

Вестник РГМУ

Научный медицинский журнал
Российского национального исследовательского
медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Главный редактор

А.Г.Камкин

Заместитель главного редактора

А.П.Эттингер

Редколлегия

Г.П.Арутюнов
И.В.Бабенкова
(ответственный секретарь)
Ю.В.Балякин
М.Р.Богомильский
Л.В.Ганковская
С.П.Даренков
Ю.Э.Доброхотова
Л.И.Ильенко
О.А.Кисляк

Н.А.Константинова
В.И.Лапочкин
В.И.Лучшев
А.В.Матюшкин
С.Д.Михайлова
Ю.Г.Мухина
А.Г.Пашинян
С.Б.Петерсон
Н.В.Полунина
Б.А.Поляев

Г.В.Порядин
Н.Г.Потешкина
С.В.Свиридов
А.В.Скороглядов
Н.Н.Снежкова
Е.В.Старых
В.А.Стаханов
В.М.Тиктинский-Шкловский
И.З.Шишков

Редакционный совет

Е.И.Гусев
И.И.Затевахин
Ю.Ф.Исаков
Ю.М.Лопухин
В.С.Савельев

Г.М.Савельева
Ю.К.Скрипкин
В.И.Стародубов
Г.И.Сторожаков
А.И.Федин

Учредитель и издатель

© Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова

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

Адрес редакции журнала:
117997, Москва,
ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-3576
E-mail: iio-vestnik@mail.ru

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
№ 012769 от 29 июля 1994 г.

Журнал «Вестник РГМУ»
является рецензируемым изданием
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов
Тираж 3000 экз.
Цена свободная
Подписной индекс по каталогу
«Роспечать»: 46826

10 лет кафедре поликлинической терапии № 2 лечебного факультета

Кафедре поликлинической терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова — 10 лет <i>М.В.Соловьёва, Н.В.Орлова</i>	5
Влияние ВИЧ-инфекции на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сохранной функцией иммунной системы <i>И.И.Чукаева, И.В.Комарова, А.В.Кравченко, Т.Е.Кушакова</i>	9
Особенности динамики С-реактивного белка и цитокиновой активности у больных инфарктом миокарда и ее влияние на исходы и прогноз заболевания <i>И.И.Чукаева, Н.В.Орлова, Я.Г.Спирякина, С.Х.Галачиева, Н.В.Сизова, А.Е.Мохов</i>	14
Коронарный кальциноз как фактор риска развития инфаркта миокарда: случай из практики <i>Ф.Д.Ахматова, З.Ю.Курбатова, Л.С.Аронов, С.Х.Галачиева, А.Е.Мохов, И.И.Чукаева</i>	19
Влияние монотерапии периндоприлом на прогностически значимые показатели суточного мониторирования артериального давления <i>Н.В.Орлова, Н.Д.Карселадзе, Л.В.Кузьменкова, О.В.Лимончикова, Т.А.Муштаева, Н.Е.Васильева, С.А.Сапожников, И.И.Чукаева</i>	24

Терапия

Избыточное потребление соли: распространенность и последствия для здоровья человека (обзор литературы) <i>Н.Г.Потешкина</i>	29
Клиническое значение уровня потребления соли у больных артериальной гипертензией пожилого возраста <i>Н.Г.Потешкина, И.П.Белоглазова, П.А.Могутова, Е.С.Евдокимова</i>	34

Хирургия

Внутрибрюшное давление у пациентов с осложненными аневризмами брюшной аорты <i>И.И.Затевахин, М.Ш.Цициашвили, Р.Р.Губайдуллин, В.Е.Багдатыев, А.В.Матюшкин, Т.Ж.Якубов</i>	38
---	-----------

Педиатрия

Особенности механизмов врожденного и адаптивного иммунитета у часто болеющих детей <i>Г.А.Самсыгина, В.В.Трошина, А.Д.Перцева</i>	42
--	-----------

Гинекология

Современный взгляд на этиологию, патогенез, клинику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (обзор литературы) <i>Л.А.Озолиня, Н.Н.Праведников, Н.Р.Овсебян</i>	47
--	-----------

Онкология

Лучевая терапия в органосохраняющем лечении больных ранним раком молочной железы — что изменилось? <i>О.П.Трофимова, С.И.Ткачëв, В.А.Хайленко, И.Ю.Кубасова</i>	53
--	-----------

Медико-биологические проблемы

Внутрисердечная нервная система: открытия и предвидения Г.И.Косицкого <i>Н.Н.Алипов, И.Н.Дьяконова, Т.Е.Кузнецова</i>	57
Обоснование патогенетической терапии системных дистресс-повреждений оксидативного характера <i>Г.В.Порядин, А.П.Власов, С.Г.Анашкин, И.В.Потянова, С.А.Турыгина</i>	63
Антиокислительный гомеостаз организма человека: методы изучения, критерии оценки (обзор литературы) <i>И.Н.Попов, Г.Левин, А.К.Аносов, А.А.Маркин, Б.В.Моруков</i>	69
Новые подходы для определения кардиотропонина I в плазме крови <i>Л.Е.Агафонова, А.А.Шумков, В.В.Шумянцева, А.И.Арчаков</i>	75

Страничка Ученого совета РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Информация о защитах диссертаций на соискание ученой степени доктора наук в ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России	80
--	-----------

Памяти коллеги

Памяти Николая Георгиевича Иванова	81
--	-----------

Правила оформления статей при направлении в редакцию.	82
--	-----------

Bulletin of RSMU

Scientific Medical Journal
of Pirogov Russian National Research Medical University

Editor-in-Chief

A.G.Kamkin

Deputy Editor-in-Chief

A.P.Oettinger

Editorial Board

G.P.Arutyunov	N.A.Konstantinova	G.V.Poryadin
I.V.Babenkova (secretary)	V.I.Lapochkin	N.G.Poteshkina
Yu.V.Balyakin	V.I.Lutchshev	I.Z.Shishkov
M.R.Bogomilskiy	A.V.Matyushkin	A.V.Skoroglyadov
S.P.Darenkov	S.D.Mikhailova	N.N.Snezhkova
Yu.E.Dobrokhotova	Yu.G.Mukhina	V.A.Stakhanov
L.V.Gankovskaya	A.G.Pashinyan	E.V.Starykh
L.I.Ilyenko	S.B.Peterson	S.V.Sviridov
O.A.Kislyak	N.V.Polunina	V.M.Tiktinskiy-Shklovskiy
	B.A.Polyayev	

Editorial Council

A.I.Fedin	G.M.Savelyeva
E.I.Gusev	Yu.K.Skripkin
Yu.F.Isakov	V.I.Starodubov
Yu.M.Lopukhin	G.I.Storozhakov
V.S.Savelyev	I.I.Zatevakhin

Founder and Publisher

© Pirogov Russian National Research Medical University

Editorial Office:
RNRMU
Ostrovityanova str., 1
Moscow, 117997, Russia

Phone: +7 495 434 3576
E-mail: iio-vestnik@mail.ru

10 Years of Outpatient Therapy Department № 2 of Medical Faculty

Outpatient Therapy Department № 2 of Medical Faculty of RNRMU named after N.I.Pirogov Is 10 Years Old
M.V.Solovyova, N.V.Orlova **5**

Impact of HIV Infection on the Development of Cardiovascular Risk Factor in Patients with Saved Immune System Function
I.I.Chukayeva, I.V.Komarova, A.V.Kravchenko, T.E.Kushakova **9**

Features of C-Reactive Protein and Cytokine Activity Dynamics in Patients with Myocardial Infarction and Its Effect on the Outcome and Prognosis for the Disease
I.I.Chukaeva, N.V.Orlova, Ya.G.Spiryakina, S.H.Galachieva, N.V.Sizova, A.E.Mokhov **14**

Coronary Calcinoses as a Factor of Risk of Acute Myocardial Infarction: a Case from Practice
F.D.Akhmatova, Z.Yu.Kurbatova, L.S.Aronov, S.H.Galachieva, A.E.Mokhov, I.I.Chukaeva **19**

The Influence of Perindopril Monotherapy on the Prognostically Meaningful Indicators of Circadian Blood Pressure Monitoring
N.V.Orlova, N.D.Karseladze, L.V.Kuzmenkova, O.V.Limonchikova, T.A.Mushtaeva, N.E.Vasilyeva, S.A.Sapozhnikov, I.I.Chukaeva **24**

Therapy

Excessive Salt Intake: Prevalence and Impact on Human Health (Review)
N.G.Poteshkina **29**

Clinical Significance of Sodium Intake Level in Elderly Hypertensive Patients
N.G.Poteshkina, I.P.Beloglazova, P.A.Mogutova, E.S.Evdokimova **34**

Surgery

Intra-Abdominal Pressure in Patients with Complicated Abdominal Aortic Aneurisms
I.I.Zatevakhin, M.Sh.Tsitsiashvili, R.R.Gubaydullin, V.E.Bagdatyev, A.V.Matyushkin, T.Zh.Yakubov **38**

Pediatrics

Special Aspects of Innate and Adaptive Immunity Mechanisms in Frequently Ill Children
G.A.Samsygina, V.V.Troshina, A.D.Pertseva **42**

Gynecology

Modern Look on the Etiology, Pathogenesis, Symptoms and Treatment of Pelvic Inflammatory Diseases in Women (Review)
L.A.Ozolinya, N.N.Pravednikov, N.R.Ovsepyan **47**

