

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. Мошетьова
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. Поликарпова, 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 Минобрнауки 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

- О.М. Драпкина, Я.И. Ашихмин, В.Т. Ивашкин* – Сложности
клинической диагностики и лечения диастолической
хронической сердечной недостаточности у пациентов
с артериальной гипертензией 3
- Н.П. Мусина, О.М. Драпкина, Е. Козлова* – Место антагонистов
рецепторов ангиотензина II в профилактике инсульта 18
- В.М. Голованчикова, О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин* – Современные
подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний
кишечника 29
- И.А. Сукманова, Д.А. Яхонтов* – Метаболический статус,
функция эндотелия и морфофункциональные показатели
сердца при диастолической хронической сердечной
недостаточности у мужчин разных возрастных категорий 37

Исследования

- А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, Н.В. Муха, И.А. Суворова,
Е.В. Радаева* – Жирно-кислотный состав липидов сыворотки
крови у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа
при кетоацидозе 44
- И.Н. Пасечник, А.А. Мещеряков, А.В. Сычев* – Эффективность
коррекции окислительного стресса у хирургических больных
с острой абдоминальной патологией в периоперационном
периоде 50
- С.В. Алексеева, О.Ю. Кореннова* – Дополнительная
диспансеризация работающего населения как способ выявления
факторов риска развития и ранних стадий сердечно-сосудистых
заболеваний 56
- А.М. Шилов, О.М. Драпкина, И.Д. Лоранская, А.Х. Михайлова* –
Патология желчевыводящих путей как фактор риска развития
ишемической болезни сердца 62

Методические рекомендации

- В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, Ю.О. Шульпекова* – Диагностика
и лечение неалкогольной жировой болезни печени 70

Опыт клинициста

- А.В. Афонин, А.Ю. Молчанова, О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин* –
Ингибиторы протонной помпы и эрадикационная терапия
в лечении абдоминального болевого синдрома при язвенной
болезни двенадцатиперстной кишки 82
- О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин* – Клинический
случай выявления дефекта межпредсердной перегородки
в пожилом возрасте 86

В президиуме РАМН

- М.Д. Алиев, В.А. Поляков* – Современная стратегия
в детской онкохирургии 91

Информация

- План научно-организационных мероприятий Российской
академии медицинских наук на 4-й квартал 2009 г. 95

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

O.M. Drapkina, Ya.I. Ashikhmin, V.T. Ivashkin – Complexities
of clinical diagnostics and treatment of diastolic chronic heart
failure in patients with systemic hypertension 3

N.P. Musina, O.M. Drapkina, E.V. Kozlova – The role
of angiotensin-II receptor antagonists in prophylaxis of a stroke..... 18

V.M. Golovanchikova, O.S. Shifrin, V.T. Ivashkin – Modern
approaches to treatment of chronic inflammatory bowel diseases..... 29

I.A. Sukmanova, D.A. Yakhontov – The metabolic status, function
of endothelium and morphofunctional parameters of the heart at
diastolic chronic heart failure at men of different age categories..... 37

Investigations

*A.V. Govorin, Ye.B. Perevalova, N.V. Mukha,
I.A. Suvorova, E.V. Radaeva* – Fatty acid composition of blood
serum lipids in patients with diabetes mellitus of the 1st type
at ketoacidosis..... 44

I.N. Pasechnik, A.A. Meshcheryakov, A.V. Sychev – Efficacy
of oxidative stress treatment in surgical patients with acute
abdominal diseases in perioperational period..... 50

S.V. Alekseyeva, O.Yu. Korennova – Supplemental prophylactic
medical examination of working population as a method
of revealing of risk factors and early stages of cardiovascular
diseases..... 56

*A.M. Schilov, O.M. Drapkina, I.D. Loranskaya,
A.X. Mikhailov* – Biliary disorders as ischemic heart diseases
development risk factors 62

Guidelines

V.T. Ivashkin, O.M. Drapkina, Yu.O. Shulpekova – Diagnostics
and treatment of non-alcoholic fatty liver disease..... 70

Experience of clinician

A.V. Afonin, A.Yu. Molchanova, O.M. Drapkina, V.T. Ivashkin –
Proton pump inhibitors and eradication therapy in the treatment
of abdominal pain in peptic ulcer of duodenum..... 82

O.N. Korneyeva, O.M. Drapkina, V.T. Ivashkin – Clinical case
of interatrial septum defect in advanced age 86

In the Presidium of the RAMS

M.D. Aliev, V.A. Polyakov – Modern strategy in pediatric
oncosurgery 91

Information

The plan of scientifically-organisational action RAMS
for the 4 quartal 2009..... 95

Сложности клинической диагностики и лечения диастолической хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией

О.М. Драпкина, Я.И. Ашихмин, В.Т. Ивашкин

Цель обзора. Показать эффективность ингибитора АПФ рамиприла (амприлан) в лечении пациентов с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и выраженной диастолической дисфункцией за пределами антигипертензивного действия.

Основные положения. Проблема лечения полиморбидных пациентов с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, *диастолической хронической сердечной недостаточностью* (ДХСН) далека от решения. Согласно результатам последних исследований, ДХСН больше распространена в популяции, чем систолическая СН, при этом прогноз у пациентов с ДХСН столь же серьезный. В крупных плацебоконтролируемых исследованиях не установлена эффективность препаратов из групп блокаторов ангиотензиновых рецепторов, β -блокаторов, а также периндоприла в отношении улучшения прогноза у больных с ДХСН, что обуславливает высокую актуальность поиска эффективного лечения.

Заключение. Препараты из группы ингибиторов АПФ, в первую очередь амприлан, представляются рациональным выбором в качестве средств патогенетической терапии ДХСН, так как демонстрируют высокую эффективность в нормализации АД, улучшении диастолической функции, приводят к уменьшению одышки и улучшению качества жизни больных.

Ключевые слова: диастолическая сердечная недостаточность, метаболический синдром, артериальная гипертензия, амприлан.

Клиника преемственности внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Драпкина Оксана Михайловна
119992, Москва,
ул. Погодинская, д. 1. стр. 1
Тел.: (499) 258-3588
Эл. почта: drapkina@yandex.ru

Complexities of clinical diagnostics and treatment of diastolic chronic heart failure in patients with systemic hypertension

O.M. Drapkina, Ya.I. Ashikhmin, V.T. Ivashkin

The aim of review. To demonstrate efficacy of ACE inhibitor ramipril (amprilan) in the treatment of patients with systemic hypertension, metabolic syndrome and severe diastolic dysfunction beyond the antihypertensive action.

Original positions. The problem of treatment of polymorbid patients with systemic hypertension, metabolic syndrome and *diastolic chronic heart failure* (DCHF) is far from the solution. According to results of recent studies, DCHF it is more prevalent in population, than systolic HF, while prognosis in patients with DCHF similarly serious. In large placebo-controlled studies efficacy of angiotensin receptors blockers, β -blockers, and perindopril in improvement of prognosis of patients with DCHF was not established, that causes high necessity of search efficient treatment.

Conclusion. Drugs from ACE inhibitors group, first of all – amprilan, are considered to be rational choice as agents of pathogenic DCHF treatment, showing high performance in normalization of blood pressure, improvement of diastolic function, result in decrease of dyspnea and improvement of quality of life.

Key words: diastolic heart failure, metabolic syndrome, systemic hypertension, amprilan.

Сегодня на фоне бурного развития высокотехнологичных методов исследования сердца мы наблюдаем, как традиционные методы диагностики (перкуссия, пальпация, аускультация), а также тщательный сбор жалоб и анамнеза постепенно вытесняются из клинической практики. Лишенные клинического мышления специалисты легко становятся заложниками используемых для установления диагноза методов визуализации [1]. Такой подход дал первую серьезную трещину после того, как тяжелобольные с *хронической сердечной недостаточностью* (ХСН) и сохраненной, согласно результатам *эхокардиографии* (ЭхоКГ) и *вентрикулографии*, *фракцией выброса* (ФВ) фактически выпали из поля зрения международного медицинского сообщества.

Как отмечается в авторитетном учебнике по кардиологии «Braunwald's Heart Disease» (2008), лишь в последнем издании которого имеется соответствующая глава, до последних двух десятилетий возможность того, что у многих пациентов с ХСН может быть сохранена нормальная ФВ, не рассматривалась в принципе [2]. В настоящее время в многочисленных исследованиях установлено, что ХСН с нормальной ФВ *левого желудоч-*

ка (ЛЖ) очень широко распространена, и неясно, почему ранее она не была распознана. Возможно, эта патология всегда была распространена, но кардиологическое сообщество оказалось не в состоянии её диагностировать [2].

Отметим, что выдающийся клиницист Г.Ф. Ланг еще в середине прошлого века практически предугадал возможность развития *диастолической хронической сердечной недостаточности* (ДХСН), наблюдая развитие сердечной недостаточности у пациентов с гипертонической болезнью без выраженного атеросклеротического поражения коронарных артерий: «... из 234 секционных наблюдений гипертонической болезни в 144 (61,5%) имелась сердечная недостаточность. Из этих случаев в 54 имелся выраженный атеросклероз коронарных артерий (в 23 случаях с ОИМ)». Г.Ф. Ланг точно распознал тонкую патологическую физиологию и анатомию СН в этом случае: «... хроническое переутомление сердца при его гипертрофии (...) ведет к недостаточности сердца» и «сердечная недостаточность при гипертонической болезни является частой причиной смерти. Основная причина этого – *переутомление миокарда вследствие чрезмерной работы*», при этом «диффузный („нежный“)

миофиброз наблюдается в сердцах, резко гипертрофированных» [3].

Терминология и классификация. С патофизиологической точки зрения наиболее точным является термин «ХСН с нормальной (или сохраненной) ФВ ЛЖ», подчеркивающий, что систолическая функция ЛЖ также может быть сниженной, но такой важный показатель, как ФВ, остается в пределах нормальных величин [4]. Термин «диастолическая хроническая сердечная недостаточность» более удобен для использования в клинической практике, ввиду того что в него сразу «закладывается» причина (преимущественное нарушение диастолы) появления у больного тяжелой одышки, усталости и других симптомов ХСН. Противники использования этого термина приводят такой аргумент, как наличие определенного снижения систолической функции (например, по данным тканевой доплерографии) при ХСН с нормальной ФВ. Следует отметить, что при типичной систолической ХСН с низкой ФВ нарушение диастолической функции может в ряде случаев определять клиническую картину и прогноз [5], однако это не приводит к изменению трактовки нозологической формы.

В настоящем обзоре мы будем подразумевать под ДХСН все случаи, когда имеют место клинические признаки сердечной недостаточности, а ФВ ЛЖ остается нормальной¹.

Оценка ФВ ЛЖ с помощью эхокардиографии у больных с ХСН. Чтобы не стать заложниками ЭхоКГ, выделим ряд критических моментов, обуславливающих необходимость аккуратной трактовки величины ФВ ЛЖ. Сильными сторонами параметра ФВ ЛЖ представляются:

- общепризнанный показатель количественной оценки функции сердца;
- тесная корреляция с прогнозом ХСН;
- хорошая воспроизводимость в различных лабораториях, в которых проводят ЭхоКГ;
- удобство при оценке функции сердца в динамике.

У показателя ФВ ЛЖ есть и слабые стороны [4]:

- неодинаковые значения при использовании различных методов оценки (в частности, опре-

деление ФВ ЛЖ по Teichholz характеризуется наилучшей воспроизводимостью и удобно для оценки показателя в динамике, в то время как измерение ФВ ЛЖ по Simpson или с помощью трехмерной реконструкции ЛЖ дает более точные значения, ввиду того что при этом учитывается геометрия ЛЖ);

- зависимость результатов измерения от опыта специалиста по ЭхоКГ (при «скошенных» ультразвуковых срезах полости ЛЖ часто увеличивается толщина стенок миокарда и уменьшается полость, в результате чего значение ФВ ЛЖ завышается);

- слабая корреляция со значениями ФВ ЛЖ, зарегистрированными при вентрикулографии (в то же время при использовании трехмерной реконструкции полости ЛЖ можно получить значения показателя, более тесно коррелирующие с установленными при вентрикулографии);

- систолическая функция у больных с «нормальной» ФВ ЛЖ необязательно будет «сохраненной» (рис. 1), что можно объяснить наличием «скрытой» систолической дисфункции, выявляемой при более тщательном выполнении ЭхоКГ с применением тканевого доплера, МРТ или других методов;

- ФВ ЛЖ per se нельзя использовать в качестве *диагностического критерия* ХСН.

До настоящего времени продолжают споры относительно того, представляет ли собой ХСН единый синдром либо это сочетание двух синдромов [6]. Аргументы обеих сторон приведены в табл. 1.

Эпидемиология. В настоящее время распространенность ДХСН в общей популяции пациентов с ХСН достигает 40–55% [2, 7, 8], а в нашей стране, по данным исследования ЭПОХА-О-ХСН, – 73% и более [9]. Распространенность ДХСН среди больных с ХСН стремительно возрастает с возрастом, при этом ее чаще диагностируют у женщин [2].

Прогноз. Длительное время прогноз у пациентов с ДХСН рассматривали как более благоприятный, чем у больных со сниженной ФВ ЛЖ. Однако результаты последних эпидемиологических исследований свидетельствуют, что кривые смертности больных с обеими формами ХСН достоверно не различаются (рис. 2) [2, 7, 8], причем, если в случае систолической ХСН лечение может значительно улучшить прогноз, при ДХСН этого не наблюдается (рис. 3).

ДХСН можно характеризовать как фатальное заболевание с 5-летней выживаемостью, дос-

¹ В настоящее время отсутствует консенсус в отношении того, какое пороговое значение ФВ ЛЖ считать «нормальным», особенно при диагностике ДХСН. Большинство исследователей, включая авторов статьи, склоняются к тому, что адекватным является значение ФВ ЛЖ 50%, при этом в ряде лабораторий ДХСН диагностируют и при «переходных» значениях ФВ ЛЖ, равных 40–50%, что вносит в классификацию дополнительные сложности.

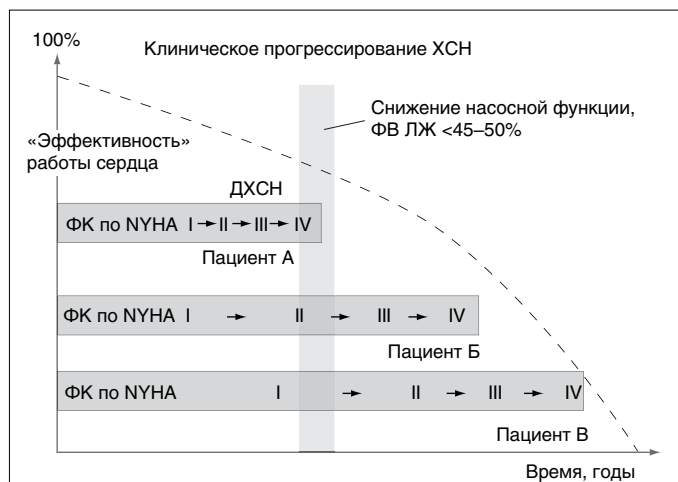


Рис. 1. Вариант клинического прогрессирования ХСН [4]. Время появления клинических симптомов, градуированных по NYHA, у некоторых больных (пациент А) парадоксально расходится с «патофизиологическим» прогрессированием ХСН, включающим снижение ФВ. ФК – функциональный класс.

тигающей 50% [10]. Особенно опасно то, что декомпенсация ДХСН, в отличие от «безынфарктного» течения систолической ХСН, происходит стремительно и проявляется острым отёком легких [11].

Основные аспекты клинической патофизиологии ДХСН. Понимание патофизиологии ДХСН требует от клинициста блестящего знания гемодинамики и патофизиологии.

Диастолическую дисфункцию, ведущую к ДХСН, следует рассматривать внутри общего континуума сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 4). С одной стороны, у больных с ДХСН, как правило, имеются «скрытые» нарушения

систолической функции, с другой – разные формы ХСН легко «перетекают» друг в друга: ДХСН быстро переходит в систолическую после инфаркта миокарда, в то же время у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и нормальной ФВ ЛЖ на передний план могут выходить именно нарушения диастолической функции.

Рассмотрим диастолу более пристально с позиции гемодинамики (рис. 5–7). После закрытия митрального клапана начинается фаза систолы, но до открытия аортального клапана еще должно пройти определенное время. Это фаза изоволюмического сокращения, в течение которой сокращение ЛЖ и резкое повышение давления происходят без изменения объема ЛЖ (см. рис. 5). Вскоре давление достигает критической величины, открывается аортальный клапан, кровь изгоняется в аорту, при этом давление в ЛЖ все же продолжает повышаться (за счет сокращения миокарда), хотя и не так быстро. После закрытия аортального клапана фаза систолы заканчивается и начинается фаза диастолы, самый ранний период которой представлен фазой изоволюмического расслабления. Гемодинамически изменение давления в полости ЛЖ происходит при фиксированном объеме (митральный клапан все еще закрыт), а «биохимически» эта фаза осуществляется за счет активного расслабления кардиомиоцитов, происходящего с использованием энергии, вырабатываемой при гидролизе АТФ. Ключевое время τ , в течение которого давление в ЛЖ снижается во время изоволюмического расслабления, можно определить при катетеризации полостей сердца. Чем τ больше, тем дольше происходит снижение давления в полости ЛЖ,

Таблица 1. ХСН систолическая и диастолическая: один синдром или два?

ХСН представляет собой единый синдром, в котором ДХСН предшествует ХСН со сниженной ФВ ЛЖ	ХСН представлена двумя синдромами: один с концентрическим ремоделированием ЛЖ и диастолической дисфункцией, второй с эксцентрическим ремоделированием и систоло-диастолической дисфункцией
Однородное распределение величины ФВ ЛЖ в исследованиях по изучению ХСН	Наличие концентрического ремоделирования ЛЖ в случае ДХСН и эксцентрического при систолической ХСН
Равномерное снижение скорости укорочения миокарда от ДХСН к систолической ХСН	Различные ультраструктурные изменения: гипертрофия кардиомиоцитов при ДХСН и снижение плотности миофиламентов при систолической ХСН
ДХСН прогрессирует к эксцентрическому ремоделированию (особенно у афроамериканцев)	Высокое остаточное напряжение кардиомиоцитов <i>in vitro</i> при ДХСН
Гипертрофическая кардиомиопатия также прогрессирует на поздних стадиях к эксцентрическому ремоделированию	Появление различных изоформ титина
	Различный характер экспрессии матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов
	Улучшение прогноза на фоне терапии наблюдается при систолической ХСН, но не при ДХСН

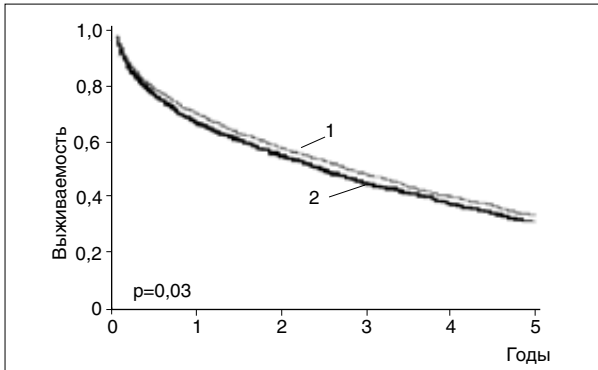


Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана–Мейера для пациентов с ХСН при ФВ ЛЖ более 50% (1) и менее 50% (2) [2, 7, 8].

т.е. «труднее» осуществляется раннее диастолическое расслабление.

Далее начинается фаза наполнения. Фактически она представлена **пассивным расслаблением ЛЖ**, осуществляемым за счет его эластических свойств. Поток наполнения ЛЖ можно визуализировать с помощью доплерографии при расположении опрашиваемого ультразвуковым лучом объема на митральном клапане: будет фиксироваться поток Е, затем – короткая пауза (дистазис, когда давление в левом предсердии и ЛЖ одинаковое), а позже – пик А, обусловленный систолой предсердий.

Диастола заканчивается при невысоком положительном *конечно-диастолическом давлении* (КДД). Чем оно ниже, тем «спокойнее» и более полно наполняются желудочки.

При **систолической дисфункции** кривая давление–объем смещается *вниз* и *вправо*, что отражает уменьшение ФВ ЛЖ и конечно-систолического давления, которое способен развивать ЛЖ, т. е. происходит **снижение насосной функции** (см. рис. 6).

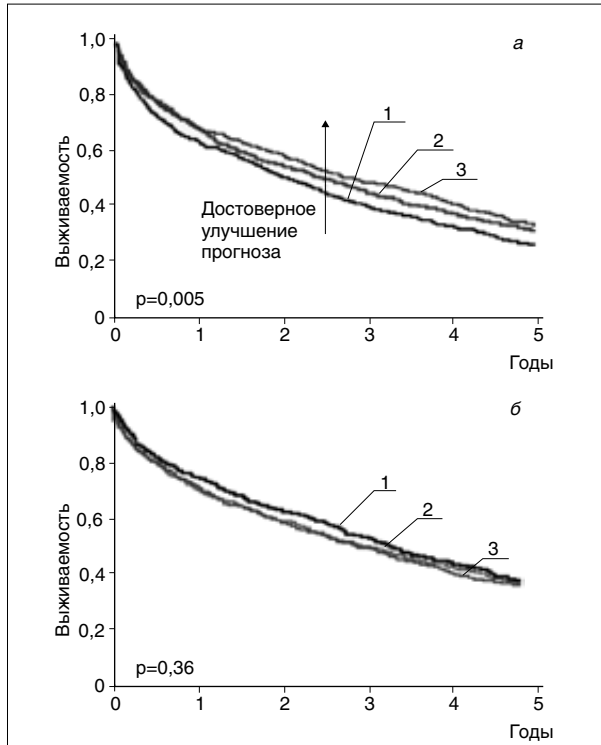


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана–Майера для пациентов с ХСН со сниженной (а) и сохраненной (б) ФВ [1, 7, 8]. 1 – 1987–1991 г., 2 – 1992–1996 г., 3 – 1997–2001 г.

При **диастолической дисфункции** насосная функция *per se* сохранена, но повышение КДД приводит к тому, что ЛЖ каждый раз «недополняется» во время диастолы. Кроме того, наблюдается сдвиг *влево*: диастола заканчивается при несколько меньшем объеме, но параллельно в систолу выталкивается чуть больше крови (см. рис. 7).

В норме вклад расслабления желудочков в диастолическое наполнение заметно превосходит

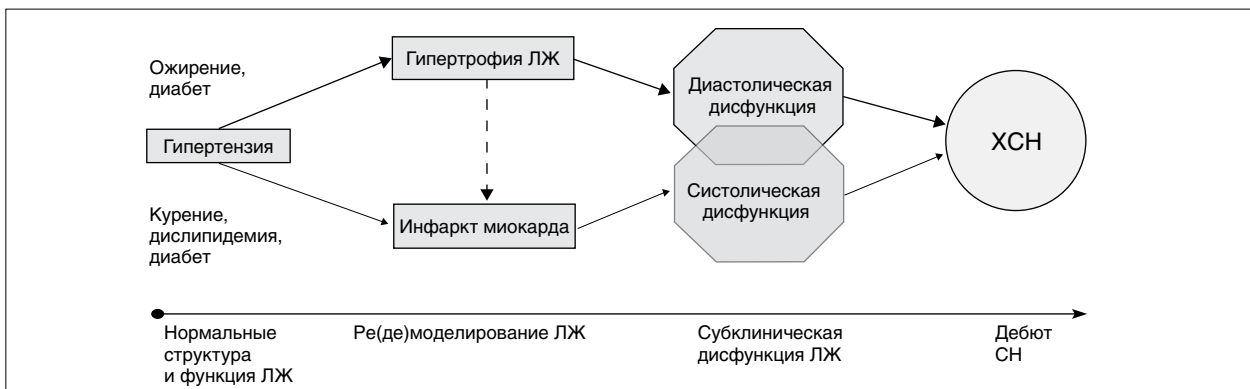


Рис. 4. Континуум сердечно-сосудистых заболеваний: линия гипертензия – гипертрофия ЛЖ – ХСН соответствует концепции Г.Ф. Ланга.

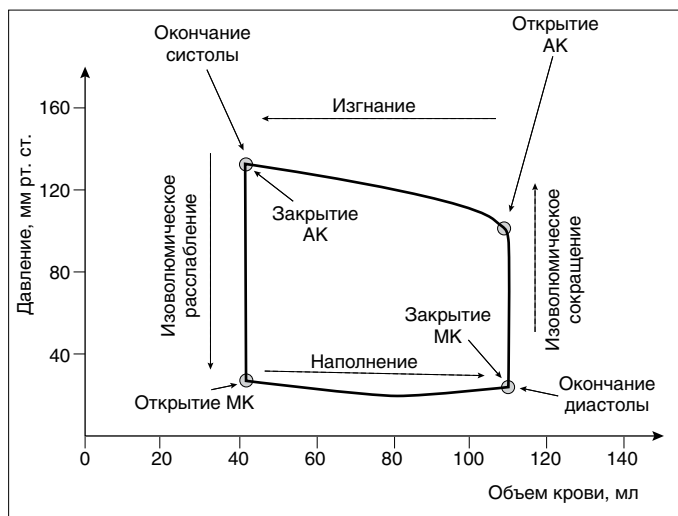


Рис. 5. Кривая давление–объем в ЛЖ в норме. МК – митральный клапан. АК – аортальный клапан. На графике не показано ключевое время извольюмического расслабления τ (от закрытия АК до открытия МК). Объяснение в тексте.

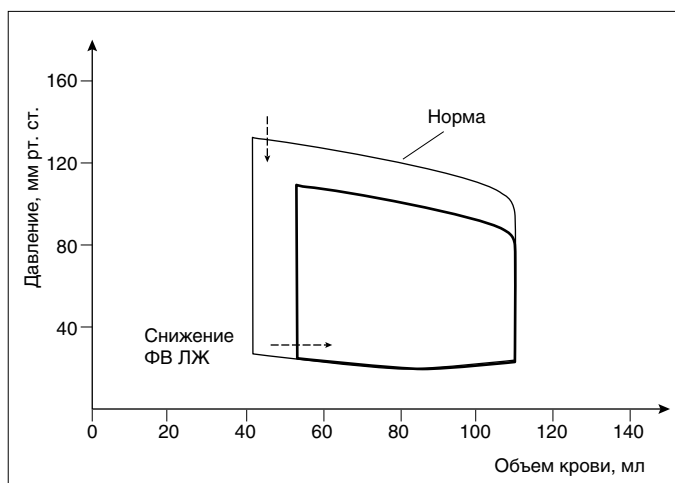


Рис. 6. Кривая давление–объем в ЛЖ при систолической дисфункции. Объяснение в тексте.

участие предсердий, соответственно пик E трансмитрального диастолического потока выглядит «больше» пика A. При ухудшении диастолического расслабления желудочков предсердиям приходится компенсировать «недонаполнение» желудочков более активной работой: пик A возрастает и превосходит пик E. Однако миокард предсердий очень быстро утомляется, предсердия при этом дилатируются, давление в них повышается и пик A опять снижается относительно пика E («псевдонормализация»). Уловить момент «декомпенсации» предсердий сложно, поэтому при диагностике диастолической дис-

функции не рекомендуется ориентироваться на трансмитральный кровоток (рис. 8). Механизмы развития диастолической дисфункции перечислены в табл. 2.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ДХСН

Решающее значение в установлении диагноза ХСН имеют результаты клинического обследования больного.

На основании *Рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр)* [12] диагноз ХСН можно установить при наличии двух ключевых критериев:

- характерных симптомов СН, главным образом одышки, утомляемости и ограничения физической активности, отеков лодыжек;
- объективного доказательства того, что эти симптомы связаны с повреждением сердца, а не каких-либо других органов, например с заболеваниями легких, анемией, почечной недостаточностью.

«Опорные точки» диагноза ХСН представлены в табл. 3.

Следует отметить, что рекомендации по диагностике «заточены» в первую очередь на ХСН со сниженной ФВ, хотя в группе объективных признаков дисфункции сердца упомянута диастолическая дисфункция, диагностированная на основании результатов ЭхоКГ и инвазивных исследований.

Тщательное клиническое обследование позволяет заподозрить диастолическую природу ХСН. Представим портрет типичного пациента с ДХСН: пожилая женщина с длительным анамнезом артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, широким спектром сочетанной патологии: сахарный диабет 2-го типа, стеатоз печени, ожирение, нарушения ритма (особенно фибрилляция предсердий), дисфункция почек, субклинический гипотиреоз. Против диастолической природы ХСН свидетельствуют указания в анамнезе на инфаркт миокарда, клапанную патологию, перенесенный миокардит и другие некоронарогенные заболевания миокарда, а также стигмы избыточного приема алкоголя (алкогольная кардиомиопатия практически всегда проявляется систолической дисфункцией).

В клинической картине преобладают слабость и одышка, обычно связанная с физической нагрузкой, но выраженность одышки не всегда определяется интенсивностью нагрузки. Артериальное давление чаще всего повышено, причем отме-

чается высокое пульсовое давление, что косвенно свидетельствует о повышенной жесткости сосудов вследствие фиброза. Важнейшим методом диагностики ДХСН у постели больного представляется тщательная аускультация сердца. У больных с ДХСН, как и у пациентов с систолической ХСН, на верхушке сердца выслушивается трехчленный ритм, но при систолической ХСН галоп, как правило, образован за счет дополнительного тона S_3 (протодиастолический галоп), а при ДХСН – за счет S_4 (пресистолический галоп), что, по-видимому, объясняется повышением давления в левом предсердии во время систолы предсердий. О длительном анамнезе артериальной гипертензии и соответственно предрасположенности к ДХСН свидетельствует ясный акцент второго тона над аортой.

При расшифровке ЭКГ следует обращать особое внимание на морфологию зубца P (P -mitrale и P -pulmonale) и признаки гипертрофии ЛЖ. Основные клинические различия систолической и диастолической ХСН представлены в табл. 4.

В план обследования пациентов, у которых заподозрена ДХСН, следует **обязательно** включить [12]:

- клинический анализ крови (диагностика анемии);
- определение уровней K^+ и Na^+ , креатинина (с подсчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта или MDRD), глюкозы, «печеночных» трансаминаз;
- общий анализ мочи;
- ЭхоКГ (см. ниже);
- рентгенографию органов грудной клетки (оценка степени застоя и исключение патологии легких);
- оценку трофологического статуса.

В ряде случаев оправдано более развернутое биохимическое исследование с определением уровней мочевины, мочевой кислоты, ревматологических проб, тиреотропного гормона, микроальбуминурии, фильтрации креатинина и мочевой кислоты с использованием пробы Реберга, а также кардиоспецифических ферментов и сердечных тропонинов.

В круг заболеваний, с которыми проводят дифференциальную диагностику ДХСН, входят:

- некардиальные причины отеков и одышки (хроническая обструктивная болезнь легких);
- клапанные пороки;
- скрытая (?) систолическая ХСН;
- правожелудочковая ХСН;
- некоронарогенные заболевания миокар-



Рис. 7. Кривая давление–объем в ЛЖ при диастолической дисфункции. Объяснение в тексте.

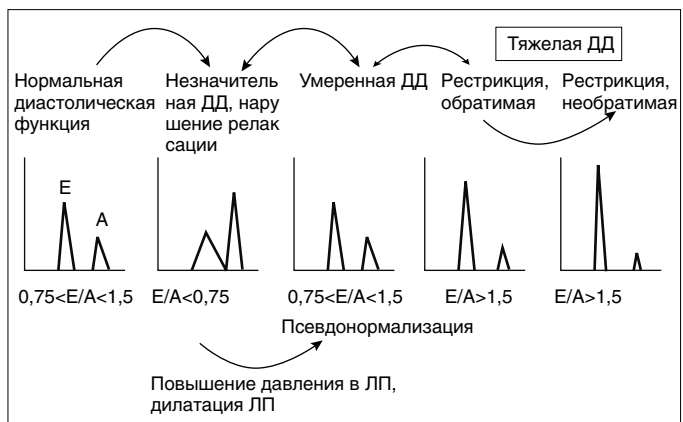


Рис. 8. Сложность определения характера трансмитрального диастолического потока при ДХСН. ДД – диастолическая дисфункция. ЛП – левое предсердие.

да, заболевания перикарда, первичная легочная гипертензия, дефект межпредсердной перегородки (у больных молодого возраста).

Алгоритм клинической диагностики ДХСН, разработанный ESC. Алгоритм постановки диагноза включает следующие звенья, собранные в последовательности, представленной на рис. 9.

1. **Клиническая картина ХСН** (см. ранее).

2. **Оценка ФВ ЛЖ** для исключения систолической дисфункции и, что немаловажно, **индекса КДО** для исключения влияния выраженной дилатации. При «изолированной» ДХСН полость ЛЖ даже на поздних стадиях заболевания часто сохраняется нерасширенной, предсердно-желудочковое соотношение остается высоким.

3. Оценка специфических эхокардиографических показателей, основное значение среди которых придают **соотношению E/E_m** (см. далее).

Таблица 2. Потенциальные механизмы развития диастолической дисфункции при ДХСН [2]

Группа «участников»	Конкретные механизмы
Экстрамиокардиальные	Постнагрузка: жесткость крупных артерий Асинхронная релаксация вследствие нарушений проведения Взаимодействие ПЖ – ЛЖ Сдерживание перикардом
Сердце в целом	Асинхронная релаксация, вызванная фиброзом, инфарктом, ишемией или гипертрофией Концентрическое ремоделирование Ишемия Увеличение объема предсердий, их систолическая и диастолическая дисфункция Нарушения ритма
Внеклеточный матрикс	Увеличение фракции коллагена и изменение соотношения коллаген I/ коллаген III Увеличение жесткости коллагена (гликирование, конечные продукты гликирования)
Кардиомиоциты	Нарушение обмена кальция (↑ Са в диастолу или ↓ обратного захвата → неполная релаксация) Кальциевые каналы сарколеммы (обменник Ca ²⁺ -Na ⁺ , Ca ²⁺ -помпа) Кальциевая АТФаза саркоплазматического ретикулума (SERCA) Белки, модифицирующие активность SERCA Фосфоламбан, кальмодулин, кальсеквестрин – функционирование и фосфорилированность Кальциевые каналы саркоплазматического ретикулума
Миофиламенты	Энергетика (соотношение АТФ/АДФ, обменная функция фосфокреатина) Регуляция формирования поперечных мостиков и чувствительности к Ca ²⁺ Белки цитоскелета (↑ плотности микротрубочек → жесткость миокарда)

Таблица 3. Критерии диагноза ХСН [12]

Симптомы (жалобы)	Клинические признаки	Объективные признаки дисфункции сердца
<ul style="list-style-type: none"> • Одышка (от незначительной до удушья) • Быстрая утомляемость • Сердцебиение • Кашель • Ортопноэ 	<ul style="list-style-type: none"> • Застой в легких (хрипы, характерная рентгенологическая картина) • Периферические отеки • Тахикардия (больше 90–100 ударов в 1 мин) • Набухшие яремные вены • Гепатомегалия • Ритм галопа (S₃) • Кардиомегалия 	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение ЭКГ, рентгенографии грудной клетки • Систолическая дисфункция (↓ сократимости) • Диастолическая дисфункция (доплер-ЭхоКГ, ↑ диастолического давления ЛЖ) • Гиперактивность мозгового натрийуретического пептида

* В сомнительных случаях – эффективность лечения (*ex juvantibus*).

Таблица 4. Основные клинические различия систолической и диастолической ХСН

Показатель	ХСН	
	систолическая	диастолическая
Глухие тоны	++++	+
Ритм галопа	S ₃	S ₄
Преобладание	Отеков	Одышки
Артериальная гипертензия	++	+++
Декомпенсация	Хроническая/Подострая	Острая (отек легких)
Эффективность лечения	Доказана	Не доказана

Примечание. + в ряде случаев; ++ часто; +++ очень часто.

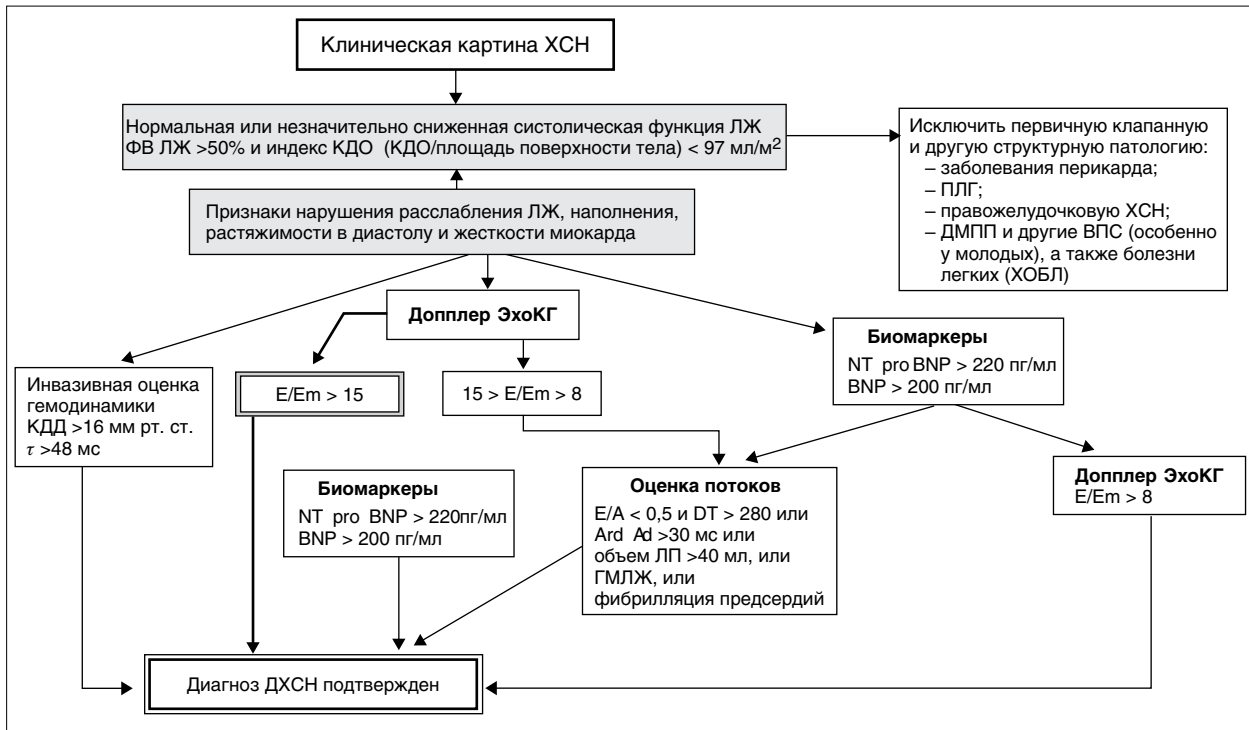


Рис. 9. Алгоритм клинической диагностики ДХСН [2, 6 с изменениями].

Е/А – соотношение ранней и поздней компонент диастолического потока на митральном клапане; DT – время замедления пика Е; КДО – конечно-диастолический объем ЛЖ; ПЛГ – первичная легочная гипертензия; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ВПС – врожденные пороки сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка; Ard-Ad – разница в длительности пика Аг кровотока в легочных венах и пика А трансмитрального кровотока; ЛП – левое предсердие; NT-pro-BNP – предсердный натрийуретический пептид; E/Em – отношение пика Е трансмитрального кровотока к пику Em движения фиброзного кольца митрального клапана, измеренного с помощью тканевого доплера.

4. Анализ высокочувствительных и специфичных биомаркеров ХСН: **NT-pro-BNP** или **BNP**, которые коррелируют как с тяжестью сердечной недостаточности, так и с прогнозом жизни пациентов с ДХСН.

5. **Инвазивная оценка гемодинамики** посредством зондирования с прямым измерением КДД и τ .

ЭхоКГ в оценке диастолической функции. Как видно из представленного алгоритма, а также повседневной клинической практики, из инструментальных методов, призванных подтвердить клинический диагноз ДХСН, первостепенное значение имеет ЭхоКГ. При этом, как было отмечено выше, оценка соотношения Е/А, наиболее часто используемая в нашей стране, в большинстве случаев малоинформативна. Каким же образом можно оценить диастолическую функцию более точно?

В первую очередь следует точно измерить толщину стенок сердца и объем предсердий в четырехкамерной позиции. Как мы уже указывали, для ДХСН характерны значительное увели-

чение объема предсердий, происходящее на фоне интактных атриовентрикулярных клапанов, симметрично утолщенные стенки и недилатированная полость ЛЖ.

В дальнейшем следует перейти к оценке потоков на митральном клапане. Больше всего нас интересует скорость потока Е, которая будет нужна чуть позже для несложных расчетов. Соотношение Е/А также следует принять во внимание. В некоторых случаях дополнительные данные о степени жесткости ЛЖ могут быть получены при записи потоков Е и А при маневре Вальсальвы.

Опрашиваемый объем можно перенести «глубже», к месту впадения легочных вен. Записанные здесь потоки будут состоять из двух, направленных к датчику, – S и D (именно они составляют поток, наполняющий ЛЖ), и одного, направленного в сторону легочных вен, – Аг. Поток Аг очень важен ввиду того, что чем он более длительный и высокоскоростной, тем больше *заврос крови из левого предсердия в лёгочные вены*. Он

наблюдается и в норме, но более выраженным становится при повышении жесткости ЛЖ, когда при сокращении левого предсердия кровь изгоняется в обратном направлении. В проведенном нами оригинальном исследовании было впервые показано, что амплитуда и продолжительность потока Ag наряду с объемом предсердий – показатели, в наибольшей степени коррелирующие со степенью одышки. Эти данные подтверждают общепризнанный механизм развития одышки у больных с ДХСН.

