в режиме напряжения антагониста / Амплитуда ЭМГ в режиме напряжения агониста*	Отражает снижение адекватности выполнения мышц своей функции
КР	Амплитуда ЭМГ антагониста (в режиме напряжения агониста)/Амплитуда ЭМГ агониста (в режиме напряжения агониста)*	Отражает увеличение степени ко-контракции исследуемой мышцы

* Л.Г.Охнянская, А.А.Комарова, 1970.

нии. Увеличение процента выявляемости F-волн и их амплитуды у детей со спастической формой церебрального паралича отмечает в своих работах А.Л. Куренков (1999, 2000, 2003, 2005).

Как показывает опыт, на практике использование представленных выше данных сводится к установлению ряда фактических показателей, позволяющих исключить поражение периферических образований нервной системы и подтвердить наличие признаков надсегментарного поражения. Однако даже большой объем собранного материала и его тщательный анализ не приближают нас к пониманию патогенеза спастичности мышц у этих детей, а значит, и к применению адекватных методов реабилитации, направленных на устранение или ослабление ведущего звена патогенеза. И это несмотря на то, что за последнее десятилетие предложено колоссальное количество реабилитационных методов, направленных на уменьшение спастичности мышц у детей: динамическая проприоцептивная коррекция, кинезиотерапия, вибромассаж, искусственная локальная гипотермия, криотерапия, иглорефлексотерапия, микроволновая резонансная терапия, различные методы ЛФК и массажа, хирургические методы коррекции т.д. Как же из такого множества предлагаемых современными клиниками методов реабилитации выбрать наиболее адекватный для конкретного ребенка со спастической формой ДЦП?

Следует обратить внимание и на тот факт, что исследование Н-рефлекса не нашло широкого применения в практике лечебно-профилактических и лечебно-диагностических учреждений вследствие большой трудоемкости метода и недостаточной подготовленности врачей.

В связи с актуальностью проблемы изучения механизмов спастичности, несмотря на большие достижения в развитии реабилитационных технологий, мы провели собственное исследование по изучению амплитудно-частотных характеристик спонтанной и стимуляционной ЭНМГ у пациентов с ДЦП.

Цель настоящего исследования – изучение изменений амплитудно-частотных характеристик произвольного и вызванного ответов с мышц стопы и голени у детей со спастической формой ДЦП.

В ходе исследования решались следующие задачи:

- изучение изменений амплитудно-частотных характеристик максимальной произволь-

ной активности мышц голени, осуществляющих функцию сгибания и разгибания стопы;

- изучение амплитудных параметров поздних (F-волна) вызванных ответов с мышц стопы;

- изучение координаторных возможностей мышц голени, осуществляющих функцию сгибания и разгибания стопы.

В работе были использованы следующие методы исследования: клинический; электронейромиографический с использованием глобальной и стимуляционной ЭМГ.

Методика регистрации поверхностной электромиограммы. Регистрацию произвольной биоэлектрической активности (БЭА) мышц проводили на электронейрокартографе «Нейромиограф» (МБН, Москва). При двухканальной записи регистрировали БЭА *передней большеберцовой мышцы* (ПБМ) и *медиальной головки икроножной мышцы* (МГИМ). Применяли накладные электроды со стандартной отводящей поверхностью и расстоянием между центрами электродов 20 мм. Параметры регистрации стандартные: скорость горизонтальной развертки 50 мм/с (200 мс/дел.), фильтры в диапазоне 2 Гц – 10 кГц. Использовали биполярное расположение электродов: один помещали над двигательной точкой исследуемой мышцы, другой был сдвинут в сторону сухожилия, т.е. продольная ось биполярного электрода располагалась вдоль мышцы, что обеспечивает наибольшую разность потенциалов.

Анализируемые параметры: средняя *амплитуда турнов* (АТ), *максимальная амплитуда* ($A_{\text{макс}}$) кривой ЭМГ, *частота турнов* (ЧТ) за 1 мин. Полученные данные сопоставляли с нормативными показателями для каждой мышцы (табл. 4). В норме в режиме максимального произвольного напряжения регистрируется насыщенная ЭМГ с амплитудой выше 300 мкВ. Активность менее 300 мкВ свидетельствует о недостаточном развитии мышц произвольного усилия.

Методика регистрации F-волн. Регистрацию проводили стандартным способом с располо-

Таблица 4. **Нормальные амплитудные значения поверхностной ЭМГ при максимальном произвольном напряжении исследуемых мышц [2]**

Мышца	АТ±δ, мкВ	A _{макс}
ПБМ	670±319	1300
МГИМ	650±337	1200

Таблица 5. Амплитудно-частотные характеристики глобальной ЭМГ у детей со спастической формой ДЦП

Показатель	Группа					
	I (n=15, 39%)		II (n=12, 32%)		III (n=11, 29%)	
	ПБМ	МГИМ	ПБМ	МГИМ	ПБМ	МГИМ
АТ, мкВ	153±15	134±5	429±54	324±45	280±42	143±12
A _{макс} , мкВ	221±74	201±42	1532±234	1139±223	859±211	231±71
ЧТ, Гц	151±43	91±33	407±19	378±59	308±57	119±62

жением отводящего электрода над двигательной точкой мышцы, отводящей большой палец стопы, и антидромным возбуждением большеберцового нерва в области медиальной лодыжки. Диапазон частот 50 Гц – 20 кГц, скорость развертки экрана 10 мс/дел., частота стимуляции 0,5 Гц, длительность стимула 0,1 мс, чувствительность 500 мкВ/дел.

Анализируемые параметры: A_{макс} в серии из 20 F-волн, средняя АТ из 20 F-волн.

Собственные результаты. По результатам анализа амплитудно-частотных характеристик глобальной ЭМГ у 38 обследованных детей со спастической формой ДЦП мы смогли выделить три группы (табл.5).

Первую составили дети (n=15, 39%), у которых отмечено выраженное снижение ампли-

тудно-частотных характеристик произвольной активности всех исследованных мышц.

Увеличение КР и КА на фоне снижения БЭА наблюдалось у небольшого числа детей (рис. 1, 2.) При этом АТ ниже 100 мкВ была у 40% детей этой группы в МГИМ и у 27% в ПБМ и не учитывалась при статистической обработке данных.

Вторую группу составили дети (n=12, 32%) с нормальными амплитудно-частотными характеристиками ЭМГ. В этой группе было наибольшее число детей с увеличенными КА и КР (рис. 3) и отмечалось нарушение координаторных возможностей и адекватности активации только в МГИМ.

У детей из III группы (n=11, 29%) регистрировалось снижение БЭА в МГИМ, что сопоставимо с этим показателем у детей из I группы. В ПБМ зарегистрированные амплитудно-частотные характеристики накожной ЭМГ были схожи с нормальными значениями (табл. 6). Увеличение КР и КА также наблюдалось у небольшого числа детей (рис. 4).

На основании представленных данных можно сделать предварительный вывод: при попытке выделить статистически однородные группы больных с ДЦП по результатам исследования амплитудно-частотных характеристик глобальной ЭМГ единая картина нарушений координаторных взаимоотношений мышц голени не складывается. Вероятнее всего, нарушение реципрокного торможения является не единственным механизмом, лежащим в основе нарушений координаторных взаимоотношений мышц голени у детей с ДЦП.

Важными, по нашему мнению, являются следующие наблюдения:

- увеличение КР и КА выражено в группе больных с нормальными амплитудно-частотными характеристиками произвольной БЭА (II группа);
- во всех трех группах КР и КА увеличены преимущественно в ПБМ;
- КР и КА увеличены лишь у 37% из всех обследованных детей со спастической формой ДЦП.

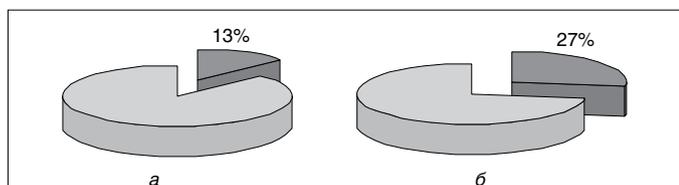


Рис. 1. Доля детей с увеличенными значениями КР (а) и КА (б) в ПБМ (I группа).

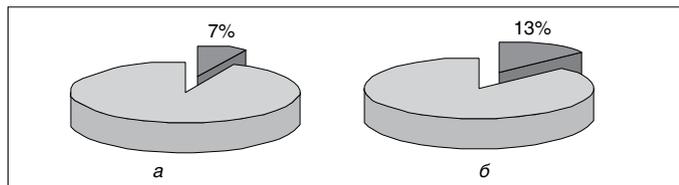


Рис. 2. Доля детей с увеличенными значениями КР (а) и КА (б) в МГИМ (I группа).

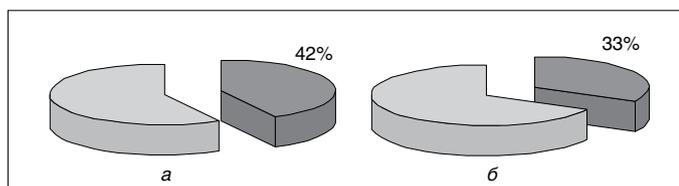


Рис. 3. Доля детей с увеличенными значениями КР (а) и КА (б) в МГИМ (II группа).

Таблица 6. Сводная таблица изменений амплитудных характеристик по данным глобальной и стимуляционной ЭМГ

Показатель	Группа					
	I (n=15, 39%)		II (n=12, 32%)		III (n=11, 29%)	
	ПБМ	МГИМ	ПБМ	МГИМ	ПБМ	МГИМ
АТ	↓	↓	N	N	↓ или N	↓
A _{макс}	↓	↓	N	N	N	↓
Амплитуда F-волн	-	↑	-	N	-	N
КР	↑ (y 13%)	↑ (y 7%)	N	↑ (y 42%)	↑ (y 27%)	↑ (y 22%)
КА	↑ (y 27%)	↑ (y 13%)	N	↑ (y 33%)	↑ (y 27%)	↑ (y 22%)
Степень двигательных нарушений	Тяжелая		Легкая		Средняя	

Примечание. ↓ – снижение показателя; ↑ – увеличение показателя; N – нормальные значения показателя.

Следующим этапом работы было выявление соответствия амплитудных характеристик произвольной и вызванной двигательной активности и их возможной зависимости от степени двигательных нарушений у обследованных больных.

У детей со сниженной амплитудой накожной ЭМГ при произвольном максимальном усилии (I группа) отмечалось увеличение как средней, так и максимальной амплитуды F-волн (рис. 5, а). Для этой группы было характерно отсутствие вариабельности F-волн по амплитуде и латентному времени, что свидетельствует о синхронной работе различных двигательных единиц при вызванном ответе. В клинической практике на основании полученных данных можно было бы предположить наличие нейронального поражения. Для этого уровня поражения также характерно выпадение более 30% F-волн (блоки), а при исследовании БЭА мышц в состоянии физиологического покоя при накожной ЭМГ – наличие потенциалов фасцикуляций, однако подобные данные в этой группе не получены. На основании результатов ретроспективного анализа историй болезни установлено, что данную группу составили дети с двигательными нарушениями тяжелой степени (табл. 6.).

Таким образом, полученные нами данные могут свидетельствовать о снижении порога возбудимости различных по своим морфофункциональным признакам альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга на уровне L_{IV} – S_{II} и синхронном вовлечении в двигательный ответ большого количества мотонейронов при антидомном возбуждении периферического нерва – большеберцового. Также следует обратить внимание на несоответствие амплитуды произвольного максимального мышечного сокращения и

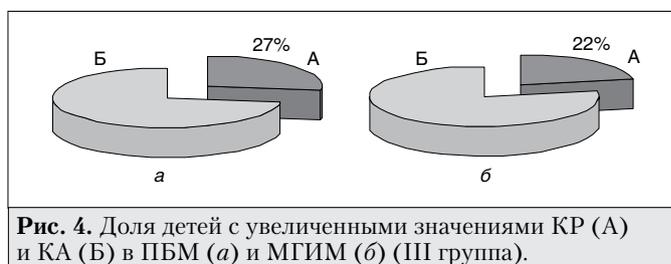


Рис. 4. Доля детей с увеличенными значениями КР (А) и КА (Б) в ПБМ (а) и МГИМ (б) (III группа).