Oncology

Radiation Therapy in the Organ-Conserving Treatment of Patients with Early Breast Cancer — What Has Changed?
O.P.Trofimova, S.I.Tkachev, V.A.Khailenko, I.Yu.Kubasova **53**

Medical and Biological Problems

Intracardiac Nervous System: Discoveries and Foreseeings of G.I.Kositsky
N.N.Alipov, I.N.Dyakonova, T.E.Kuznetsova **57**

Rationale of Pathogenetic Therapy of Systemic Distress Damages of Oxidative Character
G.V.Poryadin, A.P.Vlasov, S.G.Anaskin, I.V.Potyaynova, S.A.Turygina **63**

Antioxidant Homeostasis of the Human Body: Methods of Study, Evaluation Criteria (Review)
I.N.Popov, G.Lewin, A.K.Anosov, A.A.Markin, B.V.Morukov **69**

New Approaches for Screening of Cardiac Troponin I in Plasma
L.E.Agafonova, A.A.Shumkov, V.V.Shumyantseva, A.I.Archakov **75**

Academic Senate's Page

The Information on Defending Theses for Doctor's Degree in N.I.Pirogov RNRMU **80**

Obituary

In Memory of Nikolay Georgievich Ivanov **81**

Instructions for Authors **82**

Кафедре поликлинической терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова — 10 лет

М.В.Соловьёва, Н.В.Орлова

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
кафедра поликлинической терапии № 2 лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой — проф. И.И.Чукаева)*

В статье изложена история кафедры поликлинической терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова, созданной в структуре Московского факультета по инициативе мэрии г. Москвы с целью подготовки врачей-терапевтов для поликлиник города. Профессорско-преподавательский состав кафедры под руководством д.м.н., профессора И.И.Чукаевой представлен опытными преподавателями и клиницистами. Учебными базами кафедры являются современные медицинские учреждения, позволяющие ознакомиться с лечебно-диагностическими возможностями здравоохранения г. Москвы. На кафедре созданы три элективных курса, курс ультразвуковой диагностики, цикл поликлинической терапии для интернов РНИМУ им. Н.И.Пирогова, также действует студенческий научный кружок. Научная работа кафедры, проводимая в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и гипоксией» РНИМУ им. Н.И.Пирогова, отмечена как одна из самых продуктивных. Кафедра принимала участие в международных многоцентровых клинических исследованиях, а ее коллектив был неоднократно награжден за успехи в научно-методической работе. На кафедре проводится большая лечебно-консультативная работа, а также мероприятия в помощь практическому здравоохранению. Для взаимодействия с выпускниками РНИМУ создан «Центр профессиональной и психологической поддержки врачей первичного звена здравоохранения», проводящий образовательную деятельность и тренинги противостояния стрессу.

Ключевые слова: кафедра поликлинической терапии № 2, РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Outpatient Therapy Department № 2 of Medical Faculty of RNRMU named after N.I.Pirogov Is 10 Years Old

M.V.Solovyova, N.V.Orlova

*Pirogov Russian National Research Medical University,
Outpatient Therapy Department № 2 of Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department — Prof. I.I.Chukaeva)*

The article describes the history of the Outpatient Therapy Department № 2 of the Medical faculty of RNRMU, established within the Moscow Faculty by the initiative of the Moscow mayor's office to prepare physicians for polyclinics of the city. The teaching staff of the Department under the direction of DMedSci, Professor I.I.Chukaeva is presented by experienced teachers and clinicians. The training bases of the Department are modern medical facilities, allowing to get acquainted with medical-diagnostic capabilities of Moscow Health Care. At the Department there have been created 3 elective courses, the ultrasound diagnostic course, the cycle of outpatient therapy for the interns of RNRMU; the students' scientific section is also functioning. The scientific work of the Department, which is built in the framework of the priority development direction «Prevention, diagnosis and treatment of diseases associated with blood circulation and hypoxia», was marked as one of the most efficient. The Department took part in the international multi-center clinical researches and its staff was repeatedly awarded for the achievements in scientific and methodical work. The Department conducts a large medical-consultative work, as well as the activities to help practical health care. For the communication with the graduates of RNRMU there was created the «Center of professional and psychological support for primary care physicians», conducting educational activities and anti-stress trainings.

Key words: Outpatient Therapy Department № 2, RNRMU

Кафедра поликлинической терапии № 2 лечебного факультета (первоначальное название — «Кафедра поликлинической терапии с курсом ультразвуковой диагностики

Московского факультета») была организована в 2003 г. Образование новой кафедры в структуре Московского факультета, созданного по инициативе мэрии г. Москвы, предполагало изменение подготовки врачей для поликлиник города, выведение ее на новый уровень с учетом возможностей столицы. Это во многом определило и выбор учебных баз. Кадровый состав кафедры был представлен высококвалифицированными преподавателями вуза — профессорами, доцентами, ассистентами школ академика АМН СССР П.Н.Юреньева и лауреата Государственной премии СССР профессора И.М.Корочкина.

Для корреспонденции:

Соловьёва Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 674-4678

E-mail: solomar62@mail.ru

Статья поступила 25.02.2013, принята к печати 25.04.2013

С 2012 г. кафедра вошла в состав лечебного факультета и стала называться кафедрой поликлинической терапии № 2 лечебного факультета, расширив задачи обучения и сохранив наработки курса ультразвуковой диагностики.

Организатором и идеологом учебной и научной деятельности кафедры является профессор И.И.Чукаева — опытный клиницист, ученый и педагог. И.И.Чукаева — автор 400 научных трудов, в том числе учебника по поликлинической терапии, обладатель 6 авторских изобретений. С ее именем связана разработка проблемы воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях. Под ее руководством защищены 8 кандидатских и 2 докторские диссертации. И.И.Чукаева — председатель Московского отделения Российского медицинского общества артериальной гипертонии, исполнительный директор Центра профессиональной поддержки врачей первичного звена, созданного по ее инициативе для поддержки выпускников медицинских вузов. И.И.Чукаева постоянно участвует в работе международных и российских форумов, конференций, съездов и конгрессов, является редактором медицинских изданий, ведет большую просветительскую работу среди населения, врачей, в СМИ. В течение 10 лет — автор и ведущая телевизионных медицинских программ.

В соответствии с задачами, стоящими перед кафедрой, при поддержке Департамента здравоохранения г. Москвы были выбраны современные клинические базы. Основной базой кафедры является ГКБ № 13 с поликлиническим отделением и консультативно-диагностическим центром. ГКБ № 13 — многопрофильное, оснащенное современной техникой лечебно-профилактическое учреждение на 838 коек, в том числе 88 реанимационных. Стационар включает терапевтическое, кардиологические, неврологические, хирургические, травматологические, гинекологические, неонатологические, реанимационные отделения.

Главный врач больницы № 13 Л.С.Аронов — заслуженный врач Российской Федерации, награжден медалью «За практический вклад и укрепление здоровья нации», потомственный медик, прошедший путь от врача-ординатора до руководителя одной из крупнейших многопрофильных больниц г. Москвы. Используя личный врачебный опыт, Л.С.Аронов создает максимально благоприятные условия для организации учебного процесса. В стенах больницы с богатыми учебными традициями студенты могут наблюдать самую разнообразную патологию.

Базой кафедры также является ГБУЗ «Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, одно из ведущих учреждений страны в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний с использованием высоких медицинских технологий. Возглавляет центр чл.-кор. РАМН, профессор Д.Г.Иоселиани, один из ведущих кардиологов страны, блестящий организатор, подготовивший целую плеяду интервенционистов страны. В состав центра входят стационар, реабилитационный отдел и консультативно-диагностическая поликлиника. Учащиеся наблюдают за оказанием специализированной помощи на всех стадиях заболевания — от острых неотложных ситуаций до этапа реабилитации больных. Они участвуют в

лечебно-диагностических процедурах под руководством опытных кардиологов, наблюдают за проведением коронарографии, стентирования и других высокотехнологичных процедур. С 2010 г. кардиохирурги Центра во главе с профессором Д.Г.Иоселиани демонстрируют в режиме онлайн кардиохирургические вмешательства не только для аудитории нашей страны, но и для аудитории всего мира, как это было, например, на международном конгрессе в Париже. Обучение молодых врачей на современном высоком уровне является чрезвычайно качественным и плодотворным.

Поликлиническими базами кафедры стали самые современные и хорошо оснащенные поликлиники № 22 ЮЗАО и № 68 ЦАО г. Москвы. На базе поликлиники № 22 действует Окружной эндокринологический центр (школа сахарного диабета, кабинет «Диабетическая стопа»), работает Центр здоровья, где проводятся обследования по выявлению факторов риска заболеваний. Городская поликлиника № 68 расположена в ЦАО на территории Марфо-Мариинской обители и является современным многопрофильным лечебно-профилактическим учреждением, оказывающим практически все виды медицинской помощи, необходимой для своевременной диагностики и высококвалифицированного лечения населения.

Кафедра руководит врачебной практикой студентов V курса, которая проходит на основных базах и в поликлиниках № 195 ЗАО, № 118 ЮАО, № 51 ЦАО, № 71 САО, главные врачи которых создают отличные условия для обучения всем тонкостям врачебного искусства. Отзывы студентов о практике в этих учреждениях всегда очень хорошие.