Завершающий этап ЭхоКГ, дающий в большинстве случаев ключи к диагнозу, – это исследование с использованием **тканевого доплера**. Опция тканевого доплера (TDI или DTI) установлена на большинстве эхокардиографов, но используют ее довольно редко. Тканевый доплер отсеивает информацию о высокоскоростных потоках и картирует относительно медленные движения стенок сердца. Это дает возможность визуализировать и количественно оценить характер движения миокарда в фазу диастолы (и систолы). Как скорость пика E отражает раннее диастолическое наполнение, так пик Em (или E'), регистрируемый с помощью тканевого доплера, показывает, насколько быстро движется миокард во время ранней диастолы, т.е. насколько он эластичен! Пик Am свидетельствует о реальной скорости движения миокарда во время систолы предсердий. Даже если произойдет псевдонормализация **трансмитрального диастолического потока**, показатели тканевого доплера все равно будут свидетельствовать о наличии нарушения диастолы²: пик Em будет низким, отражая выраженную жесткость, а пик Am – высоким, отражая вклад предсердий. В конечных стадиях ДХСН оба пика тканевого доплера будут крохотными – «окаменевший» ЛЖ практически не будет двигаться в диастолу, как он «стоит» в систолу при крупноочаговом инфаркте.

Согласно Европейским рекомендациям, первостепенное значение в оценке диастолической функции имеет показатель E/Em, который позволяет соотнести ранний диастолический поток на митральном клапане E (характеристика перепада давления) и раннее диастолическое

расслабление миокарда (показывает, насколько при этом сдвигается стенка ЛЖ, насколько выражена его релаксация). Повышение показателя E/Em максимально тесно коррелирует с τ , его прогностическая ценность даже выше, чем ФВ ЛЖ [6].

Наш опыт свидетельствует о том, что E/Em отражает в первую очередь степень гипертрофии ЛЖ, а не диастолическую функцию *per se*. У больных с АГ, длительно получавшие оптимальную терапию, включая ингибиторы АПФ, часто отмечается умеренное, до 11–12 мм, утолщение стенок ЛЖ. При развитии тяжелой ДХСН у больных этой категории соотношение E/Em повышается незначительно, в пределах 8 – 15 мм, при этом диагностический алгоритм ESC «работает» благодаря таким показателям, как объем предсердий (часто увеличен) и длительность Ag на легочных венах.

ЛЕЧЕНИЕ ДХСН

Немедикаментозное лечение. Общие принципы немедикаментозного лечения одинаковы для ХСН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ: ежедневный мониторинг массы тела (в случае выраженных отеков), изменение стереотипов питания (включая уменьшение потребления поваренной соли) и образа жизни, дозированная физическая активность, обучение пациентов и тщательное наблюдение за их состоянием. Обсуждение этих принципов выходит за рамки данной работы, подробнее с ними можно ознакомиться в Национальных Рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) [12].

Фармакотерапия. Несмотря на значительные достижения в лечении ХСН со сниженной ФВ, следует признать, что в настоящее время отсутствуют препараты для лечения ДХСН, эффективность которых была бы доказана в крупных *рандомизированных клинических исследованиях* (РКИ). Лечение ДХСН в настоящее время остается эмпирическим. Рассмотрим основные классы лекарственных препаратов в свете РКИ, включавших пациентов с ДХСН, более подробно (табл. 5).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – важнейший компонент схемы лечения ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Наиболее доказательным исследованием, в котором изучали эффективность иАПФ в лечении ДХСН, было PEP-CHF [13]. Пациенты старше 70 лет

² На последнем Европейском конгрессе по эхокардиографии (2008 г.) были представлены результаты работ, показавших возможность псевдонормализации не только соотношения E/A, но также показателей тканевого доплера и соотношения E/Em. Это согласуется с данными клинической практики и в очередной раз подтверждает главенствующую роль сбора жалоб, анамнеза и физикального обследования в диагностике ДХСН.

Таблица 5. Клинические исследования по изучению особенностей лечения ДХСН

Клиническое исследование	Препарат	Критерии включения	Первичные конечные точки	Результаты
PEP-CHF (n = 850)	Периндоприл	Возраст больше 70 лет, ХСН, ФВ ЛЖ 40% и больше	Общая смертность и госпитализация по поводу ХСН	p = 0,5 для первичной конечной точки, p = 0,03 для госпитализаций по поводу ХСН через 1 год
CHARM-Preserved (n = 3025)	Кандесартан	ХСН, ФВ ЛЖ 40% и больше	Смерть от ССЗ и госпитализация по поводу ХСН	p = 0,1 для первичной конечной точки
I-PRESERVE (n = 4128)	Ирбесартан	Возраст 60 лет и больше, ХСН, ФВ ЛЖ 40% и больше	Время до летального исхода или госпитализации по поводу ССЗ	p = 0,35 для первичной конечной точки
SENIORS (n = 2128)	Небиволол	Возраст 70 лет и больше, ХСН (у половины пациентов ФВ ЛЖ 35% и больше)*	Смерть от всех причин и госпитализация по поводу ХСН	p = 0,03 для первичной конечной точки
TOPICAT (n = 4500)	Спиринолактон	Возраст 50 лет и больше, ХСН, ФВ ЛЖ 45% и больше	Смерть от ССЗ, сердечный приступ и госпитализация по поводу ХСН	Результаты ожидают в 2011 г.
DIG (подисследование) (n = 988)	Дигоксин	ХСН, ФВ ЛЖ 45% и больше	Госпитализация по поводу ХСН и смерть, связанная с ХСН	p = 0,13 для первичной конечной точки, p = 0,09 для госпитализаций по поводу ХСН через 1 год

* В исследование включено очень мало (менее ¼ от общего числа) пациентов с ФВ ЛЖ 50% и больше.

Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

с нормальной или незначительно сниженной ФВ ЛЖ были рандомизированы в две группы: одни получали периндоприл, другие – плацебо. Частота развития осложнений была ниже ожидаемой, при этом отмечалась достаточно высокая частота прекращения лечения согласно протоколу и переключения на «открытое» назначение иАПФ по клиническим показаниям. В то же время периндоприл и плацебо были отменены соответственно 28 и 26% пациентам. Эти обстоятельства привели к тому, что уровень статистической достоверности был недостаточным и эффективность периндоприла не была доказана. Заметим, что к концу первого года исследования, когда уровень комплаенса составлял 90%, периндоприл приводил к значимому снижению первичных конечных точек (отношение рисков = 0,69, p = 0,055).

В двух других исследованиях была установлена эффективность эналаприла в отношении улучшения клинической симптоматики у пациентов с ДХСН. В одно из этих исследований были включены пожилые пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда (ОИМ) [14], другое было подисследованием VHFT [15]. В то же

время эналаприл не показал положительного влияния в подгруппе пациентов с ДХСН, входившей в исследование CONSENSUS.

Антагонисты рецепторов к ангиотензину 1-го типа (АРА). АРА изучали в двух крупных РКИ – CHARM-Preserved (кандесартан) [16] и I-PRESERVE (ирбесартан) [17], которые были проведены исключительно корректно, однако эффективность этих препаратов в лечении ДХСН не доказана.

Дигоксин. В исследование DIG [18] была включена небольшая группа больных с сохраненной ФВ ЛЖ. Применение дигоксина при лечении этих пациентов приводило к снижению частоты госпитализаций в связи с прогрессированием ХСН, однако число пациентов, достигших комбинированной конечной точки, достоверно не различалось в группах больных, леченных дигоксином и получавших плацебо. Следует отметить, что частота госпитализаций, поводом для которых послужила нестабильная стенокардия, была несколько выше в группе больных, леченных дигоксином.

β-Адреноблокаторы. В исследовании SENIORS [19] изучали селективный блокатор β₁-адреноре-

цепторов небиволол. Важно подчеркнуть, что в исследование включали пациентов как с сохраненной, так и со сниженной ФВ ЛЖ. Установлено незначительное, но статистически значимое снижение риска достижения первичной конечной точки, включающей общую смертность и частоту госпитализаций, в первую очередь за счет снижения последней. Результаты анализа подгрупп с ФВ ЛЖ больше и меньше 35% свидетельствовали об эквивалентности эффекта. Однако в исследовании было включено очень мало (менее ¼ от общего числа) пациентов с ФВ ЛЖ больше 50%. Кроме того, в недавно опубликованном эхокардиографическом исследовании, проведенном в рамках SENIORS, не было отмечено улучшения диастолической функции у пациентов с ФВ ЛЖ больше 35% [20], на основании чего можно сделать заключение, что эффективность небиволола вряд ли обусловлена улучшением диастолической функции [21].

Эффективность карведилола изучали в небольшом (n=113) исследовании [22], включавшем больных с ХСН, ФВ ЛЖ больше 45% и диастолической дисфункцией по результатам ЭхоКГ. Первичной конечной точкой было улучшение диастолической функции по результатам ЭхоКГ. Эффективность карведилола в этом исследовании не доказана.

Диуретики. До настоящего времени не проводили исследований по изучению эффективности диуретиков у больных с ДХСН. Ввиду того что застой в малом круге кровообращения играет важную роль в патогенезе ДХСН, следует ожидать, что диуретики могут быть столь же эффективны в лечении ДХСН, как и в лечении систолической ХСН [21].

Блокаторы кальциевых каналов. Одной из важных причин диастолической дисфункции представляется недостаточно быстрое удаление ионов кальция из саркоплазмы кардиомиоцитов, что создает предпосылки для использования блокаторов кальциевых каналов (БКК). Необходимо отметить, что главенствующую роль в расслаблении кардиомиоцитов играет «внутриклеточный» кальций, уровень которого регулируется раназиновыми рецепторами и кальциевой помпой SERCA, в связи с чем снижение поступления экзогенного кальция при блокировании его входа с помощью используемых в современной клинической практике БКК может оказывать ограниченное влияние на диастолу. В настоящее время проводят исследование по изучению 5-метил-2-(1-пиперазил)бензенесульфоновой кислоты,

которая способна одновременно стимулировать захват кальция и снижать его высвобождение из саркоплазматического ретикулума, улучшая таким образом диастолическое расслабление.

В экспериментальных исследованиях выявлена эффективность БКК в предотвращении развития ДХСН у животных с гипертрофической кардиомиопатией, а также у мышей с мутацией в гене тропонина Т [21]. Верапамил рекомендован для лечения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией благодаря способности улучшать диастолическую функцию. Установлено, что верапамил вызывает положительный сдвиг кривой давление–объем, увеличивает пиковое наполнение ЛЖ и уменьшает период времени от начала быстрого наполнения ЛЖ до его пика [21].

Результаты анализа эффективности лечения пациентов с ДХСН, включенных в РКИ, свидетельствуют о следующем. В исследовании MDPIT было показано снижение риска развития ОИМ, отека легких и прогрессирования ХСН при использовании дилтиазема, а в исследовании DAVIT II отмечено снижение смертности при лечении больных верапамилом.

В исследовании Euro Heart Survey были проанализированы результаты лечения 10 701 пациента с ХСН в клиниках государств Европы [23]. Установлено, что лечение с применением иАПФ, β -блокаторов, статинов, дигиталиса и спиронолактона одинаково эффективно независимо от ФВ ЛЖ. При этом препараты трех первых классов снижают смертность, в то время как дигиталис и внутривенно вводимые инотропные средства – повышают.

Интракоронарно вводимые стволовые клетки костного мозга. В недавно проведенных исследованиях была изучена эффективность этих препаратов при лечении пациентов, перенесших ОИМ с элевацией сегмента ST [21]. Их применение приводило к улучшению диастолической функции: нормализации соотношений E/A и Em/Am.

В настоящее время продолжают **клинические исследования** по изучению эффективности в лечении ДХСН следующих препаратов: алискирена, ивабрадина, эплеренона, ранолазина, аторвастатина, силденафила, спиронолактона, а также устройств, восстанавливающих чувствительность барорефлекса (www.clinicaltrials.gov).

Закончены исследование с ситакзентаном (NCT00303498) и одно из исследований с эплереноном (NCT00108251). Результаты этих работ

к моменту подготовки данной статьи не опубликованы.

В связи с недостаточным числом участников³ (из 1400 человек, включенных в скрининг, в исследование вошли только 40) остановлено исследование Hong Kong DHF Trial, планировавшееся для оценки эффективности комбинации рамиприла, ирбесартана и диуретиков. Остановлены также исследования⁴, в которых изучали эффективность в лечении острой ДХСН несиригида (NCT00083772) и алагебриума хлорида (в одном небольшом исследовании с этим препаратом, включавшем 23 пациента, было отмечено улучшение диастолической функции).

На **биологических моделях** ХСН тестируются ингибитор фосфолипазы D-N-метилэтанолламин, уменьшающий жесткость миокарда и синтез коллагена, а также аденовирусный вектор, способный осуществлять трансфекцию SERCA [21].

Современные **рекомендации по ведению больных с ДХСН** (согласно АНА [2]) заключаются в следующем:

- контроль систолического и диастолического давления согласно существующим Рекомендациям (I/A);
- контроль ЧСС у пациентов с фибрилляцией предсердий (I/C);
- применение диуретиков «для контроля» застоя в легких и периферических отеков (I/C);
- реваскуляризация оправдана у пациентов с ИБС, у которых ишемия миокарда оказывает выраженное негативное влияние на функцию сердца (IIa/C);
- β -блокаторы, иАПФ, АРА, БКК могут быть использованы с целью уменьшения симптоматики сердечной недостаточности (IIb/C) при лечении больных с контролируемой гипертензией.

Таким образом, данные, полученные в РКИ по изучению эффективности лечения пациентов с ДХСН, немногочисленны. Согласно результатам исследования PEP-SHF, шаткими представляются позиции иАПФ, которые хорошо зарекомендовали себя в ежедневной клинической практике лечения пациентов с ДХСН. Для уточнения возможностей иАПФ в лечении пациентов с ДХСН мы провели собственное клиническое исследование, при этом поста-

рались максимально приблизить его дизайн к повседневной российской клинической практике, включив пациентов с АГ с «исключительно высоким» риском в сочетании с диастолической сердечной недостаточностью, метаболическим синдромом и ИБС.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В оригинальное исследование РИМС (**Р**амиприл в лечении пациентов с АГ высокого **р**иска на фоне **М**етаболического **С**индрома) были включены 35 пациентов старше 40 лет с АГ в сочетании со стабильной стенокардией напряжения, метаболическим синдромом, среднетяжелой и тяжелой диастолической дисфункцией миокарда, подтвержденной с использованием тканевого доплера. Исследование было одобрено межвузовским комитетом по этике. Дизайн исследования представлен на рис. 10.

Цель исследования – показать эффективность иАПФ рамиприла (амприлан) в лечении пациентов с АГ, метаболическим синдромом и выраженной диастолической дисфункцией за пределами антигипертензивного действия.

Больные были разделены на две группы: получавшие рамиприл и леченные с использованием стандартной терапии. В обеих группах была установлена сходная степень снижения АД, причем целевые цифры (менее 130/80 мм рт.ст.) были достигнуты у всех пациентов. Спустя 3 мес в группе рамиприла в сравнении с группой стандартной терапии наблюдалось выраженное улучшение диастолической функции и диастолического расслабления миокарда, выразившееся в значительном улучшении показателей тканевого доплера, уменьшении соотношения E/E_m (с 8,2 до 3,2; p<0.05), длительности пика Аг. Применение рамиприла способствовало также улучшению функции предсердий: достоверному уменьшению их объема и ускорению проведения по предсердиям электрического импульса (с 263 до 236 мс; p<0.05), которое характеризует степень «аритмической настороженности». В контрольной группе достоверные изменения этих параметров не выявлены. Кроме того, рамиприл зарекомендовал себя как высокоэффективное средство для уменьшения степени гипертрофии миокарда ЛЖ: за 3 мес толщина межжелудочковой перегородки уменьшилась в группе рамиприла на 3 мм, в то время как в группе контроля на 1 мм.

³ Основными причинами были изначальное применение иАПФ, патология клапанов, низкая ФВ ЛЖ, но не отсутствие ХСН, что в очередной раз показало распространенность последней.

⁴ Информация о причине остановки отсутствует, подробнее см. www.clinicaltrials.gov.

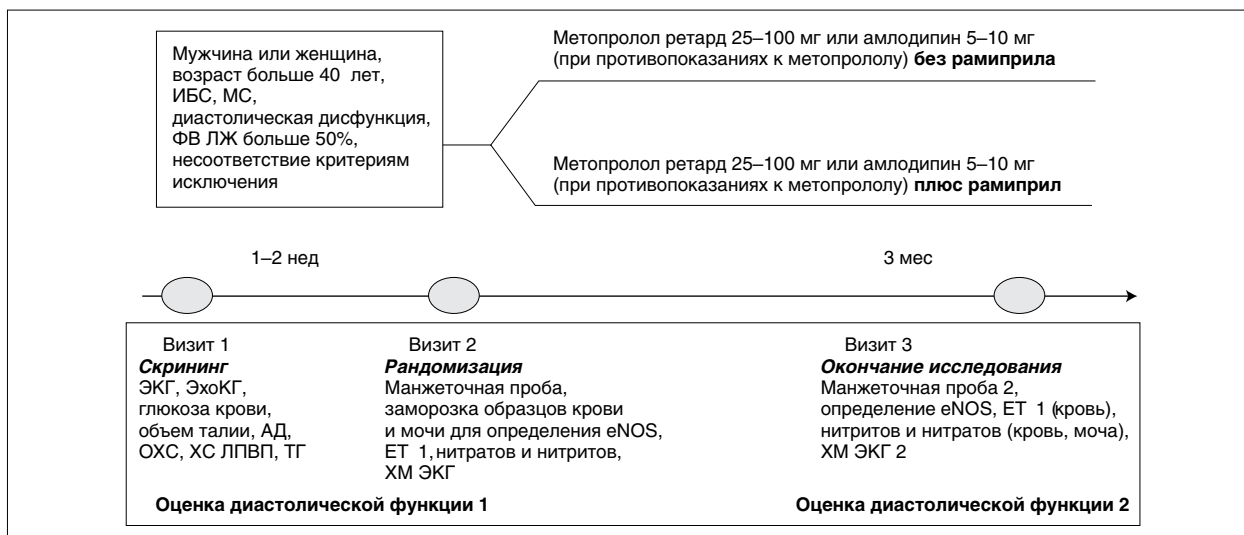


Рис. 10. Дизайн исследования РИМС.

ИБС – ишемическая болезнь сердца; МС – метаболический синдром; АД – артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

Эндотелиальная функция у пациентов, получавших рамиприл, также достоверно улучшилась: согласно результатам манжеточной пробы, эндотелийзависимая дилатация возросла с 5 до 14%.

Применение рамиприла приводило к статистически достоверному уменьшению степени тяжести одышки (после курса лечения появлялась лишь при высоких физических нагрузках), а также степени общей слабости. С использованием опросника SF-36 было показано улучшение функциональной активности, общего состояния, социальной активности больных, принимавших рамиприл (в сравнении с группой контроля; $p < 0,05$), многие из которых отмечали, что чувствуют себя «намного бодрее».

Среди ограничений исследования следует упомянуть то, что оно было проведено как открытое.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема оптимальной диагностики и эффективного лечения ДХСН далека от решения. В нашей стране на прием к врачам ежедневно приходят полиморбидные пациенты с выраженной одышкой, чувством усталости, длительным анамнезом артериальной гипертензии, у большинства которых наблюдается именно ДХСН. Тактика ведения таких больных сложна не только из-за серьезного прогноза, но и ввиду ограниченных финансовых возможностей. иАПФ, в первую очередь амприлан, представляются разумным выбором, так как демонстрируют высокую эффективность в улучшении диастолической функции, приводят к уменьшению одышки, улучшению качества жизни, а их стоимость заметно ниже стоимости новых препаратов с сомнительной эффективностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Andrew P. Diastolic Heart Failure Demystified. Chest 2003; 124:744-53.
- Zipes P. et al. Braunwald's Heart Disease. 8th. New York; 2007.
- Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М.; 1950, с. 36-40.
- Dirk L.; De Keulenaer, Gilles W. Diastolic heart failure: a myth. Curr Op Cardiol 2006 May; 21(3):240-8.
- Petrie M.C., Caruana L., Berry C., McMurray J.J.V. «Diastolic heart failure» or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction? Heart 2002; 87:29-31.
- Paulus W.J., Carsten T., Sanderson J.E., et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28:2539-50.
- Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006; 355:251-9.

8. Owan T.E., Redfield M.M. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47:320.
9. Беленков Ю. Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
10. Appleton C.P., Kovács S.J. The Role of Left Atrial Function in Diastolic Heart Failure. *Circ Cardiovasc Imag* 2009; 2; 6-9.
11. Little W.C. Heart failure with a normal left ventricular ejection fraction: diastolic heart failure. *Transact Am Clin Assoc* 2008; 119:93-102.
12. 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* 2006; 8(2): 1-35.
13. Cleland J.G.F., Tendera M., Adamus J., et al. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) Study. *Eur Heart J* 2006; 27:2338-45.
14. Aronow W., Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1993; 71:602-4.
15. Carson P., Johnson G., Fletcher R., et al. Mild systolic dysfunction in heart failure: baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the Vasodilator in Heart Failure Trials (V-HeFT). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:642-9.
16. Yusuf S., Pfeffer M., Swedberg K., et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003; 362:777-81.
17. Massie B., et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456-67.
18. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525-33.
19. Flather M., Shibata M., Coats A., et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-25.
20. Ghio S., Magrini G., Serio A., et al. Effect of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006; 27:562-8.
21. Smiseth O.A., Tendera M. Diastolic heart failure. London: Springer-Verlag; 2008. 349 p.
22. Bergstrom A., Andersson B., Edner M., et al. Carvedilol improves diastolic function in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2001; 104(Suppl II):II7.
23. Lenzen M., Reimer W., Boersma E., et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004; 25: 1214-20.

Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в профилактике инсульта

Н.П. Мусина, О.М. Драпкина, Е.В. Козлова

Клиника протопедвтики внут- ренних болезней, гастроэн- терологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Драпкина
Оксана Михайловна
119992, Москва,
ул. Погодинская, д. 1. стр. 1
Тел.: (499) 258-3588
Эл. почта: drapkina@yandex.ru

Цель обзора. Суммировать данные о возможных факторах риска развития инсульта. Дать характеристику антагонистов рецепторов ангиотензина II и определить их место в профилактике инсульта.

Основные положения. Главный принцип медицины – профилактика заболеваний. Медицинская профилактика предусматривает раннее выявление больных из групп высокого и очень высокого риска путем установления факторов риска с последующим проведением превентивного медикаментозного и в случае необходимости хирургического лечения. В обзоре представлены классификация инсультов, факторы риска развития острого нарушения мозгового кровообращения. Выделены пути вторичной профилактики мозговой катастрофы, сделан акцент на артериальной гипертензии – одном из основных факторов риска развития как геморрагического, так и ишемического инсульта. Подробно рассмотрены одна из групп антигипертензивных препаратов – антагонисты рецепторов ангиотензина II, их роль в профилактике инсульта с точки зрения доказательной медицины.

Заключение. В настоящее время антагонисты рецепторов ангиотензина II часто применяют при лечении больных с артериальной гипертензией и рассматривают как одни из наиболее эффективных средств вторичной профилактики инсульта.

Ключевые слова: инсульт, факторы риска, профилактика, антагонисты рецепторов ангиотензина II.

The role of angiotensin-II receptor antagonists in prophylaxis of a stroke

N.P. Musina, O.M. Drapkina, E.V. Kozlova

The aim of review. To summarize data on possible risk factors of cerebrovascular stroke. To give the characteristic of angiotensin-II receptor antagonists and to define their role in prophylaxis of a stroke.

Original positions. A major principle of medicine is prophylaxis of diseases. Medical prophylaxis provides early revealing of patients from groups of high and very high risk by determination of risk factors followed by preventive pharmacological and – if necessary – surgical treatment. Review presents classification of stroke, risk factors for acute disorder

of cerebral circulation. Ways of secondary prophylaxis of cerebral accident are defined, the emphasis is given to systemic hypertension – one of major risk factors of both hemorrhagic, and ischemic stroke. One of the groups of antihypertensive drugs – angiotensin II receptor antagonists, their role in prophylaxis of a stroke are discussed in detail from the point of view of evidence-based medicine.

Conclusion. Now angiotensin II receptor antagonists are frequently applied at treatment of patients with systemic hypertension and are considered as one of the most effective agents of secondary prophylaxis of stroke.

Key words: stroke, risk factors, prophylaxis, angiotensin II receptor antagonists.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

4 августа 2008 года умер Александр Исаевич Солженицын. Причина смерти – ИНСУЛЬТ. Перед инсультом все равны. Жертвами этого заболевания стали многие знаменитые личности, среди них Рузвельт, Ленин, известные актеры: Наталья Гундарева, Николай Еременко-младший, Леонид Филатов, Жан-Поль Бельмондо и многие другие.

В последние годы в нашей стране сосудистые заболевания головного мозга регистрируются более чем у 450 тыс. человек в год. По данным *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ), сосудистые поражения занимают третье место после инфаркта миокарда и онкологических заболеваний в структуре причин смерти и первое место среди причин первичной инвалидности. В течение первого месяца с момента возникновения заболевания умирают около 25% больных, и к концу года еще примерно 25%. Трудоспособность восстанавливается не более чем у 15% больных, остальные остаются инвалидами и до конца жизни нуждаются в медико-социальной поддержке. Численность больных этой категории превышает 1 млн [1, 2]. Врачи отмечают «омоложение» инсульта: доля пациентов в возрасте меньше 45 лет составляет 10–15% от всех больных с сосудистой патологией нервной системы. Государство несет значительные экономические потери из-за высокой смертности среди граждан трудоспособного возраста и затрат на социальную поддержку инвалидов [3]. Конкретная величина этих потерь в России неизвестна.

СТРУКТУРА ИНСУЛЬТА

Инсульт – острое нарушение кровообращения в головном или спинном мозге, сопровождающееся развитием стойких симптомов пора-

жения центральной нервной системы, вызванных инфарктом или кровоизлиянием в мозговое вещество. Поражение спинного мозга возникает намного реже, чем поражение головного мозга, поэтому в дальнейшем под термином «инсульт» подразумевается инсульт головного мозга [4].

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Транзиторная ишемическая атака (ТИА) – преходящее нарушение мозгового кровообращения. В настоящее время доказано, что ТИА являются предвестником развития более тяжелых форм нарушения мозгового кровообращения. У 17% пациентов, перенесших ТИА, в течение года развивается острое нарушение мозгового кровообращения.

Примером может послужить история болезни Ч. Диккенса. Однажды после чтения пьесы в театре у него в течение четверти часа наблюдались нарушение речи и потеря равновесия, которые после восстановления состояния Ч. Диккенс объяснил волнением. Однако через 2 мес писатель потерял сознание, упал, а придя в себя, был дезориентирован. Еще через 3 нед у него резко нарушилась речь, он не смог идти, а через сутки скончался в возрасте 58 лет от острого нарушения мозгового кровообращения.

Ишемический инсульт – нарушение или полное прекращение кровообращения на участке вещества головного мозга, обусловленное атеросклерозом его крупных сосудов, окклюзией небольшого сосуда, кардиоэмболией и рядом других причин.

Геморрагический инсульт – кровоизлияние в вещество головного мозга или под его оболочки.

Острая гипертоническая энцефалопатия – редко возникающее осложнение тяжелой *артериальной гипертонии* (АГ) или быстрого значительного повышения *артериального дав-*

ления (АД). В 50% случаях приводит к смерти больного из-за тяжелого отека мозга.

ФАКТОРЫ РИСКА

Многолетние исследования, проведенные в нашей стране и за рубежом, позволили выделить факторы риска возникновения сосудистых заболеваний мозга. В настоящее время важнейшими факторами риска развития инсульта считают:

Возраст. Это один из наиболее важных факторов риска развития инсульта. В возрастной группе от 45 до 54 лет частота развития инсульта 1:1000 в год, а в возрастной группе от 65 до 74 лет 1:100. В течение всей жизни инсульт развивается у одного из четырех мужчин и у одной из пяти женщин, если они достигают возраста 80 лет [8]. В возрастной группе от 45 до 64 лет вероятность возникновения инсульта у мужчин выше, чем у женщин; при этом в возрасте 45–54 лет – почти в 2 раза. В возрасте старше 65 лет существенных различий не отмечается [5].

Заболевания сердца. Наиболее значимым предиктором ишемического инсульта является фибрилляция предсердий. Среди лиц старше 65 лет ее распространенность составляет 5–6%. Риск возникновения ишемического инсульта при этом возрастает в 3–4 раза. Он также повышается при *ишемической болезни сердца* (ИБС) (в 2 раза), гипертрофии миокарда левого желудочка (в 3 раза), сердечной недостаточности (в 3–4 раза) [6]. Причиной инсульта может послужить ревматическое поражение клапанов сердца как в острой, так и в хронической стадии. По клиническим данным, инсульт развивается у 30% больных с ревматическим эндокардитом, сочетающимся с фибрилляцией предсердий, а у 20% больных с инфекционным эндокардитом возникает эмболия сосудов мозга. Среди больных с искусственными клапанами сердца риск возникновения эмболии составляет около 2% в год, если они не принимают антикоагулянты [5].

ТИА являются важным предиктором развития не только инфаркта мозга, но и инфаркта миокарда. Риск развития ишемического инсульта у больных с ТИА составляет около 4–5% в год.

Сахарный диабет. У больных *сахарным диабетом* (СД) чаще наблюдаются нарушения липидного обмена, АГ и различные проявления атеросклероза. Не получено данных, которые бы свидетельствовали о том, что применение гипогликемических препаратов способствует умень-

шению риска развития ишемического инсульта у больных СД, но одновременная коррекция АГ и СД 2-го типа позволяет снизить риск на 44%.

Нарушения липидного обмена. Высокий уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности расценивают как фактор риска развития ишемического инсульта, хотя эта зависимость не столь выражена в сравнении с риском развития инфаркта миокарда и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Ожирение. Ожирение является фактором риска развития АГ и СД, вследствие чего повышается опасность развития инсульта [7].

Курение. У курящих риск развития инсульта в 2 раза выше, чем у некурящих. Курение ускоряет развитие атеросклероза сонных и коронарных артерий. Через 2–4 года после прекращения курения риск возникновения инсульта снижается [6].

Алкоголь. По данным американских ученых, у мужчин, употребляющих более двух дринок спиртного ежедневно, риск возникновения инсульта достоверно выше, чем у непьющих. Д-р Kenneth Mukamal и его коллеги из Медицинского центра «Beth Israel Deaconess» (Бостон) также установили, что у тех, кто принимает алкоголь в небольших и умеренных дозах, риск развития инсульта ненамного отличается от риска у непьющих. Среди мужчин, потреблявших алкоголь в больших дозах, риск возникновения инсульта оказался на 42% выше, чем у тех, кто вообще не пьет.

Оральные контрацептивы. При использовании препаратов с содержанием эстрогенов более 50 мг достоверно повышается риск развития ишемического инсульта, особенно при сочетании их приема с курением и повышением АД [6].

Асимптомный стеноз сонных артерий. Ежегодно риск возникновения инсульта существенно увеличивается при стенозе сосуда (более чем на 70%) и развитии ТИА (до 13%). Оклюзирующие поражения сонных артерий также служат маркером системного, в частности коронарного, атеросклероза. Такие больные нередко умирают не от инсульта, а от ИБС.

Артериальная гипертензия. Результаты многочисленных мультицентровых исследований подтвердили четкую, закономерную связь повышения АД с возникновением инсульта. У пациентов с АД выше 160/90 мм рт. ст. риск развития инсульта увеличивается в 4 раза, а у больных, у которых АД превышает 200/120 мм рт. ст., –

в 13 раз. При снижении диастолического АД на 5–6 мм рт. ст. риск развития инсульта уменьшается на 38%. У больных, перенесших инсульт или ТИА, повышение систолического АД на 10 мм рт. ст., а диастолического АД на 5 мм рт. ст. ассоциируется с увеличением риска развития инсульта в среднем на 34% [8]. В исследовании HOT (The Hypertension Optimal Treatment Study, 1998 г.) продемонстрирована важность контроля АД: снижение диастолического АД от исходного уровня 105 мм рт. ст. до оптимального 83 мм рт. ст. сопровождалось снижением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений на 30% [9].

Таким образом, очевидно, что АГ является важнейшим фактором риска возникновения инсульта. Проведение своевременной и адекватной гипотензивной терапии – главное звено в его первичной и вторичной профилактике. Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2007 г.), у больных, перенесших инсульт или ТИА, целью гипотензивной терапии должно быть достижение уровня АД ниже 130/80 мм рт. ст. Это относится как к больным с АГ, так и к пациентам с высоким нормальным уровнем АД (130–139/80–89 мм рт. ст.).

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

Раньше у больных, перенесших инсульт, было два пути: умереть в ближайшее время после инсульта либо всю оставшуюся жизнь находиться под постоянным присмотром близких или медицинского персонала. Современная медицина способна настолько улучшить состояние больных, что большинство из них получают возможность восстановить многие, если не все, навыки из «прежней» жизни. Так, великий микробиолог Луи Пастер после инсульта совершил выдающиеся открытия в области профилактики инфекционных заболеваний, а один из крупнейших математиков мира Мстислав Келдыш возглавлял Академию наук СССР!

Вторичная профилактика включает медикаментозную и немедикаментозную терапию.

Отказ от курения способствует постепенному значительному снижению риска развития ишемического инсульта, и после 5 лет воздержания от курения риск возникновения инсульта у бывшего курильщика мало отличается от такового у никогда не курившего человека. Даже у пожилых людей, имеющих очень большой «стаж» курения, доказана эффективность прекращения курения

или уменьшения количества выкуриваемых сигарет как средства предупреждения инфаркта миокарда и ишемического инсульта [10].

Прекращение злоупотребления алкоголем приводит к постепенному снижению риска развития инсульта у бывших алкоголиков.

Регулярные физические нагрузки способствуют уменьшению риска возникновения инсульта, массы тела, АД, содержания холестерина в сыворотке крови и снижению толерантности к глюкозе. Лицам, перенесшим инсульт, рекомендуется воздерживаться от значительных физических нагрузок, положительный эффект дают умеренные нагрузки, регулярные пешие прогулки на свежем воздухе. Больным с двигательными нарушениями показаны регулярные занятия лечебной физкультурой дома.

Рациональное питание имеет большое значение в профилактике повторного ишемического инсульта [11]. Больному, перенесшему ишемический инсульт или ТИА, рекомендуется употребление в достаточном количестве фруктов, овощей и растительного масла, ограничение в рационе продуктов, богатых холестерином. При СД необходим строгий контроль уровня глюкозы в крови. Целесообразно уменьшение избыточной массы тела для достижения ее оптимальной величины (индекс массы тела 18,5–24,9 кг/м²) путем снижения калорийности пищи и повышения физической активности [10].

Антитромбоцитарная терапия – одно из основных направлений во вторичной профилактике ишемического инсульта. Препаратами выбора остаются ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, комбинация ацетилсалициловой кислоты и МВ-дипиридамола [12].

Непрямые антикоагулянты. Приблизительно в 20% случаев инсульт является следствием кардиогенной эмболии [10], в 50% причиной кардиогенной эмболии церебральных артерий является мерцательная аритмия, в 20% – патология клапанов сердца, в 30% – образование внутрисердечного тромба [13]. При лечении таких больных непрямые антикоагулянты более эффективны, чем антитромбоцитарные средства [14].

Наиболее эффективное направление вторичной профилактики инсульта – **нормализация АД**. В качестве нелекарственных методов рекомендуется уменьшение потребления соли с пищей, а при избыточной массе тела – принятие мер для ее уменьшения.

Метаанализ результатов контролируемых рандомизированных исследований, посвящен-

ных изучению влияния снижения АД на риск возникновения повторного инсульта, показывает, что при значительном снижении АД он уменьшается в среднем на 30–40% [15, 16].

Экспертами ВОЗ и Международного общества по изучению АГ для ее лечения рекомендованы такие классы препаратов, как β -блокаторы, диуретики, антагонисты ионов кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АТII) (син.: блокаторы рецепторов ангиотензина II) и α -блокаторы [17]. В настоящее время иАПФ и антагонисты рецепторов АТII рассматривают как наиболее эффективные средства вторичной профилактики инсульта [18].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

В 90-х годах XX века появилась новая группа лекарственных средств гипотензивного действия, которые воздействуют на *ренин-ангиотензин-альдостероновую систему* (РААС), – *антагонисты рецепторов ангиотензина II* (АРА). Им придавали второстепенное значение в лечении АГ и применяли в основном при непереносимости иАПФ, участвующего в превращении неактивного АТI в АТII. В клинических исследованиях установлено, что в этом процессе могут участвовать и другие ферменты (химазы, эндотелиальная и почечная пептидазы, тканевой активатор плазминогена и др.), на которые действие иАПФ не распространяется. Более того, применение иАПФ может сопровождаться активацией альтернативных путей образования АТII [19] (см. рисунок).

Выявление в организме специфических рецепторов, через которые реализуются эффек-

ты АТII, привело к созданию нового класса препаратов, блокирующих эти рецепторы, – АРА. Наиболее хорошо изучены 2 типа рецепторов к АТII, выполняющих разные функции, – АТ₁ и АТ₂ (табл. 1).

АТ₁-рецепторы локализованы в сосудистой стенке, надпочечниках, печени. Через эти рецепторы реализуются неблагоприятные эффекты АТII:

- вазоконстрикция,
- секреция альдостерона, вазопрессина, норадреналина,
- задержка жидкости,
- пролиферация гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов,
- активация *симпатико-адреналовой системы* (САС),
- механизм отрицательной «обратной связи» РААС – образование ренина.

АТ₂-рецепторы также широко представлены в организме: в центральной нервной системе, эндотелии сосудов, надпочечниках, органах репродукции (яичники, матка). Эти рецепторы выполняют следующие функции:

- вазодилатация,
- процессы заживления, репарации и регенерации,
- антипролиферативное действие,
- дифференцировка и развитие эмбриональных тканей.

Количество АТ₂-рецепторов в тканях постоянно: оно значительно увеличивается при повреждении тканей и репаративных процессах [19].

Действие иАПФ неспецифично. Оно опосредуется через АПФ, который, с одной стороны, блокирует образование АТII, а с другой – представляет собой киназу, играющую ключевую роль в кининовой системе. В результате блокируется разрушение брадикинина и увеличивается высвобождение вазодилатирующих *простагландинов* (ПГ – ПГЕ, ПGI) и *оксида азота* (NO) – модулятора эндотелиальной функции. Именно этим механизмом действия иАПФ обусловлены их наиболее значимые побочные эффекты: кашель, сыпь, ангионевротический отек, чрезмерная вазодилатация и значительное снижение АД. АРА оказывают специфичное действие и блокируют только биологические эффекты АТII, не вмешиваясь в кининовую систему, что улучшает их переносимость.

иАПФ, блокируя образование АТII, устраняют эффекты стимуляции как АТ₁-, так и АТ₂-рецеп-

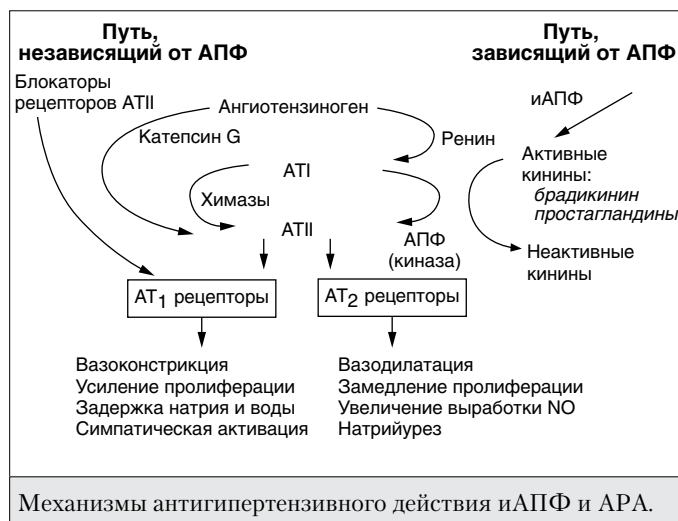


Таблица 1. **Функции AT₁- и AT₂-рецепторов**

AT ₁ -рецепторы	AT ₂ -рецепторы
Вазоконстрикция	Вазодилатация
Повышение внутриклубочкового давления вследствие констрикции эфферентных артериол	Высвобождение NO и простаглицлина
Стимуляция секреции альдостерона и кортизола	Натрийуретическое действие
Гипертрофия кардиомиоцитов	Торможение активности коллагеназы
Развитие миокардиофиброза	Торможение пролиферации эндотелиоцитов, фибробластов и другие антипролиферативные эффекты
Пролиферация эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки	Стимуляция апоптоза
Пролиферация мезангия почечных клубочков	

торов. При этом блокируются не только «вредные», но и потенциально «полезные» эффекты АП II, опосредованные через AT₂-рецепторы. АРА обладают селективностью действия только по отношению к AT₁-рецепторам и тем самым блокируют «вредные» эффекты АП II, а благодаря увеличению уровня АП II и других продуктов деградации АТ (АТ III, АТ IV, АТ 1-7) вследствие блокирования механизма отрицательной «обратной» связи стимулируют AT₂-рецепторы [19].

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Пептидные – саралазин, не нашедший широкого применения в клинической практике из-за быстрого распада в организме и внутривенного способа введения.

Непептидные – современные АРА.