вызванного ответа (F-волны) (см. табл. 6), что не противоречит нашему предположению.

В группе детей с нормальными амплитудными характеристиками максимального произвольного мышечного усилия (II группа) амплитудные характеристики F-волн были сопоставимы с нормативными значениями (рис. 5, б). Эту группу составили дети с двигательными нарушениями легкой степени (см. табл. 6.).

У детей, составивших III группу, отмечалось снижение амплитудных характеристик максимального произвольного мышечного усилия только в МГИМ. Эти характеристики в ПБМ и амплитуда F-волн были сопоставимы с нормативными параметрами либо незначительно снижены (рис. 5, в). Статистический анализ показал, что данное снижение не является статистически значимым (см. табл. 6.).

Таким образом, при сопоставлении амплитудных характеристик произвольной и вызванной мышечной активности во II и III группах отмечается отсутствие синхронного вовлечения в двигательный ответ большого количества мотонейронов, что может свидетельствовать об их нормальной возбудимости.

Основное различие между группами состоит в большей степени выраженности (увеличении) значений КР и КА в группе больных с нормаль-

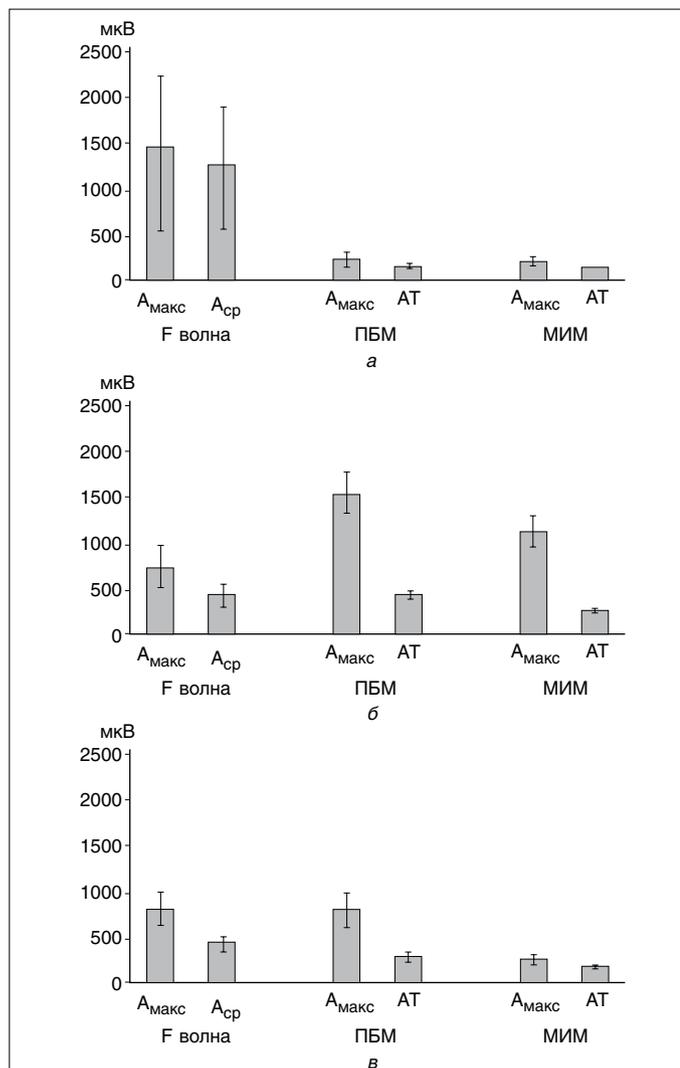


Рис. 5. Амплитудные характеристики произвольной и вызванной мышечной активности мышц голени у больных ДЦП. а – I группа; б – II; в – III.

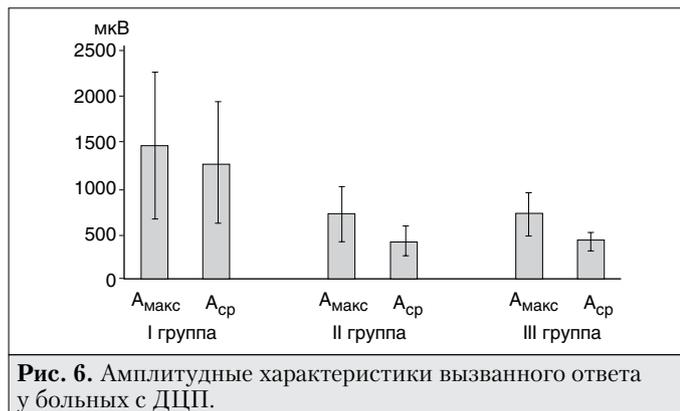


Рис. 6. Амплитудные характеристики вызванного ответа у больных с ДЦП.

ными амплитудно-частотными характеристиками произвольной БЭА (II группа). Полученные данные позволяют предположить, что у этих

больных основной причиной нарушений координаторных взаимодействий мышц голени является нарушение механизмов реципрокного торможения.

Следует обратить внимание на тот факт, что приблизительно у трети детей как в I, так и в III группе координаторные нарушения отмечаются и в ПБМ, и в МГИМ с незначительным (статистически недостоверным) преобладанием в ПБМ. Так, в отношении трети детей из I группы можно сделать вывод о наличии сразу двух механизмов, лежащих в основе возникновения спастичности мышц: снижение уровня возбудимости альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга и нарушение механизмов реципрокного торможения.

У детей из II группы координаторные изменения наиболее выражены в МГИМ и отсутствуют в ПБМ. Сравнивая данные, полученные при обследовании детей II и III групп, можно сделать следующие выводы: основной причиной спастичности мышц в этих группах является нарушение механизмов реципрокного торможения; характер нарушений в этих группах различен.

При статистическом анализе амплитудных характеристик вызванной активности во всех трех группах не выявлено достоверно значимых различий как максимальной, так и средней амплитуды F-волн (рис. 6). При анализе данных, представленных на рис. 6, следует обратить внимание на высокую степень гетерогенности в группе детей с низкими амплитудными показателями произвольной мышечной активности (I группа). Это наблюдение с учетом сделанных ранее выводов о наличии у трети больных двух вероятных механизмов возникновения спастичности мышц свидетельствует о необходимости более тщательного ранжирования групп, что в свою очередь может привести к интересным диагностическим находкам.

ВЫВОДЫ

1. У детей со спастической формой ДЦП амплитудные характеристики произвольной и вызванной двигательной активности соответствуют степени выраженности двигательных нарушений.

2. Выявлено два типа нарушений координаторных взаимоотношений мышц голени, лежащих в основе возникновения спастичности мышц у детей с двигательными нарушениями легкой и средней степени. В первом случае в

результате нарушения механизмов реципрокного торможения снижается адекватность выполнения функций икроножной мышцы и усиление ее ко-контракции. Во втором случае подобные изменения происходят одновременно в обеих исследованных мышцах – передней большеберцовой и икроножной.

3. У трети больных с двигательными нарушениями тяжелой степени возможно сочетание двух механизмов, лежащих в основе возникновения спастичности: снижения уровня возбудимости альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга и нарушения механизмов реципрокного торможения.

4. В связи с небольшой выявляемостью (до 37% от всех обследованных детей) нарушений координаторных взаимоотношений мышц голени и высокой степенью гетерогенности амплитудных показателей вызванной двигательной активности в группе детей с двигательными нарушениями тяжелой степени требуется более

тщательный подход к ранжированию групп для наиболее полного понимания механизмов возникновения спастичности.

5. Для адекватной оценки функционального состояния сегментарного аппарата спинного мозга у детей со спастической формой ДЦП необходимо проведение их комплексного обследования, включая как глобальную, так и стимуляционную ЭМГ.

Таким образом, ЭНМГ является важным методом обследования пациентов с различными нервными болезнями, в том числе с ДЦП. Применение ЭНМГ может не только помочь в диагностике и оценке эффективности лечения различных заболеваний периферической нервной системы, но и расширить границы понимания патогенеза спастичности мышц у больных с ДЦП. Авторы надеются, что широкое внедрение различных методов ЭНМГ в клиническую практику в России поможет повысить эффективность реабилитации больных со спастической формой ДЦП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурьгина А.Д. Восстановительное лечение больных детским церебральным параличом на бальнеогрязевом курорте: Дис. ... д-ра мед. наук. М.;1988. 376 с.
2. Команцев В.Н., Заболотных В.А. Методические основы клинической электронейромиографии: Руководство для врачей. СПб: Лань; 2001. 305 с.
3. Куренков А.Л. Электронейромиографические критерии диагностики детского церебрального паралича: Дис. ... канд. мед. наук. М; 1997. 5с.
4. Николаев С.Г., Володина Г.М. Блоки и повторные волны в анализе F-волны. Актуальные вопросы здоровья населения Центра России. Рязань; 2001. с. 56-59.
5. Охнянская Л.Г., Комарова А.А. Электромиография в клинике профессиональных заболеваний. М.: Медицина; 1970. 199 с.
6. Семенова К.А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича. М.: Антидор; 1999. с. 303-322.
7. Старобинец М.Х., Волкова Л.Д. Диагностика субклинических проявлений пирамидного синдрома методами стимуляционной электромиографии. Ж невропатол и психиатр 1979; 79 (12):1661-6.
8. Bishop B. Spasticity : its physiology managements. Phys Ther 1977; 57:371-401.
9. Chapman C.E., Wiesendanger M. Physiological and anatomic basis of spasticity. Physiother Can 1982; 34:125-36.
10. Burke D., Andrews C.J., Lance J.W. Tonic vibration reflex in spasticity. Parkinson's diseases and normal. Subjects. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1972; 35:477-86.
11. Eisen A. Electromyography. Can Fam Physician 1987; 33:672-9.
12. Granit R., Hennrich H.D. Gamma control of dynamic properties of muscle spindles. J Neurophysiol 1956; 19:356-66.
13. Jansen J.K.S. Spasticity-functional aspects. Acta Neurol Scand 1962; 38(Suppl 3):41-8.
14. Merritt's Neurology. 10th ed. New York; 2000.
15. Harrison's principles of internal medicine. Seventeenth ed. 2008. Part 16, section 1; page 365.
16. Mills K.R. The basics of electromyography. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76 (Suppl II):32-5.
17. Yates S.K., Brown W.F. Characteristics of the F response: a single motor unit study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1979; 42:161-70.
18. King D., Ashby P. Conduction velocity in the proximal segments of a motor nerve in the Guillain-Barre syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1976; 39:538-44.
19. Trontelj J.V. A study of the H-reflex by single fibre EMG. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973; 36:951-9.
20. Lachman T., Shahani B.T., Young R.R. Late responses as aids to diagnosis in peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:156-62.
21. Schimscheimer R.J., Ongerboer B.W., Visser D.E., et al. The flexor carpi radialis H-reflex in polyneuropathy: relations to conduction velocities of the median nerve and the soleus H-reflex latency. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987;50:447-52.
22. Fisher M.A., Shivde A.J., Teixeira C., Grainer L.S. Clinical and electrophysiological appraisal of the significance of radicular injury in back pain. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1978; 41:303-6.
23. Mazzocchio R., Scarfò G.B., Mariottini A., et al. Recruitment curve of the soleus H-reflex in chronic back pain and lumbosacral radiculopathy. BMC Musculoskeletal Disorders 2001;2:4.

Опыт клинициста

Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона

В.Т. Ивашкин, М.С. Жаркова, М.В. Маевская, А.В. Лапшин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ММА им. И.М. Сеченова

Цель. Продемонстрировать случай развития тяжелого поражения печени у пациентки пожилого возраста на фоне длительного приема кордарона и тактику ведения больной.

Особенности клинического случая. У больной с отягощенным аллергологическим анамнезом после длительного приема кордарона в суммарной дозе 156 г, назначенного ей по поводу эпизодов мерцательной аритмии, зафиксировано многократное повышение уровня сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза, сопровождавшееся общей слабостью, желтушностью кожи и склер, кожным зудом. Диагностирован тяжелый лекарственный холестатический гепатит, развившийся по смешанному механизму: дозозависимая цитотоксичность и гиперчувствительность по типу аллергии. В результате проведенной дезинтоксикационной терапии, плазмафереза, терапии глюкокортикоидами у пациентки регрессировали клинические симптомы заболевания и отмечена положительная динамика лабораторных показателей.