На кафедре существует особая методика преподавания, использующая современные технологии подготовки врача. Действует компьютерный класс, имеющий выход в интернет и оснащенный собственными оригинальными программами, создан симуляционный курс, который используется как для подготовки первокурсников, так и обучающихся на кафедре студентов V, VI курсов, интернов и ординаторов. Задача кафедры — научить их грамотному ведению больных не только с отдельными нозологическими формами, но и с комплексной патологией, например лечению ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом, у пожилых людей, женщин и т.д. Особое внимание уделяется работе с пациентами, направленной на построение отношений «врач — больной». Впервые на Московском факультете для студентов-лечебников был создан курс ультразвуковой диагностики. На курсе преподаются основы ультразвуковой диагностики, рассматриваются ее возможности. Цель обучения — достижение более эффективного сотрудничества между врачом-клиницистом и врачом-функционалистом в интересах больного.

Особое значение в работе врача имеет умение найти взаимопонимание с больным, установить с ним доверительные отношения, поэтому студенты кафедры обучаются ведению «школ» для больных. Такое обучение происходит в виде деловой игры. В этой непринужденной, но эмоционально напряженной игре студенты приобретают навыки общения и знания, необходимые в их последующей, реальной амбулаторной практике.

По желанию студенты имеют возможность сочетать обязательную программу обучения с элективными курсами, тематика которых соответствует их интересам. Кафедра проводит три элективных курса, посвященных вопросам функциональной диагностики и неотложной терапии. Элективные курсы кафедры пользуются большой популярностью: их проходят 70% студентов Московского факультета.

Сотрудники кафедры ведут и постдипломную подготовку молодых специалистов. На кафедре открыты: интернатура по терапии, клиническая ординатура по терапии и кардиологии, аспирантура по кардиологии. Для интернов разработана и успешно выполняется программа, позволяющая ознакомиться с работой различных отделений стационара, приемных, ренимационных отделений, дневного стационара и поликлинической службы.

Молодые врачи (интерны, ординаторы, аспиранты и сотрудники баз) слушают лекции по самым актуальным вопросам терапии. Кафедра всегда работает в соответствии с современными международными рекомендациями. Все вопросы, поднимаемые на международных конгрессах терапевтов и кардиологов, затем освещаются сотрудниками и учащимися кафедры на конференциях и лекциях. В рамках программы подготовки по терапии интерны проходят циклы по наиболее перспективным и современным направлениям развития здравоохранения.

Стало традицией проведение ежегодной «Конференции молодых врачей-исследователей». В конференции принимают участие молодые ученые РНИМУ им. Н.И.Пирогова и врачи поликлиник г. Москвы, ведущие научно-исследовательскую работу.

Тема научно-исследовательской работы кафедры — «Рациональная система обследования, мониторинга и лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях городских поликлиник и стационаров, поиск наиболее информативной, неинвазивной диагностики, современные подходы к профилактике и реабилитации». Кафедрой проводятся исследования по изучению влияния различных факторов на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. Новое направление в научной работе кафедры связано с изучением влияния сопутствующей патологии, в частности сахарного диабета, ожирения, ВИЧ-инфекции, на течение и прогноз ишемической болезни сердца. Проводится изучение факторов, способствующих развитию артериальной гипертензии на фоне метаболического синдрома. Ведется исследовательская работа по изучению влияния различных медикаментозных препаратов на прогноз заболеваний. Продолжаются исследования по изучению роли воспаления в формировании сердечно-сосудистых заболеваний.

Для осуществления научных исследований кафедра сотрудничает с клиническими лабораториями и диагностическими центрами: Эндокринологическим научным центром РАМН, Московским НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского, Институтом иммуногенетики РАМН, лабораторией и отделениями ГКБ № 13, Эндокринологическим центром ЮЗАО г. Москвы (ГП № 22), Московским научно-практическим центром интервенционной кардиоангиологии, кафедрой биофизики медико-

биологического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова, кафедрой медицинской генетики РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Научным клиническим центром ОАО «РЖД» (лаборатория микроциркуляции и метеопатологии), Федеральным научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИДом.

С 2010 г. кафедра поликлинической терапии № 2 лечебного факультета входит в число основных исполнителей программы развития РНИМУ им. Н.И.Пирогова как национального исследовательского университета и работает в рамках приоритетного направления развития № 4 — «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и гипоксией», раздел «Кардиология». В 2011 г. кафедра была названа в числе безусловных лидеров по выпуску научной продукции. Проявляя наибольшую активность в отношении научных исследований и участия в работе съездов и конференций, кафедра под руководством И.И.Чукаевой разрабатывает и образовательный компонент.

За 10 лет работы на кафедре выпущено более 30 монографий и методических пособий, опубликовано более 130 статей в ведущих медицинских журналах и около 200 тезисов научных конференций. В 2011 г. сотрудниками кафедры получен патент на изобретение «Способ диагностики безболевого ишемии миокарда у женщин». С 2003 г. на кафедре успешно защищены: 1 диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук и 5 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. В настоящее время на кафедре ведется работа над двумя докторскими и пятью кандидатскими диссертациями.

Кафедра принимает участие в международных многоцентровых исследованиях: HOPE 3, CLCZ696, APOLLO, CEPHEUS, SIGNIFY, Ирбис, MMH-ER-002 (Ингавирин), КОГНОС, РЕГАТА, Регистр ВАД, Пифагор 4. Работа кафедры была неоднократно отмечена на разных уровнях. В 2008 г. кафедра была в числе победителей ежегодного конкурса РГМУ на лучшие учебники и учебно-методические материалы в области клинических дисциплин; учебные пособия «Лечебно-профилактическая и экспертная работа в поликлинике» (2006) и «Актуальные вопросы поликлинической терапии» (2006) были отмечены III премией. В 2010 г. сотрудники кафедры вновь стали лауреатами этого конкурса и заняли первое место за создание учебника «Поликлиническая терапия» (2009). В 2012 г. Ученым советом РНИМУ им. Н.И.Пирогова был выдвинут на соискание премии Правительства Российской Федерации в области образования 2012 г. учебник для образовательных учреждений высшего профессионального образования.

На кафедре действует студенческий научный кружок «Актуальные вопросы кардиоваскулярной патологии». Аспиранты и ассистенты кафедры участвуют в конкурсах молодых ученых, ежегодно проводимых в рамках Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых и конгресса «Человек и лекарство», представляют оригинальные материалы на международные кардиологические конгрессы.

Кафедра активно помогает и практическому здравоохранению: в рамках образовательной программы Москов-

ского отделения Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) проведено более 30 школ по артериальной гипертензии в городах России. Сотрудники кафедры выступают с лекциями для населения, регулярно проводят круглые столы, веб-лекции, мастер-классы, организуют телемосты по актуальным проблемам терапии и кардиологии.

Для студентов медицинских вузов коллективом кафедры издан учебник «Поликлиническая терапия», выдержавший несколько переизданий. Изданы учебные пособия: «Реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями», «Ультразвуковая диагностика заболеваний сердца», «Организация и функционирование Центров здоровья», «Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний», «Что мы знаем о вреде курения и как помочь курящему человеку», «ЭКГ-диагностика» и ряд других.

В состав кафедры входят опытные преподаватели и клиницисты: профессора И.И.Чукаева, Н.В.Орлова, А.А.Александров; доценты: С.Н.Литвинова, Ф.Д.Ахматова, Ф.А.Евдокимов, М.В.Соловьёва; ассистенты: О.В.Сайно, И.В.Комарова, М.В.Клепикова, Я.Г.Спирякина, зав. лабораторией А.И.Хачирова. Все сотрудники кафедры имеют

сертификаты терапевтов и кардиологов высшей категории, ряд преподавателей владеют сертификатами по функциональной диагностике. Все преподаватели имеют ученые степени кандидатов и докторов медицинских наук.

Кафедра постоянно движется вперед, не останавливаясь на достигнутом, ищет новые формы и методы работы. На кафедре царит деловая доброжелательная атмосфера. Высокий профессиональный уровень сотрудников кафедры, их энтузиазм, искреннее желание создать для студентов и молодых врачей наиболее благоприятные условия обучения на современном уровне позволяют надеяться, что благодаря их усилиям ряды врачей практического здравоохранения пополняются молодыми и грамотными специалистами, для которых работа врача не столько долг, сколько призвание и дело всей жизни.

Информация об авторе:

Орлова Наталья Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 674-4968
E-mail: Vrach315@yandex.ru



Коллектив кафедры поликлинической терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Влияние ВИЧ-инфекции на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сохранной функцией иммунной системы

И.И. Чукаева¹, И.В. Комарова¹, А.В. Кравченко², Т.Е. Кушакова²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра поликлинической терапии № 2 лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. И.И. Чукаева);

²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва (директор — акад. РАМН, проф. В.И. Покровский)

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной смертности и инвалидизации во всем мире. Пациенты с ВИЧ-инфекцией — одна из групп населения с изначально высоким сердечно-сосудистым риском. Несмотря на большое число исследований, проведенных с целью оценки метаболических нарушений у подобных пациентов, данных о метаболических изменениях при естественном течении ВИЧ-инфекции при сохранной функции иммунной системы недостаточно. Нами обследован 21 пациент с естественным течением ВИЧ-инфекции с уровнем CD4⁺-клеток более 350 кл/мл. Проатерогенных сдвигов в липидном и углеводном профиле по сравнению с контролем не выявлено. Обнаружен достоверно более высокий уровень фактора некроза опухоли α и фактора Виллебранда по сравнению с контрольной группой. Таким образом, у ВИЧ-инфицированных пациентов для определения суммарного сердечно-сосудистого риска помимо традиционных факторов риска следует оценивать уровень маркеров воспаления и коагуляции.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, воспаление, коагуляция, ВИЧ

Impact of HIV Infection on the Development of Cardiovascular Risk Factor in Patients with Saved Immune System Function

I.I. Chukayeva¹, I.V. Komarova¹, A.V. Kravchenko², T.E. Kushakova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Outpatient Therapy № 2 of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. I.I. Chukayeva);

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow (Director — Acad. of RAMS, Prof. V.I. Pokrovskiy)

Nowadays cardiovascular diseases are the leading reason for mortality and disabling all over the world. One of the groups with initially high cardiovascular risk are patients with HIV infection. In spite of the great amount of investigations conducted to evaluate the metabolic abnormalities in these patients, data on metabolic changes in the natural course of HIV infection with the saved immune system function is not enough. We have investigated 21 patients with the natural course of HIV infection with CD4⁺-cells level over 350 cells/ml. Pro-atherogenic changes in the lipid and carbohydrate profile in comparison with the control group were not found. There was exposed a significantly higher level of tumor necrosis factor α and von Willebrand factor in comparison with the control group. Thus, to determine the total cardiovascular risk beyond traditional risk factors in HIV-infected patients there should be evaluated the levels of inflammation and coagulation markers.