В зависимости от химического строения выделяют 4 группы непептидных АРА:

бифениловые производные тетразола – лозартан, кандесартан, ирбесартан;

небифениловые производные тетразола – телмисартан;

небифениловые нететразолы – эпросартан;

негетероциклические производные – валсартан.

АРА могут быть:

фармакологически активными - телмисартан, ирбесартан, эпросартан:

пролекарствами – лозартан, кандесартан:

гидрофильными – лозартан (самый гидрофильный);

липофильными – телмисартан (наиболее липофильный). Липофильность антагонистов AT₁-рецепторов определяет их фармакокинетику.

АРА характеризуются более высокой степенью селективности к AT₁-рецепторам по сравнению с таковой к AT₂-рецепторам (показатель AT₁-селективности 10 000–30 000:1).

Фармакологически АРА различаются по силе связывания с рецепторами (аффинность) и характеру связи (конкурентный или неконкурентный). Первый антагонист AT₁-рецепторов лозартан характеризуется самой небольшой силой связывания с AT₁-рецепторами, его активный метаболит в 10 раз сильнее. Новые антагонисты AT₁-рецепторов характеризуются в 10 раз большей аффинностью, что обуславливает их более выраженный клинический эффект. Различия в силе связывания с рецепторами влияют на прочность связи, что определяет продолжительность действия препаратов. Так, длительность действия лозартана наименьшая – около 12 ч, валсартана – около 24 ч, телмисартана – более 24 ч.

Большинство антагонистов AT₁-рецепторов являются неконкурентными АРА, что в сочетании с высокой аффинностью делает их фармакологическую кинетику необратимой (например, ирбесартан, кандесартан, телмисартан). Лозартан – слабый конкурентный антагонист, но благодаря наличию активного метаболита – неконкурентного антагониста также относится к группе неконкурентных антагонистов. Эпросартан – единственный конкурентный антагонист, действие которого может быть преодолено с помощью высоких концентраций АП II [20–22].

ФАРМАКОДИНАМИКА

Антагонисты AT₁-рецепторов воздействуют на РААС и САС, блокируют эффекты АП II, опосредуемые через AT₁-рецепторы сосудов и надпочечников:

- артериолярная вазоконстрикция,
- задержка натрия и воды,
- ремоделирование сосудистой стенки и миокарда.

Кроме того, препараты взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренерги-

ческих нейронов, препятствуя высвобождению норадреналина в синаптическую щель и тем самым предотвращая симпатическую вазоконстрикцию. В результате антагонисты AT_1 -рецепторов вызывают системную вазодилатацию и снижение общего периферического сосудистого сопротивления без увеличения частоты сердечных сокращений, дают натрийуретический и диуретический эффекты, оказывают антипролиферативное действие и тем самым обуславливают:

- кардиопротективный эффект – регресс гипертрофии и гиперплазии миокарда и мускулатуры сосудистой стенки;
- улучшение эндотелиальной функции сосудов;
- ренопротективный эффект.

Механизм гипотензивного действия антагонистов AT_1 -рецепторов:

- устранение вазоконстрикции, вызванной АП II;
- снижение тонуса САС;
- натрийуретическое действие.

Почти все эти препараты проявляют гипотензивный эффект при приеме 1 раз в сутки и обеспечивают контроль АД в течение 24 ч.

В исследованиях установлено, что накопление брадикинина в результате действия иАПФ приводит к более выраженному снижению тонуса выносящих почечных артериол. Это может стать причиной снижения интрагломерулярного давления, фильтрационной фракции и скорости клубочковой фильтрации при лечении больных иАПФ, что нежелательно. Антагонисты AT_1 -рецепторов не оказывают влияния на уровень брадикинина [19].

Важные отличия фармакодинамических эффектов антагонистов AT_1 -рецепторов от эффектов иАПФ:

- более полное блокирование неблагоприятных эффектов АП II;
- усиление влияния АП II на AT_2 -рецепторы, что дополняет вазодилатирующий и антипролиферативный эффекты;
- более мягкое влияние на почечную гемодинамику;
- отсутствие нежелательных эффектов, связанных с активацией кининовой системы.

Антагонисты AT_1 -рецепторов различаются по фармакокинетическим характеристикам: биодоступности, периоду полувыведения ($T_{1/2}$), метаболизму. Изучение клинического значения этих различий продолжается.

Первые антагонисты AT_1 -рецепторов характеризуются низкой и вариабельной биодоступностью (10–35%), новые – улучшенной и стабильной (50–80%). После приема этих препаратов внутрь их максимальная концентрация в плазме крови (T_{max}) достигается через 2 ч, при длительном регулярном применении стационарная концентрация ($C_{steady\ state}$) определяется через 5–7 дней [20–22].

Антагонисты AT_1 -рецепторов характеризуются высокой степенью связывания с белками плазмы (более 90%), преимущественно с альбуминами, частично с кислым α_1 -гликопротеином, γ -глобулином и липопротеинами. Однако высокий уровень связи с белком не ограничивает плазменный клиренс и объем распределения препаратов, а потенциальный риск взаимодействия на уровне белковой связи низкий [19].

Объем распределения (V_d) антагонистов AT_1 -рецепторов различается в соответствии с их липофильностью: самый большой V_d у телмисартана, что определяет его быстрое проникновение через мембрану и высокое тканевое распределение.

У всех антагонистов AT_1 -рецепторов продолжительный $T_{1/2}$ – от 9 до 24 ч. Однако этот параметр лишь приблизительно отражает продолжительность действия препаратов: их фармакодинамический $T_{1/2}$ превышает фармакокинетический; на продолжительность действия влияют также характер и сила взаимодействия с рецепторами. Благодаря этим особенностям антагонисты AT_1 -рецепторов принимают 1 раз в сутки. У больных пожилого возраста могут наблюдаться увеличение биодоступности, приводящее к повышению максимальной плазменной концентрации в 2 раза, и замедление всасывания, обуславливающее увеличение T_{max} и $T_{1/2}$. Вместе с тем, учитывая широкий терапевтический индекс антагонистов AT_1 -рецепторов, нет необходимости в снижении их доз при лечении больных пожилого возраста [20–22].

Антагонисты AT_1 -рецепторов отличаются от иАПФ путями элиминации, что имеет клиническое значение. Путь их элиминации преимущественно внепочечный: более 70% дозы выводится с желчью и менее 30% – через почки. Антагонисты AT_1 -рецепторов подвергаются частичному метаболизму в печени (менее 20%), их экскреция происходит преимущественно в активном виде. Метаболизм осуществляется глюкуронилтрансферазой или микросомальной системой печени с помощью цитохрома P450, который участвует

Таблица 2. Лекарственное взаимодействие АРА

Взаимодействующие препараты, вещества	Антагонисты АТ ₁ -рецепторов	Результат взаимодействия
Фармакодинамические взаимодействия		
Алкоголь	Лозартан, валсартан, эпросартан	Усиление гипотензивного эффекта
Антигипертензивные препараты, диуретики	Все	» » »
Нестероидные противовоспалительные препараты, эстрогены, симпатомиметики	»	Ослабление гипотензивного эффекта
К ⁺ -сберегающие диуретики, К ⁺ -содержащие препараты	»	Гиперкалиемия
Фармакокинетические взаимодействия		
Препараты лития	Валсартан, ирбесартан, телмисартан	Увеличение С _{max} , риск токсических эффектов
Варфарин	Валсартан, телмисартан	Уменьшение С _{max} , увеличение протромбинового времени
Дигоксин	Телмисартан	Увеличение С _{max}

в метаболизме лозартана, ирбесартана и кандесартана, что является причиной лекарственных взаимодействий с другими препаратами [19] (табл. 2).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Антагонисты АТ₁-рецепторов характеризуются благоприятным профилем побочных эффектов, близким к таковому плацебо. Препараты этого класса не влияют на метаболизм кининов, поэтому не вызывают кашля, обусловленного влиянием брадикинина на легкие, который является серьезной проблемой при использовании иАПФ. Частота развития кашля в плацебоконтролируемых клинических исследованиях антагонистов АТ₁-рецепторов составляет от 1% (валсартан, эпросартан, телмисартан) до 4,6% (лозартан, ирбесартан, кандесартан). Частота возникновения других побочных эффектов, потенциально связанных с активностью кининовой системы (ангионевротический отек, сыпь), не превышает 1%.

Эффект «первой дозы» (головокружение, слабость, постуральная гипотония, обмороки), возникающий при приеме иАПФ и обусловленный выраженным гемодинамическим эффектом, у антагонистов АТ₁-рецепторов менее выражен: частота развития гипотонии менее 1%.

В отличие от иАПФ антагонисты АТ₁-рецепторов не приводят к клинически значимой задержке калия (частота развития гиперкалиемии менее 1,5%). Антагонисты АТ₁-рецепторов

имеют нейтральный метаболический профиль: не влияют на метаболизм липидов и углеводов. При лечении этими препаратами не отмечен синдром отмены [20–22].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ряде крупномасштабных исследований, таких как MOSES, LIFE, SCOPE, VALUE и др., была установлена эффективность АРА (табл. 3).

MOSES было первым исследованием гипотензивных средств, в котором проводили сравнительную оценку их эффективности во вторичной профилактике нарушений мозгового кровообращения: АРА эпросартан сравнивали с блокатором кальциевых каналов нитрендипином.

Целью MOSES была оценка эффективности вторичной профилактики инсульта. В исследовании участвовали больные, перенесшие в течение 24 мес до начала включения в него ишемический или геморрагический инфаркт головного мозга. В исследовании на фоне лечения эпросартаном было выявлено снижение смертности и общего числа цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний на 21% и снижение только цереброваскулярных заболеваний на 25% [18].

В исследовании LIFE изучали влияние лозартана и ателолола на ЭКГ у больных АГ старше 55 лет с признаками гипертрофии левого желудочка. При минимальных различиях между группами по уровню АД на фоне терапии лозартаном частота возникновения сердечно-сосудистых

Таблица 3. Исследования и препараты, используемые для контроля артериального давления и профилактики развития инсульта [21]

Препарат	Исследование	Число пациентов, продолжительность наблюдения, годы	Среднее АД в исходном состоянии, мм рт. ст.	Степень снижения АД, мм рт. ст.	Результаты (заболеваемость инсультом)
Лозартан по сравнению с ателололом	LIFE	9193 (4,8)	Примерно 164/98 (лозартан) по сравнению с 175/98 (ателолол)	Примерно 30/17 в обеих группах	Снижение общей заболеваемости инсультом на 24,9% на фоне применения лозартана по сравнению с таковой при лечении ателололом
Кандесартан по сравнению с плацебо	SCOPE	4664 (3,7)	169/82 в обеих группах	22/6 по сравнению с 20/5	Снижение заболеваемости нефатальным инсультом на 27,8% на фоне лечения кандесартаном
Эпросартан по сравнению с нитрендипином	MOSES	1405 (2,5)	Примерно 140/82 в обеих группах	13/3 в обеих группах	На фоне лечения эпросартаном снижение риска общей смертности и заболеваемости сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями на 21% (p=0,014) и снижение риска общей заболеваемости цереброваскулярными заболеваниями на 25% (p=0,02)
Валсартан по сравнению с амлодипином	VALUE	15,245 (4,2)	Примерно 155/87 в обеих группах	15/8 (валсартан) по сравнению с 17/10 (амлодипин)	Заболеваемость инсультом ниже в группе амлодипина, особенно в течение первого года наблюдения, что связано с различиями АД в группах
Телмисартан + рамиприл	ONTARGET				Продолжающиеся исследования
Телмисартан	TRANSCEND PRoFESS				

событий уменьшилась на 13%, в основном вследствие снижения частоты развития инсультов на 25% (p=0,001) [23].

В исследование SCOPE были включены пациенты пожилого возраста (70–89 лет) с АГ, которым назначали кандесартан либо плацебо, сохраняя возможность добавления других антигипертензивных препаратов по усмотрению лечащего врача. Межгрупповые различия по количеству первичных конечных точек (комбинированная частота развития инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и сердечно-сосудистой смертности) – уменьшение на 10,9% в пользу кандесартана – не достигли порога статистической значимости; только снижение частоты развития нефатального инсульта на 27,8% было достоверным (p=0,04). При этом отмечались значительные различия между группами по уровню АД: на 3,2/1,6 мм рт. ст. ниже в группе больных, получавших кандесартан [24].

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании VALUE проводили сравнительную оценку влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность длительного лечения больных с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском валсартаном и амлодипином. Достоверных межгрупповых различий в распространенности первичных конечных точек: сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и общей смертности – не выявлено, кроме того, не было установлено преимуществ АРА в предотвращении развития инсульта. Это можно объяснить более низким АД в течение всего исследования в группе больных, леченных амлодипином [16, 25].

ONTARGET (продолжающееся исследование влияния телмисартана в качестве монотерапии и в сочетании с рамиприлом на комбинированные конечные точки) – крупное долгосрочное (5,5 года) исследование, в котором принимают участие 23 400 пациентов. Исследование прово-

дят с целью сопоставления эффективности АРА телмисартана, иАПФ рамиприла и комбинации телмисартана с рамиприлом в отношении уменьшения риска развития сердечно-сосудистой и церебральной патологии в популяции пациентов с подтвержденной ИБС, периферическим атеросклерозом, инсультом или СД с поражением органов-мишеней [26].

TRANSCEND – рандомизированное исследование с целью оценки эффективности телмисартана при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые не переносят иАПФ, и сравнительной оценки эффективности телмисартана и плацебо [15].

PROFESS – профилактические схемы для эффективного предотвращения повторного инсульта. В исследовании проводят сравнительную оценку эффективности телмисартана и плацебо, а также хорошо изученных антиагрегантных препаратов при лечении пациентов старше 55 лет, перенесших ишемический инфаркт головного мозга в течение 90 дней до включения в исследование [13].

В настоящее время продолжают активно изучать роль АРА в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инсульта. В нашей клинической практике мы активно применяем лозартан. Пациентов, особенно пожилого возраста, находящихся на лечении в кардиологическом стационаре, трудно представить как больных с одной формой патологии сердца и сосудов, поскольку у них заболевания сердечно-сосудистой системы нередко сочетаются с СД, осложняются *хронической сердечной недостаточностью*

(ХСН). Лозартан зарекомендовал себя как эффективное средство при лечении АГ и ХСН, в том числе на фоне сопутствующей диабетической нефропатии и гиперурикемии. Лозартан может замедлить прогрессирование ХСН у пациентов с СД 2-го типа и нефропатией, способствует уменьшению частоты госпитализаций по поводу обострения сердечной недостаточности на 32% ($p=0,005$), в связи с чем он может быть отнесен к числу препаратов, используемых для профилактики декомпенсации сердечной деятельности [29]. Благоприятные эффекты сартанов во многом определяются нормализацией функции эндотелия, которая утрачивается по мере прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Блокада АТ₁-рецепторов приводит к снижению продукции супероксидных радикалов, предотвращая повреждающее воздействие последних на эндотелиоцит, а стимулирование АТ₂-рецепторов способствует повышению локального синтеза NO. Клинические исследования показали, что у больных с АГ на фоне терапии лозартаном улучшается эндотелийзависимая вазодилатация артерий благодаря увеличению синтеза NO, в результате чего нормализуется местный сосудистый гомеостаз.

Адекватное лечение артериальной гипертензии может способствовать уменьшению темпов нарастания заболеваемости инсультом, обусловленным неправильным образом жизни и старением населения. Важнейшим компонентом такого лечения станет агрессивная антигипертензивная терапия у пациентов с выявленными факторами риска развития инсульта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журн невропатол и психиатр (приложение «Инсульт») 2003; 8:4-9.
2. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России. Журн невропатол и психиатр (приложение «Инсульт») 2003; 9:3-7.
3. Неврология: Справочник. СПб.: Питер; 2008. 304 с. (Серия «Краткий справочник»).
4. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р., ред. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. Т. 1. М.: Медицина; 2004. с. 231-302.
5. Парфенов В.А. Факторы риска и вторичная профилактика ишемического инсульта. Атмосфера. Нервные болезни 2007; 1:2-8.
6. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных: Пер. с англ. СПб.; 1998. 629 с.
7. Скворцова В.И., ред. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. М.: Литтерра; 2008. 192 с.
8. Chalmers J., et al. Clinician's Manual on Blood Pressure & Stroke Prevention. 2nd ed. London: Science Press, 2000. 129 p.
9. Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. J Hypertens 1999; 17: S9-S13.
10. Sacco R. L., Adams R., Albers G., et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006; 37:577-617.

11. Hackam D. G. Combining Multiple Approaches for the Secondary Prevention of Vascular Events After Stroke. A Quantitative Modeling Study. *Stroke* 2007; 38:1881-5.
12. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ; 2006. 256 с.
13. Weber M.A. Managing the patient at risk for a second stroke. *J Hypertens* 2005; 1(Suppl 23): S41-S47.
14. SSYLVIA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 2004; 35:1388-92.
15. Скворцова В.И. Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения. В кн.: Е.И. Чазов, И.Е. Чазова, ред. Руководство по артериальной гипертонии. М.: МедиаМедика; 2005. 784 с.
16. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 864 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
17. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1105-87.
18. Schrandt J., Luders S., Kulschewski A., et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosaran compared with netrendipine for secondary prevention (MOSES study). *Stroke* 2005; 36:1218-26.
19. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов ангиотензина II. *Фарматека* 2003; 12: 42-6.
20. Timmermans P.B., Smith R.D. AngiotensinII receptor subtypes: selective antagonists and functional correlates. *Eur Hear J* 1994; 15 (Suppl D):79-87.
21. Mimran A., Ribstein J. Angiotensin receptor blockers: pharmacology and clinical significans. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (suppl 12):S273-S277.
22. Csaika C., Buclin T., Brunner H.R., Biollaz J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32:1-29.
23. Dahlof B., Dvereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
24. Lithell H., Hansson L., Skoog I., et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-88.
25. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363(9426):2022-31.
26. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002; 89(2A):A18-A25.
27. Стуров Н.В. Применение лозартана в кардиологической практике. *Артериальная гипертензия* 2008; 1 (1):25-9.

Современные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний кишечника

В.М. Голованчикова, О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин

Цель обзора. Обобщить результаты исследований по изучению этиологии, патогенеза, клинического течения, гистологической картины неспецифического язвенного колита и болезни Крона и оценке эффективности современных методов лечения больных с этими заболеваниями.

Основной положения. До 90% всех случаев *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК) приходится на *неспецифический язвенный колит* (НЯК) и *болезнь Крона* (БК). В настоящее время отмечается рост заболеваемости этими болезнями во всем мире. Этиология и патогенез заболеваний до конца не изучены, однако дисбаланс между про- и противовоспалительными кишечными цитокинами рассматривают в качестве ключевого компонента патогенеза ВЗК. Наиболее перспективное направление в лечении больных с ВЗК – применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли альфа (инфликсимаб). Результаты многочисленных крупных исследований свидетельствуют, что терапия этими антителами позволяет добиться быстрой индукции ремиссии НЯК и БК, а также снижения частоты развития внекишечных осложнений этих заболеваний.

Заключение. Благодаря воздействию на ключевые звенья воспалительного каскада ремикейд (инфликсимаб) является наиболее патогенетически обоснованным препаратом в терапии БК и НЯК и может быть использован практически на всех стадиях развития ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (инфликсимаб).

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

**Шифрин
Олег Самойлович**
Тел.: 8(499)248-3591

Modern approaches to treatment of chronic inflammatory bowel diseases

V.M. Golovanchikova, O.S. Shifrin, V.T. Ivashkin

The aim of review. To generalize results of studies on etiology, pathogenesis, clinical course, histological pattern of ulcerative colitis and Crohn's disease and to evaluate efficacy of up-to-date methods of treatment of patients with these diseases.

Original statements. Up to 90% of all cases of *inflammatory bowel diseases* (IBD) falls to *ulcerative colitis* (UC) and *Crohn's disease* (CD). Nowadays increase of morbidity due to

these diseases all over the world is revealed. Etiology and pathogenesis of diseases are not investigated completely, however a disbalance between pro- and anti-inflammatory intestinal cytokines is considered to be a key component of IBD pathogenesis. The most perspective trend in treatment of IBD patients is application of monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha (infliximab). Results of numerous large-scale investigations testify, that treatment by these antibodies allows to achieve rapid induction of UC and CD remission, as well as decrease of frequency of development of extraintestinal complications of these diseases.

Conclusion. Due to influence on key parts of inflammatory cascade Remicade (infliximab) is the most pathogenically approved drug for treatment of both CD and UC, and can be utilized virtually at all stages of IBD.

Key words: inflammatory bowel diseases, nonspecific ulcerative colitis, Crohn's disease, monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha (infliximab).

Хроническим воспалительным заболеваниями кишечника (ВЗК) относятся болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (НЯК). Постоянный интерес к изучению хронических ВЗК обусловлен значительным ростом заболеваемости этими болезнями во всем мире [1]. До 90% всех случаев ВЗК приходится на НЯК и БК. Хотя ВЗК встречаются в любом регионе нашей планеты, их чаще диагностируют в экономически развитых странах Северной Европы и Северной Америки. Важно отметить, что в настоящее время наблюдается отчетливая тенденция к повышению распространенности ВЗК, особенно БК, в Европе.

Несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза ВЗК, причины их развития вызывают споры, а известные в настоящее время механизмы развития НЯК и БК имеют в основном гипотетический характер, что не позволяет разработать адекватную этиопатогенетическую терапию этих заболеваний.

При НЯК поражается толстая кишка, причём воспалительный процесс ограничивается слизистой оболочкой. При этом кишка нередко принимает вид «булыжной мостовой» или «географической карты» с массивными дефектами слизистой оболочки и псевдополипами, представляющими собой либо сохранившиеся участки слизистой оболочки, либо очаги ее гиперплазии, либо полиповидное разрастание грануляционной ткани [2]. Микроскопическая картина определяется стадией заболевания и течением процесса. Характерный гистологический признак НЯК – образование между криптами слизистой оболочки микроабсцессов, так называемых крипт-абсцессов, представляющих собой скопление полиморфно-ядерных лейкоцитов. Необходимо отметить, что этот признак не является строго

специфичным для НЯК и может встречаться при других заболеваниях кишечника.

В зависимости от локализации воспалительного процесса при НЯК различают проктит, проктосигмоидит, левосторонний колит (включая селезеночный изгиб), субтотальный колит (от прямой кишки до печеночного изгиба) и тотальный колит.

НЯК в сочетании с поражением прямой кишки проявляется нарушением дефекации (понос, запор), примесью крови и слизи в кале, иногда тенезмами. Жидкий стул, значительная потеря крови при дефекации приводят к уменьшению массы тела, общей слабости, анемии, лихорадке. Нередко наблюдаются внекишечные симптомы в виде артритов, сакроилеитов, узловой эритемы, тиреоидита, гангренозной пиодермии и др.

При БК может поражаться любой участок пищеварительного тракта, включая пищевод, желудок, ротовую полость, язык, однако наиболее часто воспалительный процесс локализуется в кишечнике (терминальный илеит).

Гистологическая картина БК характеризуется неспецифическим иммунным воспалением с вовлечением в процесс всех слоев кишечной стенки. Воспаление имеет регионарный характер: зоны воспалительной инфильтрации чередуются с относительно мало измененными участками кишки. В зоне инфильтрации образуются глубокие язвы-трещины, которые могут проникать через все слои кишечной стенки. Патогномичный гистологический признак – наличие эпителиоидных гранулем, состоящих из гигантских многоядерных клеток типа клеток Пирогова–Лангханса [3].

Клиническая картина БК многообразна и зависит от локализации, протяженности и тяжести воспалительного процесса, характера осложнений, свойственных этому заболеванию. Симптомы болезни более отчетливо проявляют-

ся схваткообразной болью в области подвздошной кишки, около пупка. Характерна диарея различной степени тяжести и частоты, нередко в ночные часы. Классической картине БК соответствуют синдром мальабсорбции, уменьшение массы тела, анемия, боль в животе, периодически возникающее повышение температуры тела в сочетании с перианальным воспалением.

Вследствие трансмурального воспаления образуются свищи и абсцессы, которые нередко приводят к формированию свищевых ходов между петлями кишок и между ними и другими органами. Если после заживления язвы остаются участки стенозирования, могут появиться клинические симптомы обструкции. Для БК также характерны внекишечные поражения (полиартрит, увеит, иридоциклит и др.), которые часто предшествуют развитию основных клинических симптомов заболевания, что значительно усложняет его диагностику [4].

Прогресс в понимании этиологии и патогенеза данной патологии позволил создать новые средства для ее лечения. В настоящее время консервативная терапия служит основой лечения ВЗК, а оперативное вмешательство выполняют только в случае ее неэффективности или развития осложнений [5].

К патогенетическим факторам развития ВЗК относят стрессы, молекулярные метаболиты микрофлоры кишечника, характер питания и пищевые антигены, повышенную проницаемость кишечной стенки, контрацептивы, курение и др. [6]. Важное значение в патогенезе придают генетическому фактору [2]. Результаты обследования монозиготных близнецов подтверждают существование генетического фактора, который обуславливает иммунные реакции воспалительного характера [7].

Наряду с генетической [8] существует инфекционная теория развития ВЗК. Поиск возбудителя НЯК и БК из числа микроорганизмов продолжается. В литературе обсуждается роль *Mycobacterium paratuberculosis*, вируса кори и *Listeria monocytogenes* как возможных этиологических факторов болезни Крона, однако убедительных доказательств этого не получено [9].

Предполагают, что один из ведущих патогенетических механизмов развития ВЗК – нарушение местного иммунитета, проявляющееся увеличением в слизистой оболочке толстой кишки содержания IgG- и IgM-продуцирующих клеток, изменением соотношения иммунорегуляторных

субпопуляций Т-клеток, уменьшением содержания секреторного IgA в эпителиальных клетках, увеличением экспрессии антигенов эпителиальной базальной мембраны и сосудов, активацией в этих структурах классического пути комплемента и обнаружением локальных аутоантител. Иммунопатологические изменения эпителиальной базальной мембраны и капилляров обуславливают нарушения метаболизма и структуры эпителиальных клеток, ведущее к аутоиммунизации их антигенами, поддержанию и распространению деструктивного процесса.

В последние годы установлена связь между риском развития ВЗК и активностью медиаторов, регулирующих течение воспалительных реакций, – цитокинов. Группу цитокинов с провоспалительным действием составляют *интерлейкины* (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и др., *фактор некроза опухоли альфа* (ФНО α), *интерферон гамма* (ИФ- γ). К противовоспалительным и регуляторным цитокинам относятся ИЛ-10, ИЛ-11, эндогенные антагонисты рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1 ρ), *трансформирующий ростовой фактор бета* (ТРФ β) [10]. В настоящее время дисбаланс между про- и противовоспалительными кишечными цитокинами рассматривают в качестве ключевого компонента патогенеза ВЗК, что позволяет планировать наиболее эффективную терапию. Современная стратегия лечения ВЗК основана на возможной блокаде биологических эффектов провоспалительных цитокинов специфическими ингибиторами или противовоспалительными цитокинами.

Среди цитокинов с провоспалительным действием одним из наиболее активных является ФНО α , который синтезируется моноцитами, макрофагами, а также Т-хелперами и клетками эндотелия в процессе острой воспалительной реакции. Этот цитокин отвечает за широкий спектр биохимических превращений клеток, включая процессы некроза, апоптоза, клеточной пролиферации и дифференцировки. В нормальных физиологических условиях ФНО α индуцирует апоптоз опухолевых и инфицированных бактериями и вирусами клеток, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты. В патологических условиях ФНО α ведет себя как активный провоспалительный агент. Его считают ключевым медиатором воспаления при реакции «трансплантат против хозяина», ревматоидном артрите и аутоиммунных заболеваниях, включая БК и НЯК.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ НЯК

Больные с впервые диагностированным или хроническим НЯК в период обострения нуждаются в госпитализации для определения комплекса терапевтических мероприятий из-за частых сопутствующих расстройств метаболического и гематологического характера. Цели терапии активного НЯК – купирование воспаления слизистой оболочки толстой кишки, а также профилактика внекишечных проявлений и/или борьба с ними [11]. При тяжелом течении НЯК больным временно назначают энтеральное зондовое питание, а при дегидратации и выраженных электролитных нарушениях их полностью переводят на парентеральное питание.

Лечение ВЗК проводят на фоне диетотерапии с исключением из рациона молочных и консервированных продуктов, свежих овощей и фруктов. Рекомендована механически и термически щадящая пища. Для нормализации психического статуса больных рекомендуются различные методы психотерапии в комбинации с седативной терапией.

После установления диагноза терапевтическая тактика зависит от формы НЯК и степени тяжести заболевания.

Базисная патогенетическая терапия БК и НЯК включает три группы лекарственных препаратов: *глюкокортикоиды* (ГК), препараты *5-аминосалициловой кислоты* (5-АСК) и иммуносупрессоры [12].

Схема лечения дистальных форм НЯК

При *легкой форме* заболевания назначают препараты 5-АСК (месалазин), вводимые ректально в дозе 1–2 г/сут.

При *среднетяжелой форме* НЯК проводят местную терапию препаратами 5-АСК в дозе 2–4 г/сут или ГК (преднизолон по 20–30 мг/сут или гидрокортизон по 125 мг/сут в виде клизм, свечей или ректально капельно).

В последние годы все большее распространение получают ГК с минимизированным системным действием (будесонид), которые всасываются в кишечнике в незначительном количестве, хорошо метаболизируются при первом прохождении через печень и лишены многих побочных эффектов, свойственных системным ГК. При дистальных формах НЯК целесообразно применение будесонида в виде клизм.

В случае неэффективности местной монотерапии можно использовать комбинацию препа-

ратов 5-АСК (месалазин) по 2–3 г/сут внутрь с ГК, вводимыми ректально.

При *тяжелой форме* заболевания целесообразно назначать системные ГК (преднизолон) внутрь в дозе 0,5–1 мг на 1 кг массы тела в сутки в сочетании с ГК (будесонид, преднизолон, гидрокортизон), вводимыми ректально.

В настоящее время ГК используют для купирования обострения заболевания или в качестве противорецидивной терапии при лечении пациентов с гормонозависимыми формами НЯК.

В периоды ремиссии пациентам с дистальными гормонозависимыми формами НЯК целесообразно назначать ректальные формы препаратов 5-АСК или ГК.

Схема лечения левосторонних форм НЯК

При *легкой форме* заболевания назначают препараты 5-АСК (месалазин) по 2–3 г/сут внутрь в комбинации с месалазином, вводимым ректально.

При *среднетяжелой форме* заболевания в случае неэффективности комбинации местного и системного введения месалазина проводят местную терапию ГК (будесонид, преднизолон, гидрокортизон).

В отсутствие клинического эффекта целесообразно применять преднизолон в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь в сочетании с ГК и месалазином ректально.

При *тяжелой форме* заболевания назначают системные ГК (преднизолон) внутрь в дозе 1–1,5 мг/кг в сутки в комбинации с препаратами 5-АСК и ГКС, вводимыми ректально.

В качестве противорецидивной терапии при левосторонних формах НЯК, а также для преодоления стероидрезистентности применяют азатиоприн в дозе 2–2,5 мг/кг в сутки или метотрексат по 25–30 мг в неделю.

Схема лечения тотальных форм НЯК

При *легкой и среднетяжелой формах* заболевания назначают препараты 5-АСК (месалазин) в дозе 3–4 г/сут внутрь и/или ГК по 1–1,5 мг/кг в сутки.

При *тяжелой форме* НЯК показан преднизолон внутривенно в дозе 160–320 мг/сут в течение 7 дней, затем внутрь по 1–2 мг/кг в сутки.

Использование антибактериальных препаратов целесообразно при осложненном течении НЯК, прежде всего при развитии токсического колита.

При обострениях НЯК, резистентных к терапии ГК, может оказаться эффективным цикло-

спорин в дозе 4 мг/кг внутривенно или 10 мг/кг внутрь. Циклоспорин необходимо применять с большой осторожностью из-за его токсичности и высокой частоты побочных эффектов (парестезии, гипертрихоз, артериальная гипертензия, тремор, почечная недостаточность). В качестве альтернативы и противорецидивной терапии при лечении резистентных форм НЯК используют азатиоприн по 1–2,5 мг/кг в сутки [13]. В настоящее время не доказана эффективность метотрексата при лечении тяжелых форм НЯК, однако, по данным R. Kozarek и соавт. (1989), он может быть применен при лечении активной рефрактерной формы БК.

В настоящее время наиболее перспективное направление в лечении ВЗК – применение моноклональных антител к ФНО α , поскольку именно этот цитокин является одним из основных в развитии воспаления при НЯК и БК [14–16]. В клинической практике с успехом применяют рекомбинантный препарат «Ремикейд» (инфликсимаб), представляющий собой высокоспецифические химерные моноклональные антитела к ФНО α . Он блокирует растворимый и мембраносвязанный ФНО α , что приводит к активации комплемента и цитолизу клеток воспалительного инфильтрата через механизм антителозависимой цитотоксичности [16,17]. Кроме того, инфликсимаб усиливает апоптоз активированных Т-лимфоцитов путем увеличения синтеза белка Vcl-2 [18]. Возможно, клиническая эффективность инфликсимаба обусловлена не только блокадой биологической активности ФНО α , но и влиянием на продукцию Тх1-цитокинов ИЛ-2 и ИФ- γ [19].

За рубежом ремикейд используют в течение 10 лет, в России препарат зарегистрирован в 2001 г. в качестве средства для лечения БК и ревматоидного артрита.

Первоначальный опыт применения инфликсимаба при лечении больных НЯК длительное время не позволял сделать окончательный вывод о перспективности препарата в достижении ремиссии заболевания, преодолении гормональной зависимости и резистентности. Однако опубликованные результаты двух крупных рандомизированных исследований – АСТ 1 и АСТ 2 – перевесили «чашу весов» в пользу ремикейда [20]. В проведенных исследованиях после применения тройной схемы индукционной терапии и последующих инъекций препарата каждые 8 нед была достигнута не только клиническая, но и эндоскопическая ремиссия НЯК.

В настоящее время проводятся исследования по изучению рекомбинантных препаратов на основе противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-11 [18].

Таким образом, быстрое развитие высоких медицинских и фармацевтических технологий способствует созданию все большего количества новых лекарственных препаратов для лечения ВЗК, что способствует повышению его эффективности. Однако по-прежнему не решена ключевая задача – разработка этиотропной терапии.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА

В настоящее время благодаря углубленному изучению тонких механизмов развития БК стали возможны новые терапевтические подходы к лечению больных с этим заболеванием [13, 21].

Различные аспекты диагностики и лечения БК были рассмотрены на конференции Европейской организации по изучению болезни Крона и колитов (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO). Рекомендации ECCO были опубликованы в 2006 г. [22, 23].

Общими целями лечения БК являются:

- снижение активности процесса;
- предотвращение осложнений;
- поддержание клинической ремиссии.

При выборе метода лечения следует учитывать активность и течение болезни, локализацию воспалительного процесса (илеит, илеоколит, колит и др.), наличие осложнений (стриктуры, свищи) и внекишечных проявлений, ответ на проведенную ранее терапию, переносимость лекарственных средств [24].

При легком течении БК в некоторых случаях лечение не требуется. Согласно результатам систематизированного обзора клинических исследований, при применении плацебо ремиссия наступает у 18% больных этой категории [25].

В клинической практике терапию обычно проводят по ступенчатой схеме, однако в тяжелых случаях лечение может быть начато с высокодействующего препарата с последующим переходом на более низкую ступень.

Лечение активной болезни Крона в зависимости от локализации поражения и степени тяжести заболевания

Терминальный илеит легкого течения. Согласно рекомендациям ECCO, препаратом выбора является будесонид в дозе 9 мг/сут внутрь, так как в контролируемых исследовани-

ях он по эффективности превосходил не только плацебо, но и 5-АСК и позволял достичь ремиссии в течение 8–10 нед у 50–60 % больных [26]. Будесонид по эффективности несколько уступает преднизолону, тем не менее его применение предпочтительнее, учитывая низкий риск развития нежелательных эффектов. Препараты 5-АСК целесообразно использовать при лечении терминального илеита легкого течения [27]. Антибактериальные препараты (метронидазол, ципрофлоксацин) рекомендуют применять в случае присоединения осложнений.

Терминальный илеит средней степени тяжести. Целесообразно применение будесонида в дозе 9 мг или преднизолона по 1 мг/кг в сутки. Последний дает выраженный клинический эффект (частота ремиссии в течение 7 нед от начала лечения достигала 92%), но нередко вызывает нежелательные реакции [28]. Слишком быстрое снижение дозы ГК может привести к рецидиву. При возникновении осложнений к терапии ГК могут быть добавлены антибиотики.

Терминальный илеит тяжелого течения. Лечение начинают с приема ГК внутрь или введения его внутривенно. В случае рецидива целесообразно назначить азатиоприн или 6-меркаптопурин (при их полной непереносимости – метотрексат). При неэффективности терапии ГК и иммуномодуляторами показано введение ремикейда по схеме: одна инъекция в первую неделю, затем через 2 и 6 нед.

Колит. В ряде работ продемонстрировано, что сульфасалазин в дозе 4 г/сут эффективен при лечении активного колита, однако применять его не рекомендуют, учитывая высокий риск развития нежелательных реакций. В настоящее время в клинической практике широко используют препараты 5-АСК, однако средствами выбора при данной форме заболевания являются системные ГК, к которым в случае рецидива заболевания следует добавить иммуномодуляторы.

При рефрактерности колита к ГК и иммуномодуляторам, а также при непереносимости этих препаратов рекомендовано назначение инфликсимаба. Важно подчеркнуть, что, согласно результатам проведенных исследований, применение инфликсимаба позволяет избежать первичного хирургического лечения у пациентов с БК.

Распространенное поражение тонкой кишки. Эта патология характеризуется более тяжелым течением, чем терминальный илеит. Препаратами выбора при ее лечении являются системные ГК в сочетании с иммуномодулятора-

ми. При стероидорезистентной форме БК целесообразно применение инфликсимаба по схеме, в более легких случаях – препаратов 5-АСК.

Поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Эффективность лечения эзофагеальной и гастродуоденальной форм БК в контролируемых исследованиях не изучали. Большинство авторов считают целесообразным добавлять ингибиторы протонной помпы к стандартной индукционной терапии, а также рекомендуют раннее применение иммуномодуляторов и инфликсимаба. При нарушении проходимости необходимо хирургическое лечение.

Лечение болезни Крона в зависимости от ее течения

Ранний рецидив. При раннем рецидиве БК всем больным следует назначать иммуномодуляторы (азатиоприн, 6-меркаптопурин или метотрексат), учитывая необходимость не только индукции ремиссии, но и снижения риска развития повторных рецидивов.

Стероидочувствительная форма БК. Результаты исследования GETAID свидетельствуют о высокой эффективности иммуномодуляторов и инфликсимаба при лечении пациентов со стероидочувствительной формой БК по сравнению с плацебо [29], что позволяет считать инфликсимаб альтернативой стандартной терапии ГК при этой форме БК.

Стероидорезистентная форма БК. При активной БК, рефрактерной к ГК, следует исключить местные осложнения (абсцесс). В случае подтверждения активности болезни целесообразно применять иммуномодуляторы и антагонисты ФНО α .

Таким образом, наиболее эффективными средствами лечения активной БК являются ГК, иммуномодуляторы и антагонисты ФНО α , в то время как клиническая эффективность аминосалицилатов у ряда авторов вызывает сомнение. По мнению некоторых исследователей, препараты 5-АСК по эффективности не отличаются от плацебо при активной БК с поражением подвздошной или толстой кишки, однако эффективны при легких и среднетяжелых формах БК, а также при распространенном поражении тонкой кишки.

Важным эффектом иммуномодуляторов и инфликсимаба является стероидосберегающее действие, поэтому их следует применять при стероидозависимой и стероидорезистентной формах болезни, а также при распространенном поражении тонкой кишки.

В настоящее время продолжается изучение эффективности и безопасности других биологических агентов при БК, в том числе ингибиторов ФНО α (адалимуаб, этанерцепт), натализумаба (гуманизированные моноклональные антитела к α_4 -интегрину, которые ингибируют адгезию лейкоцитов и их миграцию в воспаленные ткани), фонтолизумаба (моноклональные антитела к ИФ- γ), моноклональных антител к ИЛ-12 и ИЛ-6.

Поддерживающая терапия

При метаанализе, выполненном Cochrane Collaboration, изучали эффективность 12-месячной поддерживающей терапии препаратами 5-АСК у больных с БК, при этом не было выявлено снижения относительного риска развития рецидива БК [30]. Приведенные данные свидетельствуют о неэффективности поддерживающей терапии препаратами 5-АСК. В то же время в проведенных раньше исследованиях отмечена высокая эффективность препаратов 5-АСК при легких и среднетяжелых формах БК, а также при распространенном поражении тонкой кишки.

При метаанализе результатов 3 исследований, включавших 403 больных с БК, установлено, что поддерживающая терапия преднизолоном и другими ГК через 6, 12, 24 мес по эффективности не отличалась от лечения плацебо [31]. Таким образом, на основании приведенных данных можно сделать вывод, что поддерживающая терапия кортикостероидами при БК неэффективна.

Эффективность антибиотиков, а также циклоспорина, микофенолата мофетила, такролимуса и циклофосфида при лечении БК не доказана.

Согласно данным метаанализа результатов 5 клинических исследований, эффективность поддерживающей терапии азатиоприном и метатрексатом превосходила эффективность плацебо и зависела от дозы препарата.