Заключение. Назначая любое лекарственное средство, следует учитывать возраст больного, сопутствующие заболевания, аллергические реакции в анамнезе, количество применяемых препаратов. В случае неизбежности назначения данного препарата необходимо динамическое наблюдение за больным, включая постоянный мониторинг лабораторных показателей.

Ключевые слова: лекарственный гепатит, кордарон, реакция гиперчувствительности.

Case of severe drug-induced hepatitis, caused by long-term cordarone intake

V.T. Ivashkin, M.S. Zharkova, M.V. Mayevskaya, A.V. Lapshin

The aim. To present a case of development of severe liver lesion in a female patient of advanced age on a background of long-term intake of cordarone and management approach.

Features of clinical case. At patient with allergies in the past history after long-term treatment by cordarone in an integral dose of 156 g, prescribed for attacks of atrial fibrillation, multifold elevation of serum transaminases and markers of cholestasis developed, that was accompanied by general weakness, icterus of skin and sclerae, pruritus. Severe drug-induced

cholestatic hepatitis of mixed mechanism was diagnosed: dose-dependent cytotoxicity and hypersensitivity of allergic type. As a result of detoxication treatment, plasmapheresis, therapy by glucocorticosteroids at the patient clinical signs of disease regressed and laboratory features improved.

Conclusion. At prescription of any pharmaceutical agent, it is necessary to take into account age of the patient, concomitant diseases, allergic reactions in past history, amount of applied drugs. In the case of inevitable prescription of the given drug dynamic monitoring of patient, including constant monitoring of laboratory parameters is necessary.

Key words: drug-induced hepatitis, cordarone, hypersensitivity reaction.

В последние годы существенно возросла частота развития лекарственных поражений печени. Зарегистрировано около 1000 препаратов, способных вызвать поражение печени, и с каждым годом список их увеличивается [1]. По данным литературы, более 30% случаев фульминантной печеночной недостаточности и около 2–20% случаев госпитализации больных с желтухой связаны с побочным действием лекарств. Около 75% реакций идиосинкразии заканчиваются трансплантацией печени или смертью [2–4]. Можно предположить, что во многих случаях лекарственная гепатопатия остается нераспознанной или неверно устанавливают причину поражения печени. Трудность диагностики лекарственных гепатопатий заключается в том, что их клинико-лабораторные проявления и гистологические признаки могут «имитировать» другие заболевания [1]. Установление связи между приемом препарата и появлением побочных реакций, исключение других заболеваний, внепеченочные признаки лекарственной гиперчувствительности, а также некоторые патогномичные критерии, установленные при гистологическом исследовании материала, полученного при биопсии печени, могут в совокупности подтвердить диагноз ее лекарственного поражения [4]. Приведенное далее клиническое наблюдение служит примером последовательного диагностического поиска и успешного лечения тяжелой, редко описываемой в литературе формы смешанного поражения печени на фоне длительного приема кордарона.

Амиодарон (кордарон) – препарат, хорошо зарекомендовавший себя в лечении резистентных тахикардий у пациентов пожилого возраста, однако его назначение ограничено в связи с возможностью токсического действия на печень, легкие, щитовидную железу. Препарат накапливается в лизосомах, где образует комплексные соединения с фосфолипидами и подавляет действие лизосомальных фосфолипаз. Следует отме-

тить, что гепатотоксичность – редкое побочное действие амиодарона. Бессимптомное повышение уровня сывороточных трансаминаз отмечается приблизительно у 25% пациентов, однако развитие тяжелых повреждений печени регистрируют, по данным литературы, только у 1–3% [5]. Хотя повреждение печени в большинстве случаев является обратимым и регрессирует после отмены препарата, описаны случаи развития цирроза и даже фульминантной печеночной недостаточности [6]. Поиск причины повреждения печени может быть значительно затруднен, так как клиническая и гистологическая манифестация гепатотоксичности амиодарона осложняется сосуществованием «застойной печени» на фоне сердечной патологии или алкогольной болезни печени у пациентов, злоупотребляющих алкоголем [4].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная П., 65 лет, госпитализирована в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова 4 марта 2008 г. в связи с жалобами на выраженную общую слабость, желтушность кожи и склер, кожный зуд, преимущественно в ночное время, периодически возникающие боли в эпигастральной области и правом подреберье, тошноту после еды. Известно, что в течение 1,5 лет принимала кордарон, назначенный ей по поводу эпизодов мерцательной аритмии (первые 2 мес в дозе 600 мг/сут, следующие 4 мес по 400 мг/сут, далее 13 мес по 200 мг/сут). Ухудшение самочувствия больная отметила с начала января 2008 г., когда появились и стали нарастать общая слабость, тошнота, отвращение к пище, возникли иктеричность склер, зуд кожи. Тогда же впервые было зафиксировано повышение активности сывороточных трансаминаз (АлАТ в 30 раз, АсАТ в 17 раз) и маркеров холестаза (билирубина в 3 раза и ГГТ в 7 раз). Было высказано предположение о механическом

препятствии оттоку желчи, однако при УЗИ брюшной полости, выполненном в поликлинике по месту жительства, признаков билиарной гипертензии не выявлено. С 21 января самочувствие больной резко ухудшилось, что проявилось усилением общей слабости, вплоть до невозможности встать с постели, появлением желтухи, потемнением мочи и обесцвечиванием кала, усилением зуда кожи. Кордарон больная продолжала принимать в дозе 200 мг/сут. В связи с нарастающим ухудшением самочувствия была госпитализирована в ГКБ им. С.П. Боткина с предполагаемым диагнозом «острый холестатический гепатит неуточненной этиологии». Рассматривалась гипотеза о его лекарственном происхождении, в связи с чем кордарон был отменен, назначена урсодезоксихолевая кислота в дозе 1000 мг/сут. Однако выраженной положительной динамики в состоянии больной не отмечалось. В биохимических тестах наблюдалось увеличение активности АлАТ в 50 раз и АсАТ в 36 раз, повышение уровня билирубина в 10 раз.

Из анамнеза жизни: воздействию профессиональных вредностей не подвергалась, вредные привычки, в том числе курение и злоупотребление алкоголем, отрицает. Из перенесенных заболеваний заслуживает внимание острый гепатит В, развившийся во время беременности в 1966 г. и закончившийся полным выздоровлением. В апреле 2006 г. произведена лапароскопическая холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита. Приступов острых болей в животе не было. Особого внимания заслуживали аллергические реакции на пенициллин, тетрациклин, витамины группы В, витамин С в виде крапивницы, на укусы насекомых в форме анафилактического шока.

При объективном обследовании обращали на себя внимание желтушная, с лимонным оттенком кожа, единичные следы расчесов. Внепеченочных знаков не выявлено. Системы дыхания и кровообращения без отклонений от нормы. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастральной области и правом подреберье. Печень и селезенка нормальных размеров. Периферических отеков и дизурических явлений не отмечено.

На основании полученных данных был поставлен предварительный диагноз: острый холестатический гепатит неуточненной этиологии. Дифференциальную диагностику следовало провести со следующими заболеваниями: лекарственный гепатит, холедохолитиаз, холангиокарцином, аутоиммунный гепатит.

Клинический анализ крови: небольшое уменьшение количества эритроцитов, гиперхромия и эозинофилия (табл. 1). Биохимические тесты: повышение активности сывороточных трансаминаз – АлАТ до 1041 МЕ/л (в 26 раз) и АсАТ до 1437 МЕ/л (в 36 раз), при этом коэффициент де Ритиса составлял более 1. Кроме того, выявлены лабораторные признаки холестаза в виде повышения активности ГГТ, увеличения содержания щелочной фосфатазы и общего билирубина за счет прямой фракции. Показатели коагулограммы оставались в пределах нормальных значений, что свидетельствовало о сохраненной функции печени. Из маркеров вирусных гепатитов обнаружены НВsAb и НВсogAb (суммарные). Такой серологический профиль свидетельствовал о приобретенном иммунитете к вирусу гепатита В. Все реакции на аутоиммунные маркеры были отрицательными. Таким образом, нами был исключен вирусный и аутоиммунный гепатит.

Поскольку причиной холестаза могло быть новообразование гепатобилиарной зоны, были исследованы онкомаркеры, в том числе *альфа-фетопrotein* (АФП), уровень которого оказался незначительно повышенным, что мы объясняли высокой степенью регенерации клеток печени на фоне активного воспалительного процесса.

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований

Показатель	Результат	Норма
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,6	3,7–4,7
Гематокрит, %	34,57	36–62
Цветовой показатель	1,02	0,82–1,05
Эозинофилы, %	7	0–5
АлАТ, МЕ/л	1041	0–40
АсАТ, МЕ/л	1437	0–40
ГГТ, МЕ/л	276	11–61
Щелочная фосфатаза, ед/л	125	32–92
Общий билирубин, мг/дл	13,5	0,2–1,0
Гамма-глобулин, отн.%	22,0	11,0–18,0
Бета-глобулин, отн.%	14,7	8,9–13,6
IgA, мг/дл	720	50–300
НbsAb	Полож.	Отр.
НВсogAb (суммарные)	Полож.	Отр.
ANA, ASMA, AMA*	Отр.	Отр.
АФП, нг/мл	77,03	2,0–13,0

*ANA – антиядерные антитела, ASMA – антигладкомышечные антитела, AMA – антимитохондриальные антитела.

УЗИ брюшной полости: печень и селезенка не увеличены, диффузно неоднородные, признаков портальной и билиарной гипертензии не выявлено. Обнаружены два небольших (диаметром 18 и 20 мм) лимфатических узла по левому краю печени. Согласно результатам ЭГДС, явления портальной гастропатии и варикозного расширения вен пищевода отсутствовали. На основании результатов эндоскопической ультрасонографии панкреатобилиарной зоны исключено механическое препятствие оттоку желчи, что опровергло версию о холедохолитиазе и новообразовании.

Для морфологической верификации диагноза проведены биопсия печени и гистологическое исследование ее ткани, позволившее выявить картину стеатогепатита с наличием эозинофилов в воспалительно-клеточном инфильтрате, что характерно для гиперсенситивных лекарственных реакций.

Таким образом, с учетом острого начала заболевания, отсутствия других причин поражения печени и известных гепатотоксических свойств кордарона был поставлен клинический диагноз: острый гиперсенситивный лекарственный холестатический гепатит, индуцированный кордароном.

Лечение больной заключалось в проведении дезинтоксикационной терапии, плазмафереза (5 сеансов). Принимая во внимание возможность возникновения у больной гиперсенситивной реакции как одного из механизмов развития поражения печени, была начата терапия преднизолоном в дозе 120 мг/сут в виде внутривенных инфузий с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 30 мг/сут. Кроме того, была начата терапия урсосаном (1000 мг/сут), назначение которого рассматривалось целесообразным в виду следующих его патогенетических эффектов. Во-первых, это цитопротективное воздействие, заключающееся во встраивании в фосфолипидный слой клеточной мембраны, что ведет к стабилизации последней и повышению устойчивости к повреждающим факторам. Во-вторых, учитывалась возможность участия его в холеретическом механизме за счет вытеснения пула токсичных гидрофобных желчных кислот. И наконец, в комбинации с преднизолоном урсосан мог оказать иммуномодулирующий эффект посредством уменьшения экспрессии молекул HLA 1-го класса на гепатоцитах и HLA 2-го класса на холангиоцитах, а также снижения продукции провоспалительных цитокинов.