Key words: cardiovascular diseases, risk factors, inflammation, coagulation, HIV

Для корреспонденции:

Чукаева Ирина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1

Телефон: (495) 674-4968

E-mail: chukaeva@mail.ru

Статья поступила 25.02.2013, принята к печати 25.04.2013

Внаши дни концепцию факторов риска рассматривают как краеугольный камень развития и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Традиционно выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К немодифицируемым относят мужской пол, возраст и сердечно-сосудистый анамнез. К модифицируемым — табакокурение, гиподинамию, ожирение, дислипидемию, нарушения углеводного обмена, артериальную гипертензию [1].

В то же время очевиден факт, что развитие ССЗ у ВИЧ-инфицированных связано не только с традиционными факторами риска. В одном из крупнейших исследований ВОЗ, MONICA, охватившем 38 популяций в 21 стране мира, было показано, что только традиционными факторами риска (курение, систолическое АД, избыточный вес и гиперхолестеринемия) нельзя полностью объяснить динамику сердечно-сосудистых осложнений, так как их распространенность достигает 15% у женщин и 40% у мужчин [2]. В связи с этим в настоящее время рассматривают «новые» факторы риска развития ССЗ.

В липидном профиле особое значение придают уровню триглицеридов, ремнантов липопротеинов, липопротеиду А, малым частицам ЛПНП, аполипопротеинам В и А-1, отношению ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. К нелипидным факторам риска развития ССЗ относят уровень гомоцистеина, тромбогенных и антиромбогенных факторов риска (тромбоцитов, факторов свертывания, фибриногена, активированного фактора VII, ингибитора активации плазминогена-1, тканевого активатора плазминогена, фактора Виллебранда, фактора V Leiden, протеина С, антиромбина III) и уровень маркеров воспаления [3, 4]. Важность включения «новых» факторов риска развития ССЗ в шкалы для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска подтверждает тот факт, что информативность шкал с показателями маркеров воспаления выше, чем с только традиционными факторами риска [3].

В настоящее время выделяют также группы лиц с высоким риском развития ССЗ, приоритетные по проведению кардиоваскулярной профилактики. По данным Всероссийского научного общества кардиологов на 2011 г. выделены 3 основные подобные группы. К ним относят пациентов с уже диагностированными ССЗ атеросклеротического генеза; пациентов, у которых на данный момент отсутствуют симптомы ССЗ, но высок риск их развития (в том числе есть множественные факторы, приводящие к высокому суммарному сердечно-сосудистому риску; пациенты с сахарным диабетом 1 и 2 типа при наличии микроальбуминурии; с очень высоким уровнем одного фактора риска, особенно в сочетании с поражением органов-мишеней; с хронической болезнью почек); близких родственников пациентов с преждевременным развитием атеросклеротических заболеваний (в возрасте младше 45 лет у мужчин и 55 лет у женщин) и лиц с очень высоким риском [5].

К группе с изначально высоким сердечно-сосудистым риском также относят ВИЧ-инфицированных пациентов, рассматривая ВИЧ как независимый фактор подобного риска. Известно, что у ВИЧ-инфицированных пациентов риск развития ССЗ выше, чем в общей популяции. У 57% таких пациентов без симптомов ССЗ выявлены изменения на ЭКГ в виде суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол и неспецифических изменений сегмента ST [6]. Самое масштабное на данный момент исследование Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D), в котором изучали причины смерти ВИЧ-инфицированных пациентов, включало 33 308 больных из 200 клиник Европы, Австралии и США. Средний возраст пациентов составлял 49 лет, средний период антиретровирусной терапии (АРВТ) — 3,1 года, медиана числа CD4⁺-клеток — 408 кл/мкл,

49% больных имели вирусную нагрузку менее 400 копий/мл, средний период наблюдения — 3 года. В исследовании было выявлено, что сердечно-сосудистая патология (11,6%) занимает 3-е место среди причин летальности после СПИД-ассоциированных состояний (29,9%) и заболеваний печени (13,7%) [7].

Несмотря на наличие статистических данных, до сих пор нет однозначного мнения о том, по какой причине у ВИЧ-инфицированных пациентов более высок риск развития ССЗ, почему именно от сердечно-сосудистой патологии погибает значительное число таких больных, и какие факторы риска в данном случае являются предикторами развития ССЗ. Известно, что традиционные факторы риска распространены у пациентов с ВИЧ-инфекцией более широко, чем в целом по популяции. Артериальную гипертонию отмечают среди 12–20% ВИЧ-инфицированных младше 40 лет и у 35–41% больных 40 лет и старше (по данным Европейского общества кардиологов распространенность АГ в возрасте 40–49 лет составляет от 8 до 14%, в возрасте младше 40 лет — около 4%). Дислипидемию наблюдают в 23,3% случаев при наличии ВИЧ и в 17,6% — без него. Среди ВИЧ-инфицированных курят от 47 до 69% (данные по США и Европе), а в целом в этих же странах курит около 30% населения. Наряду с этим необходимо учитывать влияние «новых» факторов риска на развитие ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов. В связи с хронической персистенцией вируса у данной группы больных более высокие провоспалительный статус и прокоагулянтная активность.

Следует отметить, что вышеописанные особенности метаболического профиля у ВИЧ-инфицированных пациентов были выявлены у больных с низким уровнем CD4⁺-клеток или получающих АРВТ. Данных об изменениях метаболического профиля у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции с сохранной функцией иммунной системы недостаточно.

Целью проведенного исследования было оценить липидный, углеводный и провоспалительный профили у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции с уровнем CD4⁺-клеток более 350 кл/мл.

Пациенты и методы

Был обследован 21 пациент с ВИЧ-инфекцией I–III стадии в возрасте 25–40 лет (средний возраст — 31,95 ± 0,84 года), без сопутствующих хронических заболеваний, средний уровень CD4⁺-клеток — 399,05 ± 34,8 кл/мл (включали лиц с уровнем CD4⁺ не менее 350 кл/мл), с длительностью естественного течения ВИЧ-инфекции не более 5 лет и не получавшие АРВТ. Контрольную группу составили 39 пациентов (средний возраст — 32,08 ± 0,84 года), 33% курящие, без сопутствующих хронических заболеваний.

У всех пациентов определяли уровень общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой и очень низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов (ТГ), апопротеина В (Апо-В), глюкозы, а также маркеров воспаления [фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкина 12 и 18 (ИЛ-12, -18)], гомоцистеина, фактора

Виллебранда, эндотеллина, тромбомодулина. Измерение ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, Апо-В, глюкозы в плазме крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Architect ci8200 (ABBOTT, США). Уровень инсулина, гомоцистеина определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens, США). Уровень ФНО- α , ИЛ-12, -18, эндотеллина, тромбомодулина устанавливали методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных планшет. Уровень фактора Виллебранда определяли реакцией агглютинации.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ «Statistica v. 8.0». Числовые данные представлены как среднее арифметическое \pm ошибка среднего значения ($M \pm m$). Сравнение средних показателей производили стандартными методами вариационной статистики медико-биологического профиля. Для сравнения двух групп применяли критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования было выявлено, что уровень ОХС достоверно ниже в группе пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции в сравнении с контрольной группой. Снижение ОХС в основной группе пациентов обусловлено преимущественно снижением уровня ЛПНП. Значимого различия по уровням ЛПОНП, ЛПВП, ТГ и Апо-В, а также выраженных отличий в показателях углеводного обмена между группами выявлено не было (табл. 1).

Получены достоверные различия между группами по уровню ФНО- α . Более того, выявлена положительная корреляционная связь между уровнями ФНО- α и ИЛ-18 (табл. 2).

Достоверные различия между группами также отмечены по уровню фактора Виллебранда. По уровню остальных маркеров прокоагулянтной активности достоверных различий не выявлено (табл. 3).

Таким образом, в ходе проведенного исследования не выявлено выраженного проатерогенного изменения липидного и углеводного профилей у пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции. В то же время обнаружены явные провоспалительные сдвиги у данной группы пациентов по сравнению с контрольной, что, возможно, и обуславливает раннее развитие атеросклероза и высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии у таких больных. Более высокий прокоагулянтный уровень у пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции позволяет предположить у них более высокий риск тромботических осложнений.