При анализе результатов исследования АССЕНТ 1, выполненного на 573 больных с БК, установлена высокая эффективность инфликсимаба в дозе 5 или 10 мг/кг по сравнению с плацебо [32]. Реакция на лечение инфликсимабом отмечена у 4–53% больных, в то время как на плацебо – у 17%. Регулярная терапия инфликсимабом привела к снижению частоты госпитализаций и оперативных вмешательств по поводу БК. Эффективность инфликсимаба продемонстрирована также при лечении больных со свищевой формой БК.

Больным, которым проводят индукционную терапию инфликсимабом, обычно назначают азатиоприн, хотя возможна поддерживающая терапия одним ингибитором ФНО α . Инфликсимаб целесообразно также применять при неэффективности поддерживающей терапии иммуномодуляторами. По мнению ряда авторов, инфликсимаб можно вводить как регулярно, так и по потребности, хотя регулярные инфузии препарата более эффективны, чем одна инфузия с последующей поддерживающей терапией иммуномодуляторами [32].

В заключение следует рассмотреть возможные побочные реакции, возникающие при лечении инфликсимабом. Побочные эффекты инфликсимаба изучены по результатам нескольких плацебоконтролируемых исследований, в которые был включен 771 пациент с ревматоидным артритом и БК [33]. В раннем периоде после введения препарата могут отмечаться головная боль, лихорадка, одышка, гипо- или гипертензия, уртикарная сыпь. Однако частота появления этих осложнений не превышает 17% по сравнению с 7% при применении плацебо. Относительно частым и ожидаемым осложнением применения инфликсимаба является развитие инфекционных заболеваний (чаще респираторных), а также гнойно-воспалительных процессов. Одна из важнейших побочных реакций инфликсимаба – повышение риска заболевания туберкулезом. При постмаркетинговом наблюдении за применением препарата у больных различных категорий к 2001 г. зафиксировано 84 случая развития туберкулеза [8]. Для снижения вероятности развития подобных реакций больным, особенно тем, у кого в анамнезе имеется туберкулез, должны быть проведены рентгенологическое исследование и туберкулиновые пробы, а в случае необходимости они должны быть обследованы фтизиатром. У некоторых больных возможно образование антител к инфликсимабу, однако наличие специфических антител не снижает эффективность лечения [18].

Благодаря воздействию на ключевые звенья воспалительного каскада ремикейд (инфликсимаб) является наиболее патогенетически обоснованным препаратом в лечении БК и НЯК и, следовательно, может быть использован практически на всех стадиях развития ВЗК. Таким образом, терапевтическая стратегия применения инфликсимаба представляется наиболее перспективной. Значительная доказательная база, накопленная за последнее время во многих странах, также подтверждает эффективность этого

препарата в лечении тяжело протекающих ВЗК. Ремикейд позволяет достичь стойкой ремиссии, благодаря чему у многих пациентов становится возможным снижение дозы кортикостероидов, а в ряде случаев и уход от них. Особый интерес

представляет вопрос о влиянии инфликсимаба на качество жизни пациентов и необходимости хирургического лечения, для получения ответа на который необходимо проведение дополнительных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., ред. Краткое руководство по гастроэнтерологии. – М: Изд. дом «М-Вести»; 2001.
2. Кветной И.М., Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А. Неспецифический язвенный колит. М.: МИА; 2008. 256 с.
3. Аруин Л.О., Капуллер Л.Л., Исаков В.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998. 496 с.
4. Златкина А.Р., Белоусова Е.А. Внекишечные проявления болезни Крона. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2000; 10(6): 60-4.
5. Hanauer S.B., Present D.H. The state of the art in the management of inflammatory bowel disease. Rev Gastroenterol Disord 2003; 3:81-92.
6. Златкина А.Р. Современная терапевтическая тактика воспалительных заболеваний кишечника. Consilium medicum 2004; 6(1):
7. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер с нем. А.А. Шептулина. М: ГЭОТАР-Мед; 2001. 500 с.
8. Секачёва М.И. Инфликсимаб при неспецифическом язвенном колите. Consilium medicum 2006; 8(7):30-4.
9. Sellon R.K., Tonkonogy S., Schultz M., et al. Resident Enteric Bacteria Are Necessary for Development of Spontaneous Colitis and Immune System Activation in Interleukin-10-Deficient Mice. Infect Immun 1998; 66(11):5224-31.
10. Ricart E., Panaccione R., Loftus E., Tremain W. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. Am J Gastroenterol 2001; 96: 722-9.
11. Tilson R.S., Friedman S. Inflammatory bowel disease during pregnancy. Curr Treatment Options Gastroenterol 2003; 6(3):227-36.
12. Белоусова Е.А., Морозова Н.А., Никитина Н.В. Инфликсимаб (Ремикейд) в лечении рефрактерных форм болезни Крона. РМЖ 2005; 7(1):28.
13. Ивашкин В.Т. Выбор лекарственной терапии воспалительных заболеваний кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1997; 7(5):41-7.
14. Pallone F., Del Vecchio Blanco G., Vavassori P., et al. Genetic and pathogenetic insights into inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Reports 2003; 5(6):487-92.
15. Targan S.R. Biology of inflammation in Crohn's disease: mechanism of action of anti- TNF- α therapy. Scand J Gastroenterol 2000; 14 (Suppl C):13C.
16. Van Deventer S.J.H. Tumor necrosis factor and Crohn's disease. Gut 1999; 40(4):443-8.
17. Feagan B.G. Infliximab in the treatment of Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 2000; 14(Suppl C): 6B.
18. Rutgeerts P. A critical assessment of new therapies in inflammatory bowel diseases. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 (Suppl S177): QR.
19. Cornillie F., Shealy D., D'Haens G., et al. Infliximab induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2001 Apr; 15(4):463-73.
20. Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G., et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005; 353:2462-76.
21. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР-Мед; 2000. 135 с.
22. Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S., et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. BMJ Publishing Group Ltd & British Society of Gastroenterology 2006; 55(Suppl 1):i1-i15.
23. Caprilli R., Gassull M.A., Escher J.C., et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. BMJ Publishing Group Ltd & British Society of Gastroenterology 2006; 55(Suppl 1):i36-i58.
24. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С. Современные подходы к лечению больных неспецифическим язвенным колитом. Consilium medicum 2002; 4(6):
25. Su C., Salzberg B.A., Lewis J.D., et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2004; 97(10):2577-84.
26. Otley A., Steinhart A.H. Budesonid zur Remissionsinduktion bei Morbus Crohn. Praxis 2007; 96(39):1477-8.
27. Hanauer S. Medical therapy for ulcerative colitis 2004. Gastroenterology 2004; 126 (6):1582-92.
28. Modigliani R., Mary J.-Y., Simon J.-F., et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease: evolution on prednisolone. Gastroenterology 1990; 98(4):811-8 (22 ref.).
29. Lemann M., Zenjari T., Cosnes J., Mesnard B. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. Med J Gastroenterol 2000; 95:1730-4.
30. Akobeng A.K., Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2008. Iss. 4.
31. Steinhart A.H., Ewe K., Griffiths A.M., et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003; (4):CD000301.
32. Hanauer S., Feagan B., Lichtenstein G., et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet 2002; 359 (9317):1541-9.
33. Schaible T.F. Long-term safety of infliximab. Scand J Gastroenterol 2000; 14 (Suppl C):29C.

Метаболический статус, функция эндотелия и морфофункциональные показатели сердца при диастолической хронической сердечной недостаточности у мужчин разных возрастных категорий

И.А. Сукманова, Д.А. Яхонтов

Цель исследования. Изучить метаболический статус, показатели функции эндотелия и морфофункциональные параметры сердца у пациентов с диастолической *хронической сердечной недостаточностью* (ХСН) среднего и пожилого возраста.

Материал и методы. Обследованы 154 мужчины с рестриктивным типом диастолической ХСН различной этиологии II–III функционального класса по NYHA, разделенных на две группы в зависимости от возраста. С помощью иммуноферментного анализа определяли уровни провоспалительных (интерлейкин-1 бета) и противовоспалительных (интерлейкин-4) цитокинов, фактора некроза опухоли альфа, концентрацию С-реактивного белка устанавливали иммунотурбодиметрическим методом, уровень оксида азота – путем количественного определения общего нитрита в сыворотке.

Результаты. Нарушение функции эндотелия выявлено у всех пациентов с диастолической ХСН независимо от возраста. Цитокиновая агрессия, дисфункция эндотелия и инсулинорезистентность обуславливают преобладание у обследованных неблагоприятных вариантов ремоделирования левого желудочка. Более высокие уровни провоспалительных цитокинов, микроальбуминурии, мочевой кислоты в группе больных пожилого возраста определяют выраженные нарушения функции эндотелия и более неблагоприятный прогноз.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости более активного лечения ХСН на стадии диастолической недостаточности, особенно у пациентов пожилого возраста. Используемые нами методы исследования основных маркеров функции эндотелия и системного воспаления могут быть применены для оценки эффективности проводимой терапии и определения прогноза.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, ремоделирование левого желудочка, пожилой возраст, диастолическая сердечная недостаточность.

Государственное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», г. Барнаул; Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Сукманова Ирина Александровна
Тел.: 8(960)944-0373
Эл. почта: vdovinai@yandex.ru

The metabolic status, function of endothelium and morphofunctional parameters of the heart at diastolic chronic heart failure at men of different age categories

I.A. Sukmanova, D.A. Yakhontov

Aim of investigation. To study the metabolic status, parameters of endothelial function and morphofunctional parameters of the heart at patients with diastolic *chronic heart failure* (CHF) of medium and advanced age.

Methods. Overall 154 male patients with restrictive type of diastolic CHF of various etiology of the II–III functional class by NYHA, that have been divided to two groups by age, were investigated. With the help of immunoenzyme analysis levels of proinflammatory (interleukin-1-beta) and anti-inflammatory (interleukin-4) cytokines, tumor necrosis factor-alpha were determined, concentration of C-reactive protein was detected by immune-turbidimetric method, level of nitric oxide – by quantitative assessment of total nitrite in serum.

Results. Disorders of endothelial function are revealed at all patients with diastolic CHF irrespective of age. Cytokine aggression, dysfunction of endothelium and insulin resistance cause predominance of unfavorable variants of left ventricle remodeling in investigated patients. Higher levels of proinflammatory cytokines, microalbuminurias, uric acid in group of patients of elderly age determine severe disturbances of endothelial function and more unfavorable prognosis.

Conclusions. Obtained data prove necessity of more active treatment of CHF at the stage of diastolic failure, especially in patients of advanced age. Methods of investigation of basic markers of endothelial function and systemic inflammation utilized by authors can be applied for evaluation of efficacy of treatment and assessment of prognosis.

Key words: dysfunction of endothelium, remodeling of the left ventricle, advanced age, diastolic heart failure.

В настоящее время *хроническая сердечная недостаточность* (ХСН) является одной из главных проблем здравоохранения во многих странах мира, в том числе в России, США и экономически развитых странах Запада. По данным Фремингемского исследования, заболеваемость ХСН увеличивается с возрастом: ежегодно она развивается у 1% лиц старше 60 лет и примерно у 10% лиц старше 75 лет [1, 2]. В настоящее время доказано, что в 30–40% случаев ХСН обусловлена диастолической дисфункцией *левого желудочка* (ЛЖ) [3]. Вследствие возрастных изменений миокарда на структурном и молекулярном уровнях наблюдают пропорциональное возрасту ухудшение как активного, так и пассивного расслабления ЛЖ. Об этом свидетельствует снижение на 50% раннего наполнения ЛЖ у лиц в возрасте 70 лет по сравнению с лицами в возрасте 30 лет, что сопровождается реверсией (менее 1) соотношения максимальных скоростей

кровотока в фазы раннего и позднего наполнения (Е/А). Следовательно, у лиц пожилого возраста существенно увеличивается роль диастолической дисфункции в патогенезе ХСН [4].

В последние годы в дополнение к кардиальной, кардиоренальной, гемодинамической и нейрогуморальной концепциям прогрессирования ХСН получила развитие теория иммунной активации. Одним из ключевых звеньев патогенеза ХСН считается дисфункция эндотелия. Ведущую роль в ее развитии играют окислительный стресс и провоспалительные цитокины, которые подавляют выработку оксида азота (NO) [3, 5, 6]. Доказано, что с возрастом снижается NO-продуцирующая функция эндотелия, в результате чего ухудшается течение ХСН.

Для ХСН характерны расстройства эндокринной регуляции, приводящие к нарушениям углеводного, липидного и пуринового обмена у больных с систолической и диастолической

кардиальной дисфункцией [7, 8]. Основными причинами изменений углеводного обмена, связанными с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, являются активация *симпатико-адреналовой системы* (САС) и системы цитокинов, эндотелиальная дисфункция с нарушением продукции NO и образования брадикинина, а также морфофункциональные изменения в органах и тканях [9–11]. *C-реактивный белок* (СРБ) признан независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку он оказывает негативное воздействие на сосуды, вызывает эндотелиальную дисфункцию, индуцирует экспрессию и синтез провоспалительных факторов: *интерлейкина-1* (ИЛ-1), *фактора некроза опухоли альфа* (ФНО α) [1, 12].

Влияние возрастных изменений сердечно-сосудистой системы на патогенетические особенности развития диастолической дисфункции ЛЖ изучено недостаточно, поэтому актуальным является изучение влияния возрастного фактора на характер метаболических нарушений, состояние эндотелия и дальнейший прогноз при диастолической ХСН для разработки индивидуальных подходов к ведению пациентов различных возрастных категорий.

Цель настоящего исследования – изучение метаболического статуса, показателей функции эндотелия и морфофункциональных параметров сердца у пациентов с диастолической ХСН среднего и пожилого возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 154 мужчины с рестриктивным типом (*фракция выброса* ФВ по Тейхольцу $\geq 50\%$, $E/A > 2$, *время изоволюмического расслабления* – ВИВР < 70) диастолической ХСН различной этиологии II–III *функционального класса* (ФК) по NYHA, которые были разделены по возрастному признаку на две группы: в 1-ю вошли 75 пациентов (средний возраст $49,1 \pm 0,5$ года), во 2-ю – 79 (средний возраст $68,1 \pm 0,3$ года). Контрольную группу (3-я) составили 30 здоровых лиц. В исследование не включали больных с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда, перикардитами, клапанными пороками сердца любой этиологии, сахарным диабетом, тяжелой сопутствующей патологией.

Состояние углеводного обмена оценивали по уровню *гликированного гемоглобина* (HbA1C), который определяли иммунотурбодиметриче-

ским методом с использованием наборов фирмы «Roche» (Швейцария). Индекс НОМА, характеризующий чувствительность тканей к инсулину, вычисляли по формуле:

$$\text{Глюкоза (натощак)} \times \text{Инсулин (натощак)} / 22,5.$$

За критерий инсулинорезистентности принимали значения индекса более 2,6.

Методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием наборов «ВЕКТОР БЕСТ» (Россия) определяли уровни провоспалительных (ИЛ-1 β , ФНО α) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов. Концентрацию СРБ устанавливали иммунотурбодиметрическим методом с помощью набора «СРБ-ВИТАЛ» (Россия). Для оценки уровня NO применяли метод количественного определения общего нитрита (NO $_2$) в сыворотке крови с помощью набора «БИОХИММАК» (Россия). Наличие *микроальбуминурии* (МАУ) – одного из маркеров дисфункции эндотелия – определяли иммунотурбодиметрическим методом, используя набор «ВИТАЛ» (Россия). За нормальные показатели принимали значения МАУ менее 25 мг/л.

Исследование центральной гемодинамики проводили на эхокардиографе «ACUSON» США. Критериями диастолической дисфункции считали ВИВР ЛЖ более 100 мс и/или соотношение E/A менее 1. Для рестриктивного типа характерны ВИВР менее 70 мс, E/A более 2.

ФК ХСН оценивали по тесту с 6-минутной ходьбой.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0». Для сравнения независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты обеих групп достоверно различались по возрасту. Клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1. Очевидно, что преобладающими этиологическими факторами ХСН в обеих группах были *артериальная гипертензия* (АГ) и ее сочетание с различными формами *ишемической болезни сердца* (ИБС): у 97,3% пациентов 1-й группы и 98,7% 2-й АГ служила основной причиной развития ХСН. Длительность ХСН больных пожилого возраста

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных

Показатель	Группа		P ₁₋₂
	1-я	2-я	
Этиология ХСН:			
ИБС+АГ	13(2,7%)	18(1,3%)	p>0,05
АГ	73(97,3%)	78(98,7%)	–
Длительность ХСН, годы	11,8±1,01	13,46±1,08	–
ФК ХСН по NYHA:			
II	73 (97,3%)	76(96,2%)	–
III	2(2,7%)	3(3,8%)	–
Тест с 6-минутной ходьбой, м	387,5±4,37	374,1±6,24	–
АД _{сист} , мм рт. ст.	170,9±3,72	161,2±3,92	–
АД _{диаст} , мм рт. ст.	106,7±2,14	96,84±3,92	–
ИМТ, кг/м ²	32,07±0,8	30,81±0,86	–

Таблица 2. Метаболические показатели у обследованных

Показатель	Группа	
	1-я	2-я
Мочевая кислота, мкмоль/л	4,9±0,15	5,3±0,1***
ОХС, ммоль/л	5,59±0,18	5,5±0,17
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,43±0,18	2,98±0,19
ТГ, ммоль/л	1,94±0,12	1,66±0,13
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,04	1,09±0,04
Индекс НОМА	3,15±0,44	3,4±0,27
HbA1C, %	5,79±0,21	6,0±0,09*

* p<0,05; *** p<0,001.

была больше, чем у пациентов среднего возраста (11,8±1,01 и 13,6±1,08 года соответственно; p>0,05). У большинства больных как среднего возраста (97,3%), так и пожилого (96,2%) установлен II ФК ХСН по NYHA. При выполнении теста с 6-минутной ходьбой большую дистанцию проходили больные пожилого возраста, что позволяет предположить, что группа больных среднего возраста, учитывая худший результат теста и исходно более высокие цифры АД, клинически более «тяжелая».

У 36 (64%) пациентов 1-й группы и 48 (52%) 2-й выявлено *абдоминальное ожирение* (АО). *Индекс массы тела* (ИМТ) в обеих группах был выше нормальных значений и соответствовал у пациентов среднего возраста ожирению I степени, а у больных пожилого возраста – избыточной массе тела. В табл. 2 представлены метаболические показатели обследованных. Уровень мочевой кислоты – одного из маркеров дисфункции эндотелия и прогноза – был достовер-

но выше у обследованных пожилого возраста, чем у пациентов среднего возраста (5,3±0,1 и 4,9±0,15 мкмоль/л соответственно; p<0,001), что может частично определять недостаточно благоприятный дальнейший прогноз. Показатели *общего холестерина* (ОХС), *холестерина липопротеидов низкой плотности* (ХС ЛПНП), *триглицеридов* (ТГ) были выше нормальных значений у больных обеих групп без достоверных различий между ними, однако прослеживалась тенденция к более высоким показателям у пациентов среднего возраста. Индекс НОМА и HbA1C оказались выше в группе больных пожилого возраста, чем у пациентов среднего возраста, из них HbA1C был достоверно выше. Значимые нарушения углеводного обмена обусловлены наличием у большинства пациентов АГ и АО, а также инсулинорезистентности (80% больных в 1-й группе и 78,5% во 2-й), усугубляющей дисфункцию эндотелия.

С целью изучения функции эндотелия оценивали уровни МАУ, СРБ, NO, цитокинов (ИЛ-1β,

Таблица 3. Маркеры функции эндотелия у обследованных

Показатель	Группа			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1-я	2-я	3-я			
МАУ, мг/л	4,9±0,15	11,9±0,89	2,6±0,2	<0,001	<0,001	<0,001
СРБ, мг/л	6,2±0,3	6,1±0,32	3,9±0,1	>0,05	<0,001	<0,001
НО, мкг/л	7,9±0,59	8,1±0,27	1,9±0,1	>0,05	<0,001	<0,001
ФНО, нг/мл	2,7±0,17	3,2±0,15	1,4±0,2	<0,001	<0,001	<0,001
ИЛ-1β, нг/мл	0,21±0,03	0,3±0,07	0,05±0,01	<0,001	=0,001	<0,05
ИЛ-4, нг/мл	1,4±0,24	2,1±0,3	0,9±0,1	>0,05	>0,05	<0,05

Таблица 4. Морфофункциональные параметры сердца у обследованных

Показатель	Группа	
	1-я	2-я
Е/А	2,7±0,02	2,9±0,01
ВИВР ЛЖ, мс	62,6±0,95	57,4±1,1***
ФВ ЛЖ, %	67,91±0,77	69,07±1,2
ММЛЖ	286,1±15,4	272,8±12,2
ИММЛЖ	162,6±5,2	141,6±6,23*

* p<0,05; *** p<0,001.

ИЛ-4, ФНОα; табл. 3). Значения этих показателей в обеих группах пациентов с ХСН были достоверно выше, чем в контроле, что подтверждает нарушение функции эндотелия у больных с диастолической ХСН независимо от возраста. Содержание ФНОα и ИЛ-1β оказалось выше у больных пожилого возраста, чем у пациентов 1-й группы (3,2±0,15 и 2,7±0,17 нг/мл (p<0,001) и 0,3 ±0,07 и 0,21±0,03 нг/мл (p<0,001) соответственно), что позволяет констатировать высокую степень активации провоспалительных цитокинов, вызывающих более выраженные нарушения функции эндотелия, у больных пожилого возраста. По уровню СРБ и НО достоверных различий между группами не выявлено, но в обеих группах эти показатели были достоверно выше, чем в

контроле. Содержание МАУ было достоверно выше (p<0,001) в группе пациентов пожилого возраста. Очевидно, что более высокие значения основных маркеров функции эндотелия (провоспалительных цитокинов, МАУ, мочевой кислоты) в группе больных пожилого возраста обусловлены исходными возрастными изменениями сосудистой стенки и более длительным анамнезом АГ, связаны с гиперактивацией САС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), определяют выраженные нарушения функции эндотелия и более неблагоприятный дальнейший прогноз.

При изучении морфофункциональных параметров сердца обследованных выявлены признаки диастолической дисфункции, которые соответствовали рестриктивному типу диастолической ХСН, при этом показатель ВИВР был достоверно ниже у пожилых пациентов, чем у обследованных среднего возраста (57,4±1,1 и 62,6±0,95 мс соответственно; p<0,001), что определяет более тяжелую степень диастолической дисфункции у пожилых. На выраженность диастолической дисфункции, несомненно, оказали влияние длительность заболевания и исходные возрастные изменения эластичности миокарда вследствие развития фиброза. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) были выше

Таблица 5. Частота выявления разных типов ремоделирования левого желудочка у обследованных

Тип ремоделирования ЛЖ	Группа		P ₁₋₂
	1-я	2-я	
Концентрическая гипертрофия	27 (36)	28(35,4)	>0,05
Эксцентрическая гипертрофия	23 (30,7)	25(31,6)	>0,05
Концентрическое ремоделирование	7 (9,3)	16(20,3)	<0,001
Нормальная геометрия	18 (24)	10(12,7)	<0,001

Примечание. В скобках – число больных в процентах.

нормы у пациентов обеих групп, но у обследованных среднего возраста эти параметры оказались выше, чем у пожилых, достоверность различий прослеживалась лишь в отношении ИММЛЖ (табл. 4).

Поскольку преобладающим этиологическим фактором ХСН у обследованных оказалась АГ, оценивали тип ремоделирования ЛЖ. У пациентов обеих групп диагностированы все известные типы ремоделирования ЛЖ (табл. 5). У 36% пациентов 1-й группы и 35,4% 2-й выявлена концентрическая гипертрофия ЛЖ, что вполне соотносится с высоким значением ИММЛЖ. Во 2-й группе выявлено достоверно больше больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ и меньше имеющих нормальную геометрию ЛЖ в сравнении с группой пациентов более молодого возраста, т.е. возрастные нарушения диастолической функции ЛЖ определили приоритет типа ремоделирования, что объясняет преобладание более тяжелых вариантов (концентрическая гипертрофия ЛЖ и концентрическое ремоделирование) у больных пожилого возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что нарушение функции эндотелия имеется у пациентов с диастолической ХСН независимо от возраста. Основные маркеры эндотелиальной функции: провоспалительные цитокины, мочевая кислота, МАУ, уровень СРБ – оказались выше в обеих группах пациентов с ХСН, чем в группе здоровых. Кроме цитокиновой агрессии и повышения уровня воспалительных факторов (СРБ), функцию эндотелия, несомненно, ухудшает инсулинорезистентность, выявленная у большинства обследованных, вероятно, из-за того, что среди них преобладали больные с компонентами метаболического синдрома – АГ и АО. Помимо нарушений углеводного обмена, у пациентов обеих групп выявлена дислипидемия, характеризующаяся повышением уровней ОХ, ХС ЛПНП, ТГ.

Высокие показатели МАУ и мочевой кислоты подтверждают значительную выраженность дисфункции эндотелия у пациентов с диастолической

ской ХСН и могут определять неблагоприятный прогноз. При сравнении пациентов с диастолической ХСН разных возрастных групп установлено, что у больных пожилого возраста в связи с более длительным анамнезом ХСН и более выраженными исходными возрастными изменениями в сердечно-сосудистой системе, прежде всего снижением эндотелийзависимой вазодилатации, отмечаются более выраженные нарушения функции эндотелия. Это подтверждается большим содержанием провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1), МАУ и мочевой кислоты. Высокие уровни МАУ и мочевой кислоты определяют более тяжелое течение и неблагоприятный отдаленный прогноз у пациентов пожилого возраста.

Цитокиновая агрессия, дисфункция эндотелия и инсулинорезистентность, опосредованные активацией САС и РААС, влияют на морфофункциональные параметры сердца (ММЛЖ, ИММЛЖ) у пациентов с диастолической ХСН и определяют преобладание неблагоприятных вариантов ремоделирования ЛЖ. В связи с исходным снижением активного и пассивного расслабления ЛЖ, более выраженной дисфункцией эндотелия, большей распространенностью инсулинорезистентности у больных пожилого возраста более выражены нарушения диастолической функции ЛЖ, о чем свидетельствует более высокий показатель Е/А и низкий ВИВР ($p < 0,001$), чем в группе больных среднего возраста. Это, несомненно, ухудшает клиническое течение ХСН в группе больных пожилого возраста, а преобладание пациентов с концентрическим ремоделированием и концентрической гипертрофией ЛЖ определяет более раннее развитие систолической дисфункции ЛЖ.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о необходимости более активного лечения ХСН еще на стадии диастолической недостаточности, особенно у пациентов пожилого возраста. Кроме того, использованные нами методы исследования основных маркеров функции эндотелия и системного воспаления могут быть применены для оценки эффективности проводимой терапии и определения прогноза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2002; 2(12):87-91.

2. Лазебник Л.Б., Постникова С.Л. Хроническая сердечная недостаточность у больных пожилого возраста. Сердечная недостаточность 2000; 2(3):224.

3. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомь-

- тесь: диастолическая сердечная недостаточность. Сердечная недостаточность 2000; 1:40-4.
4. Lindsay M.M., Maxwell P., Dunn F.G. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and hypertension. *Hypertension* 2002; 40:136-41.
 5. Воробьёва Е.Н., Шумахер Г.И., Осипова И.В. и др. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза. *Кардиоваск тер и проф* 2006; 6(5):129-36.
 6. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Гороховская Г.Н., Романовская Г.А. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения. *Рос кардиол журн* 2005; 4(54):94-7.
 7. Шахнович Р.М., Басинкевич А.Б. Маркёры воспаления и ОКС. *Кардиология СНГ*. Т. 3, 2005.
 8. Lee W.H., Rim S.H., Lee Y., et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily 14 is involved in atherogenesis by inducing proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:2004-10.
 9. Olivera G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Cur Atheroscler Rep* 2005; 7:148-54.
 10. Поскребышева А.С., Гриневич В.В., Смурова Ю.В. и др. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Успехи физиол наук* 2003; 34(3):3-20.
 11. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; 76(6): 39-46.
 12. Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рос кардиол журн* 2005; 2(52):26-31.

Исследования

Жирно-кислотный состав липидов сыворотки крови у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа при кетоацидозе

А.В. Говорин, Е.Б. Первалова, Н.В. Муха, И.А. Суворова, Е.В. Радаева

Кафедра факультетской терапии Читинской государственной медицинской академии

**Первалова
Евгения Борисовна**
Тел.: 8(302)232-0904
Эл. почта: Prozhen@rambler.ru

Цель исследования. Изучить жирно-кислотный состав липидов сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1-го типа при кетоацидозе.

Материал и методы. Жирно-кислотный состав липидов сыворотки крови изучен у 25 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в стадии декомпенсации, осложнённым кетоацидозом, и у 29 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в стадии компенсации, а также у 12 здоровых лиц.

Результаты. Выявлены выраженные в различной степени увеличение содержания всех изученных насыщенных жирных кислот и уменьшение содержания ненасыщенных жирных кислот за счет фракций α -линоленовой, олеиновой и арахидоновой кислот на фоне лечения.

Выводы. Изменения жирно-кислотного спектра липидов сыворотки крови у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа при кетоацидозе могут привести к нарушению тромبوцитарного гемостаза.

Ключевые слова: жирно-кислотный состав липидов сыворотки крови, сахарный диабет 1-го типа, кетоацидоз.

Fatty acid composition of blood serum lipids in patients with diabetes mellitus of the 1st type at ketoacidosis

A.V. Govorin, Ye.B. Perevalova, N.V. Mukha, I.A. Suvorova, E.V. Radaeva

Aim of investigation. To study fatty acid composition of blood serum lipids in patients with diabetes mellitus of the 1st type at ketoacidosis.

Material and methods. Fatty acid composition of blood serum lipids was investigated in 25 patients with diabetes mellitus of the 1st type in decompensation stage, complicated by ketoacidosis, and in 29 patients with diabetes mellitus of the 1st type in compensation stage, as well as in 12 healthy persons.

Results. Increase of the content of all investigated saturated fatty acids and decrease of contents of unsaturated fatty acids due to alfa-linoleic, oleinic and arachidonic acid fractions in various degrees was revealed on a background of treatment.

Conclusions. Changes in fatty acid spectrum of blood serum lipids at patients with diabetes mellitus of the 1st type at ketoacidosis can result in disorders of thrombocytic hemostasis.

Key words: fatty acid composition of lipids of blood serum, diabetes mellitus of the 1st type, ketoacidosis.

Диабетический кетоацидоз – наиболее часто возникающее острое осложнение сахарного диабета (СД) 1-го типа, летальность при котором в Европе и США составляет от 5 до 14% [1]. Установлено, что у всех пациентов с сахарным диабетом имеются выраженные в разной степени нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся внутрисосудистым свёртыванием крови [2, 3]. Закономерно, что при декомпенсации заболевания в состоянии кетоацидоза обычно наблюдается острое течение внутрисосудистого свёртывания крови [2], при этом значительно возрастает риск развития опасных для жизни тромботических осложнений [2–6]. В настоящее время в литературе накоплены данные о существовании взаимосвязи функциональной активности тромбоцитов и эритроцитов и жирно-кислотного состава их мембран, который зависит от жирно-кислотного спектра липидов сыворотки крови [7–9]. В связи с тем что во время острой инсулиновой недостаточности при кетоацидозе происходит массивный липолиз, в сыворотке крови может значительно увеличиваться содержание свободных жирных кислот [1, 10]. Известны разнонаправленные изменения спектра жирных кислот (ЖК) мембран тромбоцитов и эритроцитов, а также сыворотки крови у пациентов с СД 1-го типа в стадии декомпенсации [8, 11], и в то же время имеются лишь единичные работы, посвященные изучению жирно-кислотного состава крови при кетоацидозе [11].

Целью настоящей работы явилось изучение фракционного состава липидов сыворотки крови в динамике у больных СД 1-го типа, осложнённым кетоацидозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение жирно-кислотного спектра липидов сыворотки крови проведено в двух группах обследованных: 1-ю составили 28 больных СД 1-го типа в стадии компенсации (17 мужчин и 12 женщин; средний возраст $31,2 \pm 3,5$ года; длительность заболевания $5,5 \pm 1,6$ года), 2-ю – 25 пациентов с СД 1-го типа, осложнённым кетоацидозом (18 мужчин и 7 женщин; средний возраст

$29 \pm 3,6$ года; длительность заболевания $5,2 \pm 2,4$ года). Больные 2-й группы поступали в стационар в состоянии декомпенсации заболевания. Кровь для исследования у них забирали в 1-е, на 5-е и 10-е сутки госпитализации, при этом к 5-м суткам наблюдения кетоацидоз был купирован; у пациентов 1-й группы компенсация углеводного обмена подтверждена показателями суточной гликемии. Контрольную группу составили 12 здоровых лиц без нарушений углеводного обмена и наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с больными, включенными в 1-ю и 2-ю группы.

Материалом для исследования служила венозная кровь. Экстракцию липидов из сыворотки крови проводили по методу, разработанному J. Folh и соавт. (1957), после чего осуществляли метилирование ЖК по методу, предложенному К.М. Синяк и соавт. (1976), с последующим анализом на газовом хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия). Для калибровки прибора применяли стандартные смеси метиловых эфиров ЖК фирмы «Sigma» (США). Обсчет и идентификацию пиков проводили с помощью программно-аппаратного комплекса «Analytica for Windows» с использованием IBM Pentium IV 1800. Определяли концентрации следующих высших ЖК: миристиновой (C14:0), пальмитиновой (C16:0), стеариновой (C18:0), пальмитолеиновой (C16:1), олеиновой (C18:1), линолевой (C18:2 ω 6), α -линоленовой (C18:3 ω 3), γ -линоленовой (C18:3 ω 6), дигомо- γ -линоленовой (C20:3 ω 6), арахидоновой (C20:4 ω 6).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием электронных таблиц «EXCEL-2007» и «Biostat». Результаты представлены как М (среднее значение) \pm SD (стандартное отклонение) либо М (25;75 перцентиль). При нормальном распределении рассчитывали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, при асимметричном – критерий Крускала–Уоллиса и критерий Данна. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Жирно-кислотный состав липидов сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1-го типа при кетоацидозе [M±SD либо M(25;75 перцентиль)]

Шифр кислоты	Группа				
	контрольная (n=12)	1-я (n=29)	2-я (n=25)		
			1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
C14:0,%	1,05(0,69;1,26)	1,8±0,09 ^e	1,89±0,08 ^{c,e}	1,86(1,19;2,08) ^{d,e}	1,19±0,08 ^{a,c,d}
C16:0,%	24,66±2,64	30,08(26,91;30,39) ^e	31,23±0,59 ^{b,e}	26,85±0,88 ^{a,b,d}	29,5±0,56 ^{d,e}
C16:1,%	3,94±1,50	3,63(2,66;4,02)	2,82(2,72;3,17)	3,86±0,19	2,89(2,37;3,38)
C18:0,%	7,06±1,64	7,32(6,1;8,06)	8,65(7,25;9,29) ^{a,b,c}	6,71(6,04;7,09) ^b	6,2(5,33;7,01) ^c
C18:1,%	23,04±2,79	24,13(21,42;25,19)	21,24±0,47 ^{a,b,c,e}	25,79 (23,92;27,34) ^b	23,85 (23,46;26,64) ^c
C18:2ω6,%	31,50±4,80	25,82±0,55 ^e	29,75 (26,67;32,08) ^a	28,2±1,07 ^a	30,47±0,78 ^a
C18:3ω3,%	2,03±0,75	0,99(0,53;1,19)	0,87±0,12 ^{b,c}	0,46 (0,23;0,68) ^{a,b,e}	0,33 (0,25;0,81) ^{a,c,e}
C18:3ω6,%	0,58(0,37;0,73)	0,93(0,54;1,06)	0,77(0,62;0,89)	0,74(0,47;0,96)	0,81(0,4;1,12)
C20:3ω6,%	0,91±0,20	1,55(1,08;1,79)	1,01(0,72;1,6)	1,46(0,9;1,65)	0,89(0,78;1,19)
C20:4ω6,%	5,21±1,90	3,75±0,24 ^e	2,41±0,19 ^{a,b,c,e}	4,07(3,35;4,23) ^b	3,87(3,43;4,97) ^c
ΣНЖК	32,77±2,12	39,2±2,06 ^e	41,13±3,17 ^{b,c,e}	35,42±2,27 ^{a,b,e}	36,89±3,25 ^{c,e}
ΣННЖК	67,23±2,12	60,8±2,06 ^e	58,87±3,17 ^{b,c,e}	64,58±2,27 ^{a,b,e}	63,11±3,25 ^{c,e}
ΣМННЖК	26,98±3,72	27,76±0,63	24,06±0,72 ^{a,b,c}	29,65±0,83 ^b	26,74±0,64 ^c
ΣПННЖК	40,25±4,17	33,04±0,83 ^e	34,81±0,81 ^e	34,93±1,34 ^e	36,37±0,91 ^e
Σω3-ПННЖК	2,03±0,75	0,99(0,53;1,19)	0,87±0,12	0,46 (0,23;0,68) ^{a,b,e}	0,33 (0,25;0,81) ^{a,c,e}
Σω6-ПННЖК	38,19±4,37	32,05±0,69 ^e	33,94±0,79 ^{c,e}	34,47±1,14 ^e	36,04±0,94 ^{a,c}
НЖК/ННЖК, ед	0,49±0,05	0,64±0,02 ^e	0,69±0,03 ^{b,e}	0,55±0,02 ^{a,b}	0,59±0,02 ^e
ПННЖК/ МННЖК, ед	1,54±0,35	1,19±0,06 ^e	1,45±0,05 ^{a,b,c}	1,18±0,08 ^{b,e}	1,36±0,06 ^{c,e}
ω3-ПННЖК/ ω6-ПННЖК, ед	0,055 (0,036;0,070)	0,031±0,003 ^e	0,026±0,004 ^e	0,018 (0,005;0,023) ^e	0,009 (0,004;0,025) ^e

Примечание. Σ – сумма; а – достоверность различий по сравнению с показателями в 1-й группе, (p<0,05); b – достоверность различий показателей в 1-е и на 5-е сутки госпитализации (p<0,05); c – достоверность различий показателей в 1-е и на 10-е сутки (p<0,05); d – достоверность различий показателей на 5-е и 10-е сутки (p<0,05); e – достоверность различий по сравнению с показателями в контрольной группе (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов 2-й группы в течение всего периода наблюдения отмечались увеличение суммарного содержания *насыщенных жирных кислот* (НЖК) и уменьшение суммарного содержания *ненасыщенных жирных кислот* (ННЖК) по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе, наиболее выраженные в 1-е сутки госпитализации (на 25,5 и 12,4% соответственно) (см. таблицу). При подсчете коэффициента НЖК/ННЖК выявлено его значительное повышение в 1-е сутки лечения (на 40,8%) и умеренное повышение (на 20,4%) к 10-м суткам по сравнению с этим показателем у здоровых лиц.

В пуле НЖК максимальное повышение отдельных фракций выявлено также в 1-е сутки госпитализации: миристиновой (C14:0) кислоты – на 80%, пальмитиновой (C16:0) – на 26,6%, стеариновой (C18:0) – на 25,5% по отношению к контролю. На 5-е и 10-е сутки лечения изменения во фракционном составе НЖК уже носили разнонаправленный характер: к 5-м суткам отмечено повышение уровня лишь миристиновой кислоты, а к 10-м – только пальмитиновой (на 77 и 19,6% соответственно по отношению к контрольным значениям).

При изучении относительного содержания ННЖК выявлено умеренное уменьшение суммы *полиеновых* ЖК (ПННЖК) у пациентов 2-й группы в течение всего периода наблюдения в сред-

нем на 12,1% по сравнению с ее значениями у здоровых лиц. Анализ концентрации отдельных ПННЖК показал, что лишь уровень α -линоленовой (C18:3 ω 3) кислоты значительно снизился к 5-м (на 77,3%) и 10-м (на 83,7%) суткам госпитализации по сравнению с таковым у здоровых лиц, а также уменьшилось содержание арахидоновой (C20:4 ω 6) кислоты на 53,7% по отношению к контрольным значениям, но только в 1-е сутки госпитализации. Таким образом, суммарный уровень ω 6-ПННЖК был снижен в 1-е и 5-е сутки лечения в среднем на 10% по сравнению с таковым у здоровых лиц, а уменьшение коэффициента ω 3-ПННЖК / ω 6-ПННЖК (за счет низкой концентрации α -линоленовой кислоты) отмечалось в течение всего периода наблюдения и было особенно выраженным (16,4% от контрольных значений) на 10-е сутки госпитализации. Из моноеновых ЖК (МННЖК) у пациентов 2-й группы отмечено лишь умеренное уменьшение доли олеиновой (C18:1) кислоты в 1-е сутки госпитализации на 7,8% по отношению к контролю. Коэффициент ПННЖК/МННЖК был снижен на 5-е и 10-е сутки лечения и составил соответственно 76,6 и 88,3% от такового у здоровых лиц.

На следующем этапе работы проведено изучение жирно-кислотного спектра липидов сыворотки крови у пациентов с СД 1-го типа в зависимости от стадии заболевания (см. таблицу). Так, суммарное содержание НЖК и ННЖК у больных 2-й группы в 1-е и на 10-е сутки лечения не отличалось от такового у пациентов 1-й группы, тогда как на 5-е сутки госпитализации отмечалось увеличение суммы НЖК на 9,6% при уменьшении суммы ННЖК на 6,2% по отношению к показателям у больных СД 1-го типа в стадии компенсации (1-я группа). Аналогичные изменения получены при подсчете коэффициента НЖК/ННЖК: только на 5-е сутки лечения он был на 14% ниже по сравнению с таковым у пациентов 1-й группы.