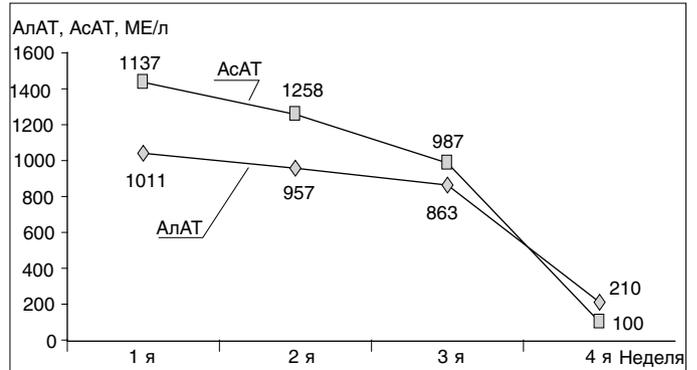


Рис. 1. Динамика лабораторных показателей на фоне лечения.

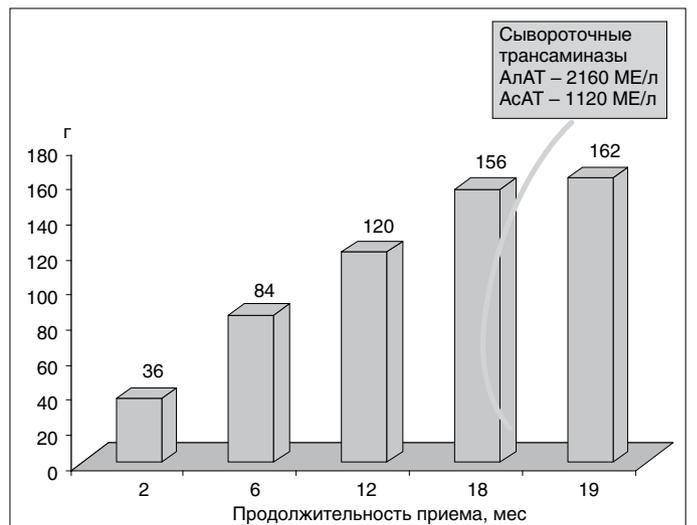


Рис. 2. Расчет суммарной токсической дозы кордарона.

Под влиянием лечения, которое проводили в течение 4 нед, у пациентки регрессировали астенический синдром, желтуха, кожный зуд и отмечена выраженная положительная динамика лабораторных показателей (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что больная принимала кордарон в течение 13 мес в минимальной поддерживающей дозе (200 мг/сут), не была исключена возможность развития тяжелого лекарственного поражения печени. Анализ данных литературы дает основание предполагать, что не столько суточная, сколько кумулятивная доза препарата за весь период лечения является определяющим фактором в развитии повреждения печени [7]. В связи с этим мы рассчитали суммарную дозу кордарона, при приеме которой началось повышение уровня сывороточных трансаминаз

Таблица 2. Дополнительные симптомы, нацеливающие на поиск доказательств лекарственной природы поражения печени

Лихорадка	Потеря аппетита
Ринит	Тошнота
Конъюнктивит	Боль в животе
Экзантема	Диарея
Расчесы	Лимфаденопатия
Зуд кожи	Эозинофилия
Артралгия, миалгия	Лейкоцитоз/лейкопения

и билирубина у нашей больной: она составила 156 г (рис. 2).

В то же время описаны случаи развития кордаронового поражения печени при приеме препарата в суммарной дозе 4,2 г [8]. Это подтверждает тот факт, что кордарон может не только вызвать дозозависимую токсическую реакцию, но и оказывать дозозависимое непредсказуемое действие, связанное с индивидуальной гиперчувствительностью к препарату [9]. Для более глубокого понимания данного утверждения следует подробнее остановиться на классификации побочных реакций лекарственных средств [10]. Выделение двух типов этих реакций: дозозависимые предсказуемые и дозозависимые непредсказуемые, целесообразно ввиду различия механизмов их развития – токсическая реакция и лекарственная гиперчувствительность соответственно. Для токсических реакций характерно прямое повреждающее действие лекарственного препарата, отчетливая зависимость от его дозы и длительности экспозиции. Реакции гиперчувствительности неоднородны по своей природе и могут проявляться в виде аллергии, псевдоаллергии и идиосинкразии. В рассмотренном случае мы имеем дело с развитием лекарственного гепатита по смешанному механизму – дозозависимая цитотоксичность и гиперчувствительность по типу аллергии (аллергическая реакция замедленного типа). В пользу последней свидетельствуют отягощенный аллергологический анамнез, наличие эозинофилии, лимфаденопатии, иммуноглобулинемии.

Какой же исход заболевания следовало бы ожидать у данной пациентки? Согласно данным Комитета по изучению всех случаев побочных действий лекарств (Швеция) за период с 1970 по 2004 г., а также 10-летней работы Южно-испанского регистра по лекарственному повреждению печени, сочетание высокого уровня сыво-

роточных трансаминаз с желтухой служит предиктором тяжелого поражения печени [11, 12]. В анализ были включены все пациенты с доказанным повреждением печени, уровнем АЛАТ, превышающим верхнюю границу нормы в 3 раза, и уровнем билирубина в 2 раза и более выше нормы. Частота трансплантации печени и смерти в группе пациентов с гепатоцеллюлярным и холестатическим поражением составила 11,7%.

Несмотря на успешное лечение данной формы лекарственного гепатита, пациентка нуждается в дальнейшем динамическом наблюдении. Общеизвестно, что кордарон характеризуется длительным периодом выведения. Он может накапливаться в различных тканях, особенно жировой, и находиться в них от нескольких недель до нескольких месяцев после отмены препарата. При исследовании фармакокинетики кордарона доказана его двухфазная элиминация из организма: быстрое снижение его уровня в плазме крови в первые 10 дней (первая фаза) в результате высвобождения препарата из хорошо снабжаемых кровью тканей и более медленное снижение во вторую фазу вследствие длительного высвобождения из плохо снабжаемой кровью жировой ткани [13]. Известны случаи развития тяжелого холестатического поражения печени с летальным исходом спустя несколько месяцев после отмены кордарона [14].

Возвращаясь к вопросу о диагностике лекарственных гепатитов, следует упомянуть о существовании ряда симптомов, выявление которых нацеливает врача на поиск доказательств лекарственной природы поражения печени [14] (табл. 2). У нашей пациентки мы наблюдали значительное количество таких симптомов: расчесы, зуд кожи, потеря аппетита, тошнота, боль в животе, лимфаденопатия, эозинофилия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенное нами клиническое наблюдение представляет интерес потому, что развитие такой тяжелой побочной реакции на прием лекарственных препаратов, как лекарственный гепатит, в настоящее время уже не редкость. Ожидать развития таких осложнений приходится и при лечении часто применяемыми и кажущимися безобидными препаратами. Наглядно продемонстрировав случай развития тяжелого комбинированного поражения печени, напоминаем, что, назначая любое лекарственное средство, следует учитывать возраст больного, сопутствующие

заболевания, аллергические реакции в анамнезе, количество применяемых препаратов. В случае неизбежности назначения данного препарата

необходимо динамическое наблюдение за больным, включая постоянный мониторинг лабораторных показателей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени. *Consilium medicum*. 2006; 8(7):5-6.
2. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Издат. дом «М-Вести»; 2005. 536 с.
3. Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology. Principles and practice*. 2-nd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006.
4. Navarro V.J., Senior J.R., Drug-Related Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354:731-9.
5. Lewis J.H., Ranard R.C., Caruso A., et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989; 9:679-85.
6. Snir Y., Pick N., Riesenber K., et al. Fatal hepatic failure due to prolonged amiodarone treatment. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20:265-6.
7. Babany G., Mallat A., Zafrani E.S., et al. Chronic liver disease after low daily doses of amiodarone. Report of three cases. PMID: 3794303 [PubMed - indexed for MEDLINE].
8. Lwakatare J.M., Morris-Jones S., Knight E.J. Fatal fulminating liver failure possibly related to amiodarone treatment. *Br J Hosp Med* 1990; 44:60-1.
9. Rigas B., Rosenfeld L.E., Barwick K.W., et al. Amiodarone hepatotoxicity. A clinicopathologic study of five patients. PMID: 3946978 [PubMed - indexed for MEDLINE].
10. Ивашкин В.Т. Лекарственные реакции гиперчувствительности: Материалы Интернет-Сессии, 2007.
11. Björnsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42:481-9.
12. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C. et al. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period. *Gastroenterology*. 2005; 129:512-21.
13. Roden D.M. Pharmacokinetics of amiodarone: implications for drug therapy. *Am J Cardiol* 1993; 72:45F-50F.
14. Chang C.C., Petrelli M., Tomashefski J.F., Jr, McCullough A.J. Severe intrahepatic cholestasis caused by amiodarone toxicity after withdrawal of the drug: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*.1999; 123(3):251-6.

В президиуме РАМН

Терапевтический потенциал стволовых клеток пуповинной крови (неврология и психиатрия)

М.А. Пальцев – профессор, академик РАН и РАМН, ректор Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, первый вице-президент РАМН, Г.Т. Сухих – профессор, академик РАМН, директор Института акушерства, гинекологии и перинатологии Минздравсоцразвития РФ, В.Н. Смирнов – профессор, академик РАМН, директор Института экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздравсоцразвития РФ

«Нервные клетки не восстанавливаются» – в течение многих десятилетий эта точка зрения считалась единственно правильной. Предполагалось, что человек умирает с таким же количеством нейронов, сколько у него было после рождения. За последние 40 лет взгляд на этот вопрос изменился кардинально. В настоящее время установлено, что нейрогенез в определенных зонах мозга продолжается в течение всей жизни человека, однако его интенсивность снижается с возрастом. Это показано в исследованиях, в ходе которых были обнаружены активные стволовые клетки в гиппокампе и субвентрикулярной зоне латеральных желудочков.

Согласно существующей в настоящее время концепции, стволовые клетки обладают уникальными для человеческого организма свойствами: способностью к пролиферации, самоподдержанию собственного пула в результате асимметричного деления и дифференцировки в различные типы клеток. Кроме того, все стволовые клетки экспрессируют на поверхности плазматической мембраны специ-

ческие маркеры, которые помогают в определении типа клеток. В организме человека присутствуют стволовые клетки различных типов, которые, однако, обладают общими для всех стволовых клеток свойствами.

Исторически необходимость сохранения клеток пуповинной крови была продиктована желанием избежать трансплантации костного мозга при онкогематологических заболеваниях. К 2007 г. в мире проведено более 8000 успешных трансплантаций пуповинной крови. Возникли государственные и частные компании, сохраняющие концентрат клеток пуповинной крови. Государственные банки клеток пуповинной крови аналогичны регистрам костного мозга, с той лишь разницей, что клетки заморожены и готовы к использованию в любой момент. Кроме того, пуповинная кровь как источник гемопоэтических клеток для трансплантации имеет ряд других преимуществ перед костным мозгом и стволовыми клетками периферической крови: допустимость неполного соответствия донора и реципиента по системе HLA и меньшая вероят-

ность развития болезни трансплантат против хозяина.

В настоящее время исследователями предпринимаются попытки расширить границы использования клеток пуповинной крови, в том числе применить их для лечения негематологических заболеваний. Это связано с тем, что пуповинная кровь является доступным материалом, из которого можно получить достаточное количество клеток за короткий период времени: только в России в год происходит более 1,5 млн родов, причем при рождении ребенка пуповину, а вместе с ней и пуповинную кровь уничтожают. Фактически пуповинная кровь является неисчерпаемым источником стволовых клеток. Технологичность получения образцов пуповинной крови также способствует расширению ее применения как наиболее оптимального источника клеток. Важным моментом является то, что клетки, полученные из пуповинной крови, не нужно культивировать: в любом образце пуповинной крови стволовых клеток достаточно для их внутривенного введения.

Широкий регенеративный потенциал стволовых клеток пуповинной крови может быть обусловлен существованием в ней нескольких популяций клеток с различными спектрами плюрипотентных свойств. К ним, помимо гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), относятся мезенхимальные стволовые клетки (МСК), неограниченно делящиеся соматические стволовые клетки (USSC), мультипотентные стволовые клетки (MPSC), мультипотентные взрослые клетки-предшественники (MAPC), эмбрионально-подобные стволовые клетки (ES-like) и эндотелиальные клетки-предшественники (EPC).

Рядом авторов на экспериментальных моделях установлено, что клетки пуповинной крови способны стимулировать регенерацию ткани мозга. В последние годы количество таких исследований значительно увеличилось. К настоящему моменту регенеративные свойства клеток пуповинной крови подтверждены в экспериментах на животных с моделями инсульта, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. Однако попытки использования клеток пуповинной крови с этой целью не предпринимались.