В настоящее время наличие у ВИЧ-инфицированных пациентов более высокого риска развития ССЗ по сравнению с общей популяцией не вызывает сомнений. В то же время, несмотря на большое количество проведенных исследований, роль непосредственно ВИЧ в развитии факторов риска ССЗ не ясна. В основном это связано с тем, что в проведенные ранее исследования включали пациентов, получавших АРВТ или с низким числом CD4⁺-клеток (т.е. с выраженной дисфункцией иммунной систе-

мы), а также больных с ССЗ в анамнезе. Таким образом, полученные в предыдущих исследованиях данные нельзя экстраполировать на всех пациентов с ВИЧ-инфекцией. Исследования, в которых была проведена оценка развития факторов риска у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохранной функцией иммунной системы, на данный момент отсутствуют.

В ходе проведенного исследования нами не было выявлено проатерогенных сдвигов в липидном профиле у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохранной функцией иммунной системы по сравнению с контрольной группой. Более того, уровень ОХС и ЛПНП у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции оказался ниже, чем в контрольной группе, что соответствует имеющимся литературным данным.

Вероятно, отсутствие других сдвигов в липидном профиле, характерных для ВИЧ-инфицированных пациентов (таких как снижение уровня ЛПВП и повышение уровня ТГ), связано с высоким уровнем CD4⁺-клеток в исследуемой когорте. В ходе проведенных ранее исследований было показано, что развитие дислипидемии напрямую ассоциировано с прогрессированием иммунной дисфункции. Так, в исследовании 419 ВИЧ-инфицированных пациентов (средний возраст — 38,2 года, 21% женщин, среднее число CD4⁺-клеток — 216 кл/мл) получено, что более низкий

Таблица 1. Показатели липидного и углеводного обмена у ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении с контрольной группой

Показатели	Основная группа (n = 21)	Контрольная группа (n = 39)
ОХС, ммоль/л	3,73 \pm 0,20*	4,34 \pm 0,14
ЛПНП, ммоль/л	2,01 \pm 0,13*	2,44 \pm 0,09
ЛПОНП, ммоль/л	0,50 \pm 0,06	0,53 \pm 0,07
ЛПВП, ммоль/л	1,21 \pm 0,09	1,38 \pm 0,05
ТГ, ммоль/л	1,10 \pm 1,13	1,10 \pm 0,13
Апо-В, г/л	0,67 \pm 0,04	0,78 \pm 0,04
Глюкоза, ммоль/л	4,51 \pm 0,22	4,49 \pm 0,1
Инсулин, мкМЕ/мл	3,40 \pm 0,6	3,50 \pm 0,48

* — $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем контрольной группы

Таблица 2. Содержание маркеров воспаления в плазме крови у ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении с контрольной группой

Показатели	Основная группа (n = 21)	Контрольная группа (n = 39)
ФНО- α , пг/мл	6,17 \pm 1,01*	2,13 \pm 0,4
ИЛ-12, пг/мл	1,39 \pm 0,7	0,54 \pm 0,21
ИЛ-18, пг/мл	448,2 \pm 71,77	307,54 \pm 45,28

* — $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем контрольной группы

Таблица 3. Содержание маркеров прокоагулянтной активности в плазме крови у ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении с контрольной группой

Показатели	Основная группа (n = 21)	Контрольная группа (n = 39)
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,18 \pm 1,07	14,24 \pm 0,99
Фактор Виллебранда, %	182,95 \pm 9,42*	146,68 \pm 7,98
Эндотеллин, нг/мл	0,18 \pm 0,086	0,12 \pm 0,03
Тромбомодулин, нг/мл	5,12 \pm 0,93	5,71 \pm 1,32

* — $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем контрольной группы

уровень CD4⁺-клеток ассоциирован с более низким уровнем ЛПВП и ЛПНП и более высоким уровнем ЛНОНП и ТГ [8]. Этот факт также подтверждают данные обследования 60 ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции. Всех пациентов разделили на 3 подгруппы в зависимости от числа CD4⁺-клеток (менее 200, 200–400 и более 400 кл/мл). В результате проведенного анализа выявлено, что уровень ЛПВП значимо ниже, а уровень ЛПНП, ЛПОНП и ТГ значимо выше в подгруппе с числом CD4⁺-клеток менее 200 кл/мл по сравнению с контролем, в то время как в подгруппе с числом CD4⁺-клеток более 400 кл/мл статистически значимые различия отмечены только по уровню ЛПВП [9]. Таким образом, можно заключить, что степень выраженности дислипидемии зависит от степени выраженности дисфункции иммунной системы, и ее нужно оценивать в зависимости от числа CD4⁺-клеток.

Нами не получено различий в уровне глюкозы и инсулина у ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении с контрольной группой, хотя присутствуют литературные данные о развитии инсулинорезистентности у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих АРВТ. В данном случае следует обратить внимание на тот факт, что степень выраженности инсулинорезистентности напрямую ассоциирована с уровнем CD4⁺-клеток. В ходе исследования на 214 пациентах с естественным течением ВИЧ-инфекции (средний возраст — 36 лет, 28% женщины) было показано, что снижение числа CD4⁺-клеток ниже 200 кл/мл (по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами с числом CD4⁺-клеток выше 500 кл/мл) является независимым фактором риска развития инсулинорезистентности.

Таким образом, отсутствие различий по уровню глюкозы и инсулина в проведенном нами исследовании скорее всего связано с высоким уровнем CD4⁺-клеток в исследуемой когорте.

При анализе уровней маркеров воспаления нами был выявлен достоверно более высокий уровень ФНО- α у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции по сравнению с контрольной группой.

Известно, что на фоне хронической персистенции вируса возрастает уровень С-реактивного белка, ИЛ-6 и ФНО- α , причем степень выраженности повышения уровня маркеров воспаления напрямую ассоциирована со степенью иммунной дисфункции — чем ниже уровень CD4⁺-клеток, тем выше уровень маркеров воспаления [10]. О важной роли хронического воспаления говорят данные, полученные в исследовании SMART, где отмечена ассоциация между уровнем общей смертности и уровнем ИЛ-6, возраставшем при применении АРВТ в прерывистом режиме. В том же исследовании выявлено повышение уровней ИЛ-10 и ФНО- α при перерывах в АРВТ [11]. С другой стороны, более высокий уровень ФНО- α у ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении с контролем может быть связан с его специфической ролью в противодействии ВИЧ-инфекции. Известно, что ФНО- α подавляет репликацию ВИЧ, и его более высокая концентрация может быть следствием противодействия иммунной системы прогрессированию ВИЧ-инфекции [12].

В ходе проведенного исследования был выявлен более высокий уровень фактора Виллебранда у ВИЧ-

инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции в сравнении с контрольной группой.

Как известно, у ВИЧ-инфицированных пациентов возрастает прокоагулянтная активность и риск тромботических осложнений. В ходе проведенных исследований было выявлено, что уровень протеина С, S и антитромбина ниже у пациентов с ВИЧ-инфекцией по сравнению с общей популяцией [13]. Более того, на 56 ВИЧ-инфицированных пациентах было показано, что прокоагулянтная активность повышена у этих больных до начала АРВТ и не изменяется впоследствии вне зависимости от того, применяют ли ингибиторы протеазы или нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы [14]. К сожалению, на настоящий момент в литературе нет данных о корреляции между уровнями CD4⁺-клеток и факторов свертывания. В то же время выявленное повышение уровня фактора Виллебранда позволяет говорить о прокоагулянтной активности и эндотелиальной дисфункции, маркером которой он является, у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохранной функцией иммунной системы.

Заключение

В ходе проведенного исследования были оценены липидный, углеводный, провоспалительный и прокоагулянтный профили у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции. Учитывая отсутствие проатерогенных сдвигов в липидном и углеводном профиле у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохранной функцией иммунной системы, можно предположить, что ранее развитие сердечно-сосудистых заболеваний и тромботических осложнений обусловлено провоспалительными сдвигами и гиперкоагуляцией. Таким образом, у ВИЧ-инфицированных пациентов для определения суммарного сердечно-сосудистого риска помимо традиционных факторов риска следует оценивать уровень маркеров воспаления и коагуляции. Более того, учитывая раннее развитие прокоагулянтных сдвигов у ВИЧ-инфицированных пациентов, целесообразно своевременно начинать профилактические мероприятия, направленные на снижение риска развития тромбозов.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и гипоксией» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Литература

1. Титов В.Н., Подзолков В.И., Дедов И.И. и др. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение // Гинекология. 2010. №3. С.25–30.
2. Koenig W. Inflammation and Coronary Heart Disease: An Overview // Cardiol Rev. 2001. V.9 (1). P.31–35.
3. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur Heart J. 2012. V.33. P.1635–1701.

4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. 2001. V.285. P.2486–2497.
5. Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации // Кардиоваскулярная тер. и профил. Прил. 2. 2011. Т.10. №6.
6. Dubé M.P., Lipshultz S.E., Fichtenbaum C.J. et al. Effects of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on the Heart and Vasculature // Circulation. 2008. V.118 (2). P.e36–e40.
7. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D study // AIDS. 2010. V.24 (2). P.265–270.
8. El-Sadr W.M., Mullin C.M., Carr A. et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort // HIV Med. 2005 Mar. V.6 (2). P.114–121.
9. Iffen T.S., Efobi H., Usoro C.A.O., Udonwa N.E. Lipid Profile of HIV-Positive Patients Attending University of Calabar Teaching Hospital, Calabar — Nigeria // WJMS. 2010. V.5 (4). P.89–93.
10. Boufassa F., Goujard C., Viard J. et al. Immune deficiency could be an early risk factor for altered insulin sensitivity in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: the ANRS COPANA cohort // Antivir Ther. 2012. V.17. P.91–100.
11. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr W.M., Lundgren J. et al. CD4⁺ count-guided interruption of antiretroviral treatment // N Engl J Med. 2006. V.355. P.2283–2296.
12. Lane B.R., Markovitz D.M., Woodford N.L. et al. TNF-alpha inhibits HIV-1 replication in peripheral blood monocytes and alveolar macrophages by inducing the production of RANTES and decreasing C-C chemokine receptor 5 (CCR5) expression // J Immunol. 1999 Oct. V.163 (7). P.3653–3661.
13. Saif M., Greenberg B. HIV and thrombosis: a review // Aids Patient Care STDS. 2001. V.15 (1). P.15–24.
14. Francisci D., Giannini S., Baldelli F. et al. HIV Type 1 Infection, and Not Short-Term HAART, Induces Endothelial Dysfunction // AIDS. 2009 Mar. V.23 (5). P.589–596.