При анализе содержания отдельных НЖК было отмечено, что у больных 2-й группы в 1-е сутки госпитализации уровень стеариновой (C18:0) кислоты был повышен на 18,2% по сравнению с таковым у пациентов 1-й группы, при этом различий в содержании миристиновой (C14:0) и пальмитиновой (C16:0) кислот в исследуемых группах не выявлено. На 5-е сутки госпитализации у больных СД 1-го типа в стадии декомпенсации установлено увеличение уровня пальмитиновой кислоты на 10,7% по сравнению с

таковым у пациентов 1-й группы, тогда как содержание миристиновой и стеариновой кислот было сопоставимо с таковым у больных с компенсированным заболеванием. К 10-м суткам лечения во 2-й группе концентрации пальмитиновой и стеариновой кислот не отличались от аналогичных показателей в 1-й группе; изменения касались только миристиновой кислоты: её уровень был на 34% выше, чем у пациентов с СД 1-го типа в стадии компенсации.

В пуле ННЖК различий между суммарным содержанием ПННЖК и концентрациями γ -линоленовой (C18:3 ω 6) и дигомо- γ -линоленовой (C20:3 ω 6) ЖК в исследуемых группах не выявлено, тогда как при анализе содержания других ПННЖК были установлены изменения. Так, в течение всего периода наблюдения содержание линолевой (C18:2 ω 6) кислоты у больных 2-й группы было увеличено в среднем на 14% по сравнению с аналогичным показателем у пациентов 1-й группы, уровень же α -линоленовой (C18:3 ω 3) кислоты был снижен на 5-е и 10-е сутки лечения на 53,5 и 67% соответственно. Также выявлено уменьшение содержания арахидоновой (C20:4 ω 6) кислоты до 64,3% от показателя у пациентов с компенсированным заболеванием, но только в 1-е сутки госпитализации. При этом суммарный уровень ω 6-ПННЖК в 1-е и на 5-е сутки лечения у больных 2-й группы не отличался от такового у пациентов 1-й группы, а к 10-м суткам снижался на 12,4% по сравнению с показателем у больных СД 1-го типа в стадии компенсации. При определении суммарного содержания МННЖК на 5-е и 10-е сутки госпитализации различий по сравнению с таковым в 1-й группе не выявлено, тогда как в 1-е сутки данный показатель у пациентов 2-й группы был умеренно понижен (на 13,3%) вследствие уменьшения относительного содержания олеиновой (C18:1) кислоты (на 12%). Коэффициент ω 3-ПННЖК/ ω 6-ПННЖК в исследованных группах не различался. При подсчете коэффициента ПННЖК/МННЖК отмечено его увеличение в 1-е сутки госпитализации у пациентов 2-й группы на 21,9% по отношению к таковому у больных 1-й группы, а на 5-е и 10-е сутки лечения различий не выявлено.

На третьем этапе работы проанализированы изменения в жирно-кислотном спектре липидов сыворотки крови у пациентов с СД при кетонацидозе в динамике (см. таблицу). Установлено, что к 5-м суткам лечения суммарное содержание НЖК уменьшилось на 14% по сравнению

с таковым в 1-е сутки наблюдения, причем эти изменения сохранялись и на 10-е сутки госпитализации. Закономерные сдвиги отмечены и при определении суммарного уровня ННЖК: на 5-е сутки лечения он повышался на 9,7% по отношению к таковому в 1-е сутки и не изменялся к 10-м суткам.

При анализе концентраций отдельных НЖК отмечено, что содержание миристиновой (С14:0) кислоты в 1-е и на 5-е сутки наблюдения оставалось неизменным, тогда как к 10-м суткам выявлено его уменьшение до 63% от такового в 1-е сутки госпитализации. Уровень пальмитиновой (С16:0) кислоты к 5-м суткам лечения снижался на 14% по сравнению с таковым в 1-е сутки наблюдения, а к 10-м суткам вновь повышался на 10% по отношению к показателю в 5-е сутки. Также установлено, что содержание стеариновой (С18:0) кислоты на 5-е сутки лечения уменьшалось до 77,6% от её уровня в 1-е сутки и не изменялось к 10-м суткам.

При изучении относительного уровня ННЖК каких-либо сдвигов в суммарном содержании пула ПННЖК, а также линолевой (С18:2 ω 6), γ -линоленовой (С18:3 ω 6), дигомо- γ -линоленовой (С20:3 ω 6) кислот на 5-е и 10-е сутки лечения относительно показателей в 1-е сутки не выявлено. В то же время отмечено снижение уровня α -линоленовой (С18:3 ω 3) кислоты к 5-м и 10-м суткам наблюдения на 47 и 62% соответственно по сравнению с таковым в 1-е сутки. Изменения выявлены и при анализе содержания арахидоновой (С20:4 ω 6) кислоты: к 5-м и 10-м суткам лечения её концентрация увеличилась соответственно на 69 и 60% от показателя в 1-е сутки. Однако суммарный уровень ω 6-ПННЖК в 1-е и на 5-е сутки наблюдения оставался неизменным при незначительном (на 6,2%) увеличении его к 10-м суткам по сравнению с таковым в 1-е сутки. Также не было отмечено различий внутри группы при подсчете коэффициента ω 3-ПННЖК/ ω 6-ПННЖК в течение всего периода наблюдения. Суммарное содержание МННЖК на 5-е сутки лечения увеличивалось на 23,2% по отношению к таковому в 1-е сутки, к 10-м суткам наблюдения указанные изменения сохранялись. При подсчете коэффициента ПННЖК/МННЖК получены следующие результаты: к 5-м суткам госпитализации он снижался на

18,6% по сравнению с таковым в 1-е сутки, к 10-м суткам данный показатель не изменялся.

Приведенные результаты свидетельствуют, что у пациентов с СД 1-го типа, осложнённым кетоацидозом, установлены нарушения жирно-кислотного состава сыворотки крови, сохранявшиеся в течение всего периода наблюдения. У них отмечено увеличение суммарного содержания НЖК, уменьшение суммарного содержания ННЖК, увеличение коэффициента НЖК/ННЖК, максимально выраженные в 1-е сутки госпитализации. Эти изменения, вероятнее всего, связаны с тем, что при липолизе в первую очередь мобилизуются ННЖК, которые и окисляются первыми [8, 11]. Нормализация коэффициента НЖК/ННЖК к 5-м суткам была обусловлена увеличением суммарного содержания ННЖК, что, возможно, связано с ещё продолжавшимся активным липолизом для обеспечения энергетических потребностей организма. Однако уже к 10-м суткам наблюдения коэффициент НЖК/ННЖК вновь повышался вследствие уменьшения суммарного содержания ННЖК. Можно предположить, что это связано с активацией процессов перекисного окисления липидов [12].

У больных с СД 1-го типа отмечены снижение коэффициента ПННЖК/МННЖК на 5-е и 10-е сутки наблюдения (при купировании кетоацидоза) за счет пула α -линоленовой (С18:3 ω 3) кислоты, а также снижение уровня арахидоновой (С20:4 ω 6) кислоты в 1-е сутки госпитализации и его дальнейшее повышение до показателей здоровых лиц. Относительный дефицит данных кислот, возможно, связан с активацией процессов перекисного окисления липидов на фоне кетоацидоза [11]. Обращает на себя внимание выраженный дефицит α -линоленовой кислоты, которая в норме способствует поддержанию антитромботического равновесия [12]. Можно предположить, что именно значительное уменьшение содержания α -линоленовой кислоты у пациентов с СД 1-го типа уже после купирования кетоацидоза может быть одной из причин нарушения гемостаза у больных данной категории.

Таким образом, у пациентов с СД 1-го типа, осложнённым кетоацидозом, выявлены существенные изменения как уровня, так и состава ЖК липидов сыворотки крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Старостина Е.Г. Острая декомпенсация обмена веществ при сахарном диабете (лекция). Пробл эндокринологии 1998; 6:32-9.
2. Ена Я.М., Сушко Е.А., Волковская Т.Г. и др. Внутрисосудистое свертывание крови при сахарном диабете. Пробл эндокринологии 1991; 5:64-70.
3. Киричук В.Ф., Болотова Н.В., Николаева Н.В. Изменения микроциркуляторного гемостаза и реологии при сахарном диабете. Тромбоз, гемостаз и реология 2004; 4:12-9.
4. Sundquist K., Li X. Type 1 diabetes as a risk factor for stroke in men and women aged 15-49: A nationwide study from Sweden. Diabet Med 2006; 23(11):1261-7.
5. Dixon A.N., Judde E.B., Banerjee A.K., Bain S.C. Simultaneous pulmonary and cerebral oedema. And multiple CNS infarction as complication of diabetic ketoacidosis. Diabet Med 2006; 23(5):571-3.
6. Takaya D., Hiroto F., Masanori T., et al. Increasing the segment ST, reminiscent of any in acute myocardial infarction, the cardiogram in a patient with diabetes type 1 diabetic ketoacidosis. J Jap Diabet Soc 2005; 48(10):739-44.
7. Галенок В.А., Диккер Е.В., Гостинская Е.В. и др. Спектр свободных жирных кислот и реологические свойства эритроцитов у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и у больных сахарным диабетом. Пробл эндокринологии 1991; 2:17-20.
8. Соколов Е.И., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Взаимосвязь агрегации тромбоцитов с дислипидемиями и полиненасыщенными жирными кислотами. Кардиоваск тер и проф 2006; 5:87-93.
9. Новицкий В.В., Кравец Е.Б., Колосова М.В. и др. Липидный спектр мембран эритроцитов при сахарном диабете у детей. Пробл эндокринологии 2006; 4:3-6.
10. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Иные представления об образовании кетоновых тел, кинетике β -окисления жирных кислот и патогенезе кетоацидоза. Клиническая лабораторная диагностика; 2005; 3:3-9.
11. Нелаева А.А., Трошина И.А., Медведева И.В., Журавлева Т.Д. О состоянии мембран тромбоцитов у больных инсулинзависимым сахарным диабетом при диабетическом кетоацидозе. Пробл эндокринологии 1998; 4:18-22.
12. Соколов Е.И. Патология сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете. В кн.: Соколов Е.И. Диабетическое сердце. М.: Медицина; 2002.

Эффективность коррекции окислительного стресса у хирургических больных с острой абдоминальной патологией в периоперационном периоде

И.Н. Пасечник, А.А. Мещеряков, А.В. Сычев

Кафедра анестезиологии и реаниматологии, кафедра хирургии ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ

Пасечник Игорь Николаевич
121433, Москва,
ул. Маршала Тимошенко, д. 21
Тел.: +7(499)146-8385

Цель исследования. Изучить влияние различных методик предоперационной подготовки на интенсивность процессов *свободнорадикального окисления* (СРО) и оценить эффективность коррекции *окислительного стресса* (ОС) у хирургических больных с острой абдоминальной патологией в периоперационном периоде.

Материал и методы. Обследованы 108 пациентов с острой абдоминальной патологией (деструктивный аппендицит, деструктивный холецистит, перфорация язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, несостоятельность швов анастомоза желудочно-кишечного тракта), у которых определены показатели СРО, проведена оценка когнитивной функции до и после операции.

Результаты. При назначении инфузионной терапии на основе коллоидов и кристаллоидов в сочетании с мексидолом в периоперационном периоде отмечены снижение напряженности процессов СРО и уменьшение выраженности когнитивных расстройств у больных с острой абдоминальной патологией.

Выводы. Состав предоперационной инфузионной терапии влияет на состояние СРО у хирургических больных с острой абдоминальной патологией. Под влиянием терапии мексидолом у хирургических больных уменьшается выраженность послеоперационных когнитивных расстройств и снижается частота развития инфекционных осложнений.

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление, перекисное окисление липидов, окислительное повреждение белков, окислительный стресс, постоперационная когнитивная дисфункция, антиоксиданты, каталаза, супероксиддисмутаза, белковые карбонильные группы, белковые сульфгидрильные группы, мексидол.

Efficacy of oxidative stress treatment in surgical patients with acute abdominal diseases in perioperational period

I.N. Pasechnik, A.A. Meshcheryakov, A.V. Sychev

Aim of investigation. To study the effect of various procedures of preoperative preparation on intensity of processes of *free-radical oxidation* (FRO) and to estimate efficacy of treatment of *oxidative stress* (OS) in surgical patients with acute abdominal diseases in perioperational period.

Material and methods. Overall 108 patients with acute abdominal diseases (destructive appendicitis, destructive cholecystitis, perforation of stomach or duodenum ulcer, incompetence of sutures of gastro-intestinal anastomosis) were investigated. Parameters of FRO were determined, evaluation of cognitive function was carried out before and after surgery.

Results. At prescription of infusion therapy on the basis of colloids and crystalloids in combination to mexidol in perioperational period decrease in intensity of FRO processes and decrease of severity of cognitive disorders in patients with acute abdominal diseases was found.

Conclusions. The pattern of preoperative infusion therapy influences FRO state in surgical patients with acute abdominal diseases. At mexidol treatment in surgical patients severity of postoperative cognitive disorders decreases as well as the frequency of infection-related morbidity.

Key words: free-radical oxidation, peroxidation of lipids, OMB, oxidative stress, post-surgical cognitive disorder, antioxidants, catalase, superoxide dismutase, protein carbonyl groups, protein sulfhydryl groups, mexidol.

Результаты лечения хирургических больных с острой абдоминальной патологией далеки от желаемых. У пациентов этой категории как осложнение основного заболевания часто развивается местный или разлитой перитонит. Послеоперационный период характеризуется развитием ряда органных осложнений, ухудшающих прогноз. Согласно современным представлениям, тяжесть состояния больных с острой абдоминальной патологией определяется нарушениями микроциркуляции, гипоксией, эндогенной интоксикацией и иммунным конфликтом [1, 2]. Однако в последнее время получены данные, свидетельствующие о важной роли в возникновении различных заболеваний активации *свободнорадикального окисления* (СРО) с развитием так называемого *окислительного стресса* (ОС) [3, 4]. Для ОС характерна неконтролируемая генерация *активированных форм кислорода* (АФК) [5]. В условиях ОС избыточная продукция АФК и/или недостаточность *антиоксидантной системы* (АОС) приводят к повреждению биоструктур (липидов, белков, ДНК), что вызывает нарушение функционирования клетки или ее гибель и в конечном итоге проявляется развитием недостаточности того либо иного органа или системы.

У хирургических больных с острой абдоминальной патологией еще до операции наблюдаются явления ОС, выраженность которых может увеличиваться под влиянием операционной агрессии и препаратов, используемых для общей анестезии, поэтому у больных данной категории целесообразно проведение профилактики и лечения ОС. Методы предоперационной подготовки больных с острой абдоминальной патологией недостаточно разработаны, в связи с чем несомненный интерес представляет изучение воздействия инфузионной терапии на свободнорадикальные процессы. В послеоперационном периоде интенсивность процессов СРО может значительно возрасти, что становится одной из причин развития послеоперационных осложнений: гнойно-септических, пневмоний и т.д. Особенно высока вероятность развития нарушений функции *центральной нервной системы* (ЦНС), проявляющихся в виде когнитивных расстройств [6, 7]. Причиной когнитивной дисфункции (ухудшение памяти, внимания, появление координаторных нарушений) являются стрессовая реакция на операцию, нейротоксичность анестетиков, гнойно-септические осложнения, генетическая предрасположенность, пожи-

лой возраст, а также неконтролируемая генерация АФК с повреждением биоструктур.

Выбор антиоксидантных препаратов ограничен. Ряд препаратов, применяемых в клинической практике, наряду с антиоксидантной активностью обладает и прооксидантными свойствами. Рекомендации по использованию антиоксидантов у хирургических больных в полной мере не разработаны и часто противоречивы.

Цели настоящего исследования – изучение влияния различных методик предоперационной подготовки на интенсивность процессов СРО и оценка эффективности коррекции ОС у хирургических больных с острой абдоминальной патологией в периоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 108 больных с острой абдоминальной патологией (деструктивный аппендицит, деструктивный холецистит, перфорация язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, несостоятельность швов анастомоза желудочно-кишечного тракта) изучили влияние предоперационной подготовки и антиоксидантной терапии на показатели СРО и частоту развития послеоперационных осложнений. Состояние больных перед операцией расценивали как средней тяжести или тяжелое. У всех больных степень операционно-анестезиологического риска по классификации ASA составила 2–3 балла. Группы больных были сопоставимы по возрасту, наличию сопутствующей патологии, методу общей анестезии.

Всех больных в зависимости от характера предоперационной подготовки разделили на три группы. Больным 1-й группы (n=48) проводили инфузионную терапию растворами кристаллоидов в дозе 20 мл/кг, больным 2-й (n=16) и 3-й (n=44) групп – растворами кристаллоидов и коллоидов (6% раствор производных гидроксиэтилированного крахмала с молекулярной массой около 200 кДа) в соотношении 2:1 (общая доза 20 мл/кг), больным 3-й группы дополнительно внутривенно вводили раствор мексидола (200 мг до операции и по 100 мг 3 раза в день в течение 7 сут послеоперационного периода). Пробы крови брали до операции, после проведения предоперационной подготовки, через 2 ч после окончания операции, в 1-е, на 3-и и 7-е сутки после нее.

В качестве показателя, характеризующего интенсивность процессов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ), определяли содержание *малоннового диальдегида* (МДА) [8]. *Окислительное*

повреждение белков (ОПБ) оценивали по двум параметрам: содержанию *белковых сульфгидрильных групп* (БСГ) и *белковых карбонильных групп* (БКГ) [9, 10]. О состоянии АОС судили на основании активности в эритроцитах *каталазы* (КТ), *супероксиддисмутазы* (СОД) и *глутатионпероксидазы* (ГП).

Когнитивные нарушения оценивали на основании результатов нейропсихологических тестов, которые выполняли до операции и на 7-е сутки послеоперационного периода. Нейропсихологическое тестирование включало: *краткую шкалу оценки психического статуса* (КШОПС); методику «таблица Крепелина» для исследования внимания (устойчивость и переключаемость), утомляемости и умственной работоспособности с расчетом *коэффициента умственной работоспособности* ($K_{\text{раб}}$); *тест переключения внимания* (ТПВ), который выполняли на основе таблицы Шульте [11].

Из исследования исключали пациентов, у которых оценка по КШОПС составляла 27 баллов и менее, с заболеваниями ЦНС, больных, отказавшихся выполнять протокол исследования, состоящих на учете по поводу алкогольной или наркотической зависимости.

Статистическую обработку данных проводили на компьютере IBM PC с помощью стандартных статистических программ Microsoft Excel. Величины средних значений признаков указаны в границах $M \pm \delta$. Степень изменения признака считали достоверной при величине возможной ошибки (p) меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Важно отметить, что методика анестезии у всех пациентов была одинаковой: проводили общую анестезию на основе пропофола и фентанила. Выбор метода анестезии основывался на данных, свидетельствующих о минимальном влиянии такого обезболивания на показатели СРО [12, 13].

До начала инфузионной терапии различий между группами больных с острой абдоминальной патологией не было. У всех пациентов регистрировали ОПБ, о чем свидетельствовало увеличение уровня БКГ (табл. 1–3). После проведения предоперационной подготовки у больных 2-й и 3-й групп обнаружили достоверное увеличение содержания БКГ с $0,96 \pm 0,22$ до $1,29 \pm 0,23$ нмоль/мг и с $0,98 \pm 0,22$ до $1,22 \pm 0,24$ нмоль/мг соответственно, снижение БСГ с $0,410 \pm 0,064$ до

Таблица 1. Изменение показателей СРО у больных 1-й группы на этапах исследования

Показатель	Норма	Этапы исследования					
		до операции	после инфузии	после операции			
				2 ч	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Уровень МДА, мкмоль/л	1,7±0,3	1,8±0,4	1,8±0,4	1,9±0,5	2,4±0,6*	3,4±0,8*	3,2±0,7*
БКГ, нмоль/мг	0,72±0,16	0,97±0,21*	1,01±0,23*	1,26±0,24*	1,45±0,22*	1,64±0,25*	1,12±0,23*
БСГ, ммоль	0,421±0,064	0,406±0,058	0,401±0,061	0,389±0,062	0,324±0,055*	0,317±0,051*	0,355±0,061*
КТ, ед/г Нб	155,7±11,9	152,2±12,2	153,4±12,3	150,1±12,1	140,3±11,3*	134,1±12,9*	143,4±13,1*
СОД, ед/мг Нб	5,8±0,8	5,7±1,0	5,6±1,1	5,5±1,2	4,6±0,9*	4,4±0,7*	4,7±0,9*
ГП, ед/г Нб	14,1±2,2	14,0±2,2	14,1±2,3	13,7±2,4	12,0±2,1*	11,9±2,2*	12,4±2,3*

*Здесь и в табл. 2, 3: $p < 0,05$ в сравнении с нормой.

Таблица 2. Изменение параметров СРО у больных 2-й группы на этапах исследования

Показатель	Норма	Этапы исследования			
		до инфузии	после инфузии	после операции	
				2 ч	1-е сутки
Уровень МДА, мкмоль/л	1,7±0,3	1,9±0,5	1,8±0,5	1,9±0,5	2,3±0,6*
БКГ, нмоль/мг	0,72±0,16	0,96±0,22*	1,29±0,23*	1,15±0,21*	1,27±0,22*
БСГ, ммоль	0,421±0,064	0,410±0,062	0,355±0,054*	0,367±0,052*	0,347±0,059*
КТ, ед/г Нб	155,7±11,9	153,1±11,8	152,4±11,7	149,1±12,4	142,4±12,8*
СОД, ед/мг Нб	5,8±0,8	5,8±0,9	5,6±1,0	5,6±0,9	4,5±0,7*
ГП, ед/г Нб	14,1±2,2	14,0±2,3	13,8±2,1	13,6±2,0	12,2±2,1*

Таблица 3. Изменение показателей СРО у больных 3-й группы на этапах исследования

Показатель	Норма	Этапы исследования					
		до операции	после инфузии	после операции			
				2 ч	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Уровень МДА, мкмоль/л	1,7±0,3	1,9±0,4	1,9±0,4	1,8±0,5	2,0±0,6	2,6±0,7**,**	2,0±0,5**
БКГ, нмоль/мг	0,72±0,16	0,98±0,22*	1,22±0,24*	1,05±0,22*	0,97±0,18**,**	1,15±0,23**,**	0,88±0,18**
БСГ, ммоль	0,421±0,064	0,408±0,062	0,369±0,057*	0,390±0,059	0,409±0,06**	0,363±0,054**,**	0,403±0,059**
КТ, ед/г Нб	155,7±11,9	151,9±12,4	151,7±12,5	149,6±12,7	144,6±13,8*	149,7±13,5**,**	154,5±13,4**
СОД, ед/мг Нб	5,8±0,8	5,7±0,9	5,8±1,0	5,6±0,8	5,2±1,1	4,8±0,9*	5,4±0,8**
ГП, ед/г Нб	14,1±2,2	13,9±2,1	13,6±2,2	13,1±2,3	13,4±2,0	12,5±2,2*	13,8±2,2**

** $p < 0,05$ в сравнении с показателями в 1-й группе.

0,355±0,054 ммоль и с 0,408±0,062 до 0,369±0,057 ммоль соответственно ($p < 0,05$). Повышение уровня окисленных белков объясняется феноменом реперфузии. Действительно, до начала предоперационной подготовки у больных с острой абдоминальной патологией имелись признаки нарушения микроциркуляции, проявлявшиеся периферическим спазмом, изменением цвета кожи, повышением общего периферического сопротивления при оценке гемодинамики неинвазивными методами. Ухудшение микроциркуляции приводит к нарушениям метаболизма, накоплению лактата и продуктов клеточной дезорганизации.

Известно, что наиболее эффективными средствами коррекции тканевой перфузии являются инфузионные среды, увеличивающие объем циркулирующей крови и обладающие реологическими свойствами, в частности растворы коллоидов [14]. Мы с целью устранения нарушений микроциркуляции переливали как коллоидные, так и кристаллоидные растворы, что сопровождалось клиническими признаками улучшения микроциркуляции (восстановление цвета и температуры кожи), снижением общего периферического сопротивления. Улучшение микроциркуляции приводило к вымыванию в кровоток окисленных метаболитов, что и было выявлено при лабора-

торном контроле. Отсутствие повышения уровня МДА было связано с тем, что на этом этапе исследования интенсивность ПОЛ еще не превышает нормальных значений. Окислительное повреждение белков происходит раньше, чем липидов. Вымывание окисленных продуктов в кровоток можно рассматривать как благоприятный фактор: в данной ситуации они становятся доступны детоксицирующим системам организма.

Через 2 ч после окончания операции у больных 1-й группы наблюдали повышение уровня БКГ, в то время как у больных 2-й и 3-й групп он снижался. В 3-й группе концентрация БКГ была достоверно ниже, чем во 2-й. Эти изменения обусловлены положительными эффектами инфузионной терапии с использованием коллоидов, а у больных 3-й группы еще и действием мексидола. В 1-е сутки после операции динамика параметров СРО была еще более наглядной. Так, у больных 1-й группы отмечено повышение уровня МДА, что свидетельствовало об усилении процессов перекисидации липидов. Кроме того, в 1-й группе наблюдали прогрессирование ОПБ (увеличение содержания БКГ и снижение уровня БСГ). Во 2-й и особенно в 3-й группах наблюдали противоположную динамику.

В результате проведенного исследования установлено, что у больных с острой абдоминальной патологией исходно имеются ОПБ, которые диагностируют раньше, чем ПОЛ. Проведение предоперационной инфузионной подготовки с использованием коллоидов способствует улучшению микроциркуляции и сопровождается феноменом реперфузии. В процессе инфузионной терапии в кровоток вымываются окисленные белки, ранее депонированные в зонах с плохим кровоснабжением. Это приводит к повышению уровня окисленных белков в крови с последующим удалением их из кровотока. При применении только кристаллоидных растворов в 1-е сутки регистрировали усиление свободнорадикальных процессов, что проявлялось интенсификацией ПОЛ и ОПБ. Включение в инфузионную подготовку коллоидных растворов способствовало снижению уровня поврежденных белков вследствие удаления их из микроциркуляторного русла на этапе подготовки к операции. Использование антиоксиданта мексидола в комплексной терапии сопровождалось значительным уменьшением выраженности ОС.

С учетом полученных данных мы изучили влияние выбранных схем предоперационной под-

готовки на течение послеоперационного периода у больных с острой абдоминальной патологией. В качестве групп сравнения выбрали 1-ю и 3-ю группы обследованных (см. табл. 1 и 3). До операции различий между ними не выявили, что свидетельствует об однородности пациентов, включенных в исследование. В 1-е сутки послеоперационного периода у больных 1-й группы наблюдали признаки интенсификации ПОЛ, в то время как в 3-й группе уровень МДА не отличался от нормальных значений. Кроме того, степень ОПБ у больных 3-й группы была достоверно ниже по сравнению с таковой в 1-й группе. Активность КТ в группах была одинаковой, в то время как активность СОД и ГП у больных 1-й группы была снижена, а у пациентов, получавших мексидол, не отличалась от нормальных значений. На 3-и сутки различия между группами сохранялись. У больных, получавших антиоксидантную терапию, уровень МДА и БКГ был ниже, а БСГ выше в сравнении с аналогичными показателями в 1-й группе. На 7-е сутки у больных 3-й группы исследуемые параметры возвращались к нормальным значениям и достоверно отличались от таковых в 1-й группе, в которой наблюдались явления интенсификации СРО на фоне депрессии АОС.

Таким образом, при сочетанном проведении инфузионной терапии на основе коллоидов и кристаллоидов до операции и антиоксидантной терапии в периоперационном периоде наблюдается снижение выраженности ОС у больных с острой абдоминальной патологией.

Важным фактором, способствующим уменьшению интенсивности СРО белков и липидов, является применение мексидола. Антиоксидантные свойства препарата реализуются посредством двух механизмов: с одной стороны, он нейтрализует уже образовавшиеся АФК, с другой – способен активировать СОД, которая дисмутирует супероксидный радикал. Результатом этого являются уменьшение выраженности ОС у больных 3-й группы и нормализация активности ферментов АОС, так как они в меньшей мере потребляются при активации процессов СРО.

У больных, получавших мексидол, наблюдались более быстрый регресс интоксикации, снижение лейкоцитоза, уровня трансаминаз, креатинина и мочевины. При анализе частоты развития осложнений в послеоперационном периоде установлено, что в 3-й группе инфекционные осложнения возникли у 4,7% больных, в 1-й – у 12,4% ($p < 0,05$).

Кроме того, у больных 1-й и 3-й групп сравнили выраженность когнитивных расстройств

Таблица 4. Изменение показателей, характеризующих когнитивные функции, у больных с острой абдоминальной патологией

Группа	Показатель	До операции	7-е сутки после операции
1-я	K _{раб}	0,94±0,11	0,81±0,09*
	ТПВ, с	28,7±2,9	34,5±3,1*
3-я	K _{раб}	0,93±0,09	0,90±0,08***
	ТПВ, с	28,9±2,7	31,5±3,2***

* p<0,05 в сравнении с исходными данными, ** p<0,05 в сравнении с показателем в 1-й группе.

до операции и на 7-е сутки послеоперационного периода. До операции различий между группам не обнаружено. На 7-е сутки после оперативного вмешательства выявлены изменения, зависящие от вида периоперационного лечения (табл. 4).

Установлено, что у больных, которым назначали мексидол, на 7-е сутки после операции K_{раб} был выше, а время, необходимое для выполнения ТПВ, меньше, чем у больных 1-й группы. Таким образом, при использовании антиоксидантной терапии уменьшается выраженность когнитивных расстройств у больных с острой абдоминальной патологией.

Полученные нами данные свидетельствуют о положительном влиянии мексидола на результаты комплексного лечения хирургических больных с острой абдоминальной патологией: уменьшается образование и ускоряется нейтрализация

АФК, следовательно, снижаются ОПБ и ПОЛ. Это в свою очередь способствует уменьшению количества осложнений и снижению степени выраженности когнитивной дисфункции в сравнении с аналогичными показателями у больных, которым такое лечение не проводили.

ВЫВОДЫ

1. Состав предоперационной инфузионной терапии влияет на свободнорадикальное окисление белков и липидов у хирургических больных с острой абдоминальной патологией.

2. Под влиянием терапии мексидолом у хирургических больных уменьшаются выраженность послеоперационных когнитивных расстройств и частота развития инфекционных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. М.: Медицина; 1994. 368 с.
2. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонова М.И. Перитонит: практическое руководство. М.: Литтерра; 2006. 208 с.
3. Kohen R., Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidation stress phenomena, antioxidants, redox reactions and for their quantification. *Toxicol Pathol* 2002; 30:620-50.
4. Opara E.C. Oxidative stress. *Disease-a-Month* 2006; 52:183-98.
5. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 2007; 35:1147-50.
6. Newman S., Stygall J., Hirani S., et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* 2007; 106:572-90.
7. Steinmetz J., Rasmussen L.S. Choice reaction time in patients with post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 95-8.
8. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978; 86:271-80.
9. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Порогов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопр мед хим* 1995; 1: 24-6.
10. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959; 82: 70-7.
11. Шнайдер Н.А., Шпрах В.В., Салмина А.Б. Постоперационная когнитивная дисфункция (диагностика, профилактика, лечение). Красноярск: Новые компьютерные технологии; 2005. 95 с.
12. Мещеряков А.А., Пасечник И.Н., Скобелев Е.И., Бондаренко Е.Д. Влияние различных видов анестезии на показатели окислительного стресса и послеоперационные когнитивные расстройства у хирургических больных. *Материалы X сессии МНОАР. Голицыно, 2009. С. 37.*
13. Manataki A.D., Tselepis A.D., Glantzounis G.K., et al. Lipid peroxidation and the use of emulsified propofol in laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2001; 15:950-3.
14. Бутров А.В., Яковлева Ю.В., Борисов А.Ю., Рыбина Д.М. Современные коллоидные плазмозамещающие растворы в интенсивной терапии гиповолемии. *Consilium medicum, приложение «Хирургия»* 2005; 2:32-5.

Дополнительная диспансеризация работающего населения как способ выявления факторов риска развития и ранних стадий сердечно-сосудистых заболеваний

С.В. Алексеева, О.Ю. Кореннова

Департамент здравоохранения Администрации г. Омска

Кореннова

Ольга Юрьевна

главный терапевт
Департамента здравоохранения Администрации г. Омска, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», доктор мед. наук.
Тел.: (3812) 27-20-37
Факс: (3812) 27-20-30
E-mail:
oukorennova@grad.omsk.ru

Цель исследования. Провести анализ возможностей выявления факторов риска развития и ранних стадий сердечно-сосудистых заболеваний в рамках *дополнительной диспансеризации работающего населения (ДДРН)* для разработки системы мониторинга популяционного здоровья, основанной на технологии персонафицированного сбора и учета информации о взрослом населении Омска.

Материал и методы. Материалом для исследования послужило информационное обеспечение системы ДДРН в Омске, клинические результаты медицинских осмотров 107 403 человек, прошедших дополнительную диспансеризацию в 2006–2008 гг., в том числе результаты анкетирования 600 граждан. Используются эпидемиологический, общеклинические, информационные методы, методы социологического опроса, биометрические методы.

Результаты. Выявлено фактическое отсутствие технических и технологических средств информационного обслуживания системы здравоохранения, в том числе ДДРН. Разработана и внедрена в муниципальные учреждения здравоохранения Омска технология персонафицированного сбора и учета информации. При условии тотальной стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при диспансеризации это позволит проводить эффективные профилактические мероприятия среди трудоспособных лиц, ранее не обращавшихся за медицинской помощью.

Заключение. Внедрение в практическое здравоохранение компьютерной программы «Мединфо-Город» и тотальная стратификация сердечно-сосудистого риска при медицинских осмотрах позволили в рамках ДДРН выявлять факторы риска развития и ранние стадии сердечно-сосудистых заболеваний у лиц трудоспособного возраста, ранее не обращавшихся за медицинской помощью. Это дает возможность своевременно проводить профилактические мероприятия, предупреждая или отдаляя развитие осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: диспансеризация работающего населения, мониторинг, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания.

Supplemental prophylactic medical examination of working population as a method of revealing of risk factors and early stages of cardiovascular diseases

S.V. Alekseyeva, O.Yu. Korennova

Aim of investigation. To analyze potentials of revealing the risk factors for development and signs of early stages of cardiovascular diseases within of supplemental *prophylactic medical examination of working population* (PMEWP) for development of system for monitoring the population health, based on technology of the patient-specific collecting and recessing of information on adult population of Omsk city.

Material and methods. Investigation data included information data of PMEWP system in Omsk, clinical results of medical surveys of 107403 person, past supplemental prophylactic medical examination in 2006–2008, including results of questioning of 600 citizens. Epidemiologic, general clinical, information methods, sociological interrogation, biometric methods were utilized.

Results. Actual absence of technical and technological resources of public health system information service, including PMEWP was revealed. Technology of personalized gathering and the count of the information is developed and introduced into municipal institutions of Omsk public health services. At total stratification of risk of cardiovascular diseases at prophylactic medical examination allows to carry out effective prevention for able-bodied age persons not looking for medical care previously.

Conclusion. Application of «MedinfoCity» software in practical public health services and total stratification of cardiovascular risk at medical surveys allowed to define within PMEWP risk factors and early stages of cardiovascular diseases at the persons of able-bodied age, not looking for medical care previously. It enables is well-timed protective actions, preventing or postponing development of complications of cardiovascular diseases.

Key words: prophylactic medical examination of working population, monitoring, risk factors, cardiovascular diseases.

Актуальность проблемы выявления факторов риска развития и ранних стадий сердечно-сосудистых заболеваний обусловлена значительной распространенностью болезней системы кровообращения среди трудоспособного населения и высокой частотой их неблагоприятных исходов [1]. В Омске заболеваемость болезнями системы кровообращения составляет около 20% в структуре заболеваемости лиц, обратившихся за медицинской помощью в поликлиники, и 22% в структуре госпитальной заболеваемости. Причиной смерти 50% взрослого населения является сердечно-сосудистая патология. Наиболее высокие среднепогодные (1999–2007 гг.) показатели преждевременной смерти населения Омска от болезней системы кровообращения отмечены в возрасте 55–59 лет (рис. 1).

В связи с этим департаментом здравоохранения Администрации Омска в 2008 г. разра-

ботана Программа снижения потерь здоровья взрослого населения от сердечно-сосудистой патологии и ее неблагоприятных исходов. Цель Программы – разработка способов оптимизации и путей внедрения методологии профилактики и диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и лечения лиц с риском развития этой патологии в практическое здравоохранение.

Программа включает три основных компонента: систему мониторинга состояния здоровья населения; систему мониторинга клинико-экономической эффективности деятельности территориального департамента здравоохранения; систему информирования и оценки информированности населения о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и способах их коррекции.

В основе мониторинга лежит компьютерная технология «Мединфо-Город» – программа персонализированного сбора и учета информации о состоянии здоровья пациента и оказанной

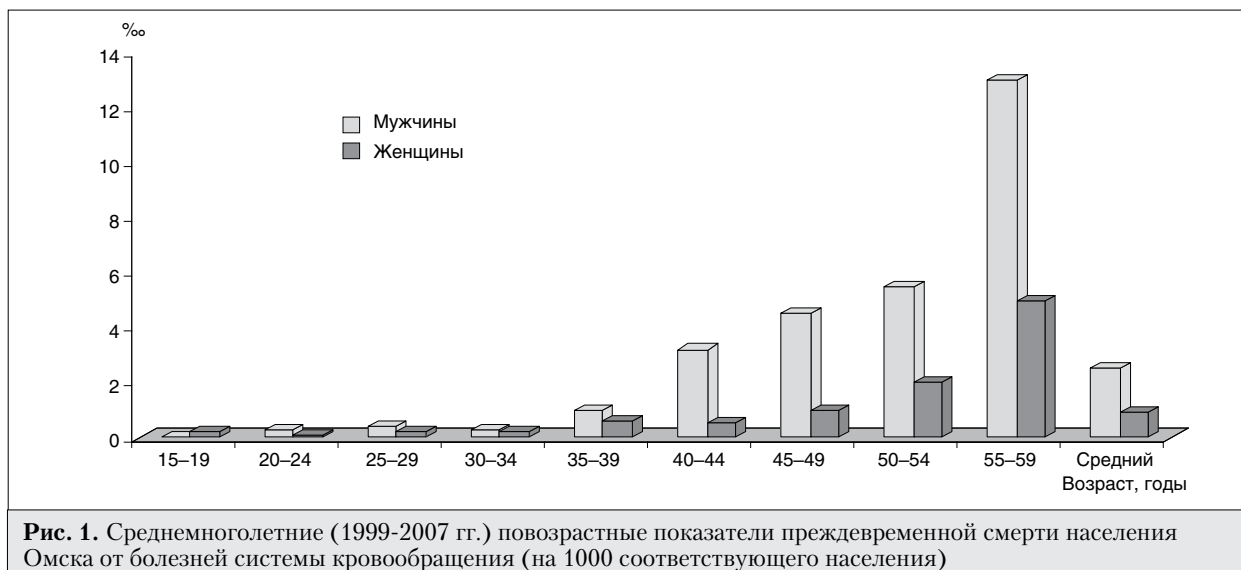


Рис. 1. Среднемноголетние (1999-2007 гг.) по возрастные показатели преждевременной смерти населения Омска от болезней системы кровообращения (на 1000 соответствующего населения)

ему медицинской помощи. В рамках Целевой городской программы «Электронный Омск» регистратуры и кабинеты врачей-терапевтов в 27 поликлиниках оснащены компьютерами (290 автоматизированных рабочих мест) и защищенными каналами связи с департаментом здравоохранения. Осуществлена электронная перепись населения. Из 900 тыс. взрослого населения выявлено более 100 тыс. «двойников» – лиц, числившихся в двух поликлиниках и более.

Факт обращения пациента к специалисту фиксируют в регистратуре учреждения. Для врача «Мединфо-Город» – это возможность ведения электронных историй болезни и унифицированного оформления медицинской документации в печатном варианте. При накоплении информации в электронном виде – это фактически электронный паспорт здоровья человека. Информация поступает в кабинет статистики, где автоматически формируются реестры посещений и заполняются все необходимые статистические отчетные формы. Имеется возможность для перманентного клинко-экономического анализа эффективности использования ресурсов лечебного учреждения. Это делает систему абсолютно прозрачной и оперативной.

Кроме того, программа «Мединфо-Город» позволит проводить масштабные одномоментные или пролонгированные социологические исследования, например опросы пациентов или медицинских работников.

Идеология Программы позволяет выявлять факторы риска развития и ранние стадии сердечно-сосудистых заболеваний среди трудоспособного населения. Оптимальной моделью для

этого является *дополнительная диспансеризация работающего населения (ДДРН)* [2].

В рамках национального проекта «Здоровье» с 2006 г. в Омске проводят комплексные профилактические медицинские осмотры. Регламент обследования работающих граждан предполагает общеклиническое обследование и осмотр специалистами. Из исследований, позволяющих стратифицировать сердечно-сосудистый риск, в программу включены определение уровней глюкозы, креатинина, липидного спектра крови и ЭКГ.

Внесение результатов ДДРН в базу данных «Мединфо-Город» позволит получать информацию о распространенности факторов риска развития и ранних стадий заболеваний среди лиц, ранее не обращавшихся за медицинской помощью.