В ходе экспериментальных исследований было показано, что положительный эффект клеток пуповинной крови при патологии нервной ткани связан с тремя основными механизмами. Во-первых, эти клетки способствуют повышению активности нейрогенеза; данный процесс

включает активацию эндогенных стволовых клеток мозга. Во-вторых, под действием клеток пуповинной крови происходит активация ангиогенеза, что способствует восстановлению кровообращения и, следовательно, функции пораженного органа. В-третьих, большое значение имеет способность клеток пуповинной крови подавлять воспалительный процесс в нервной ткани, что особенно важно, так как ее воспаление занимает одно из ведущих мест в патогенезе многих неврологических заболеваний.

В ряде исследований на животных установлено, что введенные внутривенно меченые клетки пуповинной крови не проходят через гематоэнцефалический барьер. Их эффекты связаны с секрецией клетками паракринных трофических факторов, воздействующих на поврежденные структуры. К таким факторам относятся нейротрофические (нейромодуляторные) факторы: BDNF – мозговой нейротрофический фактор; NGF – фактор роста нервов; нейротрофины – 3, 4, 5; GDNF – глиальный нейротрофический фактор и ряд других. Паракринные эффекты данных факторов включают активацию нейрогенеза в нервной ткани, способствуя возникновению новых нейронов, олигодендроцитов и астроцитов, подавление апоптоза нервных клеток, стимуляцию миграции эндогенных стволовых клеток мозга. Благодаря именно этим эффектам усиливается регенерация поврежденных структур и происходит восстановление утраченных функций.

В экспериментах на животных моделях и клинических исследованиях показано, что развитие некоторых неврологических заболеваний напрямую связано с изменением активности нейрогенеза в гиппокампе. Значительное подавление нейрогенеза в гиппокампе наблюдается при болезни Альцгеймера, шизофрении, алкогольной зависимости и наркозависимости, депрессии. При нормальном старении головного мозга активность нейрогенеза в гиппокампе также снижается.

К настоящему времени эффективность клеток пуповинной крови в неврологии доказана в экспериментах на животных с моделями инсульта, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. В предварительных клинических исследованиях, результаты которых доложены на этом заседании президиума, подтверждена безопасность применения клеток пуповинной крови при лечении пациентов с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, детским церебральным параличом,

шизофренией и посттравматическими энцефалопатиями. Во всех случаях отмечались определенные положительные сдвиги в течении основного заболевания. Поскольку доложенный материал получен на небольшом числе пациентов, требуется продолжение исследований с увеличением числа включенных в них пациентов. В 2009 г. планируется расширение спектра неврологической патологии в клинических исследованиях.

Установлено, что на животных с моделью инсульта клетки пуповинной крови оказывают выраженное положительное действие и способствуют восстановлению утраченных функций (по

результатам когнитивных и моторных тестов) и уменьшению зоны повреждения. Основываясь на этих данных, можно надеяться, что использование клеток пуповинной крови окажется эффективным при лечении пациентов с ишемическим инсультом. Кроме того, учитывая все изложенное выше, можно считать целесообразным исследование эффективности и безопасности применения клеток пуповинной крови в лечении таких неврологических заболеваний, как рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, хроническая ишемия головного мозга, хронические вегетативные состояния.

Травма головного мозга: социальные и медицинские аспекты

А.А. Потапов – академик РАМН, заместитель директора НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН по научной работе

Нейротравма относится к важнейшим проблемам здравоохранения и общества в любой стране. Это обусловлено масштабностью ее распространения, особенно среди лиц трудоспособного возраста и детей; высокой летальностью пострадавших, их частой постоянной или временной инвалидизацией; существенным отрицательным влиянием на демографию; чрезвычайной экономической обременительностью для семьи и государства.

Травма как причина смерти уступает лишь сердечно-сосудистым, онкологическим и инфекционным заболеваниям, однако по количеству недожитых лет она оставляет далеко позади своих «конкурентов»: в молодом возрасте летальность при нейротравме превышает таковую при сердечно-сосудистых заболеваниях в 10 раз, при раке – в 20 раз, при этом почти в 60% случаев причина смерти – повреждения именно головного мозга. В структуре причин смерти и инвалидизации населения в возрасте до 44 лет *черепно-мозговая травма* (ЧМТ) занимает первое место.

В развитых странах отмечается устойчивое увеличение внимания общества к исследованиям по этой глобальной медицинской и социально-экономической проблеме.

В мире ежегодно от ЧМТ умирают 1,5 млн человек, а 2,4 млн становятся инвалидами. В России ежегодно ЧМТ получают более 600 тыс.

человек (в том числе до 30% детей), 50 тыс. из них умирают, а еще столько же официально признают инвалидами. Общее число лиц, ставших инвалидами вследствие ЧМТ, превышает 2 млн.

Огромную роль в изучении причин и распространенности ЧМТ, ее зависимости от пола, возраста, употребления алкоголя, географических, климатических, демографических и иных условий сыграли популяционные эпидемиологические исследования, проведенные в конце XX в. во многих странах. Частота ЧМТ существенно колеблется: в расчете на 1000 населения она составляет в Китае 7,3%, США 5,3%, России 4%, Шотландии 1,1 %.

Повсеместно распространенность ЧМТ среди мужчин в 2-3 раза превышает таковую среди женщин, причем эта зависимость сохраняется во всех возрастных категориях, кроме младенцев и стариков. Наиболее часто ЧМТ получают мужчины в возрасте 20–39 лет. В структуре клинических форм ЧМТ повсеместно доминирует (80–90%) легкая травма.

Стоимость лечения и реабилитации пациентов с ЧМТ велика. Согласно материалам доклада Конгрессу США, прямые и косвенные расходы, связанные с травматическим повреждением мозга, составляют в США 60 млрд долл. в год. Лечение одного больного с легкой ЧМТ обходится в 2700 долл. Затраты только на первичное

лечение пострадавшего с тяжелой ЧМТ в госпитале превышают 150 000 долл.

Ежегодные экономические потери России вследствие травм составляют 2,6% ВВП (МЗиСР РФ, 2008 г.), при этом, согласно расчетам Национального НИИ общественного здоровья [Щепин О.П., 2007], суммарный ущерб, наносимый только нейротравмой, составляет 495 млрд руб. в год.

Приведенные цифры свидетельствуют о социально-экономической значимости черепно-мозгового травматизма, не говоря уже о трагедии личности и семьи.

Следует отметить, что современные возможности распознавания, лечения травм головного мозга и реабилитации пострадавших значительно возросли. Применение методов нейровизуализации позволило осуществлять диагностику ЧМТ и ее последствий более точно и в более короткие сроки. Это дало возможность дифференцировать лечение пострадавших, расширяя сферу минимально инвазивной хирургии, особенно при последствиях и осложнениях повреждений мозга. Существенно расширились возможности коррекции травматических нарушений жизненно важных функций.

Получила развитие реконструктивная и пластическая нейротравматология, стали более широко применять компьютерное моделирование, лазерную стереолитографию и другие методы. Заложены научные и методические основы нейрореабилитации при ЧМТ, появились предпосылки к использованию эффективной нейропротекции и стимуляции нейрогенерации.

Исключительно важно, что в нейротравматологии утверждаются принципы доказательной медицины, однако добиться их повсеместного практического применения в России пока не удалось.

Среди большого числа проблем, связанных с черепно-мозговой травмой, лечением и реабилитацией пострадавших, выделяют несколько базовых: создание многомерной классификации ЧМТ; внедрение новых технологий нейровизуализации; изучение патогенеза ЧМТ, в том числе его молекулярно-биологического и генетического аспектов; совершенствование методов реанимации, интенсивной терапии, хирургического лечения и реабилитации пострадавших на основе принципов доказательной медицины.

Наилучшим образом эти проблемы могут быть решены с помощью федеральной комплексной научно-технической программы.

Новые подходы к скринингу и диагностике коронарного атеросклероза (медико-экономический анализ)

С.К. Терновой – академик, В.Е. Сеницын – профессор

В последние 50 лет мир переживает пандемию сердечно-сосудистых заболеваний. Во всех индустриально развитых странах, включая Россию, именно эти заболевания являются основной причиной смерти населения (более 55%). В нашей стране, несмотря на успехи терапии и сердечно-сосудистой хирургии, достигнуть существенного снижения смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях путем лечения пациентов с развернутой клинической картиной заболевания пока не удастся [Оганов Р.Г., 2002; Чазов Е.И., 2003]. В то же время опыт западных стран свидетельствует, что с помощью первичной профилак-

ки сердечно-сосудистых заболеваний возможно существенно снижение смертности. Для нашей страны, имеющей самые высокие показатели смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях среди стран Европы и Северной Америки, проблема их лечения крайне актуальна. По этой причине решение проблемы диагностики сердечно-сосудистой патологии чрезвычайно важно и с медицинской, и с социальной точек зрения. Выявление коронарного атеросклероза на доклинической стадии позволяет проводить эффективную профилактику прогрессирования заболевания, развития ИБС и ее осложнений.

За последние 10 лет в лучевой диагностике произошли значительные перемены, благодаря которым существенно изменились роль методов медицинской визуализации при исследовании сердечно-сосудистой системы и подходы к массовому обследованию пациентов с предполагаемыми или выявленными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Использование КТ и МРТ при обследовании пациентов с имеющейся или предполагаемой ИБС либо коронарным атеросклерозом преследует четыре главные цели:

- скрининг коронарного атеросклероза в популяции (в настоящее время с этой целью используют только мультиспиральную КТ – МСКТ);
- неинвазивная коронарография (по показаниям);
- оценка морфологии атеросклеротических бляшек;
- диагностика осложнений ИБС (рубцы, аневризмы, тромбы, разрывы миокарда и т.д.).

Из всех томографических методов для диагностики коронарного атеросклероза в клинических условиях чаще применяют именно МСКТ. Роль МРТ в выявлении коронарного атеросклероза пока более скромная: этот метод чаще используют в экспериментальных исследованиях и для изучения атеросклероза более крупных, чем коронарные артерии, сосудов.

Одно из важнейших направлений в неинвазивной диагностике коронарного атеросклероза – использование МСКТ с целью выявления и количественной оценки кальциноза коронарных артерий.

С начала 90-х годов XX в. до 1998 г. единственной разновидностью КТ, пригодной для получения изображений коронарных артерий сердца, была электронно-лучевая томография (ЭЛТ). Однако число систем для проведения этого исследования во всем мире было небольшим (около 200). Томографы характеризовались хорошим временным разрешением, но имелся ряд ограничений к их применению, и в 2003 г. их серийный выпуск был приостановлен и перспективы развития ЭЛТ неизвестны. Во многом это связано с быстрым распространением родственной методики – МСКТ.

МСКТ появилась в 1998 г. Практически сразу ее стали применять для исследования не только традиционных для КТ областей, но также сердца и сосудов. Оптимальными системами для проведения КТ сердца и коронарных артерий

являются приборы с 16-64 рядами детекторов и большим их числом (до 320).

Ранняя диагностика коронарного атеросклероза с помощью КТ основана на обнаружении кальцинатов в атеросклеротических бляшках и количественной или полуколичественной оценке степени выраженности кальциноза. Следует отметить, что от других распространенных методов раннего выявления (скрининга) коронарного атеросклероза КТ отличается тем, что позволяет выявить прямые, а не косвенные признаки коронарного атеросклероза. Согласно результатам морфологических исследований, большинство атеросклеротических бляшек содержит кальцинаты. Вопреки общепринятому мнению, кальциноз – не только позднее проявление атеросклероза, но и часть естественного течения атерогенеза. С прогрессированием атеросклероза кальциевые депозиты встречаются чаще и в больших количествах.

С помощью МСКТ можно выявлять и количественно оценивать небольшие количества коронарного кальция. Программное обеспечение томографа позволяет определять как величину, так и плотность кальцинированного участка.

В ряде проведенных в РКНПК научных исследований были оценены возможности применения ЭЛТ и МСКТ для выявления кальциноза коронарных артерий, разработаны критерии его количественной оценки, определена возможность практического использования.