Информация об авторах:

Комарова Ирина Владимировна, ассистент кафедры поликлинической терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
Телефон: (495) 674-4968
E-mail: irka.komarova@gmail.com

Кравченко Алексей Викторович, доктор медицинских наук, профессор Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии
Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15, корп. 5
Телефон: (495) 366-2670
E-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

Кушакова Татьяна Евгеньевна, аспирантка ФБУН Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии
Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15, корп. 5
Телефон: (495) 366-2670
E-mail: tatyanaq@mail.ru

ПУБЛИКАЦИИ

Учебные пособия, пособия для врачей, методические рекомендации, изданные кафедрой поликлинической терапии № 2

Сторожаков Г.И., Чукаева И.И., Александров А.А. Поликлиническая терапия: Учебник для студентов вузов, обучающихся по специальности 060101.65 «Лечебное дело» по дисциплине «Поликлиническая терапия». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 701 с.

Сторожаков Г.И., Чукаева И.И., Александров А.А. Поликлиническая терапия: Учебник для студентов вузов, обучающихся по специальности 060101.65 «Лечебное дело» по дисциплине «Поликлиническая терапия». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 704 с.

Сторожаков Г.И., Чукаева И.И., Александров А.А. Поликлиническая терапия: Учебник для студентов вузов, обучающихся по специальности 060101.65 «Лечебное дело» по дисциплине «Поликлиническая терапия». 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 636 с. + 1 CD-ROM. Прил. к учеб. на компакт-диске. Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru>

Сторожаков Г.И., Чукаева И.И., Александров А.А. Поликлиническая терапия: Учебник для студентов вузов, обучающихся по специальности 060101.65 «Лечебное дело» по дисциплине «Поликлиническая терапия». 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 636 с. + 1 CD-ROM. Прил. к учеб. на компакт-диске. Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru>

Чукаева И.И. Избранные лекции по поликлинической терапии: Учебное пособие. М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2004. 76 с.

Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А., Ярек-Мартынова И.Р. Нефрокардиальный синдром при сахарном диабете: факторы риска, возможности профилактики и лечения: Пособие для врачей. М.: ЭНЦ РАМН, 2005. 24 с.

Чукаева И.И., Литвинова С.Н., Шургая М.А., Орлова Н.В., Соловьева М.В., Богова О.Т., Ахматова Ф.Д., Евдокимов Ф.А. Актуальные вопросы поликлинической терапии: Учебное пособие. М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2006. 160 с.

Александров А.А. Кардиология. Национальное руководство. Глава 22. Поражение сердечно-сосудистой системы при экстракардиальной патологии. Поражение сердца при эндокринных заболеваниях / Национальный проект «Здоровье», Всероссийское общество кардиологов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

Особенности динамики С-реактивного белка и цитокиновой активности у больных инфарктом миокарда и ее влияние на исходы и прогноз заболевания

И.И. Чукаева¹, Н.В. Орлова¹, Я.Г. Спирыкина¹, С.Х. Галачиева², Н.В. Сизова², А.Е. Мохов²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра поликлинической терапии № 2 лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. И.И. Чукаева);

²Городская клиническая больница № 13, Москва (главный врач — Л.С. Аронов)

Дисбаланс реактантов воспаления при инфаркте миокарда обуславливает неадекватные процессы формирования некроза, деструкции и репарации и может влиять на течение и прогноз заболевания. В данной работе проводили исследование динамики С-реактивного белка и цитокинов (ИНФ- γ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10) у больных инфарктом миокарда. Выявлено, что на основании уровней и динамики С-реактивного белка и цитокинов можно прогнозировать течение заболевания, а также его ближайший и отдаленный прогнозы. При осложненном течении инфаркта миокарда обнаружено значительное повышение концентраций С-реактивного белка, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-4, ИНФ- γ , ИЛ-6 в 1-е сутки заболевания. Чрезмерно низкие значения ИНФ- γ и ИЛ-6 связаны с неблагоприятным отдаленным исходом, вплоть до летального.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, воспаление, С-реактивный белок, динамика цитокинов, прогноз заболевания

Features of C-Reactive Protein and Cytokine Activity Dynamics in Patients with Myocardial Infarction and Its Effect on the Outcome and Prognosis for the Disease

I.I. Chukaeva¹, N.V. Orlova¹, Ya.G. Spiryakina¹, S.H. Galachieva², N.V. Sizova², A.E. Mokhov²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Outpatient Therapy № 2 of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. I.I. Chukaeva);

²Municipal Clinical Hospital № 13, Moscow (Chief Doctor — L.S. Aronov)

Imbalance of inflammatory reactants in acute myocardial infarction causes inadequate processes of necrosis, destruction and repair, and can affect the course and prognosis of the disease. In this study the dynamics of C-reactive protein and cytokines (IFN- γ , IL-4, IL-6, IL-8 and IL-10) in patients with myocardial infarction was investigated. It was found that levels and dynamics of C-reactive protein and cytokines may predict the disease, as well as its immediate and long-term prognosis. A significant increase in the concentrations of CRP, IL-8, IL-10, IL-4, INF- γ , IL-6 in the first day of the disease was revealed in patients with complications of myocardial infarction. Excessively low values of INF- γ and IL-6 are associated with poor long-term outcomes up to the lethal.

Key words: myocardial infarction, inflammation, C-reactive protein, cytokine dynamics, prognosis of the disease

Высокая частота инфаркта миокарда (ИМ) и летальности от него ставят это заболевание в ряд наиболее опасных и социально значимых болезней. Несмотря на

наметившуюся тенденцию к снижению показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в нашей стране, Россия по-прежнему существенно отстает от развитых стран мирового сообщества по данному показателю (753 на 100 000 населения в России против 150–200 человек в развитых странах).

Развитие ИМ влечет за собой возникновение системной и локальной воспалительной реакции, выраженность которой определяется уровнями острофазовых белков и цитокинов и коррелирует с массивностью поражения [1]. Предпринятые попытки выявления диагностической и прогностической значимости уровней белков острой

Для корреспонденции:

Чукаева Ирина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 674-4968

E-mail: Chukaeva@mail.ru

Статья поступила 25.02.2013, принята к печати 25.04.2013

фазы и цитокинов продемонстрировали неоднозначность их динамики в разных группах больных [2, 3]. Дисбаланс реактантов воспаления при ИМ обуславливает неадекватные процессы формирования некроза, деструкции и репарации и может влиять на течение и прогноз заболевания [4]. В этом плане важна оценка возможных маркеров деструкции, что позволит при определении характера течения острофазового ответа решать вопрос о его адекватности.

Цель исследования — проанализировать особенности течения инфаркта миокарда и выявить взаимосвязь динамики воспалительных показателей с течением и исходами заболевания.

Пациенты и методы

Были обследованы 200 пациентов, поступивших в отделение кардиореанимации и кардиологическое отделение ГКБ № 13 г. Москвы. Из них на основании критериев включения отобрали 58 человек (25 мужчин и 33 женщины) с Q-образующим инфарктом миокарда, поступивших в клинику не позднее 24 ч от момента развития ангинозного приступа. В группу сравнения вошли 40 пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС), обследованные на базе консультативно-диагностической поликлиники при Научно-практическом центре интервенционной кардиоангиологии. Показатели воспалительных маркеров у этой группы больных приняты нами в качестве базового, начального уровня. Средний возраст пациентов основной группы составил 66,1 года. Критериями исключения из исследования были факторы, способные повлиять на изучаемые показатели, — сопутствующие злокачественные новообразования, системные заболевания, хронические воспалительные заболевания.

Диагноз «инфаркт миокарда» был поставлен на основании критериев, рекомендованных Европейским обществом кардиологов. Осложненное течение ИМ (отек легких, недостаточность кровообращения, рецидив, кардиогенный шок, нарушения ритма) отмечено у 31 пациента. Признаки левожелудочковой недостаточности зафиксированы у 31 больного, нарушения ритма — у 24, кардиогенный шок — у 4 пациентов. У 3 пациентов развился рецидив ИМ в госпитальном периоде. Умерли в остром периоде 5 боль-

ных. Причинами смерти стали острая левожелудочковая недостаточность, кардиогенный шок, разрыв миокарда, фибрилляция желудочков. Диагноз «инфаркт миокарда» подтвержден патологоанатомически.

Всем больным для исследования С-реактивного белка (СРБ) и цитокинов производили забор венозной крови с помощью пункции *v. cubitalis* утром натощак на 1, 7, 14, 21-е сутки пребывания в стационаре.

СРБ фиксировали с помощью латексного экспресс-теста для определения данного белка в неразведенной сыворотке крови. Количественное измерение СРБ производили титрованием.