Однако существуют объективные и субъективные проблемы, затрудняющие организацию дополнительной диспансеризации в учреждениях практического здравоохранения. К объективным проблемам, с нашей точки зрения, относятся следующие: отсутствие системы мотивации и стимуляции населения к сохранению своего здоровья в целом и системы стимуляции работающего населения к прохождению профилактических медицинских осмотров в частности; отсутствие ответственности работодателей за организацию профилактических медицинских осмотров работников; включение в программу дополнительной диспансеризации нечувствительных, неспецифических и дорогостоящих методов лабораторно-инструментальной диагностики. Например, к скрининговым исследованиям

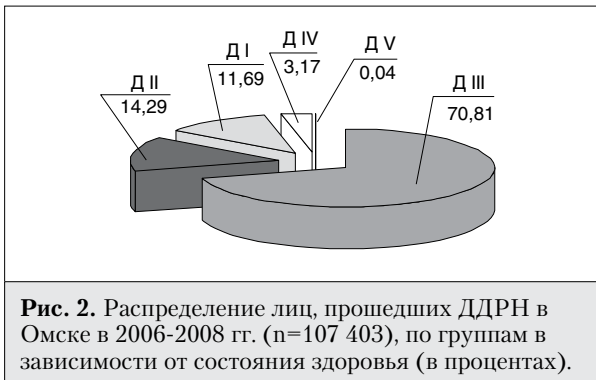


Рис. 2. Распределение лиц, прошедших ДДРН в Омске в 2006-2008 гг. (n=107 403), по группам в зависимости от состояния здоровья (в процентах).

отнесены определение уровней общего белка, билирубина, амилазы в крови, законченным (значит, оплаченным) считается случай прохождения ДДРН при условии заполнения медицинской документации, а не по факту принятия адекватных мер по профилактике и лечению выявленных заболеваний.

К управляемым на региональном уровне проблемам относятся: недостаточно эффективное использование имеющихся ресурсов ДДРН для выявления факторов риска развития и ранних стадий сердечно-сосудистых заболеваний; сложная передача информации о результатах медицинского осмотра из учреждения, где проводили ДДРН, в учреждение по месту жительства гражданина для дальнейшего диспансерного наблюдения; вопросы, связанные с организацией собственно процесса прохождения медицинских осмотров в рамках ДДРН.

В связи с этим в рамках Программы снижения потерь здоровья взрослого населения актуально решение именно субъективных проблем

диспансеризации. Далее мы продемонстрируем результаты дополнительной диспансеризации в Омске и предложим способы их улучшения.

Начиная с 2006 г. в Омске ДДРН прошли 107 403 человека. Согласно официальным сведениям о ДДРН, практически здоровыми (группа Д I) оказались лишь 12% обследованных. У каждого седьмого имелся риск развития заболеваний (группа Д II). Основная масса (71%) обследованных подлежала дополнительному обследованию и лечению в амбулаторно-поликлинических условиях (группа Д III; рис. 2).

В структуре зарегистрированной заболеваемости лиц, прошедших ДДРН в 2008 г. (рис. 3), болезни системы кровообращения составили 19,4%, при этом артериальная гипертензия выявлена лишь у 13% обследованных. Это, с одной стороны, может свидетельствовать о недостаточно высоком качестве диспансеризации, так как, согласно результатам многочисленных эпидемиологических исследований, указанная патология имеется не менее чем у 30% взрослого населения [3, 4], с другой стороны, в рамках ДДРН предполагается однократное измерение артериального давления, что не позволяет верифицировать артериальную гипертензию.

Нарушение углеводного обмена зарегистрировано у 6,5% (451) обследованных, при этом ожирение и нарушения липидного обмена – факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – в государственной статистике вообще не учитываются. В связи с изложенным в 2008 г. приказом департамента здравоохранения Омска в регламент ДДРН включена обязательная оценка индивидуального риска смерти от сердечно-

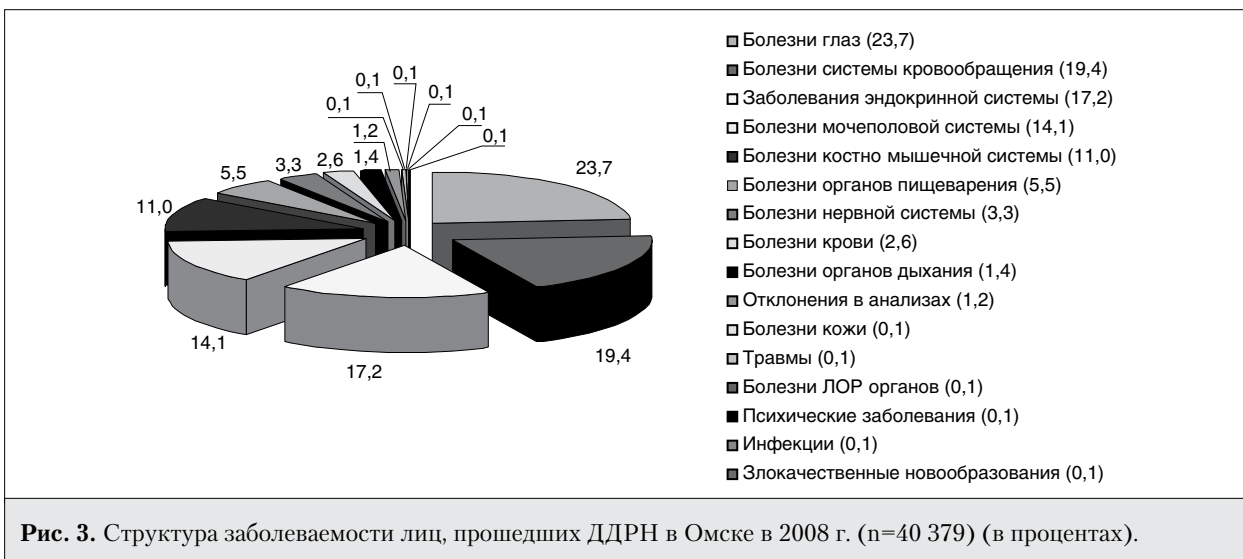


Рис. 3. Структура заболеваемости лиц, прошедших ДДРН в Омске в 2008 г. (n=40 379) (в процентах).

сосудистых заболеваний по шкале SCORE и суммарного сердечно-сосудистого риска у лиц с артериальным давлением 130/90 мм рт. ст. и выше. В программе «Мединфо-Город» предусмотрена регистрация стратификационных параметров.

Для определения риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE необходимо знать возраст и пол человека, статус курения, систолическое артериальное давление и уровень общего холестерина в крови. Сбор анамнеза, уточнение статуса курения, измерение объема талии у лиц с артериальным давлением 130/90 мм рт. ст. и выше наряду с указанными ранее методами диагностики позволяют определить суммарный сердечно-сосудистый риск и необходимость дальнейшего диспансерного наблюдения. Получены первые данные о результатах ДДРН, проведенного в 2008 г. Так, среди лиц, считавших себя здоровыми, систолическое артериальное давление выше 130 мм рт. ст. выявлено у 9,6%, диастолическое выше 90 мм рт. ст. – у 7%, повышение уровня общего холестерина в крови (более 5 ммоль/л) – у 27%, холестерина липопротеидов низкой плотности (более 3 ммоль/л) – у 39%, триглицеридов (более 1,7 ммоль/л) – у 14%, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (менее 1,2 ммоль/л у женщин, 1 ммоль/л у мужчин) – у 34 и 25% соответственно. Кроме того, у 8% пациентов уровень глюкозы в плазме крови натощак был выше 5,6 ммоль/л.

Таким образом, тактика тотальной стратификации индивидуального риска развития сердечно-сосудистого заболевания у всех лиц, прошедших медицинский осмотр, должна значительно

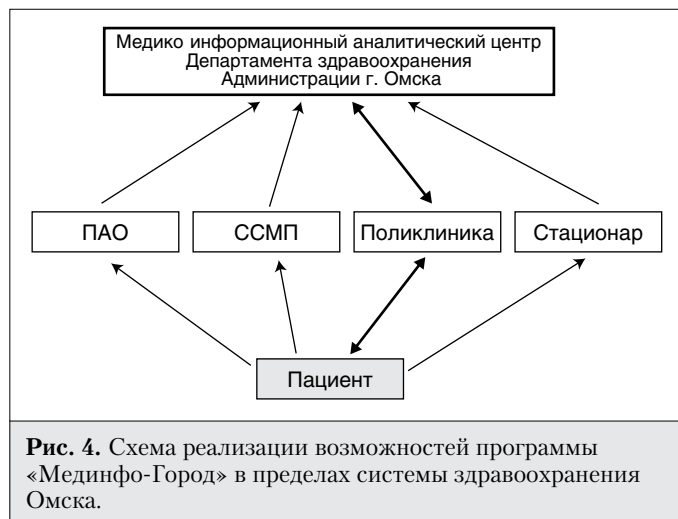
повысить эффективность использования ресурсов ДДРН с целью улучшения здоровья трудоспособного населения.

Однако этой меры было недостаточно для оказания влияния на конечный результат. Проблема заключается в недостаточной преемственности между лечебными учреждениями в организации динамического наблюдения за лицами с выявленной патологией. Медицинские осмотры в рамках ДДРН в организованных коллективах проводили по месту работы граждан. При этом диспансеризацию лиц с выявленной патологией необходимо осуществлять по месту жительства в связи с отсутствием цеховой службы. Копии «Карты учета дополнительной диспансеризации работающего гражданина» нужно передавать из каждого учреждения во все остальные территориальные поликлиники города. При этом происходила потеря информации как на этапе копирования первичной медицинской документации, так и на этапе собственно передачи карт.

Программа «Мединфо-Город» предусматривает передачу информации в электронном виде в департамент здравоохранения и далее в поликлиники по месту жительства обследованных.

Субъективные и объективные трудности связаны с приглашением пациентов в территориальную поликлинику для дальнейшего диспансерного наблюдения. Эта проблема требует дополнительных разработок. В итоге в 2008 г. только 54% пациентов с выявленными при ДДРН заболеваниями в последующем были взяты под диспансерное наблюдение.

Для оценки качества организации медицинских осмотров при ДДРН департаментом здравоохранения проведен социологический опрос 600 лиц, прошедших ДДРН, с целью определения их удовлетворенности организацией медицинской помощи и информированности о состоянии своего здоровья. Средний возраст респондентов составил 49 лет. К сожалению, только 16% опрошенных были удовлетворены организацией медицинского осмотра при прохождении диспансеризации. При этом за 3 года реализации национального проекта практически ничего не изменилось: на вопрос «Как изменилась организация ДДРН за последние 3 года?» 72,3% ответили, что она осталась прежней или ухудшилась (9,6%). Тем не менее подавляющее большинство респондентов (94,7%) отметили важность профилактических осмотров. Однако самое печальное, что 53,2% обследованных не знают результата обследования и не получили никаких рекомен-



даций по коррекции факторов риска и лечению выявленных заболеваний.

Таким образом, результаты опроса граждан подтвердили необходимость улучшения организации медицинских осмотров в рамках ДДРН. При условии рационального использования ресурсов существующей системы диспансеризации и внедрения программы «Мединфо-Город» появляется реальная возможность управления риском развития сердечно-сосудистых заболеваний у работающего населения.

В недалекой перспективе в Программе будут задействованы все стационары, *станция скорой медицинской помощи* (ССМП), *патолого-анатомические отделения* (ПАО), что обеспечит оперативный обмен информацией внутри всей системы здравоохранения через информационный аналитический центр департамента (рис. 4).

Мы приближаемся к знанию об истинном состоянии здоровья населения и получаем возможность повышения эффективности профилактического направления деятельности системы здравоохранения в Омске.

Уникальность внедряемой Программы оптимизации ДДРН заключается в использовании системного подхода к решению проблемы значительных потерь здоровья взрослого населения Омска как следствия сердечно-сосудистой патологии и ее неблагоприятных исходов, а также в принципиальной возможности реализации Программы для решения любых задач управления системой здравоохранения и здоровьем населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. *Сердце* 2003; 2(2):58-62.
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 24 февраля 2009 г. № 67н «О порядке проведения в 2009 году дополнительной диспансеризации работающих граждан».
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России: информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001; 2:3-7.
4. Европейская хартия здорового сердца: Материалы Европейского саммита по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 6:5-9..

Патология желчевыводящих путей как фактор риска развития ишемической болезни сердца

А.М. Шилов, О.М. Драпкина, И.Д. Лоранская, А.Х. Михайлова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова,
Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава

Шилов Александр Михайлович
Тел.: (495)268-7666

Цель исследования. Изучить распространенность факторов риска развития ИБС, взаимовлияние патологии желчевыводящей и сердечно-сосудистой систем, ее связи с особенностями питания и образом жизни населения Бурятского округа.

Материал и методы. В исследование включены 120 пациентов с заболеваниями желчного пузыря в возрасте от 16 до 60 лет, которые в зависимости от вида патологии были разделены на четыре группы: 1-я группа – 57 пациентов с ЖКБ, 2-я – 31 пациент с ХБХ, 3-я – 14 пациентов с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря (ГоМДЖП), 4-я – 18 пациентов с гипермоторной дисфункцией желчного пузыря (ГрМДЖП). В качестве контрольной группы обследованы 18 больных с ИБС без патологии билиарной системы. Обследование больных включало: изучение анамнеза жизни и заболевания, клинический и биохимический анализы крови, электрокардиографию в 12 стандартных отведениях, эхокардиографию с доплеровским исследованием внутрисердечной гемодинамики; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; эзофагогастродуоденоскопию, этапное хроматическое дуоденальное зондирование с биохимическим и микроскопическим исследованием желчи.

Результаты. Из 120 больных с патологией желчевыводящих путей признаки ИБС выявлены у 37 (30,8%). Наиболее высокой частота ИБС была в группах больных с ХБХ и ГоМДЖП: 11 (35,5%) и 8 (44,4%) больных соответственно. В группе больных с ЖКБ ИБС диагностирована у 16 (28%). Наименьшей была частота ИБС в группе больных с ГрМДЖП – у 2 (11%) больных. Из 120 больных повышение уровня ОХС в крови (выше 5,2 ммоль/л) отмечено у 73 (60,8%), в среднем он составил $5,69 \pm 1,48$ ммоль/л, ХС ЛПНП (выше 2,5 ммоль/л) – у 73 (60,8%) в среднем – $3,55 \pm 0,91$ ммоль/л, ТГ (выше 1,7 ммоль/л) – у 21 (17,5%), в среднем – $1,62 \pm 0,49$ ммоль/л, снижение уровня ХС ЛПВП более 0,9 ммоль/л выявлено только у 3 (2,5%) пациентов, и в среднем он составил $1,36 \pm 0,32$ ммоль/л, повышение КА (выше 3,0) отмечено у 72 (60%) пациентов, средняя величина этого показателя равнялась $3,47 \pm 0,39$. За 3-летний период наблюдения приверженность специфическому лечению доминирующей патологии была отмечена у 77 (64,2%) больных с билиарной патологией и у 12 (66,7%) пациентов из контрольной группы. Все больные с билиарной патологией в сочетании с ИБС регулярно соблюдали рекомендации врача, из пациентов с заболеваниями желчного пузыря без ИБС – лишь 15 (37,5%) больных, из больных с ИБС без билиарной патологии – только 12 (66,7%) пациентов.

Выводы. 1. Патология желчевыводящей системы сопровождается развитием атерогенной дислипидемии и сочетается с ИБС у 30% больных.

2. Динамическое наблюдение за больными с заболеваниями желчевыводящей системы, сочетающимися с ИБС, тщательный контроль за лечением билиарной патоло-

гии и режимом питания способствуют устранению атерогенной дислипидемии (снижение ИА, уровней ОХС, ХС ЛПНП, ТГ) и улучшению качества жизни пациентов.

3. Своевременно начатое лечение заболеваний желчевыводящих путей, ведущее к нормализации липидного спектра крови, способствует профилактике развития и регрессу ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, желчно-каменная болезнь, атерогенная дислипидемия, холестерин, литогенность желчи.

Biliary disorders as Ischemic Heart Diseases development risk factors

A.M. Schilov, O.M. Drapkina, I.D. Loranskaya, A.X. Michailov

Aim of investigation. To study prevalence of IHD risk factors, mutual influence of biliary and cardiovascular diseases, their relation to peculiarities of nutrition and lifestyle of Buryatia region population.

Material and methods. Investigation involved 120 patients with gallbladder disorders aged 16 to 60 years, that were divided to 4 groups according to the type of biliary disease. The 1st group included 57 patients with *gallstone disease* (GSD), the 2nd – 31 patients with chronic non-calculous cholecystitis (CNC), the 3rd – 14 patients with *hypokinetic gallbladder dyskinesia* (HypoKGBD), the 4th – 18 patients with *hyperkinetic gallbladder dyskinesia* (HyperKGBD). Eighteen patients with IHD without biliary disorders were used as a control group.

Investigation included: taking patients' past and family history, total blood count and biochemical blood test, electrocardiography in 12 standard leads, echocardiography with Doppler investigation of intracardiac hemodynamics, abdominal ultrasound, upper endoscopy with dynamic chromatic biochemical and microscopical bile investigation.

Results. Of 120 patients with biliary disorders IHD signs were revealed in 37 (30,8%). The frequency of IHD was highest in groups of patients with CNC and HypoKGBD: 11 (35,5%) and 8 (44,4%) patients respectively. In the group of patients with gallstone disease IHD was diagnosed in 16 cases (28%). Frequency of IHD was the lowest in the group of patients with HyperKGBD – 2 cases (11%). Of 120 patients elevation of total cholesterol (TC) in blood (over 5,2 mmol/l) was found in 73 cases (60,8%) mean – 5,69±1,48 mmol/l, LDLP cholesterol (over 2,5 mmol/l) – in 73 cases (60,8%), mean – 3,55±0,91 mmol/l, TG (over 1,7 mmol/l) – in 21 cases (17,5%), mean – 1,62±0,49 mmol/l, decrease of HDLP cholesterol over 0,9 mmol/l was detected only in 3 patients (2,5%) and the mean value was 1,36±0,32 mmol/l, CA elevation (over 3,0) was in 72 (60%) patients, mean value was equal to 3,47±0,39. For 3-year monitoring term compliance to specific treatment of the basic disorder was found in 77 patients (64,2%) with biliary diseases and in 12 (66,7%) control group patients. All patients with biliary diseases in combination to IHD steadily followed doctors recommendations, of patients with gallbladder disorders without IHD – only 15 (37,5%), of IHD patients without biliary disease – only 12 (66,7%) patients respectively.

Conclusions. 1. Biliary diseases are followed by development of atherogenic dislipidemia in 30% of patients and combined to IHD.

2. Dynamic monitoring of patients with disorders of biliary system, combined to IHD, close control for the treatment and nutrition of patients with biliary diseases facilitate elimination of atherogenic dislipidemia (decrease of IA, TC, LDLP cholesterol, TG) and improvement of quality of life.

3. Treatment of biliary disorders with duly onset that result in blood lipid spectrum normalization promotes prevention and regress of IHD.

Key words: ischemic heart disease, gallstone disease, atherogenic dislipidemia, cholesterol, lithogenicity of bile.

Заболевания желчевыводящих путей и печени занимают основное место в структуре болезней пищеварительной системы и являются важнейшей проблемой практической медицины.

В последние десятилетия за рубежом и в России отмечается устойчивая тенденция к увеличению частоты развития заболеваний гепатобилиарной системы, несмотря на определенные успехи фармакотерапии патологии пищеварительного тракта. К наиболее часто встречающимся заболеваниям гепатобилиарной системы относятся дисфункциональные расстройства желчевыводящего тракта: дискинезии, *желчно-каменная болезнь* (ЖКБ), *хронический бескаменный холецистит* (ХБХ).

Для современной практической медицины характерна полиморбидность – сочетание различных болезней внутренних органов, оказывающих существенное влияние на развитие и клинические проявления основного заболевания. В течение многих лет неизменный научный и практический интерес вызывала связь заболеваний желчевыводящих путей и сердечно-сосудистой системы. Еще в середине первой половины XIX столетия основоположник клинического мышления С.П. Боткин указывал на взаимосвязь заболеваний желчевыводящих путей и сердца. Согласно данным научного прогнозирования, в ближайшие годы будет увеличиваться удельный вес заболеваний пищеварительного тракта, в основе которых лежат стрессовые и метаболические механизмы, обусловленные урбанизацией и интенсификацией жизни человеческого социума, что будет способствовать развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний.

Особенностью патологии желчевыводящих путей в настоящее время является нарастающая частота ее сочетания с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности с *ишемической болезнью сердца* (ИБС). Многие исследователи пытались установить взаимосвязь и взаимовлияние их клинических проявлений [1–9]. Общность клинико-лабораторных показателей липидного спектра крови при патологии желчевыводящих путей и ИБС позволяет предположить общность факторов риска их развития. В настоящее время установлено много таких факторов: избыточное потребление жирной и высококалорийной пищи, гиподинамия, ожирение, гиперхолестеринемия и др. [10–12]. По мнению С. Trijs и соавт. [8], уровни липидов в сыворотке крови, измеряемые в различные периоды развития билиарной пато-

логии, могут быть слабым отражением истинной дислипидемии в критические периоды образования желчных камней. Подтверждением этого высказывания являются следующие факты: после холецистэктомии регистрируется снижение уровня липидов в сыворотке крови, а во время обострений калькулезного холецистита, в частности при образовании и увеличении размеров конкрементов, он достоверно повышается [6, 11]. Согласно данным И.Н. Григорьевой [1], увеличение содержания апоВ-липопротеидов – *липопротеидов очень низкой плотности* (ЛПОНП) и *низкой плотности* (ЛПНП) в крови больных с ЖКБ, которые являются независимым генетическим маркером ИБС, может свидетельствовать о возможной общности некоторых аспектов патогенеза ЖКБ и ИБС. В ряде работ показано наличие высокой корреляционной связи между уровнем липидов в сыворотке крови и наличием атеросклероза магистральных сосудов (сонных артерий) восходящего и брюшного отделов аорты у больных с ЖКБ. Это подтверждают результаты эпидемиологического исследования, проведенного в неорганизованной популяции женщин – жительниц Новосибирска: среди женщин в возрасте 25–64 лет ИБС выявлена у 13%, в группе женщин, больных ИБС, ЖКБ диагностирована у 17,7% (в популяции этот показатель составляет 10,5%) и, наоборот, у 22% больных с ЖКБ установлена ИБС, тогда как при отсутствии ЖКБ распространенность ИБС составляет 11,9%. Мнение о том, что патология желчевыводящих путей чаще наблюдается у городского населения по сравнению с сельскими жителями спорно, так как в настоящее время разделяющая их грань становится все более размытой. Статистические данные свидетельствуют о том, что у сельских жителей ЖКБ стала развиваться так же часто, как и у жителей городов [2].

В связи с изложенным выше *целью данной работы* явилось изучение распространенности факторов риска развития ИБС, взаимовлияния патологии желчевыводящей и сердечно-сосудистой систем, ее связи с особенностями питания и образом жизни населения Бурятского округа. В этом исследовании мы попытались определить роль различных заболеваний билиарной системы в развитии ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 120 пациентов с заболеваниями желчного пузыря в возрасте от

16 до 60 лет, которые в зависимости от вида патологии были разделены на четыре группы: 1-я – 57 пациентов с ЖКБ, 2-я – 31 пациент с ХБХ, 3-я – 14 пациентов с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря (ГоМДЖП), 4-я – 18 пациентов с гипермоторной дисфункцией желчного пузыря (ГрМДЖП). В качестве контрольной группы обследованы 18 больных с ИБС без патологии билиарной системы. Проведено комплексное обследование всех больных, включавшее: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, клинический и биохимический анализы крови. Для выявления и подтверждения ИБС, патологии желчевыводящих путей всем больным проводили электрокардиографию в 12 стандартных отведениях, эхокардиографию с доплеровским исследованием внутрисердечной гемодинамики; ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы; эзофагогастродуоденоскопию, дуоденальное зондирование с этапным хроматическим биохимическим и микроскопическим исследованием желчи (для оценки степени выраженности патологии желчевыводящих путей).

Среди обследованных пациентов было 44 (36,7%) мужчины и 76 (63,3%) женщин. Средний возраст больных с ЖКБ составил $44,3 \pm 1,3$ года, с ХБХ – $47,9 \pm 1,7$ года, с ГоМДЖП – $40,4 \pm 2,8$ года, с ГрМДЖП – $35,9 \pm 7,2$ года.

В контрольной группе больных со стабильной стенокардией напряжения I–II функционального класса без нарушения кровообращения было 9 мужчин и 9 женщин, средний возраст которых составил $52,5 \pm 7,1$ года (от 41 года до 67 лет).

У всех пациентов рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по Кетле: норма ИМТ 24 кг/м^2 и меньше, при избыточной массе тела ИМТ составляет 25 кг/м^2 и больше. Избыточная масса тела наблюдалась у 94 (78,3%) больных с билиарной патологией и 16 (88,9%) больных с ИБС.

Средний ИМТ у больных с билиарной патологией составил $29,9 \pm 6,0 \text{ кг/м}^2$.

При изучении жалоб, анамнеза жизни и заболевания основное внимание уделяли особенностям национального питания, сформировавшегося в течение многих столетий существования бурятского народа: традиционный ежедневный рацион (высококалорийные мясные и молочные продукты) установлен у 87,7% пациентов с ЖКБ, у 93,5% больных с ХБХ, у 85,7% пациентов с ГоМДЖП, у 66,7% больных с ГрМДЖП, в контрольной группе – у 88,9% обследованных.

Результаты эхокардиографии в группах больных с билиарной патологией статистически не различались и соответствовали нормативным параметрам в общей популяции.

Согласно результатам обследования, из 120 больных с патологией желчевыводящих путей признаки ИБС выявлены у 37 (30,8%). Наиболее высокой выявляемостью ИБС была в группах больных с ХБХ и ГоМДЖП – у 11 (35,5%) и 8 (44,4%) больных соответственно. В группе больных с ЖКБ ИБС диагностирована у 16 (28%). Наименьшей была выявляемость ИБС в группе больных с ГрМДЖП – у 2 (11%).

В табл. 1 представлены результаты определения липидного спектра крови в исследованных (билиарная патология) и контрольной (ИБС) группах больных.

Из 120 обследованных повышение уровня ОХС в крови (выше $5,2 \text{ ммоль/л}$) отмечено у 73 (60,8%), в среднем он составил $5,69 \pm 1,48 \text{ ммоль/л}$, ХС ЛПВП (выше $2,5 \text{ ммоль/л}$) – у 73 (60,8%), в среднем – $3,55 \pm 0,91 \text{ ммоль/л}$, ТГ (выше $1,7 \text{ ммоль/л}$) – у 21 (17,5%), в среднем – $1,62 \pm 0,49 \text{ ммоль/л}$, снижение уровня ХС ЛПВП более $0,9 \text{ ммоль/л}$ выявлено только у 3 (2,5%) пациентов и в среднем он составил $1,36 \pm 0,32 \text{ ммоль/л}$, повышение ИА (выше 3,0) отмечено у 72 (60%)

Таблица 1. Показатели липидного спектра крови у пациентов с билиарной патологией и ИБС

Показатель	ЖКБ (n=57)	ХБХ (n=31)	ГоМДЖП (n=14)	ГрМДЖП (n=18)	ИБС (n=18)
ОХС, ммоль/л	$5,81 \pm 1,64^*$	$5,94 \pm 1,52^*$	$5,54 \pm 0,87$	$5,02 \pm 0,9$	$6,04 \pm 1,13^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,33 \pm 0,31$	$1,28 \pm 0,27$	$1,41 \pm 0,36$	$0,9 \pm 0,34$	$1,33 \pm 0,27$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,51 \pm 1,31^*$	$3,8 \pm 1,37^*$	$3,64 \pm 0,87$	$3,18 \pm 0,81$	$3,99 \pm 0,78^*$
ТГ, ммоль/л	$2,6 \pm 0,63$	$1,89 \pm 0,89^{***}$	$1,36 \pm 0,86$	$1,41 \pm 0,5$	$1,75 \pm 0,69^{**}$
ИА	$3,38 \pm 0,87$	$3,73 \pm 0,72^*$	$3,14 \pm 0,86$	$3,55 \pm 0,81$	$3,57 \pm 0,49$

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем у больных с ГрМДЖП, ** $p < 0,05$ по сравнению с показателем у больных с ГоМДЖП. Условные обозначения. ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ИА – индекс атерогенности сыворотки крови.

Таблица 2. Биохимические показатели желчи у больных с патологией желчевыводящих путей и факторами риска развития ИБС

Показатель	ХБХ (n=15)	ГоМДЖП (n=8)	ГрМДЖП (n=12)	ИБС (n=12)
Фаза IV				
Холевая кислота (норма 57,2–184,6 ммоль/л)	55,1±5,2	75,4±6,2	73,2±6,9	78,6±5,6
Холестерин (норма 5,2–15,6 ммоль/л)	10,3±3,4	9,6±2,2	9,2±3,2	8,5±2,8
ХХК (норма – 10)	6,6±2,7*	7,9±2,8*	8±3,5*	9,2±3,6
Фаза V				
Холевая кислота (норма 13,0–57,2 ммоль/л)	12,7±3,6*	15,9±3,2	25,3±3,1	25,8±3,2
Холестерин (норма 1,3–3,1 ммоль/л)	2,5±0,6	2±0,9	2,2±1,1	2,4±1,1
ХХК (норма – 10)	5,1±2,8	8±3,1	11,5±1,2	10,8±2,4

* p<0,05

пациентов, средняя величина этого показателя равнялась 3,47±0,39.

При анализе липидного спектра крови по группам было установлено, что уровень ОХС был повышен у больных с ЖКБ (5,81±1,64 ммоль/л), с ХБХ (5,94±1,52 ммоль/л) и с ГоМДЖП (5,54±0,87 ммоль/л). Содержание ХС ЛПНП было достоверно больше в группе больных с ЖКБ (3,51±1,31 ммоль/л), с ХБХ (3,8±1,37 ммоль/л), с ГоМДЖП (3,64±0,87 ммоль/л), у пациентов с ГрМДЖП оно было меньше (3,18±0,81 ммоль/л). Уровень ХС ЛПВП у обследованных не был снижен и составил у пациентов с ЖКБ 1,33±0,31 ммоль/л, с ХБХ 1,28±0,27 ммоль/л, ГоМДЖП 1,41±0,36 ммоль/л, с ГрМДЖП 0,9±0,34 ммоль/л. Показатель ТГ не превышал нормальные значения и равнялся у больных с ЖКБ 1,6±0,63 ммоль/л, с ХБХ 1,89±0,89 ммоль/л, с ГоМДЖП 1,36±0,86 ммоль/л, с ГрМДЖП 1,41±0,5 ммоль/л. ИА, рассчитанный по формуле А.Н. Климова (1995), во всех группах превышал нормативный показатель, равный 2,5, был значительно повышен у больных с ХБХ (3,73±0,72), с ЖКБ (3,38±0,87), с ГоМДЖП (3,14±0,86), с ГрМДЖП (3,55±0,81), в группе больных с ИБС он составил 3,57±0,49.

В контрольной группе у 89,9% больных с ИБС выявлена гиперхолестеринемия, у 83,4% – повышение уровня ЛПНП, у 78% – повышение ИА, при этом уровень холестерина в желчи (по результатам биохимического исследования) не превышал нормальные показатели.

Дуоденальное зондирование с этапным хроматическим биохимическим и микроскопическим исследованием желчи проводили 35 больным, у которых выявлены факторы риска развития ИБС (15 больным с ХБХ, 8 больным с ГоМДЖП,

12 пациентам с ГрМДЖП) и 8 больным с ИБС (табл. 2).

Итак, у больных с ХБХ и ДЖП выявлено снижение уровня холевой кислоты, хелатохолестеринового коэффициента и повышение уровня холестерина в желчи по сравнению с аналогичными показателями у больных контрольной группы, что свидетельствует о литогенных свойствах желчи у больных с билиарной патологией. Нарушения биохимического состава желчи в сравнении с таковым в группе контроля наблюдались уже на стадии функциональных расстройств, более выраженные изменения отмечались у больных с органической патологией желчевыводящих путей.

Вместе с тем отмечается снижение уровня холестерина в желчи больных с ИБС по сравнению с таковым у больных с билиарной патологией. Уровень ХХК у пациентов контрольной группы снижен незначительно. При сопоставлении показателей липидного обмена основных компонентов желчи у обследованных установлена однонаправленность их изменений, что позволяет рассматривать ДЖП и ХБХ как факторы риска развития ИБС.

На электрокардиограмме (ЭКГ) имелись изменения, характеризующиеся как признак ИБС: смещение сегмента ST на 1–2 мм у 17 (25,8%) больных с ЖКБ и у 13 (41,9%) пациентов с ХБХ; высокий зубец T у 4 (28,6%) пациентов с ГоМДЖП и у 6 (22,2%) больных с ЖКБ. Гипертрофия левого желудочка наблюдалась у 17 (54,8%) пациентов с ХБХ, у 27 (47,4%) с ЖКБ, у 8 (44,4%) с ГрМДЖП и у 6 (42,6%) с ГоМДЖП.

В 3-летнем исследовании участвовали 77 обследованных больных с патологией желчевыводящих путей: 37 больных с патологией били-

Таблица 3. Показатели липидного спектра крови и ИМТ через 3 года

Показатель	Билиарная патология (n=40)	Билиарная патология+ИБС (n=37)	ИБС (n=18)
ИМТ, кг/м ² :			
до	28,73±4,97	32,39±7,46	34,35±7,36
после	29,2±5,45	33,2±5,87	34,43±5,44
ОХС, ммоль/л:			
до	5,69±1,38	5,97±1,53	6,04±1,13
после	5,49±0,56	6,3±0,67	5,86±0,71
ХС ЛПВП, ммоль/л:			
до	1,31±0,29	1,34±0,31	1,33±0,27
после	1,38±0,29	1,35±0,18	1,33±0,2
ХС ЛПНП, ммоль/л:			
до	3,72±1,25	3,91±1,31	3,99±0,78
после	3,51±0,8*	4,27±0,59	3,8±0,45
ТГ, ммоль/л:			
до	1,53±0,65	1,71±0,67	1,75±0,69
после	1,5±0,41	1,6±0,29	1,69±0,21
ИА:			
до	3,47±1,23	3,52±1,2	3,57±0,49
после	3,12±0,99*	3,74±0,67	3,53±0,66

*p<0,05.

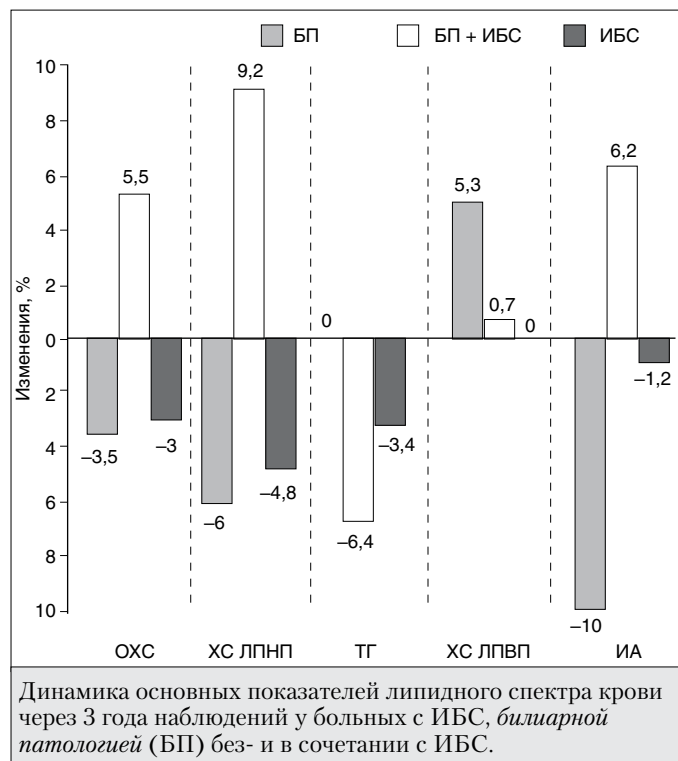
арной системы в сочетании с ИБС, 40 пациентов с патологией билиарной системы без признаков ИБС и 18 больных из контрольной группы (больные с ИБС). За 3-летний период наблюдения приверженность специфическому лечению доминирующей патологии была отмечена у 77 (64,2%) больных с билиарной патологией и 12 (66,7%) пациентов из контрольной группы. Все больные с билиарной патологией в сочетании с ИБС регулярно соблюдали рекомендации врача, из пациентов с заболеваниями желчного пузыря без ИБС – лишь 15 (37,5%), из больных с ИБС без билиарной патологии – только 12 (66,7%). При обследовании учитывали количество обращений за медицинской помощью по поводу обострений билиарной и сердечно-сосудистой патологии. Установлено, что при обострении заболеваний желчного пузыря у больных с патологией билиарной и сердечно-сосудистой систем у 27,3% из них появлялись ангинозные боли, одышка, тахикардия. При раннем назначении лечения обострений билиарной патологии практически сразу купировались признаки обострения ИБС, тогда как при позднем обращении частота приступов стенокардии увеличивалась в 2–2,5 раза (у 56,3% больных), нарушений ритма – в 1,5 раза

(у 37,5%). Кроме того, наблюдались изменения на ЭКГ: формировался «коронарный» зубец T (у 50% больных), отмечалось смещение сегмента ST на 1–2 мм (у 31,3%). В конце обследования проводили повторный анализ липидного спектра крови, результаты которого представлены в табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, за 3 года у обследованных больных произошли следующие изменения ИМТ и липидного спектра крови: в группе больных, у которых имелась только билиарная патология, отмечены статистически достоверное (p<0,05) снижение уровня ОХС на 3,5%, ХС ЛПНП на 6%, ИА на 10,1, уровень ХС ЛПВП статистически достоверно повысился на 5,3%, показатели ТГ сохранились на прежнем уровне.

В группе больных с патологией желчного пузыря, сочетавшейся с ИБС, выявлено статистически недостоверное (p>0,05) увеличение ИМТ на 2,5%, уровней ОХС на 5,5%, ХС ЛПНП на 9,2%, ИА на 6,2%, отмечено снижение количества ТГ на 6,4%, уровень ХС ЛПВП не изменился.

В группе больных с ИБС без билиарной патологии ИМТ и уровень ХС ЛПВП остались без изменений, отмечена тенденция к статистиче-



ски недостоверному ($p > 0,05$) снижению уровней ОХС на 3%, ХС ЛПНП на 4,8%, ТГ на 3,4% и ИА на 1,2%.

На рисунке отражена динамика уровней ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, ИА у больных с билиарной патологией без ИБС, с заболеваниями желчного пузыря в сочетании с ИБС и контрольной группы (больные с ИБС) за 3-летний период наблюдения. Представленные данные свидетельствуют об улучшении показателей липидного спектра крови у больных с билиарной патологией в случае приверженности лечению основного заболевания. Самая неблагоприятная группа – больные с билиарной патологией, сочетавшейся с ИБС, ухудшение показателей липидного спектра крови у которых явилось следствием недостаточно строгого соблюдения медицинских рекомендаций и свидетельствовало о важной роли рецидивов заболеваний желчевыводящих путей в прогрессировании коронарной патологии.

При обследовании желчевыводящей системы у жителей Усть-Ордынского Бурятского округа установлено, что заболевания билиарной системы чаще развиваются у женщин (63,3%) среднего возраста с избыточной массой тела

(ИМТ больше 25 кг/м^2). Еще в 1930 г. J. Deaver указывал, что типичными «жертвами» желчно-каменной болезни являются женщины, соответствующие принципу «пяти F»: Female (женщина), Forti (после 40 лет), Fat (полная), Fertile (имевшая беременность), Fair (блондинка) [13].

У 55% больных с билиарной патологией проявления кардиалгий сходны с клинической картиной ИБС, отличительными признаками являются возникновение кардиалгий вследствие нарушения диеты и резистентность к нитратам.

Нарушения липидного обмена у больных с заболеваниями желчевыводящей системы выражаются в повышении уровня холестерина в желчи и снижении холато-холестеринового коэффициента, а также повышении уровней ОХС, ХС ЛПНП (у 61%), ТГ (у 17,5%), ИА (у 60%), что подтверждается прямой корреляционной связью средней степени между уровнями холестерина в желчи, ОХС и ХС ЛПНП в крови.

Употребление большого количества животных жиров при одновременном значительном уменьшении потребления растительной клетчатки – национальная особенность традиционного питания жителей Усть-Ордынского Бурятского округа. Подобный режим питания способствует развитию заболеваний желчевыводящих путей, сопровождающихся формированием атерогенной дислипидемии, являющейся одним из основных факторов риска развития и прогрессирования ИБС.

Таким образом, патология желчевыводящей системы сопровождается развитием атерогенной дислипидемии и у 30% больных и более сочетается с ИБС.

Динамическое наблюдение за больными с заболеваниями желчевыводящей системы, сочетающейся с ИБС, тщательный контроль за лечением билиарной патологии и режимом питания способствуют устранению атерогенной дислипидемии (снижение ИА, уровней ОХС, ХС ЛПНП, ТГ) и улучшению качества жизни пациентов (уменьшение частоты возникновения приступов стенокардии), что косвенно свидетельствует об их метаболической, гуморальной взаимосвязи. Своевременно начатое лечение заболеваний желчевыводящих путей, ведущее к нормализации липидного спектра крови, способствует профилактике развития и регрессу ИБС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорьева И.Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(6):17-21.
2. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера; 2006. 416 с.
3. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис; 2004. 200 с.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Санкт-Петербург; 1995. 304 с.
5. Мараховский Ю.Х., Мараховский К.Ю. Гастроэнтерологические аспекты обмена холестерина: гепатоцитарные и каналикулярные компарменты обмена холестерина и их клинико-патофизиологическое значение. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006;16(6):41-55.
6. Медведева В.Н., Курицина С.И., Медведев В.Н. Атеросклероз брюшной аорты и сонных артерий и его коррекция с содержанием липидов в сыворотке крови при желчнокаменной болезни. Кардиология 2003; 37(8):40-5.
7. Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G. From lipid secretion to cholesterol crystallization in bile. Relevance in cholesterol gallstone disease. Ann Hepatol 2002; 1(3):121-8.
8. Trijs C., Knipschild P., Brombacher P. Serum lipids and gallstones: a case-control study. Gastroenterology 1990; 99(3):843-9.
9. Salonen J.T. Liver damage and protective effect of high density lipoprotein cholesterol. Brit Med J 2003; 327:1082-3.
10. Панфилов Б.К. Билиарно-кардиальный синдром – холециститное сердце. М.; 1986. 241 с.
11. Панфилов Б.К. Роль терапевта в хирургии холецистита. Хирургия 1995; 1:34-36.
12. Konnel W. Hipertension and other risk factors in coronary heart disease. Amer Heart J 1987; 114(4):918-25.
13. Комаров Ф.И., Гребенёв А.Л., ред. Руководство по гастроэнтерологии. Т.2: Болезни печени и билиарной системы. М.: Медицина; 1995. 528 с.