Результаты многочисленных проспективных исследований и метаанализов свидетельствуют, что *кальциевый индекс* (КИ) является независимым фактором риска развития осложнений коронарного атеросклероза, при этом значения относительного риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний составили от 2,1 до 9,3 (для коронарного кальциноза разной степени выраженности), что гораздо выше, чем для стандартных факторов риска развития ИБС и ультразвуковых методов (оценка комплекса интима–медия).

Согласно данным РКНПК, проведение МСКТ с целью выявления кальциноза коронарных артерий оправдано в следующих ситуациях:

- при обследовании мужчин в возрасте 40–75 лет и женщин в возрасте 50–75 лет без установленных сердечно-сосудистых заболеваний с целью скрининга коронарного атеросклероза при наличии факторов риска его развития;
- при обследовании в амбулаторных условиях пациентов с атипичными болями в груди

при отсутствии установленного диагноза ИБС или сомнительных результатах нагрузочных тестов;

- при обследовании пациентов, имеющих промежуточный риск развития коронарных событий по данным применения международных шкал SCORE и NCEP. Этот тест позволяет определить, относятся ли на самом деле подобные пациенты (которые могут составлять до 40% популяции в возрасте старше 45 лет) к группе высокого или низкого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний;

- при проведении дифференциальной диагностики между хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического (кардиопатии, миокардиты) генеза.

Однако скрининг коронарного кальция наиболее целесообразно применять в скрининговых исследованиях. При клиническом обследовании пациентов, у которых заподозрена ИБС, часто возникает необходимость выполнения диагностической коронароангиографии. Опыт РКНПК свидетельствует, что для этой цели может быть использована неинвазивная компьютерная ангиография (КАГ).

Согласно результатам собственных исследований, чувствительность и специфичность МСКТ в выявлении гемодинамически значимых стенозов проксимальных и средних сегментов коронарных артерий у пациентов с ИБС составляет 86 и 97% соответственно. Результаты проведенных исследований продемонстрировали значительное уменьшение процента сегментов коронарных артерий, состояние которых не поддается диагностической интерпретации с увеличением количества спиралей и уменьшением времени оборота трубки: при применении четырех спиральных систем трудности при интерпретации состояния тех или иных сегментов коронарного русла отмечались в 10–35% случаев, 64-спиральных – в 0–6%. МСКТ позволяет с высокой точностью оценивать проходимость венозных и артериальных коронарных шунтов. Чувствительность и специфичность МСКТ при оценке проходимости шунтов приближаются к 100%. Несомненным преимуществом МСКТ является одновременная визуализация всех органов грудной клетки, поэтому с ее помощью можно диагностировать различные послеоперационные осложнения, такие как медиастинит, воспалительные изменения грудины, мягких тканей, ателектазы легких. МСКТ используют и для оценки проходимости коронарных стентов.

Современные системы МСКТ позволяют в каждом конкретном случае получать не только данные, необходимые для реконструкции коронарных артерий, но и серии изображений, по которым можно определить размеры и объемы камер сердца, толщину миокарда в различные фазы сердечного цикла, рассчитать массу миокарда, фракцию выброса, ударный объем, параметры локальной сократимости миокарда. У большинства пациентов с острым инфарктом миокарда или постинфарктными рубцами при МСКТ можно видеть область инфаркта как зону сниженной плотности на фоне контрастированного миокарда.

Основные показания к выполнению КТ-коронарографии можно сформулировать следующим образом.

1. Неинвазивная коронарография у пациентов с предполагаемым или сомнительным диагнозом ИБС, когда отсутствуют явные показания к проведению КАГ. Выявление неизмененных коронарных артерий при неинвазивной КАГ практически исключает вероятность наличия гемодинамически значимых стенозов. В случае обнаружения значимых коронарных стенозов при МСКТ больного направляют на КАГ для уточнения состояния коронарного русла и выбора метода реваскуляризации.

2. Предоперационная оценка состояния коронарных артерий у пациентов перед выполнением различных оперативных вмешательств на сердце (без реваскуляризации) или других органах.

3. Неинвазивная оценка состояния венозных и артериальных коронарных шунтов, коронарных стентов.

4. Диагностика аневризм и врожденных аномалий развития коронарных артерий.

5. Уточнение данных, полученных при КАГ (например, при подозрении на остиальный стеноз или отсутствии контрастирования коронарной артерии либо шунта).

6. Случаи, когда требуется одновременная оценка состояния миокарда (рубцовые зоны) и коронарных артерий (например, при дифференциальной диагностике кардиомиопатий).

Показания к проведению КТ-коронарографии будут расширяться по мере увеличения количества систем для выполнения КТ, их технического совершенствования и увеличения числа специалистов, владеющих этой методикой.

Включение МСКТ в алгоритм обследования пациентов с предполагаемой ИБС позволяет снизить частоту выполнения интервенционных

вмешательств и получить важную дополнительную информацию клиницистам. На основании результатов предварительного медико-экономического анализа можно сделать заключение, что внедрение МСКТ коронарных артерий в клиническую практику может быть эффективным и с экономической точки зрения. Известно, что чувствительность и специфичность диагностического метода зависят от распространенности болезни в обследуемой популяции. Результаты анализа свидетельствуют, что при распространенности ИБС в обследуемой популяции 10–50% (что соответствует реальной поликлинической практике) МСКТ-коронарография экономически эффективна, позволяя сокращать сроки обследования пациентов, исключать из диагностического алгоритма радионуклидные исследования и повторные нагрузочные пробы (при их сомнительных результатах). Так, по данным Госкомстата, в 2005 г. в РФ было зарегистрировано 6,8 млн больных с ИБС (4,6% населения страны), из них с учетом международного опыта полные показания к стентированию коронарных артерий имеются у 260 тыс. (из расчета 1800 человек на 1 млн населения) и к коронарному шунтированию – не менее чем у 150 тыс. т.е. в сумме примерно у 410 тыс. человек ежегодно. Поскольку общее количество диагностических коронарографий, выполняемых в РФ за год, не превышает 25 тыс., потребность в скрининговом высокочувствительном и специфичном методе, которым может стать МСКТ, составляет более 375 тыс. человек в год.

Расчетная потребность трудоспособного населения России в скрининге с помощью МСКТ в целях своевременного выявления ИБС составляет не менее 3 млн человек. При наличии в РФ 500 систем для выполнения МСКТ, на которых будут проводить неинвазивные коронарографии, и возможности осуществить скрининг коронарного атеросклероза с помощью одной установки

не менее чем у 2 тыс человек в год, 3 млн пациентов будут обследованы за 3 года. Выполнение неинвазивных коронарографий позволит высвободить значительные ресурсы ангиографической службы и использовать их для выполнения эндоваскулярных лечебных вмешательств. Согласно результатам анализа предотвращенных экономических потерь благодаря своевременной диагностике ИБС и лечению больных трудоспособного возраста, непрямо́й экономический эффект в результате широкого внедрения в практику методики скрининга трудоспособного населения с целью ранней диагностики ИБС с помощью МСКТ составит не менее 3500 млн руб.

В настоящее время происходит внедрение МСКТ в повседневную кардиологическую и кардиохирургическую практику. Возможности этого метода: неинвазивно изучать состояние коронарного русла, оценивать атеросклеротические бляшки, морфологию и функцию камер сердца, анализировать перфузию и жизнеспособность миокарда – привлекли к ним внимание кардиологов и кардиохирургов и способствовали существенному увеличению частоты их использования. Именно в области диагностики сердечно-сосудистых заболеваний возможности, которыми обладают томографы новых поколений, смогут раскрыться в наибольшей степени.

Однако для широкого внедрения МСКТ сердца в повседневную практику необходимо создание программ целевого обучения как рентгенологов, выполняющих эти исследования, так и врачей, направляющих пациентов на эти исследования и оценивающих их результаты. Опыт создания в РКНПК в 2006 г. первого в стране курса тематического усовершенствования по обучению врачей-рентгенологов основам КТ-исследований сердца и коронарных артерий подтверждает это мнение. В настоящее время планируется дальнейшее расширение учебных программ по сердечно-сосудистой МСКТ.

План научно-организационных мероприятий Российской академии медицинских наук на 2-е полугодие 2009 г.

ИЮЛЬ

Конгресс

IV Европейский педиатрический конгресс (4th Europaediatrics 2009)*

3–6 июля
г. Москва
Научный центр здоровья детей РАМН
119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62
тел.: (499) 134-30-83
факс: (499) 134-70-01
e-mail: orgkomitet@nczd.ru

Конференции

«Современные методы диагностики и лечения злокачественных новообразований»*

июль, 2 дня
г. Барнаул
Алтайский филиал Российского онкологического научного
центра им. Н.Н. Блохина РАМН
656049, г. Барнаул, ул. Никитина, 77
тел./факс: (3852) 63-26-20
e-mail: aoc@ctmed.ru

АВГУСТ

Школа

Республиканская ежегодная научно-практическая школа для врачей по атеротромбозу

14 августа
г. Сыктывкар
Коми научный медицинский центр Северо-Западного отде-
ления РАМН
167981, г. Сыктывкар, ул. Маркова, 1
тел.: (8212) 21-57-09
e-mail: kardio@online.ru
Коми республиканский кардиологический диспансер

СЕНТЯБРЬ

Конгресс

II Международный конгресс им. Н.С. Короткова*

17–19 сентября
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Федеральный центр
сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова
194156, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2
тел.: (812) 702-37-00
факс: (812) 702-37-01
e-mail: director@hbe-centre.ru, congress2009@hbe-centre.ru
Съезд

III Съезд врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока*

25–26 сентября

г. Иркутск
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии
дыхания Сибирского отделения РАМН
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина 22
тел./факс: (4162) 44-12-27, 53-35-45
e-mail: cfpd@amur.ru, kolosov@amur.ru
ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовер-
шенствования врачей Росздрава»

Конференции

Региональная научная конференция «Давиденковские чтения»

16 сентября
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-Петербургская
медицинская академия последипломного образования
Росздрава
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
тел.: (812) 272-65-73, 275-76-86
тел./факс: 316-90-96
e-mail: VGPU_spb@rambler.ru

Региональная Северо-Западная конференция ревматологов

17–18 сентября
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-Петербургская
медицинская академия последипломного образования
Росздрава
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
тел.: (812) 275-19-20, 273-93-98

Научно-практическая конференция «Иммуномодуляторы из морских гидробионтов»*

22–23 сентября
г. Владивосток
НИИ эпидемиологии и микробиологии Сибирского
отделения РАМН
690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1
тел./факс: (4232) 44-11-47
e-mail: niiem_vl@mail.ru

VII Республиканская научно-практическая конфе- ренция терапевтов

24–26 сентября
г. Петрозаводск
Карельский научно-медицинский центр Северо-Западного
отделения РАМН
185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33
тел.: (8142) 78-46-80
e-mail: dudanov@karelia.ru
Петрозаводский государственный университет

«Отечественная школа онкологов»

26 сентября
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий
197578, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, 68

* С участие зарубежных специалистов

тел.: (812) 596-65-23
факс: (812) 596-89-47
e-mail: oncl1@rion.spb.ru

**«Лазеры в офтальмологии: вчера, сегодня, завтра»
(посвящена 80-летию со дня рождения академика
РАМН М.М. Краснова)**

26–27 сентября
г. Москва
НИИ глазных болезней РАМН
119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11а
тел./факс: (495) 248-01-25

**VII Региональная конференция по педиатрии
«Актуальные проблемы педиатрии»**

29–30 сентября
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-Петербургская
медицинская академия последипломного образования
Росздрава
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
тел./факс: (812)295-68-88, 275-19-18

**Всероссийская научно-практическая конференция
«Фармакотерапия и диетология в педиатрии»***

сентябрь, 2 дня
г. Москва
Научный центр здоровья детей РАМН
119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62
тел.: (499) 134-30-83, (499) 967-15-96
e-mail: timofeeva@nczd.ru