Цитокины определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для исследования воспалительных процессов были выбраны цитокины, отражающие как провоспалительные (интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8, интерферон (ИНФ)- γ), так и противовоспалительные (ИЛ-4, -10) звенья процесса.

Оценку годовых результатов проводили при повторном обследовании пациентов через 12 мес после развития ИМ. Оценивали количество повторных госпитализаций, повторных ИМ, развитие и прогрессирование недостаточности кровообращения у пациентов. При летальном исходе причину смерти больных уточняли, изучая медицинскую документацию и опрашивая родственников.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Microsoft Excel» и встроенного в нее «Пакета анализа», предназначенного для решения статистических задач. Применяли стандартные методы вариационной статистики с определением достоверности различий по критерию Стьюдента, достоверным считали значение $p < 0,05$. Полученные данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты госпитального мониторинга уровня СРБ у больных ИМ продемонстрировали его повышение к концу 1-х суток ИМ с последующим постепенным снижением к 10–14-му дню заболевания (табл. 1). Подобную динамику имеют провоспалительные цитокины ИНФ- γ и ИЛ-6, а также противовоспалительные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10. Концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-8

Таблица 1. Содержание СРБ и цитокинов в плазме крови у больных инфарктом миокарда в сравнении с пациентами со стабильным течением ИБС

Показатели	Больные инфарктом миокарда (n = 58)				Контрольная группа (n = 40)
	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	
СРБ, мг/л	21,23 \pm 3,26**	18,31 \pm 1,76**	7,52 \pm 3,95*	6,13 \pm 4,14	1,25 \pm 0,25
ИНФ- γ , пг/мл	46,65 \pm 2,98**	67,46 \pm 3,88**	59,01 \pm 3,62**	30,75 \pm 0,9**	13,43 \pm 2,13
ИЛ-4, пг/мл	4,09 \pm 6,87	6,28 \pm 6,38	6,49 \pm 6,72	1,74 \pm 0,7	1,8 \pm 0,32
ИЛ-6, пг/мл	98,1 \pm 3,65**	138,08 \pm 3,32**	144,60 \pm 2,83**	48 \pm 1,9**	2,84 \pm 0,46
ИЛ-8, пг/мл	32,18 \pm 2,66**	34,08 \pm 2,44**	42,4 \pm 2,41*	96,04 \pm 1,35**	51,04 \pm 4,63
ИЛ-10, пг/мл	7,49 \pm 7,19	8,28 \pm 6,64	3,64 \pm 4,43	4,98 \pm 0,25**	1,61 \pm 0,37

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ при сравнении с соответствующим показателем контрольной группы

снижается в 1-е сутки ИМ по сравнению с группой пациентов с ИБС, а в дальнейшем постепенно нарастает, превышая исходный уровень.

Динамика СРБ соответствует данным развития воспалительного ответа и при других инициирующих факторах [5]. Организм отвечает повышением концентрации СРБ при травме, некрозе. Она закономерно повышается с 1-х суток инфаркта миокарда, постепенно снижаясь к 14–21-м суткам заболевания [6]. СРБ участвует в подготовке погибших и апоптоидных клеток организма к уничтожению с помощью фагоцитоза. Кроме того, он способствует выработке антител.

Основные факторы, стимулирующие синтез СРБ в печени, — это ИЛ-6 и ИНФ- γ . Настоящее исследование показало сходство динамики концентрации этих цитокинов с СРБ, что в целом подтверждает их регуляторную функцию.

Огромное значение во взаимодействии клеточных и гуморальных факторов иммунных и воспалительных реакций имеют и противовоспалительные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10, ингибирующие синтез провоспалительных цитокинов и подавляющие активность макрофагов. Поэтому полученное нами нарастание концентрации этих цитокинов к 7–14-м суткам заболевания с последующим ее снижением вполне закономерно и связано, вероятно, с необходимостью торможения воспалительных реакций на определенном этапе с постепенным переходом к репаративным процессам [7].

Известно, что при инфаркте миокарда ИЛ-8 наряду с ИЛ-6 является главным эндогенным медиатором острой фазы ответа. В нашем исследовании выявлена депрессия синтеза этого цитокина в первые 7 сут ИМ с последующим нарастанием его концентрации выше исходного уровня. Полученную динамику ИЛ-8 можно объяснить нарушением адекватного ответа нейтрофильных гранулоцитов на воспалительный процесс при некрозе и сниженной способностью к синтезу и секреции ИЛ-8 активированными клетками. Кроме того, при анализе причин депрессии продукции ИЛ-8 в первые несколько суток после инфаркта миокарда следует учитывать известные иммунодепрессивные эффекты в системе нейтрофильных гранулоцитов, индуцируемые высокодозовой гепаринотерапией и терапией морфином у больных данной группы.

Разделив всех участвующих в исследовании пациентов на две группы — с осложненным и неосложненным течением ИМ, — мы сравнили изменение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов. Результаты представлены в табл. 2.

К настоящему времени уже накоплено достаточно сведений о связи чрезмерно повышенных уровней СРБ и ИЛ-6 с развитием осложнений ИМ. В частности, известно, что увеличение концентрации СРБ является независимым фактором риска развития аневризмы левого желудочка, сердечной недостаточности и кардиальной смерти в течение 1-го года после перенесенного ИМ. Значительное повышение

Таблица 2. Динамика СРБ и цитокинов у больных инфарктом миокарда с осложненным ($n = 31$) и неосложненным ($n = 27$) течением заболевания

Показатели	Больные инфарктом миокарда ($n = 58$)								Контрольная группа ($n = 40$)
	1-е сутки		7-е сутки		14-е сутки		21-е сутки		
	неосл.	осл.	неосл.	осл.	неосл.	осл.	неосл.	осл.	
СРБ, мг/л	15,43 ± 3,38	25,16 ± 3,10*	17,9 ± 2,4	18,64 ± 1,28	4,2 ± 1,64	10,08 ± 3,2*	2,3 ± 1,2	5,4 ± 1,5	1,25 ± 0,25
ИНФ- γ , пг/мл	41,91 ± 2,39	49,86 ± 2,95*	38,42 ± 2,4	90,70 ± 3**	35,84 ± 2,93	76,83 ± 2,9**	20,5 ± 1,1	25,17 ± 1,62**	13,43 ± 2,13
ИЛ-4, пг/мл	2,00 ± 1,93	5,50 ± 5,41	4,41 ± 1,11	7,77 ± 4,9	3,18 ± 0,44	9,04 ± 5,07	1,07 ± 0,12	1,96 ± 0,22	1,8 ± 0,32
ИЛ-6, пг/мл	80,95 ± 4,48	109,71 ± 3,4**	145,99 ± 3,43	131,76 ± 3,44**	178,49 ± 2,25	118,54 ± 3,76**	2,5 ± 0,12	63,17 ± 1,71**	2,84 ± 0,46
ИЛ-8, пг/мл	20,28 ± 2,42	40,25 ± 2,26**	19,11 ± 1,97	46,06 ± 1,97**	22,62 ± 3,87	57,62 ± 2,02**	20,84 ± 1,7	49,77 ± 0,45**	51,04 ± 4,63
ИЛ-10, пг/мл	1,09 ± 1,79	11,82 ± 5,56*	1,73 ± 3,44	13,53 ± 4,98*	0,50 ± 4,43	6,05 ± 3,14	9,56 ± 5,65	3,4 ± 1,27	1,61 ± 0,37

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ при сравнении с соответствующим показателем при неосложненном течении ИМ

Таблица 3. Уровни СРБ и цитокинов у больных, умерших в остром периоде ИМ, в сравнении с выжившими пациентами и пациентами со стабильным течением ИБС

Показатели	Пациенты с ИБС ($n = 40$)	Пациенты с ИМ	
		благоприятный исход ($n = 53$)	летальный исход ($n = 5$)
СРБ, мг/л	1,25 ± 0,25*	21,02 ± 3,15	23,2 ± 0,82
ИНФ- γ , пг/мл	13,43 ± 2,13*	48,72 ± 2,84*	27,14 ± 0,01
ИЛ-4, пг/мл	1,8 ± 0,32*	4,19 ± 6,58	3,16 ± 0,37
ИЛ-6, пг/мл	2,84 ± 0,46*	107,12 ± 3,44*	13,24 ± 0,5
ИЛ-8, пг/мл	51,04 ± 4,63*	32,81 ± 2,6	26,3 ± 0,33
ИЛ-10, пг/мл	1,61 ± 0,37	8,12 ± 6,84	1,54 ± 0,04

* — $p < 0,001$ при сравнении с соответствующим показателем группы пациентов с летальным исходом ИМ

Таблица 4. Уровни СРБ и цитокинов в 1-е сутки ИМ у больных, умерших в течение года после перенесенного инфаркта миокарда, в сравнении с выжившими пациентами

Показатель	Пациенты, выжившие в течение года (n = 47)	Пациенты с летальным исходом в течение года (n = 6)
СРБ, мг/л	22,26 ± 3,57	30,4 ± 1,54*
ИНФ-γ, пг/мл	48,16 ± 2,83	32,41 ± 0,5*
ИЛ-4, пг/мл	2,67 ± 1,08	17,43 ± 2,23*
ИЛ-6, пг/мл	97,7 ± 3,55	101,85 ± 1,93
ИЛ-8, пг/мл	30,36 ± 2,94	49,25 ± 1,9*
ИЛ-10, пг/мл	8,2 ± 6,84	0,74 ± 2,24

* — $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем группы выживших пациентов

Таблица 5. Уровни воспалительных маркеров на 1-е сутки ИМ у больных, перенесших повторный инфаркт миокарда в течение года после предыдущего

Показатель	Пациенты с благоприятным прогнозом в течение года (n = 37)	Пациенты, перенесшие ИМ в течение года (n = 10)
СРБ, мг/л	11,68 ± 1,29	18,2 ± 2,27*
ИНФ-γ, пг/мл	34,25 ± 2,29	69,15 ± 1,54*
ИЛ-4, пг/мл	2,46 ± 1,45	10,79 ± 3,1
ИЛ-6, пг/мл	136,53 ± 2,77	58,41 ± 2,63*
ИЛ-8, пг/мл	21,92 ± 2,51	65,78 ± 1,35*
ИЛ-10, пг/мл	1,17 ± 1,84	33,18 ± 3,16*

* — $p < 0,001$ при сравнении с соответствующим показателем группы пациентов с благоприятным прогнозом

уровня СРБ при ИМ отчасти объясняют гиперреактивностью иммунного ответа, что приводит к осложненному течению заболевания, формированию аневризмы сердца, развитию внутрисердечного тромба, разрыву сердца [8, 9].