Методические рекомендации

Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени

В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, Ю.О. Шульпекова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Драпкина
Оксана Михайловна
119992, Москва,
ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Тел.: (499)258-3588
Эл. почта: drapkina@yandex.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (синонимы: «жирная» печень, «жировая» печень, жировая дистрофия печени, жировая дегенерация печени, стеатоз печени) объединяет спектр хронических клиничко-морфологических изменений в печени: стеатоз, *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ) и цирроз. В отличие от алкогольной болезни печени НАЖБП развивается у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах (более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин).

В основе патогенеза НАЖБП лежат инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Исключением является вторичная, или «специфическая», НАЖБП, развитие которой обусловлено воздействием конкретных токсинов, лекарственных препаратов или осложненным течением заболеваний других органов и систем.

КОДЫ ПО МКБ-10

Учитывая стадийность развития НАЖБП, предлагаем использовать несколько кодов МКБ-10:

K76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках;

K73 (K73.0, L73.9) – хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках;

K74.6 – другой и неуточненный цирроз печени.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Сведения о распространенности НАЖБП основываются на результатах широких эпидемиологических исследований, согласно которым стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит характерны для всех возрастных групп населения, включая детей. В различных странах НАЖБП болеют 3–24% населения. Среди людей с избыточной

массой тела частота выявления различных форм НАЖБП составляет 58–74%, а при патологическом ожирении она равна 95–100%. Наиболее часто НАЖБП диагностируют у лиц в возрасте 40–60 лет.

У 10–15% пациентов стеатоз печени переходит в НАСГ. Среди лиц с избыточной массой тела частота выявления стеатогепатита в 10–20 раз выше, чем среди людей с нормальной массой.

Тесная связь НАЖБП с избыточной массой тела дает основания рассматривать это заболевание как печеночный компонент *метаболического синдрома* (МС). Главные составляющие МС – абдоминальное (висцеральное) ожирение, периферическая инсулинорезистентность, нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия. В 80–90% случаев сочетания абдоминального ожирения и сахарного диабета 2-го типа наблюдаются различные формы жировой болезни печени, включая НАСГ (не менее чем у 20% пациентов) и цирроз печени (у 10–19 % пациентов).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез НАЖБП – сложный многофакторный процесс. В качестве главных звеньев в патогенезе НАЖБП рассматривают инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов – регуляторов жирового обмена (лептин, адипонектин и др.).

Снижение чувствительности периферических тканей, прежде всего мышц и белой жировой ткани, к инсулину – периферическая инсулинорезистентность – сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии. В условиях гиперинсулинемии в жировой ткани нарастает липолиз с высвобождением увеличенного количества *свободных жирных кислот* (СЖК), в гепатоцитах происходит активация глюконеогенеза и снижается скорость окисления СЖК. Увеличенный приток СЖК к печени и недостаточное их окисление приводят к отложению избыточного количества *триглицеридов* (ТГ) в гепатоцитах, секреции большого количества *липопротеидов очень низкой плотности* (ЛПОНП). Тесная связь развития НАЖБП с абдоминальным ожирением можно объяснить увеличенным притоком СЖК непосредственно к печени по воротной вене.

Факторы, способствующие проявлению феномена инсулинорезистентности, – наследственность

(особенности строения генов–регуляторов обмена глюкозы и жиров, таких как *PPAR α* , *PPAR γ*), избыточное развитие жировой ткани, недостаточная физическая активность, переедание.

Для объяснения механизма повреждения печени при НАЖБП предложена теория «двух толчков» («two-hits model»). Избыточное накопление жира в гепатоцитах представляет собой «первый толчок».

В условиях повышенного поступления СЖК в печень возрастает роль β -пероксисомного и ω -микросомального окисления с участием субъединиц цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A), значение же митохондриального окисления уменьшается. Вследствие нарушения митохондриального окисления возникает дефицит *аденозинтрифосфата* (АТФ) в клетке, а увеличение интенсивности микросомального окисления сопровождается накоплением активных форм кислорода. На фоне стеатоза это создает предпосылки к перекисному окислению липидов, накоплению высокотоксичного малонового диальдегида и развитию окислительного стресса («второй толчок»).

Дефицит АТФ, перекисное окисление липидов, выработка Fas-лиганда, *фактора некроза опухоли альфа* (ФНО α), трансформирующего фактора роста бета, интерлейкина-8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, возникновением нейтрофильной воспалительной реакции и разрастанием фиброзной ткани – развивается НАСГ, в части случаев прогрессирующий до стадии цирроза. Современные представления о патогенезе НАЖБП и ключевой роли инсулинорезистентности в ее развитии схематично представлены на рис. 1.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют три основные клинко-морфологические формы НАЖБП:

- стеатоз печени;
- неалкогольный стеатогепатит;
- цирроз печени как исход неалкогольного стеатогепатита.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Пациенты с НАЖБП и НАСГ, как правило, предъявляют неспецифические жалобы: на повышенную утомляемость, ноющую боль или дискомфорт в правой подреберной области без отчетливой связи с приемом пищи. Нередко

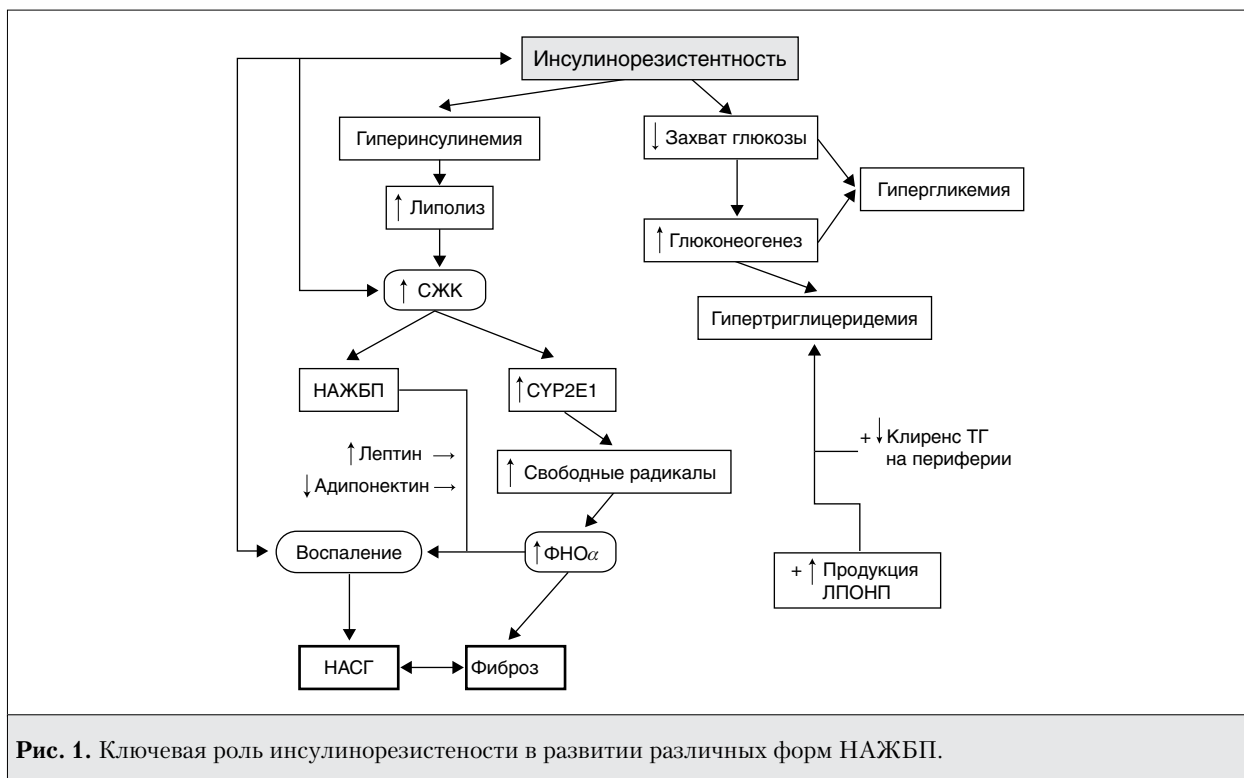


Рис. 1. Ключевая роль инсулинорезистентности в развитии различных форм НАЖБП.

наблюдается бессимптомное течение заболевания, при котором признаки НАЖБП выявляют случайно при лабораторно-инструментальном обследовании. На стадии цирроза появляются симптомы, свидетельствующие о развитии печеночной недостаточности и портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, «печеночные знаки», умеренная желтуха, повышенная кровоточивость, нарушение сна и т.д. Кожный зуд для НАЖБП нехарактерен.

В процессе обследования пациента можно выявить признаки МС: избыточную массу тела, симптомы нарушения обмена глюкозы и артериальной гипертензии.

При перкуссии и пальпации у пациентов без выраженного фиброза печени обнаруживают умеренное увеличение ее размеров, закругленный край, иногда тестоватую консистенцию. При выраженном фиброзе печень становится плотной, край – неровным. На стадии цирроза могут отмечаться увеличение размеров селезенки и асцит.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Биохимический анализ крови. При выполнении биохимического анализа крови в большинстве случаев выявляют изменения, свиде-

тельствующие о поражении печени: повышение активности трансаминаз, *гамма-глутамилтрансферазы* (ГГТ) (повышение активности этого фермента может быть изолированным), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и билирубина.

При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови обычно не превышает норму более чем в 4–5 раз. В большинстве случаев преобладает активность АЛТ. В случае более высокой активности АсАТ соотношение АсАТ/АЛТ, как правило, не более 1,3 (при выраженном фиброзе печени 1,4). Учет этого соотношения может быть полезным в дифференциальной диагностике НАЖБП с алкогольным поражением печени (соотношение АсАТ/АЛТ не менее 2) и болезнью Вильсона (соотношение АсАТ/АЛТ может превышать 4,5).

Степень повышения активности АсАТ и АЛТ не является точным показателем тяжести процесса и не имеет отчетливой корреляции с выраженностью стеатоза и фиброза печени. Принято считать, что вероятность наличия НАСГ выше, если активность сывороточных трансаминаз превышает верхний предел нормальных значений более чем в 2 раза. Однако при нормальных показателях активности трансаминаз не исключена вероятность существования некротически-воспалительных изменений или фиброза печени.

В ряде случаев при НАЖБП отмечается изолированное повышение активности ГГТ, как правило, в пределах 2 норм. Активность ЩФ также обычно не превышает нормальные значения более чем в 2 раза. Примерно в 20% случаев выявляют умеренное увеличение (до 1,5–2 норм) содержания общего билирубина. Уменьшение содержания альбумина в крови определяют на стадии цирроза печени.

Липидный профиль. Дислипидемия – характерный признак НАЖБП, особенно развивающейся в рамках МС. Диагностически значимые отклонения – увеличение содержания ТГ (1,7 ммоль/л) и снижение уровня *холестерина липопротеидов высокой плотности* (ХС ЛПВП; менее 0,9 ммоль/л у мужчин и менее 1,0 ммоль/л у женщин).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени. Признаками жировой дистрофии печени по данным УЗИ считают:

- диффузное увеличение «яркости» печёночной паренхимы, при этом эхогенность печени превышает эхогенность почек;
- нечеткость сосудистого рисунка;
- дистальное затухание эхосигнала.

УЗИ характеризуется высокой чувствительностью (89%) и специфичностью (93%) в выявлении НАЖБП, если содержание жира в печени превышает 30%.

В диагностике НАЖБП можно использовать такие методы визуализации печени, как **компьютерная и магнитно-резонансная томография** (КТ и МРТ).

Основными признаками НАЖБП, диагностируемыми при проведении КТ печени, служат:

- снижение рентгеноплотности печени на 3–5 HU (норма 50–75 HU);
- рентгеноплотность печени меньше рентгеноплотности селезенки;
- более высокая плотность внутривенных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с плотностью печеночной ткани.

МРТ печени с использованием фазового контраста позволяет осуществить количественную оценку степени выраженности жировой инфильтрации. Очаги снижения интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира в печени.

Методы визуализации нельзя использовать при дифференцировании стеатоза печени от НАСГ.

Биопсия печени. Этот метод позволяет с высокой степенью достоверности провести дифференциальную диагностику стеатоза и НАСГ, устано-

вить стадию фиброза и на основании результатов гистологического исследования прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени.

Показания к проведению биопсии печени определяют индивидуально. В большинстве случаев вопрос о гистологическом исследовании следует рассматривать при активности сывороточных трансаминаз, в 2 раза превышающей верхний предел нормальных значений. Повторная биопсия печени может быть выполнена через 4–5 лет для контроля за развитием фиброза.

Разработана и предложена *Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS)*, позволяющая провести комплексную оценку морфологических изменений в печени (в баллах) и объединяющая такие критерии, как выраженность стеатоза (0–3 балла), лобулярного воспаления (0–3 балла) и баллонной дистрофии гепатоцитов (0–2 балла) (табл. 1).

Сумма баллов 0–2 исключает диагноз «стеатогепатит», 3–4 балла – пограничные значения, при которых наличие воспалительного поражения следует рассматривать индивидуально, 5–8 баллов с высокой степенью достоверности указывают на наличие НАСГ. Эту шкалу можно использовать и для оценки эффективности лечения НАЖБП, поскольку она позволяет определить достоверность динамики морфологических изменений на фоне терапии за относительно короткий период времени. Выраженность фиброза печени оценивают отдельно (см. табл. 1).

В случае выявления мелкокапельного стеатоза, признаков поражения желчных протоков, веноокклюзионной болезни, преобладания портального воспаления и/или фиброза над лобулярным диагноз НАЖБП сомнителен.

Тест «Фибромакс». Это неинвазивный метод, позволяющий на основании специального математического расчета, в который включают биохимические показатели крови и антропометрические данные, установить диагноз НАЖБП, активность некротически-воспалительного процесса, стадию фиброза печени, а также исключить вероятность алкогольной болезни печени. Анализируемые показатели крови включают: α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТ, общий билирубин, АлАТ, АсАТ, глюкоза крови натощак, ТГ, общий холестерин.

Тест «Фибромакс» во многих случаях может заменить гистологическое исследование печени, он обладает высокой точностью, однако имеется ряд ограничений для его применения.

Таблица 1. Шкала оценки активности НАЖБП и стадии фиброза

Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS)			
Характеристика	Балл	Выраженность	Описание и комментарий
Стеатоз (при небольшом и умеренном увеличении)	0	<5%	Учитывают площадь долек, вовлеченных в жировую дистрофию
	1	5–33%	
	2	>33–66%	
	3	>66%	
Внутридольковая воспалительная инфильтрация (при увеличении 200)	0	Отсутствует	Наличие ацидофильных телец и инфильтрации портальных трактов не учитывают
	1	<2 фокусов	
	2	2–4 фокуса	
	3	>4 фокусов	
Баллонная дистрофия гепатоцитов	0	Отсутствует	При выраженной баллонной дистрофии также часто обнаруживают тельца Мэллори, которые не отдельно оценивают
	1	Поражение отдельных клеток	
	2	Поражение большого количества клеток/выраженная дистрофия	
Стадия фиброза (оценивают отдельно)			
Фиброз	0	Отсутствует	Данная категория включает случаи портального и/или перипортального фиброза без сопутствующего перипортального/перисинусоидального фиброза
	I	Перисинусоидальный или перипортальный	
	IA	Перисинусоидальный/перипортальный фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый	
	IB	Перисинусоидальный/перипортальный фиброз в 3-й зоне ацинуса, распространенный	
	IC	Портальный/перипортальный	
	II	Перисинусоидальный и портальный/перипортальный	
	III	Мостовидный	
	IV	Цирроз	

Эластометрия печени. С помощью этого метода можно проводить неинвазивную оценку выраженности фиброза. В клинической практике данный метод применяют редко.

ДИАГНОСТИКА

На сегодняшний день не существует какого-либо одного лабораторного метода исследования, позволяющего достоверно подтвердить или исключить диагноз НАЖБП.

В процессе обследования важно исключить другие причины поражения печени, в том числе инфекцию вирусами гепатитов В и С, аутоиммунный гепатит, алкогольную болезнь печени, лекарственную гепатопатию. Сбор анамнеза жизни и заболевания весьма важен для установления правильного диагноза.

Учитывая сходство морфологических характеристик НАЖБП и алкогольной болезни печени, особое внимание следует уделить уточнению алкогольного анамнеза, выявлению стигм избыточного приема алкоголя, в ряде случаев необходимо расспросить родственников больного.

В том случае, если проведение биопсии печени или теста «Фибромакс» затруднено, вероятный диагноз НАСГ устанавливают при выявлении у пациента признаков биохимической активности (повышение уровня сывороточных трансаминаз более чем в 2 раза).

Общий план обследования пациента с целью установления диагноза НАЖБП. Врачу общей практики можно рекомендовать следующий план обследования с целью установления диагноза НАЖБП.

1. Оценка антропометрических показателей (рост, масса тела, *индекс массы тела* – ИМТ, *окружность талии* – ОТ, *окружность бедер* – ОБ, соотношение ОТ/ОБ).
2. Клинический анализ крови.
3. Биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ, альбумин, общий билирубин).
4. Коагулограмма (протромбиновое время).
5. Определение уровня глюкозы, инсулина в крови натощак и расчет показателя НОМА-IR.
6. Исследование липидного профиля (ТГ, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП).
7. Определение серологических маркеров вирусного гепатита (HBsAg, anti-HCV, при выявлении последних исследование HBV DNA, HCV RNA).
8. Определение маркеров аутоиммунного поражения печени (ANA, ASMA, AMA).
9. Общий анализ мочи.
10. УЗИ органов брюшной полости.
11. Биопсия печени или проведение неинвазивного теста «Фибромакс».

В процессе диагностики НАЖБП важное значение приобретает выявление фоновых нарушений метаболизма (ожирение, нарушения обмена глюкозы), которые играют важную роль в патогенезе поражения печени и которые необходимо учитывать при выработке тактики лечения.

Диагностика ожирения. Ожирение, особенно абдоминальное, – один из наиболее важных факторов риска развития НАЖБП. Для диагностики ожирения необходимо рассчитать ИМТ по формуле:

$$\text{ИМТ, кг/м}^2 = \text{Масса тела, кг} / (\text{Рост, м})^2.$$

- В норме 20–25 кг/м².
- При избыточной массе тела 25–29,9 кг/м².
- При ожирении:
 - I степени 30–34,9 кг/м²;
 - II степени 35–39,9 кг/м²;
 - III степени более 40 кг/м².

Для установления типа ожирения определяют три показателя: ОТ, ОБ, соотношение ОТ/ОБ. ОТ измеряют в положении стоя на уровне пупка – на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер, ОБ – на уровне больших вертелов бедренных костей.

Для абдоминального (висцерального) ожирения характерны:

- ОТ у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см,
- ОТ/ОБ у мужчин более 1,0, у женщин более 0,85.

Следует отметить, что на стадии цирроза печени и при развитии отечно-асцитического синдрома антропометрические показатели утрачивают свою информативность.

Диагностика инсулинорезистентности.

Инсулинорезистентность характеризуется увеличением содержания инсулина в крови при нормальном или повышенном уровне глюкозы. Для выявления инсулинорезистентности можно использовать следующие показатели.

Уровень инсулина в плазме натощак. Значение показателя больше 18 мкЕД/мл расценивают как базальную гиперинсулинемию; одновременное определение уровня С-пептида в крови подтверждает полученный результат.

Гомеостатическая модельная оценка (расчет показателя НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment-InsulinoResistence):

НОМА-IR = Содержание инсулина в плазме натощак (мкЕД/мл) × Уровень глюкозы в плазме натощак (ммоль/л) / 22,5.

При инсулинорезистентности НОМА-IR >2,27.

Индекс Caro – соотношение содержания глюкозы (ммоль/л) и инсулина (мкЕД/мл) в плазме натощак. При инсулинорезистентности индекс меньше 0,33.

Диагностика фоновых нарушений обмена глюкозы. В табл. 2 представлены значения гликемии, характерные для таких нарушений обмена глюкозы, как *сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и нарушенная гликемия натощак*, часто сочетающихся с избыточной массой тела и гиперинсулинемией.

Значения гликемии оценивают натощак и спустя 2 ч после нагрузки глюкозой. Тест с нагрузкой глюкозой проводят на фоне привычного пищевого рациона как минимум в течение 3 предшествующих дней. После измерения уровня гликемии натощак пациенту предлагают принять 75 г растворенной глюкозы, а затем через 2 ч определяют уровень глюкозы в крови.

Критерии диагностики метаболического синдрома. Выявление нарушения обмена глюкозы (см. табл. 2) и/или инсулинорезистентности в сочетании с двумя или более факторами риска, представленными в табл. 3, дает основания констатировать наличие у пациента МС.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Состояния, от которых необходимо дифференцировать НАЖБП, представлены ниже.

Таблица 2. Диагностические критерии нарушений регуляции углеводного обмена

	Концентрация глюкозы, ммоль/л (мг/дл)			
	цельная кровь		плазма	
	венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
<i>Сахарный диабет</i>				
Натощак	>6,1 (>110)	>6,1 (>110)	>7,0 (>126)	>7,0 (>126)
Через 2 ч после нагрузки глюкозой	>10,0 (>180)	>11,1 (>200)	>11,1 (>200)	>12,2 (>220)
<i>Нарушение толерантности к глюкозе</i>				
Натощак	<6,1 (<110)	<6,1 (<110)	<7,0 (<126)	<7,0 (<126)
Через 2 ч после нагрузки глюкозой	>6,7 (>120), но <10,0 (<180)	>7,8 (>140), но <11,1 (<200)	>7,8 (>140), но <11,1 (<200)	>8,9 (>160), но <12,2 (<220)
<i>Нарушенная гликемия натощак</i>				
Натощак	>5,6 (>100), но <6,1 (<110)	>5,6 (>100), но <6,1 (<110)	>6,1 (>110), но <7,0 (<126)	>6,1 (>110), но <7,0 (<126)
Через 2 ч после нагрузки глюкозой (если определяется)	<6,7 (<120)	<7,8 (<140)	<7,8 (<140)	<8,9 (<160)

Таблица 3. Факторы риска – компоненты метаболического синдрома

Фактор риска	Диагностический критерий
Абдоминальное ожирение	ОТ у женщин > 80 см, у мужчин > 94 см ИМТ > 30 кг/м ² и/или ОТ/ОБ у мужчин > 0,9, у женщин > 0,85
Гипертриглицеридемия	Уровень ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
Гипоальфахолестеринемия	Уровень ХС ЛПВП у мужчин <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у женщин <1,2 ммоль/л (50 мг/дл)
Артериальная гипертензия	АД ≥ 130/85 мм рт. ст.
Уровень глюкозы	Более 5,6 ммоль/л (100 мг/дл)

• *Алкогольная болезнь печени.* НАЖБП прежде всего дифференцируют от этого заболевания (табл. 4). Для проведения дифференциальной диагностики необходимы тщательный анализ истории заболевания, установление количества и длительности употребления алкоголя, беседа с родственниками пациента. Могут оказаться полезными тест-анкеты для идентификации расстройств, связанных с употреблением алкоголя, определение содержания углеводно-дефицитного трансферрина и IgA в крови.

• *Дефицит α₁-антитрипсина.* Необходима оценка фракции α₁-глобулинов в электрофорезе белков сыворотки крови.

• *Аутоиммунные болезни печени.* Показано определение аутоантител – ANA, AMA, ASMA – в сыворотке крови.

• *Лекарственное поражение печени.* Необходимо тщательный анализ возможной связи

появления признаков заболевания печени и предшествующего приема лекарственных средств.

• *Наследственный гемохроматоз.* Проводят анализ сопутствующих симптомов, определение содержания сывороточного ферритина и процента насыщения сывороточного трансферрина.

• *Острый вирусный гепатит А.* При наличии подозрений показано определение анти-HAV IgM в сыворотке крови.

• *Острый и хронический вирусный гепатит В.* Необходимо определение HBsAg и HBeAg в сыворотке крови.

• *Острый и хронический вирусный гепатит С.* Показано выявление анти-HCV в сыворотке крови.

• *Острый и хронический вирусный гепатит D.* При выявлении маркеров инфицирования виру-

Таблица 4. Признаки, на основании которых проводят дифференциальную диагностику алкогольной болезни печени и НАЖБП

Признаки	Алкогольная болезнь печени	НАЖБП
Употребление этанола	В дозе 40 г/сут (для мужчин) и 20 г/сут (для женщин)	В безопасной дозе или отсутствует
Характер течения болезни	Эпизоды появления отклонений в анализах крови, желтухи, ухудшения самочувствия связаны с предшествующим алкогольным эксцессом	Непрогрессирующее или медленно прогрессирующее течение
Стигмы хронического избыточного приема алкоголя	Контрактура Дюпюитрена, «гиперемический воротничок», телеангиэктазии, ринофима, набухание околушных желез	Отсутствуют
Увеличение печени	Как правило, значительное	Умеренное
Повышение активности трансаминаз	Часто превышает 3 нормы	Как правило, в пределах 3 норм
Коэффициент Деритиса (соотношение активности АсАТ/АлАТ)	Может быть больше 2 в отсутствие цирроза печени	Как правило, не больше 1,3
Повышение уровня ГГТ в крови	Может превышать 10 норм	Как правило, в пределах 2 норм
Содержание IgA в крови	Как правило, увеличено	Увеличение нехарактерно
Содержание углеводно-дефицитного трансферрина в крови	Увеличено	Норма
Увеличение диаметра эритроцитов	Выявляется	Отсутствует

сом гепатита В осуществляют исследование анти-HDV и/или HDV RNA в сыворотке крови.

- *Острый вирусный гепатит E*. При наличии подозрений показано выявление анти-HEV IgM в сыворотке крови.

- *Целиакия (спру)*. При наличии клинических признаков (нарушения дефекации и синдрома мальабсорбции) проводят определение антител к эндомиозию и тканевой трансглутаминазе в сыворотке крови.

- *Болезнь Вильсона–Коновалова*. Пациентам в возрасте до 40 лет с неуточненным заболеванием печени показано определение уровня сывороточного церулоплазмينا и суточной экскреции меди с мочой.

СКРИНИНГ

Течение НАЖБП может быть бессимптомным. В части случаев отмечаются чувство тяжести или ноющая боль в правом подреберье, отчетливо не связанная с приемом пищи, повышенная утомляемость.

При осмотре определяют увеличение размеров печени, ее тестоватую консистенцию. На стадии цирроза могут быть выявлены характерные «печеночные знаки», уплотнение и бугристость поверхности печени, спленомегалия, асцит, характерные

клинические и лабораторные признаки портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

При стеатозе и НАСГ чувствительными методами выявления жировой инфильтрации печени служат УЗИ (определяется гиперэхогенность паренхимы) и КТ (уменьшение плотности паренхимы). На стадии цирроза печени при УЗИ и эндоскопическом исследовании выявляют признаки портальной гипертензии.

При НАЖБП на фоне МС обнаруживают:

- избыточную массу тела (ИМТ более 27 кг/м²),
- увеличение ОТ (у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см);
- артериальную гипертензию (АД выше 130/85 мм рт. ст.);
- гипергликемию натощак (более 100 мг/дл);
- повышение уровня ТГ в сыворотке крови (более 150 мг/дл);
- низкий уровень ХС ЛПВП (у мужчин 40 мг/дл и ниже, у женщин 50 мг/дл и ниже).

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

1. Неалкогольная жировая болезнь печени: жировая дистрофия печени.

2. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз печени (2 балла по NAS) без признаков фиброза печени.

3. Неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени (3 балла).

4. Цирроз печени как исход неалкогольного стеатогепатита, класс А по Чальду–Пью. Портальная гипертензия (спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода II степени).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение в большинстве случаев проводят амбулаторно, госпитализация предусмотрена для проведения обследования, в случае возникновения трудностей при подборе терапии, а также при декомпенсированном циррозе печени.

Задачами лечения пациента с НАЖБП служат:

- предотвращение прогрессирования болезни до стадии цирроза печени и печеночно-клеточной недостаточности;
- уменьшение выраженности инсулинорезистентности;
- снижение активности сывороточных трансаминаз;
- уменьшение выраженности стеатоза печени;
- повышение качества жизни больных.

Основные направления лечения следующие:

- изменение образа жизни, включающее правильное питание и увеличение физической активности с целью нормализации массы тела и уменьшения выраженности периферической инсулинорезистентности;
- уменьшение массы тела, в том числе с применением лекарственных средств;
- применение средств, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину, – так называемых инсулиносенситайзеров;
 - метформина (Сиофор®), относящегося к группе бигуанидов,
 - тиазолидиндиона (росиглитазон, пиоглитазон).

Медикаментозная терапия показана при наличии НАСГ. Лечебную стратегию выбирают с учетом воздействия на факторы риска пазвития заболевания, в случае необходимости используя средства, обладающие противовоспалительной и антифибротической активностью.

Изменение образа жизни и нормализация массы тела. Правильное питание, физическая активность и нормализация массы тела – основные составляющие лечения НАЖБП и стеатогепатита. Важным представляется постепенное уменьшение массы тела, не более чем на 0,5–1 кг в неделю, ввиду того что быстрое похудение

может привести к прогрессированию стеатогепатита.

Рекомендуется включение в рацион питания продуктов с увеличенным содержанием мононенасыщенных и ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот, растительной клетчатки и имеющих низкий гликемический индекс. Необходимо ограничить потребление простых легкоусвояемых углеводов. Пациентам с НАЖБП подходит «средиземноморский» тип питания: потребление большого количества фруктов, овощей, рыбы, продуктов, содержащих большое количество мононенасыщенных жирных кислот, при ограничении в рационе жирного «красного» мяса.

Оправданы умеренные физические нагрузки, например ходьба в умеренном темпе по 40 мин не реже 5 раз в неделю.

Препараты, способствующие уменьшению массы тела. Для многих пациентов изменение образа жизни – задача очень сложная, особенно с учетом того, что для ее решения требуются постоянное напряжение воли. Некоторым из таких пациентов оправдано назначение препаратов, снижающих массу тела, или бариатрической хирургии (в случае морбидного ожирения и/или сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы). Из имеющихся препаратов при лечении больных с НАЖБП испытаны орлистат и сибутрамин.

Орлистат (Ксеникал) принимают внутрь по 120 мг 3 раза в сутки во время каждого основного приема пищи, содержащей жиры, или не позднее чем через 1 ч после еды.

Сибутрамин (Меридиа) принимают внутрь по 10 мг 1 раз в сутки (утром), при плохой переносимости препарата возможен прием 5 мг; в случае его недостаточной эффективности через 4 нед дозу увеличивают до 15 мг/сут. Длительность лечения 1 год. При лечении сибутрамином необходимо контролировать АД и пульс каждые 2 нед в первые 2 мес лечения и затем 1 раз в месяц. У пациентов с артериальной гипертензией (АД выше 145/90 мм рт. ст.) контроль должен осуществляться тщательнее и чаще, а в случае дважды зарегистрированного АД выше 145/90 мм рт. ст. лечение следует прекратить.

Препараты, повышающие чувствительность к инсулину (инсулиносенситайзеры). *Метформин (Сиофор®)*. Это препарат выбора при лечении сахарного диабета 2-го типа. Метформин относится к группе гипогликемических средств – бигуанидов. Особенностью

действия метформина является его влияние на механизмы периферической инсулинорезистентности и процессы глюконеогенеза.

В клетках печени метформин активирует АМ-зависимую протеинкиназу, что приводит к угнетению глюконеогенеза. В скелетных мышцах и жировой ткани препарат способствует фосфорилированию инсулинового рецептора, перемещению транспортера глюкозы GLUT-4 из микросомов в клеточную мембрану, в результате чего увеличиваются захват глюкозы клетками и синтез гликогена в миоцитах. В жировой ткани метформин также подавляет процессы липолиза и высвобождение СЖК в кровь, благодаря чему уменьшается их приток к печени.

Спектр положительных эффектов метформина включает также уменьшение массы тела (благодаря центральному аноректическому действию) и стимуляцию β -окисления СЖК. На фоне приема метформина снижается концентрация ТГ и ХС ЛПНП в сыворотке крови.

В 2007 г. метформин был одобрен Международной федерацией диабета в качестве единственного препарата, который может быть применен с целью профилактики сахарного диабета 2-го типа.

Доказана высокая безопасность применения метформина. Риск развития лактацидоза, который ранее чрезмерно преувеличивали, не превышает 2,4 случая на 1 000 000 больных в год. Установлено, что метформин не приводит к развитию гипогликемических состояний. В мире описано всего 3 случая документированного гепатотоксического действия метформина.

Режим дозирования. Метформин следует принимать внутрь во время или непосредственно после еды. Дозу нужно увеличивать постепенно: начинают с суточной дозы 0,5–1 г или 0,85 г метформина (1–2 таблетки Сиофора® 500 или 1 таблетка Сиофора® 850), затем в течение 2 нед ее увеличивают с интервалами в несколько дней до ориентировочной дневной дозы 1700 мг (20 мг на 1 кг массы тела пациента).

В том случае, если больной сахарным диабетом 2-го типа наряду с метформином (Сиофор®) получает инсулин в дозе менее 40 ЕД/сут, режим дозирования метформина тот же, при этом возможно постепенное уменьшение дозы инсулина (на 4–8 ЕД/сут через день).

Продолжительность лечения метформином не менее 1 года, хотя длительность приема препарата практически не ограничена.

Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан).

В лечении НАЖБП используют противовоспалительный, антиоксидантный, антиапоптотический и антифибротический эффекты урсодезоксихолевой кислоты. Ожидаемый результат лечения – снижение активности сывороточных трансаминаз и выраженности жировой дистрофии. Влияние на другие гистологические характеристики недостаточно изучено. Продолжительность лечения неалкогольного стеатогепатита урсодезоксихолевой кислотой может составлять от нескольких месяцев до 2 лет.

Режим дозирования. Препарат целесообразно принимать 1 раз в день перед сном. Начальная доза составляет 500 мг в день, при недостаточной эффективности возможно ее повышение из расчета 10–15 мг/кг в день. Для контроля за безопасностью лечения необходимо периодическое исследование активности печеночных трансаминаз, особенно в первые 3 мес.

Эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале® форте Н). В последнее время был проведен ряд рандомизированных исследований, показавших эффективность эссенциальных (в том числе ω_3 -полиненасыщенных) жирных кислот в лечении НАЖБП. Наиболее часто в клинической практике лечения стеатогепатита и НАСГ используют эссенциальные фосфолипиды, обладающие способностью восстанавливать структуру поврежденных клеточных мембран гепатоцитов, а также увеличивать их текучесть. Эссенциальные фосфолипиды способны достоверно уменьшить выраженность НАЖБП, что подтверждают результаты УЗИ печени, и снизить активность АсАТ и АлАТ.

Режим дозирования. Лечение препаратами эссенциальных фосфолипидов, как правило, начинают с комбинированного применения раствора для инъекций и капсул. Раствор для внутривенных инъекций вводят медленно по 5–20 мл в сутки; длительность курса 10–30 дней. Одновременно можно назначать препараты эссенциальных фосфолипидов внутрь по 1–2 капсулы 2–3 раза в сутки перед едой или во время приема пищи. Содержимое ампул предварительно разводят раствором глюкозы. По мере улучшения состояния больного лечение можно продолжить, используя только пероральные формы препаратов.

При хронических поражениях печени независимо от причины их развития продолжительность лечения не менее 6 мес. Курс лечения при необходимости может быть продолжен или повторен.

Липоевая кислота (Берлитион®). Липоевая кислота воздействует на ключевой механизм развития НАЖБП – оксидативный стресс. Мишенью воздействия служат митохондрии, ответственные за тканевое дыхание. Препарат оптимизирует работу митохондриальных ферментов и тем самым способствует утилизации углеводов. Антиоксидантное действие липоевой кислоты состоит в непосредственной инактивации свободных радикалов и восстановлении эндогенных систем защиты от них (витамины Е, С, глутатион, повышение активности супероксиддисмутазы в 2,7 раза). Положительное липотропное действие препарата обусловлено тем, что облегчается перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А. В отличие от других антиоксидантов, содержащих тиольные группы (глутатион, N-ацетилцистеин), липоевая кислота подавляет синтез оксида азота гепатоцитами и клетками Купфера в ответ на эндогенные токсические воздействия. Таким образом улучшаются метаболизм гепатоцитов и функциональное состояние печени, что клинически выражается в нормализации «печеночных» функциональных показателей, снижении уровней билирубина, холестерина и глюкозы в плазме крови. На фоне терапии липоевой кислотой уменьшается выраженность болевого абдоминального, холестатического и цитолитического синдромов.

Режим дозирования. Препарат принимают по 300 мг 2 раза в сутки в течение 1–4 мес. Возможно внутривенное введение инъекционного раствора липоевой кислоты, содержащего 300 ЕД препарата, по 12–24 мл ежедневно в течение 2–4 нед.

ЛЕЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ СОСТОЯНИЙ

Гиполипидемические препараты – статины. Действие статинов не ограничивается снижением уровня холестерина в плазме крови. В настоящее время изучены так называемые плеiotропные эффекты статинов.

Длительное время считали, что статинам свойственна гепатотоксичность. В настоящее время большинство экспертов признают эти опасения беспочвенными: повышение активности АсАТ и АлАТ отмечается менее чем в 2% случаев, оно преходящее и не сопровождается клиническими проявлениями. Тем не менее при значениях АсАТ и АлАТ, превышающих 2 нормы, или

в случае превышения активности одной из трансаминаз 3 норм в двух последовательных тестах статины следует отменить.

С целью коррекции дислипидемии при НАЖБП, сочетающейся с нарушениями обмена глюкозы и артериальной гипертензией, эффективны и безопасны *симвастатин* и *аторвастатин* в ориентировочной дневной дозе 20–40 мг (на ночь). В процессе лечения необходимо добиться целевых показателей обмена липидов у больных, у которых высок риск развития сердечно-сосудистых осложнений:

- общий холестерин менее 4,5 ммоль/л;
- ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л;
- ХС ЛПВП у мужчин более 1,0 ммоль/л, у женщин более 1,2 ммоль/л;
- ТГ менее 1,7 ммоль/л.

Гипотензивные препараты, назначаемые пациентам с МС, должны не только эффективно снижать давление, но и быть метаболически нейтральными, не оказывая влияния на функции печени и обмен липидов.

При циррозе печени наиболее безопасными считают гидрофильные ингибиторы АПФ типа *лизиноприла*, который не подвергается метаболизму в печени.

Режим дозирования. Лизиноприл назначают в начальной дозе 5 мг внутрь 1 раз в день. При отсутствии эффекта дозу повышают каждые 2–3 дня на 5 мг до достижения средней терапевтической дозы 20–40 мг/сут. В дозе более 20 мг/сут препарат обычно не вызывает дальнейшего снижения АД.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАПРАВЛЕНИЯ НА КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Больные с НАЖБП должны находиться под наблюдением специалистов:

- гастроэнтеролога (для уточнения характера поражения печени и стадии процесса);
- кардиолога (при определении тактики гиполипидемической терапии);
- эндокринолога (в случае выявления нарушений углеводного обмена для определения тактики гипогликемической терапии).

ПРОГНОЗ

В большинстве случаев прогноз при НАЖБП благоприятный. При нормализации массы тела возможно обратное развитие заболевания. Частота

трансформации стеатогепатита в цирроз печени (около 20%) одинакова среди пациентов с алкогольным и неалкогольным поражением печени.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика НАЖБП основывается на следующих принципах:

- поддержание нормальной массы тела (ИМТ менее 25 кг/м²) и ОТ (менее 94 см у мужчин и 80 см у женщин);
- рациональное питание («средиземноморский» тип питания: овощи, фрукты, морепродукты, цельнозерновые злаки, орехи, оливковое масло в сочетании с уменьшением содержания в

рационе животных жиров; употребление алкоголя допускается в дозе не более 20 г/сут);

- достаточная физическая активность (аэробные физические нагрузки, ходьба в умеренном темпе по 40 мин не реже 5 раз в неделю);
- контроль показателей крови (глюкоза, АсАТ, АлАТ, общий холестерин, ТГ) и АД у всех лиц, достигших 20-летнего возраста, а в дальнейшем при отсутствии изменений не реже 1 раза в 5 лет с целью пересмотра концепции профилактики;
- профилактика развития сахарного диабета 2-го типа, включая прием метформина при ИМТ более 27 кг/м² или соотношении ОТ/ОБ более 1,0 у мужчин и более 0,85 у женщин.