**«Фундаментальные вопросы экспериментальной,
клинической фармакологии и фармации»***

сентябрь, 2 дня
г. Москва
Научный центр биомедицинских технологий РАМН
125064, г. Москва, Малый Казенный пер., 5, стр. 1
тел.: (495) 917-32-17
факс: (495) 917-35-14
e-mail: bio@atlan-tv.ru;
Филиал «Клиническая фармакология»
109240, г. Москва, ул. Яузская, 11,
ГКБ № 23 им. «Медсантруд»
тел.: (495) 915-56-82
факс: (495) 915-58-01

Симпозиумы

**«Проблемы саногенного и патогенного эффектов
экологического воздействия на внутреннюю среду
организма»***

5–7 сентября
г. Бишкек
НИИ клинической и экспериментальной лимфологии
Сибирского отделения РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. акад. Тимакова, 2
тел.: (3832) 333-64-09, 332-45-52
факс: (3832) 333-51-22, 332-95-31
e-mail: lymphology@soramn.ru;
Киргизская государственная медицинская академия
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92
тел./факс: 42-53-73, 54-55-79

**«Фармакологическая регуляция энергетического
обмена»**

25 сентября
г. Томск
НИИ фармакологии Томского научного центра Сибирского
отделения РАМН

634028, г. Томск, пр. Ленина, 3
тел.: (3822) 41-83-75, 41-83-73
e-mail: vkh@pharm.tsu.ru

Школы

**Межрегиональная программа последипломно-
го образования врачей – «Академия неврологии
и инсульта»**

Выездная (регион уточняется)
сентябрь, 2 дня
Научный центр неврологии РАМН
125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80
тел.: (495) 490-20-02
факс: (495) 490-22-10
сайт в Интернете: <http://www.neurology.ru>

**«Применение нелекарственных средств с целью
оздоровления (сохранения, укрепления здоровья)**

сентябрь, 2 дня
г. Москва
НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН
125315, г. Москва, Балтийская ул., 8
тел./факс: (495) 151-17-56
e-mail: niioop@mail.ru

Семинары

**«Современный взгляд на диагностику и коррекцию
дисбактериозов»**

10–11 сентября
г. Иркутск
Институт эпидемиологии и микробиологии Научного цен-
тра медицинской экологии Восточно-Сибирского научного
центра Сибирского отделения РАМН
664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3
тел./ факс: (3952) 24-03-52
e-mail: niiem_irkutsk@mail.ru

**«Биомедицинские технологии с использованием
природных биологически активных веществ»**

23 сентября
г. Владивосток
Владивостокский филиал Дальневосточного научного цен-
тра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделен-
ия РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстано-
вительного лечения
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73 г
тел./факс: (4232) 34-55-02
e-mail: imkvl_ivanov@mail.ru

Семинар

**«Современные методы изучения влияния загрязне-
ния окружающей среды на здоровье населения»**

24–25 сентября
г. Иркутск
НИИ медицины труда и экологии человека – Ангарский
филиал Научного центра медицинской экологии Восточно-
Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН
665827, г. Ангарск, а/я 1170
тел.: (3951) 55-70-90
факс: (3951) 55-40-77
e-mail: imt@irmail.ru

Курс

**XIV Международный курс по пластической
и реконструктивной хирургии***

сентябрь, 2 дня
г. Москва

Российский научный центр хирургии
им. акад. Б.В. Петровского РАМН
119992, г. Москва, Абрикосовский пер., 2
тел.: (499) 248-15-22, 248-13-44

ОКТАБРЬ

Конгрессы

IV Конгресс Российского общества онкоурологов*

1–2 октября
г. Москва
Российский онкологический научный центр
им. Н.Н. Блохина РАМН
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24
тел./факс: (495) 645-21-98
e-mail: too@too.ru

VIII Конгресс «Профессия и здоровье»*

27–29 октября
НИИ медицины труда РАМН
105275, г. Москва, просп. Буденного, 31
тел.: (495) 365-02-09
факс: (495) 366-05-83
e-mail: izmerov@rinet.ru, rubtsovanb@yandex.ru
Автономная некоммерческая организация
«Здоровье работающего населения»
115446, г. Москва, а/я 86
тел./факс: (495) 780-77-81, 118-83-66, 118-61-10
e-mail: congress@telemedcare.ru

Конференции

Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы военной гинекологии»

1–2 октября
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6
тел.: (812) 329-71-44
e-mail: akad@vmeda.spb.ru

«Современные проблемы клинической патоморфологии» (научные чтения, посвященные памяти члена-корреспондента РАМН, заслуженного деятеля науки РФ, профессора О.К. Хмельницкого и 100-летию Российского общества патологоанатомов)*

3–4 октября
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
тел.: (812) 275-19-24, 579-33-63
факс: (812) 275-19-24
e-mail: patanatomia@hotmail.ru

III Международная конференция «Проблема безопасности в анестезиологии»*

7–8 октября
г. Москва
Российский научный центр хирургии
им. акад. Б.В. Петровского РАМН
119992, г. Москва, Абрикосовский пер. 2
тел.: (495) 708-35-67, (499) 248-15-93

Российская научно-практическая конференция «Высокотехнологичные виды медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей»*

7–8 октября
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, НИИ детских инфекций Росздрава
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9
тел.: (812) 234-43-85, 234-10-38
факс: (812) 234-96-91
e-mail: childinf@soros.spb.ru

Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы и перспективы развития медицинских средств защиты от воздействия неблагоприятных факторов радиационной, химической и биологической природы»

7–9 октября
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6
тел.: (812) 329-71-60
e-mail: akad@vmeda.spb.ru

Межрегиональная научно-практическая конференция «Психическое здоровье семьи в современном мире»

8–9 октября
г. Томск
НИИ психического здоровья Томского научного центра Сибирского отделения РАМН
634014, г. Томск, пос. Сосновый Бор
тел.: (382-2) 72-43-79, 72-43-97, 72-44-15
факс: (382-2) 72-44-25
e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

Юбилейная научно-практическая конференция «Фундаментальные и прикладные аспекты медико-биологических исследований» (посвящена 25-летию НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения)

14–16 октября
г. Владивосток
Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г
тел./факс: (4232) 34-55-02
e-mail: imkv1_ivanov@mail.ru

«Современные вопросы преанцирогенеза и злокачественных опухолей»

15 октября
г. Якутск
Якутский научный центр Сибирского отделения РАМН
677019, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4
факс: (4112)32-19-81
e-mail: ysc@sakha.ru

Всероссийская научно-практическая конференция «Скорая помощь-2009»

15–16 октября
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе
192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3

тел./факс: (812) 774-86-75
e-mail: sekr@emergency.spb.ru

**Региональная научно-практическая конференция
«Тревожно-депрессивные расстройства у больных
сердечно-сосудистыми заболеваниями»**

22–23 октября
г. Томск
НИИ кардиологии Томского научного центра
Сибирского отделения РАМН
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111А
тел./факс: (3822)56-58-31
e-mail: ran@cardio.tsu.ru
НИИ психического здоровья Томского научного центра
Сибирского отделения РАМН

**Всероссийская юбилейная научно-практическая
конференция «Актуальные вопросы челюстно-
лицевой хирургии и стоматологии»**

22–23 октября
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицин-
ская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны
Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6
тел.: (812) 316-49-01
e-mail: akad@vmeda.spb.ru

**VI Российская конференция «Злокачественные
лимфомы»***

25–27 октября
г. Москва
Российский онкологический научный центр
им. Н.Н. Блохина РАМН
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24
тел.: (495) 324-98-29
e-mail: gaytum@mail.ru

**«Вакцины против гриппа. Перспективные техно-
логии и тактика применения»***

28–30 октября
г. Санкт-Петербург
НИИ гриппа РАМН
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17
тел.: (812) 234-62-00
факс: (812) 234-5973
e-mail: office@influenza.spb.ru

**II Региональная научно-практическая конференция
«Клинико-биологические проблемы охраны психи-
ческого здоровья материнства и детства»**

29–30 октября
г. Томск
НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии Томского
научного центра Сибирского отделения РАМН
634063, г. Томск, ул. Лазо, 5
тел./факс: (3822) 66-48-90, 67-18-20
e-mail: roddom4@mail.tomsk-net.ru;
НИИ психического здоровья Томского научного центра
Сибирского отделения РАМН

**«Лабораторные животные как основа эксперимен-
тальной медицины»**

29–30 октября
г. Томск
НИИ фармакологии Томского научного центра Сибирского
отделения РАМН
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3
тел.: (3822) 41-83-75, 41-83-66

e-mail: natalybelska@yandex.ru, belsky@pharm.tsu.ru

**Российская научно-практическая конференция
«Экономика, менеджмент и маркетинг
в гражданском и военном здравоохранении»**

30 октября
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицин-
ская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны
Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6
тел.: (812) 329-71-79
e-mail: akad@vmeda.spb.ru

**Научно-практическая конференция
«Новые подходы к диагностике и лечению
ревматических заболеваний»**

октябрь, 3 дня
г. Москва
Институт ревматологии РАМН
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А
тел.: (499) 614-44-90, 614-44-76
факс: (499) 614-44-68
e-mail: omsi@irramn.ru

**«Депрессивные расстройства.
Сравнительно-возрастной аспект»**

октябрь, 1 день
г. Москва
Научный центр психического здоровья РАМН
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34
тел.: (499) 617-61-74, 617-70-01
факс: (499) 614-49-25

«Актуальные вопросы неврологии»

октябрь, 1 день
г. Москва
Научный центр неврологии РАМН
125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80
тел.: (495) 490-20-02
факс: (495) 490-22-10
сайт в Интернете: <http://www.neurology.ru>

Школы

XIV Международная школа по телемедицине*

14–26 октября
г. Москва
Научный центр сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н. Бакулева РАМН
121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135
тел.: (495) 414-79-34, 414-77-34
факс: (495) 414-76-68
e-mail: telemed@ntt.ru, org_ncssh@mail.ru
сайт в Интернете: www.bakulev.ru

**«Теоретические и клинические основы
электромиографии»**

19–30 октября
г. Москва
НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН
125315, г. Москва, Балтийская ул., 8
тел./факс: (495) 151-17-56
e-mail: niiorp@mail.ru, ГКБ № 51
г. Москва, ул. Алябьева, 7/33, корп. 3
тел.: (499) 144-38-10

Школа по липидологии

23 октября

г. Новосибирск
 НИИ терапии Сибирского отделения РАМН
 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
 тел./факс: (3832) 264-25-16
 e-mail: office@iimed.ru

«Сертификация и применение нелекарственных оздоровительных продуктов – биокорректоров» (в рамках Международной выставки «Аптека-2009»)

октябрь, 2 дня
 г. Москва
 НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН
 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8
 тел./факс: (495) 151-17-56
 e-mail: niiorp@mail.ru

Школа-семинар

XI Всероссийская школа-семинар «Клиническая электрофизиология, интервенционная и хирургическая аритмология»*

5–16 октября
 г. Москва
 Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН
 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135
 тел.: (495) 414-77-90, 414-77-34
 факс: (495) 414-76-68
 e-mail: org_ncssh@mail.ru
 сайт в Интернете: www.bakulev.ru

Семинары

Выездной научно-практический семинар и тренинг «Новые технологии в гинекологической эндоскопии»*

25 октября - 1 ноября
 г. Санкт-Петербург
 НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН
 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3
 тел.: (812) 328-98-33

Научно-практический семинар по обучению практических специалистов Роспотребнадзора и водоканала методам санитарно-микробиологического контроля воды различного вида водопользования

октябрь, 8 дней
 г. Москва
 НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН
 119992, г. Москва, ул. Погодинская, 10/15, стр. 1
 тел.: (495) 245-05-46
 факс: (495) 245-03-14
 e-mail: sysin @comcor.ru

Сессия

Отчетная сессия НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН

7–8 октября
 г. Томск
 НИИ психического здоровья Томского научного центра Сибирского отделения РАМН
 634014, г. Томск, пос. Сосновый Бор
 тел.: (3822) 72-43-79, 72-43-97, 72-44-15
 факс: (3822) 72-44-25
 e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

Заседание

Заседание проблемной комиссии «Патология гемостаза» – «Механизм действия рекомбинантного активированного фактора VII»

октябрь, 2 дня
 г. Москва
 Гематологический научный центр РАМН
 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, 4а
 тел.: (495) 612-21-23
 факс: (495) 612-42-52
 e-mail: DIREKTOR@blood.ru

НОЯБРЬ

Конгрессы

XIII Российский онкологический конгресс*

17–19 ноября
 г. Москва
 Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН
 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24
 тел./факс: (495) 324-98-44
 e-mail: cancercongress@mail.ru

XI Всероссийский конгресс диетологов и нутрициологов «Питание и здоровье»*

30 ноября–2 декабря
 г. Москва
 НИИ питания РАМН
 109240, г. Москва, Устьинский пр-д, 2/14
 тел.: (495) 698-53-46
 факс: (495) 698-53-79
 e-mail: mail@ion.ru

Съезд

Съезд специалистов по ультразвуковой диагностике Сибирского Федерального округа

22–23 ноября
 г. Новосибирск
 НИИ терапии Сибирского отделения РАМН
 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
 тел./факс: (3832) 264-25-16
 e-mail: office@iimed.ru

Конференции

IV Всероссийская научно-практическая конференция «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов»*

3–5 ноября
 г. Новосибирск
 Научный центр клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения РАМН
 630117, г. Новосибирск,
 ул. Акад. Тимакова, 2
 тел./факс: (3832) 333-64-56
 e-mail: sck@soramn.ru

Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы лечебно-эвакуационного обеспечения войск в современных условиях»*

5–6 ноября
 г. Санкт-Петербург
 Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6

тел.: (812) 542-20-73
e-mail: akad@vmeda.spb.ru

XV Российская научно-практическая конференция «Боль – медицинские и социальные аспекты»

10–12 ноября
г. Москва
НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН
125315, г. Москва, Балтийская ул., 8
тел.: (495) 601-24-20, (495) 601-23-10
факс: (495) 601-23-66
e-mail: rusbolinet@yandex.ru
Российское общество по изучению боли

XLIV Межрегиональная научно-практическая конференция «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология»*

11–12 ноября
г. Новокузнецк
НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний Сибирского отделения РАМН
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23
тел./факс: (3843)79-66-69
e-mail: zacharenkov@nvkz.kuzbass.net, nvkzlgig@nvkz.kuzbass.net

Всероссийская научная конференция «Проблемы современной эпидемиологии. Перспективные средства и методы лабораторной диагностики и профилактики актуальных инфекций»

11–13 ноября
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6
тел.: (812) 329-71-77
e-mail: akad@vmeda.spb.ru

Итоговая научная сессия Северного научно-го центра Северо-Западного отделения РАМН и Северного государственного медицинского университета, проводимая в рамках XXXVII Ломоносовских чтений*

16–17 ноября
г. Архангельск
Северный научный центр Северо-Западного отделения РАМН
163061, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51
тел.: (8182) 28-57-91
факс: (8182) 28-65-95
e-mail: info@nsmu.ru
Северный государственный медицинский университет

Научно-практическая конференция «Успехи медицинской вирусологии (к 100-летию со дня рождения М.П. Чумакова)»*

17–18 ноября
Московская обл.
Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН
142782, Московская обл., Ленинский р-н, п/о Институт полиомиелита
тел.: (495) 439-90-07
факс: (495) 439-93-21, 549-67-60
e-mail: institute@poliomyelit.ru
ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН»

IV Научно-практическая геронтологическая конференция (посвящена памяти Э.С. Пушкиной - «Пушковские чтения»)*

17–18 ноября
г. Санкт-Петербург
Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН
197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3
тел.: (812) 230-00-49, 235-18-32
факс: (812) 230-00-49, 235-18-32
e-mail: ibg@gerontology.ru
Геронтологическое общество РАН, Санкт-Петербургский городской гериатрический медико-социальный центр
198103, г. Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 148
тел./факс: (812) 251-90-27
e-mail: geriatric@peterlink.ru

Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза»*

21 ноября
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-Петербургский НИИ физиопульмонологии Росмедтехнологий
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4
тел.: (812) 579-24-54
факс: (812) 579-25-73
e-mail: spbniif_all@mail.ru

Всеармейская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы хирургии: применение высокотехнологических методов лечения хирургических больных» (к 90-летию М.И. Лыткина)

26 ноября
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6
тел.: (812) 542-61-03
e-mail: akad@vmeda.spb.ru

«Актуальные вопросы неврологии»

ноябрь, 1 день
г. Москва
Научный центр неврологии РАМН
125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80
тел.: (495) 490-20-02
факс: (495) 490-22-10
сайт в Интернете: <http://www.neurology.ru>

«Здоровый образ жизни» (в рамках международной специализированной выставки «Health Life 2009 – Здоровый образ жизни»)

ноябрь, 1 день
г. Москва
НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН
125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8
тел./факс: (495) 151-17-56
e-mail: niiorp@mail.ru

Ежегодная (XVI) научно-практическая конференция «Актуальные вопросы кардиологии»*

ноябрь, 2 дня
г. Тюмень
Филиал НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН «Тюменский кардиологический центр»
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111

тел.: (3452) 20-76-08, 20-22-24
 факс: (3452) 20-53-49
 e-mail: kusnets@tmn.ru

Симпозиум

«Роль медицинской общественности в здравоохранении России: история и современность»*

ноябрь, 1 день
 г. Москва
 Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья РАМН
 105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1
 тел.: (495) 917-48-86
 факс: (495) 916-03-98

Школа

Сертификационный курс анестезиологов-реаниматологов

ноябрь, 20 дней
 г. Москва
 НИИ общей реаниматологии РАМН
 107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2
 тел./факс: (495) 650-96-77
 e-mail: niioqramn@mediann.ru;
 Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития России
 103473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1
 тел.: (495) 971-25-44
 факс: (495) 973-32-59

Семинары

Республиканский семинар «Основы клинической иммунологии у детей»

10 ноября
 г. Якутск
 Якутский научный центр Сибирского отделения РАМН
 677019, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4
 тел.: (4112) 39-55-48
 факс: (4112) 32-19-81
 e-mail: ysc@sakha.ru

«Современные технологии в профпатологии»

11–12 ноября
 г. Новокузнецк
 НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний Сибирского отделения РАМН
 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23
 тел./факс: (8384-3) 79-66-69
 e-mail: zacharenkov@nvkz.kuzbass.net,
 nvkzgig@nvkz.kuzbass.net

Региональный семинар «Актуальные вопросы гинекологической эндокринологии»

17–21 ноября
 г. Санкт-Петербург
 НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН
 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3
 тел.: (812) 328-98-33

«Новые технологии в хирургическом лечении пролапса и недержания мочи у женщин»*

18–21 ноября
 г. Санкт-Петербург
 НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН
 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3
 тел.: (812) 328-98-33

Городской научно-практический семинар «Острые вялые параличи у детей – 2009»

19 ноября
 г. Санкт-Петербург
 Северо-Западное отделение РАМН, НИИ детских инфекций Росздрава
 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9
 тел.: (812) 234-43-85, 234-10-38; факс: (812) 234-96-91
 e-mail: childinf@soros.spb.ru

«Актуальные проблемы ветеринарной медицины»*

ноябрь, 1 день
 г. Москва
 Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН
 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24
 тел./факс: (495) 324-21-55
 e-mail: biocontrol@mail.ru

Пленум

Пленум Научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды

ноябрь, 2 дня
 г. Москва
 НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН
 119992, г. Москва, ул. Погодинская, 10/15, стр. 1
 тел.: (495) 245-05-18
 факс: (495) 245-03-14
 e-mail: sysin @comcor.ru

ДЕКАБРЬ

Съезды

XV Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов*

6–9 декабря
 г. Москва
 Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН
 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135
 тел.: (495) 414-77-34
 факс: (495) 414-76-68
 e-mail: org_ncssh@mail.ru
 сайт в Интернете: www.bakulev.ru

II Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока

10–11 декабря
 г. Новосибирск
 НИИ терапии Сибирского отделения РАМН
 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
 тел./факс: (3832)264-25-16
 e-mail: office@iimed.ru

Конференции

Всероссийская конференция «Неотложные состояния в неврологии»

1–2 декабря
 г. Москва
 Научный центр неврологии РАМН
 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80
 тел.: (495) 490-20-02
 факс: (495) 490-22-10
 сайт в Интернете: http://www.neurology.ru

**Всероссийская научно-практическая конференция
«Дни иммунологии в Сибири»***

1–2 декабря
г. Красноярск
НИИ медицинских проблем Севера Сибирского
отделения РАМН
660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 3Г
тел.: (3912) 28-06-56, 22-08-73
факс: (3912) 28-06-83
e-mail: rsimpn@scn.ru
НИИ клинической иммунологии Сибирского отделения
РАМН

**Всероссийская научная конференция
«Обструктивные заболевания аорты у детей»***

3–4 декабря
г. Томск
НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского
отделения РАМН
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а
тел.: (3822) 55-71-32
факс: (3822) 55-84-10
e-mail: Volkova@cardio.tsu.ru

**Юбилейная конференция «Современные возможно-
сти лучевой диагностики заболеваний и поврежден-
ний у военнослужащих»**

3–4 декабря
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицин-
ская академия им. С.М.Кирова Министерства обороны
Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6
тел.: (812) 329-71-90
e-mail: akad@vmeda.spb.ru

**Научно-методическая конференция «Этиотропная
терапия в амбулаторной и госпитальной практике»**

9–11 декабря
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицин-
ская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны
Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6
тел.: (812) 329-71-65
e-mail: akad@vmeda.spb.ru

**Региональная конференция «Новые рубежи
гастроэнтерологии»**

10 декабря
г. Новосибирск
НИИ терапии Сибирского отделения РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
тел./факс: (3832)264-25-16
e-mail: office@iimed.ru

**Всероссийская конференция «Академик АМН
СССР З.Г. Френкель: две эпохи жизни и творчест-
ва» (к 140-летию со дня рождения)**

18 декабря
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-Петербургская
медицинская академия последипломного образования
Росздрава
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
тел.: (812) 275-19-47
e-mail: viksavina@bk.ru

«Отечественная школа онкологов»

18 декабря
г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН,
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий
197578, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, 68
тел.: (812) 596-65-23
факс: (812) 596-89-47
e-mail: oncl1@ion.spb.ru

**Научно-практическая конференция «Актуальные
проблемы ревматологии»**

декабрь, 1 день
г. Волгоград
НИИ клинической и экспериментальной
ревматологии РАМН
400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76
тел.: (8442) 35-56-48
факс: (8442) 93-42-11
e-mail: pebma@pebma.ru

«Актуальные вопросы неврологии»

декабрь, 1 день
г. Москва
Научный центр неврологии РАМН
125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80
тел.: (495) 490-20-02
факс: (495) 490-22-10
сайт в Интернете: <http://www.neurology.ru>

**«Актуальные проблемы туберкулеза у детей
в современной эпидемической ситуации»***

декабрь, 2 дня
г. Москва
Центральный НИИ туберкулеза РАМН
107564, г. Москва, Яузская аллея, 2
тел.: (495) 268-49-60

**«Генетика и медицина»
(к 40-летию Медико-генетического центра РАМН)**

декабрь, 2 дня
г. Москва
Медико-генетический научный центр РАМН
115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1
тел.: (499) 612-81-07
e-mail: <http://www.med-gen.ru>

**Научно-практическая конференция
«Дерматологические средства индивидуальной
защиты кожи. Эффективность и безопасность»**

декабрь, 3 дня
НИИ медицины труда РАМН
105275, г. Москва, просп. Буденного, 31
тел.: (495) 365-02-09
факс: (495) 366-05-83
e-mail: izmerov@rinet.ru, rubtsovanb@yandex.ru
Ассоциация средств индивидуальной защиты
105043, г. Москва, 4-я Парковая ул., 29
тел./факс: (495) 164-99-15
e-mail: assiz@inbox.ru

Конференция молодых ученых

декабрь, 1 день
г. Москва
НИИ общей реаниматологии РАМН
107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2
тел./факс: (495) 650-96-77
e-mail: niiorramn@mediann.ru