Опыт клинициста

Ингибиторы протонной помпы и эрадикационная терапия в лечении абдоминального болевого синдрома при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

А.В. Афонин, А.Ю. Молчанова, О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Драпкина Оксана Михайловна
119992, Москва,
ул. Погодинская, д. 1. стр. 1
Тел.: (499) 258-3588
Эл. почта: drapkina@yandex.ru

Цель исследования. Показать эффективность и безопасность *ингибитора протонной помпы* (ИПП) пантопразола (санпраз) в составе эрадикационной терапии *язвенной болезни двенадцатиперстной кишки* (ЯБ ДПК), ассоциированной с *Helicobacter pylori*.

Материал и методы. В исследование включены 15 пациентов с ЯБ ДПК в период обострения, диагностированной на основании клинической картины и результатов *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) и верифицированной выявлением инфекции *H. pylori*. Больным была назначена эрадикационная терапия, включавшая пантопризол (санпраз), орнидазол (дазол), амоксициллин и кларитромицин. Контрольная ЭГДС и оценка выраженности болевого синдрома были проведены спустя 10 дней.

Результаты. Выраженность болевого синдрома достоверно уменьшилась у всех пациентов. Согласно протоколу исследования, после курса терапии 80% больных не ощущали боли. По результатам контрольной ЭГДС, у всех пациентов было отмечено рубцевание язвенного дефекта слизистой оболочки ДПК. Эрадикационная терапия была эффективной у 93,3% больных.

Выводы. ИПП пантопризол (санпраз) может быть рекомендован для широкого применения при лечении обострения ЯБ ДПК в качестве высокоэффективного и безопасного средства.

Ключевые слова: пантопризол, санпраз, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

Proton pump inhibitors and eradication therapy in the treatment of abdominal pain in peptic ulcer of duodenum

A.V. Afonin, A.Yu. Molchanova, O.M. Drapkina, V.T. Ivashkin

Aim of investigation. To demonstrate efficacy and safety of *proton pump inhibitor* (PPI) pantoprazole (sunpraz) in eradication therapy of *peptic ulcer of duodenum* (PUD), associated with *Helicobacter pylori* infection.

Material and methods. Original study included 15 patients with PUD of duodenum in the stage of relapse, that was diagnosed according to clinical pattern and results of *esophagogast*

roduodenoscopy (EGDS) and was verified by revealing *H. pylori* infection. Eradication therapy, that included pantoprazole (sunpraz), ornidazole (dazolic), amoxicillin and clarithromycin, had been prescribed to patients. Control EGDS and evaluation pain syndrome severity have been carried out in 10 days.

Results. Severity of pain syndrome was significantly decreased at all patients. According to the study protocol, after the course of treatment 80 % of patients felt no pain. By results of control endoscopy, healing of duodenal mucosa defect has been achieved at all patients. Eradication therapy was effective in 93,3% of patients

Conclusions. PPI pantoprazole (sunpraz) can be recommended for broad application for treatment of PUD relapse as highly effective and safe drug.

Key words: pantoprazole, sunpraz, peptic ulcer of duodenum.

Абдоминальная боль – наиболее выраженный симптом *язвенной болезни двенадцатиперстной кишки* (ЯБ ДПК). Именно боль в эпигастральной области и диспепсия заставляют больных обратиться к интернисту и пройти полноценное обследование, включающее *эзофагогастродуоденоскопию* (ЭГДС). Динамика выраженности болевого синдрома – клинический маркер эффективности лечения. Механизм развития боли при язвенной болезни до конца не изучен. Наиболее значимы следующие факторы:

- активация соляной кислотой хеморецепторов ДПК;
- повышение чувствительности рецепторов ДПК к желчным кислотам и пепсину;
- изменение гастродуоденальной моторики [1].

Соответственно указанные механизмы представляются основными мишенями для фармакотерапии ЯБ ДПК, которая основывается на применении *ингибитора протонной помпы* (ИПП), а также обычно включает прокинетики, гастропротекторы, антациды. Что же обуславливает столь высокую эффективность ИПП? Во-первых, они эффективно снижают кислотность, что до открытия *H. pylori* считали наиболее важным моментом (концепция «нет кислоты – нет язвы»). Во-вторых, ИПП ингибируют все фазы желудочной секреции. В-третьих, эрадикация *H. pylori* возможна лишь при стабильно высоком рН, которого трудно достичь с использованием других средств. Наконец, ИПП эффективно противодействуют повреждению, индуцированному нестероидными противовоспалительными средствами.

Не менее важно устранить этиологический фактор путем ирадикации *H. pylori*. Следует подчеркнуть, что эффективность терапии оценивает пациент, в первую очередь по стиханию абдоминальной боли.

Настоящее исследование было проведено с целью оценки эффективности современной схемы терапии, основанной на ИПП пантопразоле, с позиции уменьшения абдоминальной боли,

восстановления слизистой оболочки желудка и эрадикации *H. pylori*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 15 пациентов (средний возраст $52,3 \pm 20,2$ года): 5 (33,3%) мужчин и 10 (66,7%) женщин. Средний ИМТ больных $27,7 \pm 4,8$ кг/м².

У всех пациентов была диагностирована ЯБ ДПК, ассоциированная с *H. pylori*, в стадии обострения. Диагноз был подтвержден результатами ЭГДС и микробиологического исследования биоптатов слизистой оболочки ДПК (инфекция *H. pylori* выявлена у 100% пациентов). Следует отметить, что в исследование были включены только пациенты, не принимавшие в течение как минимум 2 нед препараты из группы ИПП. Кроме того, ИПП не назначали и при поступлении больных в стационар до включения в исследование.

На момент включения в проект все больные предъявляли жалобы на диспепсию и боль в эпигастральной области. Эту боль, связанную с обострением ЯБ ДПК, 7 (46%) пациентов оценили как выраженную, 5 (34%) – как сильную, 3 (20%) – как слабую. Всем больным предлагали также оценить интенсивность боли по аналогово-визуальной шкале, градуированной от 0 (нет боли) до 10 (наиболее сильная боль). Медиана уровня боли составила 6,0, при этом болевой синдром, интенсивность которого превышала 5 баллов, отмечен у 12 (80%) пациентов.

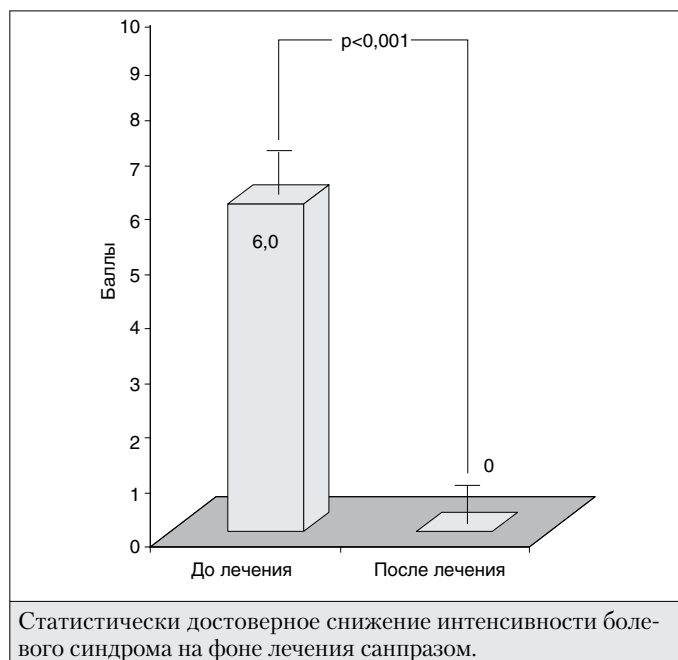
Средние уровни АлАТ, АсАТ, глюкозы в крови, общего билирубина, амилазы крови, гемоглобина, эритроцитов на момент включения в проект представлены в табл. 1.

После верификации диагноза всем пациентам был назначен санпраз (пантопразол) в дозе 40 мг 2 раза в день в составе эрадикационной терапии, также включавшей амоксициллин по 500 мг 2 раза в день, кларитромицин по 250 мг 2 раза в день, дазолик (орнидазол) по 500 мг 2 раза в

Таблица 1. Результаты биохимического и клинического анализов крови на момент включения больных в проект

Показатель	Значения показателя
АсАТ, нмоль·с/л (норма до 180 нмоль·с/л)	117±49,9
АлАТ, нмоль·с/л (норма до 180 нмоль·с/л)	152±181,6
Глюкоза, ммоль/л (норма 3,9–6,4 ммоль/л)	5,5±1,0
Общий билирубин, мкмоль/л (норма до 18 мкмоль/л)	14,9±1,2
Амилаза, МЕ/л (норма 3,8–8,6 МЕ/л)	5,0±1,7
Эритроциты, ×10 ¹² /л (норма 3,7–4,7×10 ¹² /л)	4,4±0,2
Гемоглобин, г/л (норма 120–140 г/л)	135±1,0

Примечание. Здесь и в табл. 2 значения представлены как среднее ± стандартное отклонение.



день. Терапию проводили в течение 10 дней, при этом ни один из пациентов не был исключен из исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все больные хорошо перенесли лечение. Субъективно их состояние улучшилось. После завершения курса терапии санпразом и эрадикационной терапии все пациенты прошли контрольное обследование, включавшее физикальное обследование, оценку интенсивности болевого синдрома, анализ клинических и биохимических показателей и ЭГДС с микробиологической оценкой инфекции, ассоциированной с *H. pylori*.

Оценка эффективности пантопразола в составе эрадикационной терапии при лечении

ЯБ ДПК. Выраженность болевого синдрома достоверно уменьшилась у всех пациентов. Согласно протоколу исследования, после курса терапии 80% больных не ощущали боли (0 баллов по аналогово-визуальной шкале и ответ «нет боли» при расспросе об интенсивности болевого синдрома). Болевой синдром минимальной интенсивности (1 балл по аналогово-визуальной шкале) отмечен после курса лечения у 2 (13%) больных, причем снижение интенсивности болевого синдрома у них превысило 5 пунктов. В дальнейшем был проведен статистический анализ: уровень достоверности снижения интенсивности болевого синдрома был оценен с помощью критерия χ^2 Фишера (показатели дискретной шкалы) и теста Стьюдента (показатели аналогово-визуальной шкалы). Статистический анализ показал высокий уровень достоверности влияния санпраза на выраженность болевого синдрома у пациентов с ЯБ ДПК ($p < 0,001$). Динамика интенсивности болевого синдрома показана на рисунке. Согласно результатам контрольной ЭГДС, у всех пациентов было отмечено рубцевание язвенного дефекта слизистой оболочки ДПК.

Проведенное после курса лечения микробиологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ДПК продемонстрировало, что эрадикационная терапия была эффективной у 93,3% больных. Положительные результаты теста на обсемененность *H. pylori* получен лишь у одного (6,7%) пациента, при этом степень обсемененности у него снизилась с очень высокой (++++) до минимальной (+). Таким образом, вторичной конечной точки достигли 93,3% пациентов. Статистический анализ показал, что санпраз в составе эрадикационной терапии статистически достоверно приводит к эрадикации инфекции *H. pylori* ($p < 0,001$).

Оценка безопасности пантопразола в составе эрадикационной терапии. За время наблюдения

Таблица 2. Динамика показателей биохимического и клинического анализов плазмы крови на фоне лечения санпразом

Показатель	До лечения	Спустя 10 дней терапии	p
АсАТ, нмоль·с/л (норма до 180 нмоль·с/л)	117±49,9	56±8,5	>0,05
АлАТ, нмоль·с/л (норма до 180 нмоль·с/л)	152±181,6	79±48,1	>0,05
Глюкоза, ммоль/л (норма 3,9–6,4 ммоль/л)	5,5±1,0	5,4±1,5	>0,05
Общий билирубин, мкмоль/л (норма до 18 мкмоль)	14,9±1,2	16,4±1,8	0,02
Амилаза, МЕ/л (норма 3,8–8,6 МЕ/л)	5,0±1,7	5,4±1,1	>0,05
Эритроциты, · 10 ¹² /л (норма 3,7–4,7×10 ¹² /л)	4,4±0,2	4,5±0,3	>0,05
Гемоглобин, г/л (норма 120–140 г/л)	135±1,0	137±12,8	>0,05

ни у одного больного не было зарегистрировано побочных эффектов. Динамика показателей биохимического и клинического анализов крови представлена в табл. 2. Уровни АсАТ, АлАТ, глюкозы, амилазы крови, эритроцитов и гемоглобина на фоне терапии достоверно не изменились. У одного пациента зафиксировано повышение уровня АлАТ с 54 до 100 нмоль·с/л, которое было расценено как статистически незначимое (норма локальной лаборатории до 180 нмоль·с/л). Отмечено незначительное увеличение содержания общего билирубина в плазме крови – с 14,9±1,2 до 16,4±1,8 мкмоль/л (p=0,02), которое не сопровождалось какой-либо симптоматикой и было расценено как клинически незначимое (норма локальной лаборатории до 18 мкмоль/л).

Чем пантопразол отличается от других ИПП?

Пантопразол наряду с рабепразолом – липофильный препарат, который после попадания в париетальные клетки «протонируется» и захватывается в кислой среде тубуловезикулярной и каналикулярной систем [1], что способствует созданию высоких локальных концентраций препарата именно там, где он наиболее востребован.

Очень важно, что пантопразол – единственный ИПП, который не ингибирует цитохром 2С19 и не ослабляет действие ряда лекарственных препаратов, например клопидогреля, как недавно было показано в популяционном исследовании, включавшем более 13 тыс. пациентов [2].

В России ожидается регистрация пантопразола (санпраз) для внутривенного введения, который имеет все шансы стать препаратом первого выбора при лечении осложнённой ЯБ ДПК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности санпраза (пантопразола) при лечении обострения ЯБ ДПК, ассоциированной с *H. pylori*. Улучшение состояния больных и уменьшение интенсивности боли в эпигастральной области, связанной с обострением ЯБ ДПК, были клинически значимыми и статистически достоверными (интенсивность болевого синдрома снизилась с 6,0 до 0 баллов; p<0,001). Согласно результатам контрольной ЭГДС, рубцевание язвы ДПК отмечено у 100% пациентов, у 93,3% результаты микробиологического теста на *H. pylori* стали отрицательными, что свидетельствовало об успешной эрадикации.

Санпраз в составе эрадикационной терапии, включавшей также орнидазол (дазол), проявил себя как безопасный препарат. За время наблюдения ни у одного больного не возникло побочных эффектов, показатели АсАТ, АлАТ, глюкозы, амилазы крови и клинического анализа крови на фоне приема санпраза достоверно не изменились. Незначительное повышение среднего уровня билирубина, не превысившего верхнюю границу нормы, следует расценивать как клинически незначимое.

Таким образом, санпраз может быть рекомендован для широкого применения при лечении обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в качестве высокоэффективного и безопасного средства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harrison's Principles of internal medicine, 2008, 17 ed. Mc Graw-Hill Professional, P. 2754.
2. Juurlink D., Gomes T., Ko D., et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009;180(7):713-8

Клинический случай выявления дефекта межпредсердной перегородки в пожилом возрасте

О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Драпкина
Оксана Михайловна
119992, Москва,
ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Тел.: (499) 258-3588
Эл. почта: drapkina@yandex.ru

Цель. Познакомить читателей с редким случаем диагностики дефекта межпредсердной перегородки в пожилом возрасте.

Основные положения сообщения. Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) – часто наблюдающийся врожденный порок сердца. ДМПП в течение длительного периода времени может оставаться незамеченным, что обуславливает его позднюю диагностику, часто лишь на стадии осложнений: *фибрилляции предсердий* (ФП), легочной гипертензии, правожелудочковой недостаточности, парадоксальной эмболии. Наиболее часто (до 70% случаев) наблюдаются вторичные ДМПП. При ДМПП по показаниям в зависимости от анатомического строения и размеров дефекта применяют различные методы хирургического лечения: эндоваскулярный способ, с применением окклюдеров, ушивание ДМПП или закрытие его заплатой. Представленный клинический случай демонстрирует выявление ДМПП у больной в возрасте 61 года. Клинический дебют ДМПП был связан с развитием пароксизмов ФП, а поздняя диагностика заболевания обусловлена наличием у больной других этиологических факторов возникновения ФП – артериальной гипертензии и сопутствующей патологии щитовидной железы, в связи с чем для диагностики ДМПП потребовалось тщательное обследование больной.

Ключевые слова: дефект межпредсердной перегородки, эхокардиография, фибрилляция предсердий, атриомегалия, блокада правой ножки пучка Гиса.

Clinical case of interatrial septum defect in advanced age

O.N. Korneyeva, O.M. Drapkina, V.T. Ivashkin

The aim. To acquaint readers with a rare case of interatrial septum defect diagnostics in advanced age.

Original positions of the report. *Defect of interatrial septum* (DIAS) – frequently observed congenital valve lesion. DIAS can remain unnoticed during a long span, that causes its late diagnostics, often – only at a complications stage: *fibrillations of atria* (AF), pulmonary hypertension, right ventricular failure, paradoxical embolism. Most frequently (up to 70% of the cases) secondary DIAS are observed. Under certain indications various methods of surgical treatment are applied for DIAS in relation to anatomical constitution and size of defect: endovascular method, with application occluders, suture appliance or closure by a patch. Presented clinical case shows diagnosis of DIAS at 61 years old patient. Clinical debut of DIAS

has been related to development of AF paroxysms, and late diagnostics of disease is caused by presence at the patient of other etiological factors for AF development - systemic hypertension and concomitant disease of thyroid gland that required careful examination diagnostics of the patient.

Key words: defect of interatrial septum, echocardiography, atrial fibrillation, atriomegaly, right bundle branch block.

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) – врожденный порок сердца (ВПС), по частоте выявления уступающий лишь пролапсу митрального клапана и двустворчатому аортальному клапану. Его распространенность варьирует от 7,8 до 18,5% среди всех ВПС. Длительное отсутствие клинических проявлений во многих случаях обуславливает позднюю диагностику ДМПП, уже на стадии осложнений [1].

В качестве примера выявления ДМПП у больной пожилого возраста приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка К. 61 года обратилась в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ММА им. И.М. Сеченова с жалобами на приступы аритмичных сердцебиений длительностью от 3 ч до 1 сут, сопровождающихся слабостью и одышкой, возникающих без видимых провоцирующих факторов и купирующихся самопроизвольно, повышение АД до 150/100 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что повышение АД отмечает с 38 лет, нерегулярно принимала различные антигипертензивные препараты, наблюдалась амбулаторно. Толерантность к физическим нагрузкам оставалась удовлетворительной. В 2005 г. в возрасте 58 лет впервые возник эпизод аритмичных сердцебиений, зарегистрирован пароксизм *фибрилляции предсердий* (ФП). Госпитализирована в районную больницу, где при обследовании диагностированы *ишемическая болезнь сердца* (ИБС), *гипертоническая болезнь* (ГБ), пароксизмальная форма ФП. Эхокардиографию не проводили. Рекомендованы ингибиторы АПФ и β -блокаторы. Несмотря на прием этих препаратов, пароксизмы ФП повторялись каждые 3–4 нед, купировались самопроизвольно в течение нескольких часов. В межприступный период пациентка чувствовала себя удовлетворительно. 24 декабря 2008 г. у больной возник очередной пароксизм ФП и она была госпитализирована в клинику пропедевтики. Наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен.

Курение и злоупотребление алкоголем отрицает. Из сопутствующих заболеваний следует отметить хронический аутоиммунный тиреоидит и первичный гипотиреоз, по поводу которых больная принимала L-тироксин.

Результаты объективного обследования при поступлении: состояние средней тяжести; температура тела 36,6 °С; сознание ясное; подкожно-жировой слой развит умеренно, ИМТ 24 кг/м²; кожа бледно-розовая, чистая; отеков нет; дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧДД 16 в 1 мин; тоны сердца аритмичные, ФП, ЧСС 110 в 1 мин, дефицит пульса до 10 в 1 мин; АД 110/80 мм рт. ст.; живот мягкий, безболезненный при пальпации; печень не выступает из-под края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии.

Электрокардиограмма (ЭКГ) при поступлении: ФП, ЧСС 70-110 в 1 мин, признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса, гипертрофия правого желудочка (рис. 1).

ФП у больной могла быть обусловлена как ИБС, ГБ, так и патологией щитовидной железы, в связи с чем требовались изучение тиреоидного статуса и, возможно, коррекция дозы L-тироксина. Однако изменения на ЭКГ (наличие блокады правой ножки пучка Гиса и гипертрофии правого желудочка) не были типичны для указан-

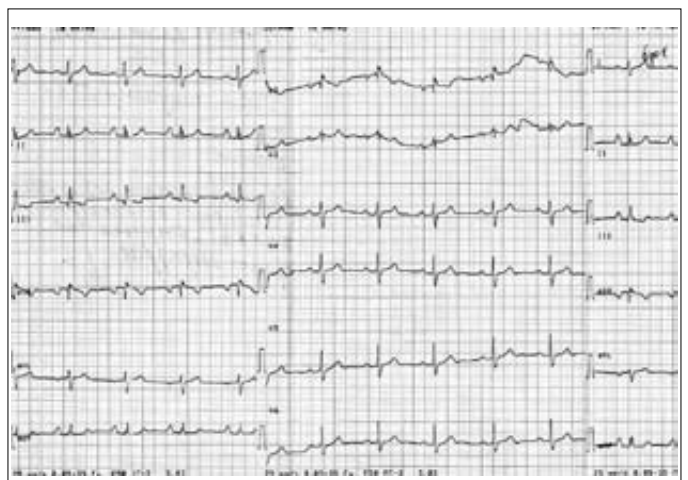


Рис. 1. ЭКГ при поступлении.



Рис. 2. ЭКГ в динамике.

ных состояний, поэтому было необходимо более детальное изучение причин возникновения ФП.

На 2-й день пребывания в клинике на фоне приема эгилока, ингибиторов АПФ, аспирина и антикоагулянтов у больной восстановился синусовый ритм. На ЭКГ в динамике: синусовый ритм, АВ-блокада I степени (PQ 0,22 с), признаки увеличения левого и правого предсердий (рис. 2).

При аускультации сердца на фоне нормокардии и синусового ритма I тон ослаблен, короткий систолический шум на верхушке, систолический шум вдоль левого края грудины с эпицентром во втором межреберье слева. Как правило, такой систолический шум свидетельствует об усиленном кровотоке через клапан легочной артерии и выявляется при ДМПП. Таким образом, аускультативная картина и типичные изменения на ЭКГ указывали на высокую вероятность наличия у пациентки ДМПП.

При обследовании выявлены признаки атерогенной дислипидемии с повышением уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, результаты исследования тиреоидного статуса свидетельствовали о наличии хронического аутоиммунного тиреоидита и первичного гипотиреоза в фазе медикаментозной компенсации. При эхокардиографии: размеры левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия (ЛП) в норме (конечно-диастолический размер ЛЖ 4,2 см, ЛП 3,5×4,6×4,0 см), фракция выброса 60%, признаков гипертрофии миокарда нет (толщина межжелудочковой перегородки 1 см, задней стенки ЛЖ 1,1 см). Обращали на себя внимание расширение правого желудочка (ПЖ) до 4,1 см и правого предсердия (ПП) до 5,7×5,0 см,

умеренное повышение систолического давления в легочной артерии (до 38 мм рт. ст.). В области средней трети МПП (область овальной ямки) отмечался дефект ткани размером до 2 см с признаками сброса крови слева направо – вторичный ДМПП. Этот сброс был значимым: соотношение легочного кровотока к системному превышало 1 ($Q_{pulm} / Q_{syst} = 1,52$) (рис. 3).

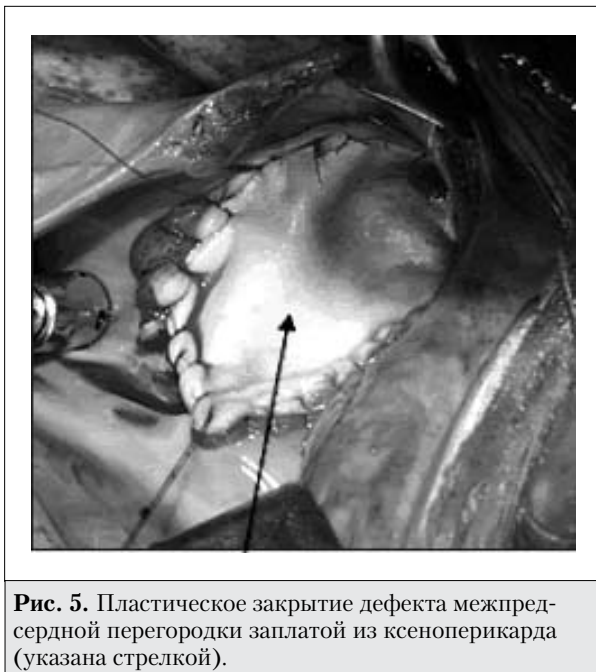
Клинический диагноз. Сочетанные заболевания: ИБС – стенокардия напряжения II функционального класса; врожденный порок сердца – ДМПП. **Фоновые заболевания:** ГБ II стадии очень высокого риска; атеросклероз аорты, коронарных, мозговых артерий; атеросклеротический кардиосклероз; гиперлипидемия. **Осложнения:** нарушение ритма и проводимости сердца – пароксизмы ФП. **Сотутствующие заболевания:** хронический аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз, фаза медикаментозной компенсации.

На фоне лечения (аспирин, лизиноприл, симвастатин, конкор) состояние больной улучшилось, пароксизмы ФП не рецидивировали. Пациентке было рекомендовано хирургическое закрытие ДМПП.

Нельзя не упомянуть о дилатации предсердий (атриомегалии) при ДМПП, которая является условием для развития ФП. Если опираться на классификацию атриомегалий, разработанную на кафедре пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова [Волкова Н.Н., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т., 2007], то у боль-



Рис. 3. Эхокардиограмма больной К. (апикулярная четырехкамерная позиция). В области средней трети межпредсердной перегородки (область овальной ямки) визуализируется дефект ткани размером до 2 см с признаками сброса крови слева направо – вторичный дефект межпредсердной перегородки.



ной с ДМПП и объемной перегрузкой правых отделов сердца имела место хроническая дофибрилляционная правопредсердная атриомергалия (рис. 4) [2].

Согласно современным представлениям, ДМПП подразделяют на:

- первичные – ostium primum (составляют около 15%), примером которых может служить частично открытый АВ-канал. Они развиваются вследствие незаращения первичного сообщения между предсердиями, нижним краем является фиброзный центр между АВ-клапанами. Наличие даже небольшого участка МПП выше основания АВ-клапанов исключает диагноз «первичный ДМПП»;
- вторичные – ostium secundum (70%), возникают при нарушении формирования вторичной МПП, нижним краем является сама МПП;
- дефект венозного синуса – sinus venosus (10%);
- дефект коронарного синуса (5%).

Клиническое значение межпредсердных сообщений связано с длительной объемной перегрузкой правых отделов сердца, что приводит к формированию осложнений: предсердным аритмиям, легочной гипертензии, правожелудочковой недостаточности и парадоксальной эмболии [3, 4].

Как известно, пациентам с ДМПП необходимо хирургическое лечение. Показаниями к закрытию ДМПП служат: наличие жалоб, значимый сброс крови слева направо ($Q_{pulm} / Q_{syst} > 1,5$), инсульты в анамнезе, отсутствие высокой легочной гипертензии (систолическое давление

в легочной артерии ниже 70 мм рт. ст.). Тактика хирургического лечения зависит от величины и локализации ДМПП. Существуют два способа хирургического закрытия дефектов: эндоваскулярный и операция в условиях искусственного кровообращения (ушивание ДМПП или пластическое закрытие его заплатой из собственного перикарда или ксеноперикарда в зависимости от анатомического строения и размеров дефекта) (рис. 5) [5].

Эндоваскулярное закрытие окклюдерами «Амплатцер» (*Amplatzer atrial septal defect occluder* – ASD) обычно производят при наличии небольших вторичных ДМПП. Суть метода заключается в доставке и установке в области дефекта под рентгенологическим контролем спе-

циальными инструментами-зондами двух конструкций – дисков, напоминающих пуговицы, причем одну конструкцию (контрокклюдер) устанавливают со стороны правого, а другую (окклюдер) – из левого предсердия. Конструкции соединяют в области дефекта с помощью специальной нейлоновой петли, и они перекрывают сообщение между предсердиями (рис. 6) [5].

Представленный случай выявления ДМПП у больной 61 года типичен. ДМПП может долгое время оставаться незамеченным, клинические симптомы часто появляются лишь к 40–50 годам и обусловлены предсердными аритмиями, легочной гипертензией и правожелудочковой сердечной недостаточностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brickner M.E., Hillis L.D., Lange R.A. Medical progress: congenital heart disease in adults: first of two parts. *N Engl Med* 2000; 342:256-63.
2. Волкова Н.Н. Клиническая семиотика атриомегалии при заболеваниях сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. 165 с.
3. Гриффин Б., Тополь Э., ред. Кардиология: Пер. с англ. М.: Практика; 2008. 1248 с.
4. Du A.D., Kleimann C.S., et al. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults: results of a multicenter nonrandomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1836-44.
5. Latson L.A. Per-Catheter ASD Closure. *Pediatr Cardiol* 1998; 19:86-93.

В президиуме РАМН

Современная стратегия в детской онкохирургии

М.Д. Алиев – академик РАМН, директор НИИ детской онкологии и гематологии ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН»,
В.А. Поляков – член-корреспондент РАМН, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН»

Детская онкология, возраст которой в нашей стране составляет всего четыре десятка лет, прошла достаточно трудный путь развития от полного трагизма и безысходности на первоначальных этапах до торжества значительных достижений, благодаря которым многие онкологические заболевания можно считать побежденными.

По данным мировой и российской статистики, ежегодно у 12–15 на 100 000 детей регистрируют злокачественные новообразования различной природы и локализации. И хотя показатели заболеваемости относительно невысокие, социальная значимость онкологических заболеваний очень велика с учетом высокой смертности при этих заболеваниях, которая занимает 2-е место в структуре общей детской смертности. Значительную часть (40%) детей со злокачественными новообразованиями составляют пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями (лейкозы, лимфомы), при лечении абсолютного большинства которых роль оперативного вмешательства сводится к биопсии для окончательной морфологической верификации диагноза. Другую группу составляют больные с солид-

ными злокачественными опухолями (опухоли ЦНС – 16%, саркомы мягких тканей – 8%, нейробластома – 7%, опухоли почки – 6%, костей – 6%, печени – 4%, щитовидной железы – 2%, глаза и глазницы – 2%, слюнных желез – 1%, кожи – 1%, прочие опухоли – 11%), которым проводят комбинированное лечение с включением в него на том или ином этапе обширных, сложных и травматичных операций.

В процессе изучения злокачественных новообразований приобретены глубокие знания, позволяющие понять особенности их клинического течения и оценить возможности комплексной диагностики, в которой реализуются все современные достижения, обусловленные научно-техническим прогрессом. За последние годы достигнуты выдающиеся успехи в лечении некоторых нозологических форм опухолей у детей, тем не менее ребенок, которого мы вылечили и считаем выздоровевшим, на самом деле остается инвалидом с детства вследствие утраты почки или другого жизненно важного органа. Благодаря возможностям современного лечения перед детскими онкологами стоят новые задачи, которые сводятся

не только к излечению больных, но и к обеспечению им высокого качества жизни на долгие годы.

В нашей стране детская онкология зародилась на базе детского хирургического отделения, где как акт отчаяния, от безысходности выполняли огромные по объему, часто нерадикальные оперативные вмешательства. С появлением лучевой терапии ситуация значительно улучшилась, хотя ее отдаленные последствия у выживших больных не намного отличались от результатов калечащих операций, к тому же возникла реальная опасность развития второй злокачественной опухоли после облучения. До настоящего времени не всегда и не везде в России осуществляют адекватное лечение больных с солидными злокачественными опухолями и соответственно чаще всего производят или органоуносящую калечащую операцию (нефрэктомия, ампутация конечности, экзентерация глазницы, энуклеация глаза, тиреоидэктомия и др.), или нерадикальную операцию, приводящую к рецидиву и метастазированию опухоли. В других случаях ребенка признают иноперабельным и в последующем – инкурабельным.

Благодаря внедрению в практику детской онкологии химиотерапии и современных противоопухолевых препаратов существенно изменились возможности и стратегия противоопухолевого лечения, включающего лекарственные, лучевые и хирургические методы. После проведения интенсивной или высокодозной химиолучевой терапии огромные неоперабельные опухоли уменьшаются до таких размеров, что становится целесообразным полное удаление органа и может быть выполнена органосохраняющая операция, разумеется, не в ущерб отдаленным результатам лечения. Кроме того, после предоперационной полихимиотерапии и лучевого воздействия значительно улучшаются условия для проведения операции с точки зрения абластичности, минимизируется ее травматичность, уменьшается длительность наркоза и послеоперационного периода, снижается частота развития осложнений. С появлением эндоскопических методов диагностики, а затем и эндоскопической хирургии стало возможно проводить резекцию органов брюшной и грудной полости без травматичных торакотомных и лапаротомных разрезов. Таким образом возникла и сформировалась идея о разработке и внедрении в клиническую практику органосохраняющих методов лечения при ряде онкологических заболеваний, которая стала

одним из приоритетных новых научных направлений в деятельности НИИ детской онкологии и гематологии ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН». В институте получены весьма обнадеживающие результаты органосохраняющего лечения у больных с нефробластомой, гепатобластомой, нейробластомой, костными саркомами, саркомами мягких тканей некоторых локализаций. Эти заболевания составляют большую группу в структуре злокачественных опухолей, выявляемых у детей.

Саркомы мягких тканей встречаются в разные возрастные периоды и представлены преимущественно различными гистологическими вариантами рабдомиосаркомы. Более чем у 30% больных они локализуются в области головы и шеи.

Для разработки методов органосохраняющего лечения нами была выбрана глазница, что обусловлено необходимостью сохранения такого жизненно важного органа, как глаз. Операции на глазнице должны обеспечить удаление опухоли в пределах здоровых тканей с сохранением функциональных свойств орбитальных структур. В проведенном нами исследовании, как и при других локализациях злокачественных новообразований, были поставлены следующие задачи: достижение максимального терапевтического эффекта и выполнение в последующем оперативного вмешательства с сохранением глаза не только как косметического, но и как функционально активного органа.

В плане комплексного лечения нами произведено 36 оперативных вмешательств больным с рабдомиосаркомой глазницы, которым должны были выполнить калечащую поднадкостничную экзентерацию глазницы. Наибольшее число больных были в возрасте от 3 до 11 лет. У 78% больных диагностированы опухоли в стадии T3 и T4, т.е. с инфильтрацией мягких тканей глазницы и деструкцией ее костных стенок. Несмотря на это, после проведения 4 курсов полихимиотерапии на высоте противоопухолевого эффекта всем больным было выполнено оперативное вмешательство. В зависимости от исходной локализации опухоли и расположения ее остаточной массы использовали различные варианты орбитотомии, транстемпоральный доступ к глазнице и транскраниальное удаление опухоли при ее краниоорбитальном расположении. При этом под контролем зрения удаляли остаточную опухоль, освобождая зрительный нерв и сосудистый пучок глаза. В отдаленные сроки после лечения

зарегистрирована 70% 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с вполне удовлетворительными косметическими и функциональными показателями. Небольшой собственный опыт выполнения подобных вмешательств отражает весьма важную ближайшую перспективу в лечении больных с первичными злокачественными опухолями, локализующимися в глазнице, особенно если они не разрушают глазное яблоко и не выходят за пределы глазницы.

Попытка проведения органосохраняющего лечения при нефробластоме (опухоль Вильмса) предпринята у 93 детей, из них 29 с односторонней и 64 с двусторонней опухолью. Всем больным с односторонним поражением была произведена резекция почки. При двусторонней нефробластоме 38 (60%) больным выполнены нефрэктомия и органосохраняющая операция на второй почке. Резекция двух почек произведена 15 (23%) больным, некоторым из них одномоментная. Таким образом, органосохраняющее лечение удалось осуществить 83% больным. При гистологическом исследовании у большинства больных выявлена типичная нефробластома. Согласно результатам оценки эффективности лечения, 5-летняя безрецидивная выживаемость при двусторонней нефробластоме составила 72%, при односторонней – 80%.

В процессе исследования нами были разработаны абсолютные показания к органосохраняющим операциям на почке, к которым необходимо отнести небольшие размеры опухоли, имеющей капсулу и располагающейся в паренхиме почки, и экстраренальный рост нефробластомы II стадии без прорастания в почечную лоханку. Относительным показанием к операции в особых случаях может являться III стадия заболевания, когда отмечается высокая чувствительность опухоли к специфическому противоопухолевому консервативному лечению.

Эндоскопическое удаление пораженной опухоли почки – еще одна из вполне решаемых задач современной детской онкологии. Нами произведены 24 эндоскопические нефрэктомии при опухоли Вильмса. Кроме того, с помощью эндоскопии можно выполнять оперативные вмешательства на печени (впервые в стране сделано 5 эндоскопических гемигепатэктомий у детей), удаление нейрогенных опухолей, локализующихся в брюшинной области и заднем средостении. Наш опыт составляет 84 подобных оперативных вмешательства. Эндоскопическая хирургия позволяет минимизировать травму, уменьшить

продолжительность послеоперационной реабилитации, а также имеет щадящий функциональный характер.

Еще одна возможность для проведения органосохраняющего лечения – достижения химиотерапии в лечении сарком трубчатых костей. Ранее практически всегда радикальность лечения была обусловлена ампутацией конечности. К настоящему времени мы располагаем опытом выполнения 140 органосохраняющих операций при локализованных формах остеосаркомы и саркомы Юинга. Вначале результаты разработанных нами операций с использованием аллопластического материала были оценены как неудовлетворительные в связи с развитием послеоперационных осложнений. В последующем были использованы эндопротезы коленного, тазобедренного и плечевого суставов. Показания к таким вмешательствам устанавливали на основании тщательного отбора пациентов по результатам клинического обследования, радионуклидных и рентгенологических исследований с учетом протяженности поражения, объема мягкотканного компонента и вовлечения в процесс магистральных сосудов. Непосредственная эффективность химиотерапии в виде полного удаления опухоли и уменьшения ее на 50% на фоне поддерживающей и стимулирующей терапии периферическими стволовыми клетками крови составила при саркоме Юинга 97%, при остеосаркоме 76,5%, что позволило практически у 80 % больных произвести органосохраняющие операции различного объема.

Причинами отказа от выполнения органосохраняющих операций на конечностях служили неэффективность предоперационной химиотерапии с увеличением объема опухоли, развитие воспалительных гнойных процессов после предшествовавших хирургических манипуляций. При послеоперационном гистологическом исследовании у 77% больных был установлен лечебный патоморфоз III–IV степени, что свидетельствует о высокой эффективности предоперационной терапии и имеет очень важное прогностическое значение для больных данной категории, так же как и наличие внекостного компонента опухоли размером более 5 см или менее 5 см. Осложнения при эндопротезировании в виде нагноения послеоперационной раны, перелома ножек эндопротеза, некроза кожи зарегистрированы у 18% больных. В последнее время мы реже наблюдаем эти осложнения благодаря более тщательному отбору больных и некоторому сужению показаний к эндопротезированию.

Эндопротезирование – очень перспективное направление в лечении злокачественных костных опухолей у детей. В настоящий момент эти операции являются методом выбора при замещении дефектов длинных трубчатых костей, после них уменьшаются сроки реабилитации при хороших (33%) и удовлетворительных (47%) функциональных результатах лечения. При этом отдаленные результаты лечения не ухудшаются: 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с локализованными формами саркомы Юинга составляет 75%, с остеосаркомами – 65%, что соответствует лучшим мировым достижениям в этой области.

Таким образом, современные научные достижения, прежде всего в развитии лекарственного и лучевого методов лечения, позволяют сегодня не только планировать излечение детей от злокачественных опухолей, но и применять такие методы, которые не приводят к инвалидизации и, следовательно, улучшают качество жизни. Непосредственная эффективность поли-

химиотерапии заметно увеличилась вследствие интенсификации лекарственного лечения, которая стала возможной благодаря использованию периферических стволовых клеток крови между курсами терапии. Применение современных мегавольтных источников позволяет улучшить качество облучения и снизить частоту развития осложнений непосредственно после операции и в отдаленные сроки за счет точности дозного распределения и значительного уменьшения бокового рассеивания. Результаты предоперационной терапии дают основания по-новому взглянуть на проблему и разработку стратегии лечения злокачественных опухолей у детей, пересмотреть тактические подходы к онкохирургическим вмешательствам. В перспективе программное лечение детей со злокачественными опухолями должно строиться таким образом, чтобы при 100% выздоровлении были использованы все возможности для сохранения функции органов, подвергавшихся комплексному противоопухолевому воздействию.

План научно-организационных мероприятий Российской академии медицинских наук на 4-й квартал 2009 г.

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: roou@roou.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@inet.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 дыха-

* С участием зарубежных специалистов

ния Сибирского отделения РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г
тел./факс: (4232) 34-55-02
e-mail: imkvl_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-медицинская 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 технологии 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 психического 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 экспериментальной 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: natalybelksa@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-медицинская 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-медицин-
ская 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 кон-
ференция «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,
nvkzgg@nvkz.kuzbass.net

**Всероссийская научная конференция «Проблемы
современной эпидемиологии. Перспективные сред-
ства и методы лабораторной диагностики и профи-
лактики актуальных инфекций»**

11–13 ноября
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) 329-71-77
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 кон-
ференция (посвящена памяти Э.С. Пушкиной -
«Пушковские чтения»)***

17–18 ноября
г. Санкт-Петербург
Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтоло-
гии 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 высо-
котехнологичных методов лечения хирургических
больных» (к 90-летию М.И. Лыткина)**

26 ноября
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) 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 конферен-
ция «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: rsimprn@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-
 ный 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