В нашем исследовании также получены данные о значительном и достоверном повышении концентраций ИНФ-γ, ИЛ-8 и противовоспалительного ИЛ-10 у больных с осложненным течением инфаркта миокарда. Уровень ИЛ-8 при неосложненном течении ИМ достоверно ниже, чем при осложненном. При осложненном ИМ уровень ИЛ-10 на 1–14-е сутки выше, чем при неосложненном, что, по-видимому, можно объяснить ответом на повышенную секрецию провоспалительных цитокинов в первые 2 нед заболевания. К 21-м суткам отмечен бурный рост концентрации этого противовоспалительного цитокина в группе больных с неосложненным течением ИМ, в то время как при осложненном течении его концентрация продолжает снижаться, что, вероятно, также отражает задержку репаративных процессов в зоне некроза.

Кроме того, получено, что при развитии осложнений повышение СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-10 происходит в среднем на неделю раньше, чем при неосложненном ИМ, а нормализация этих показателей происходит медленнее.

При изучении динамики цитокинов у пациентов, умерших в остром периоде ИМ (табл. 3), нами выявлено зна-

чительное и достоверное снижение концентраций ИНФ-γ и ИЛ-6 при сравнении с группой благоприятного исхода. Неадекватная воспалительная реакция в очаге некроза вследствие нарушения дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, вероятно, приводит к срыву компенсаторных механизмов и нарушению ограничения зоны повреждения.

Мы также проследили динамику цитокинов у больных, умерших (табл. 4) или перенесших повторный ИМ (табл. 5) в течение года наблюдения. Выявлено повышение концентраций СРБ, ИЛ-4, -8 у этих больных с 1-х суток ИМ. ИЛ-6 достоверно превышал значения группы с благоприятным прогнозом лишь с 7-х суток, в 1-е же сутки его концентрация у больных, перенесших ИМ в течение года, была достоверно меньше. Концентрация ИНФ-γ оказалась выше у больных с ИМ в течение года и практически в 2 раза ниже у больных, умерших в течение года, что коррелирует с нашими данными об изменении его концентрации при осложненном ИМ и при летальном исходе в остром периоде ИМ. Значения концентрации ИЛ-10 у пациентов, перенесших ИМ в течение года, достоверно превышали показатели группы с благоприятным прогнозом.

Таким образом, как и при всякой реакции на некроз, уровень СРБ и цитокинов возрастает при инфаркте миокарда. Выраженность этой реакции может существенно различаться у больных, что зависит от размеров инфаркта, наличия осложнений. Воспаление — закономерная реакция организма на повреждение. С одной стороны, это повреждение с угрозой для ткани, а с другой — процесс, помогающий организму в борьбе за выживание. Поэтому так важно для нормального течения заболевания равновесие между про- и противовоспалительными факторами. Полученные нами и изложенные выше данные свидетельствуют о том, что нарушение в этом балансе является предиктором осложненного течения заболевания и способствует менее благоприятным ближайшему и отдаленному исходам.

Выводы

1. Инфаркт миокарда сопровождается повышением уровней С-реактивного белка, а также про- и противовоспалительных цитокинов (ИНФ-γ, ИЛ-6, -8, -4, -10) начиная с 1–7-х суток заболевания с постепенным дальнейшим снижением их концентраций.

2. При осложненном инфаркте миокарда повышение уровней СРБ, ИЛ-6, ИНФ-γ, ИЛ-8 и ИЛ-10 значительнее, чем при неосложненном. При тяжелых осложнениях, приводящих к летальному исходу, концентрация ИНФ-γ и ИЛ-6, напротив, значительно меньше, чем при неосложненном инфаркте миокарда.

3. Значительное повышение концентраций СРБ, ИЛ-4, -8 при инфаркте миокарда с 1-х суток характерно для больных с неблагоприятным отдаленным исходом (повторный инфаркт миокарда, смерть). Концентрация ИЛ-6 у этих больных достоверно ниже в 1-е сутки, а с 7-х суток заболевания значительно превышает средние значения у пациентов с благоприятным исходом.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и гипоксией» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Чукаева И.И., Алешкин В.А., Богова О.Т. и др. Маркеры воспаления при инфаркте миокарда // Рос. кардиол. журн. 1997. №5. С.40–51.
2. Орлова Н.В. Значение острофазовых белков и иммунологических показателей для диагностики и прогноза инфаркта миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. 21 с.
3. Виноградов А.В., Журавлева И.А., Воеводина Н.Ю. Прогнозирование течения острого инфаркта миокарда по биохимическим маркерам // Кардиология. 1999. №2. С.39–40.
4. Скворцова В.И., Константинова Е.В., Шурдумова М.Х. Провоспалительные цитокины у больных с острым ишемическим инсультом и инфарктом миокарда // Неврол. вестн. 2007. Т.39. Вып.1. С.22–25.
5. Сесь Т.П. Особенности воспалительного процесса при саркоидозе легких // Цитокины и воспаление. 2002. Т.1. №3. С.3–8.
6. Berk B.C., Weintraub W.S., Alexander R.W. Elevation of C-Reactive Protein in «Active» Coronary Artery Disease // Am J Cardiol. 1990. V.65. №3. P.168–172.
7. Brueckmann M., Bertsch T., Lang S. et al. Time course of systemic markers of inflammation in patients presenting with acute coronary syndromes // Clin Chem Lab Med. 2004. V.42 (10). P.1132–1139.
8. Anzai T., Kaneko H., Naito K. et al. Impact of Plasma Interleukin-6 and Serum C-Reactive Protein Elevation on Left Ventricular Thrombus Formation after

First Anterior Myocardial Infarction (abstr. №1486) // Circulation. 2003. V.108. №17. Suppl.4. P.315.

9. Кисляк О.А., Верещагина Г.С., Хаутиева Ф.М. Ишемическая болезнь сердца и статины // Болезни сердца и сосудов. 2009. №1. С.4–9.

Информация об авторах:

Орлова Наталья Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 674-4968
E-mail: Vrach315@yandex.ru

Спирякина Яна Геннадьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 674-4968
E-mail: Janezo@yandex.ru

Галачиева Светлана Харумовна, заведующая кардиологическим отделением для больных инфарктом миокарда Городской клинической больницы № 13
Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
Телефон: (495) 674-5121
E-mail: 5685682@list.ru

Сизова Нина Валентиновна, врач кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда Городской клинической больницы № 13
Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
Телефон: (495) 674-5121
E-mail: Janezo@yandex.ru

Мохов Андрей Евгеньевич, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 2 Городской клинической больницы № 13
Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
Телефон: (495) 674-1020
E-mail: Mokhov67@mail.ru

ПУБЛИКАЦИИ

Учебные пособия, пособия для врачей, методические рекомендации, изданные кафедрой поликлинической терапии № 2

Чукаева И.И. Ультразвуковая диагностика в практике врача-терапевта. Эхокардиография: Учебное пособие. М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2008. 43 с.

Чукаева И.И. Ультразвуковая диагностика в практике врача-терапевта. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства: Учебное пособие. М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2008. 35 с.

Александров А.А., Кухаренко С.С., Шацкая О.А., Ядрихинская М.Н., Дроздова Е.Н., Мартынова И.И., Кудряшова А.Л. Алгоритм ранней диагностики диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа: Методические рекомендации. М.: Арус, 2008.

Чукаева И.И. Начальные симптомы хронической венозной недостаточности: проблема врача-терапевта: Методические рекомендации. М.: Медиком, 2008. 6 с.

Чукаева И.И., Соловьева М.В. Реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: Методические рекомендации». М., 2008.

Чукаева И.И., Глезер М.Г., Шальнова С.А. Современное состояние терапии пациентов с ИБС в Российской Федерации. М.: ООО «Компания Медиком», 2009. 12 с.

Асташкин Е.И., Васюк Ю.А., Чукаева И.И. Возможности миокардиальной цитопротекции в лечении больных ИБС и постинфарктным кардиосклерозом. М.: ООО «Компания Медиком», 2009. 12 с.

Коронарный кальциноз как фактор риска развития инфаркта миокарда: случай из практики

Ф.Д.Ахматова¹, З.Ю.Курбатова², Л.С.Аронов², С.Х.Галачиева², А.Е.Мохов², И.И.Чукаева¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра поликлинической терапии № 2 лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. И.И.Чукаева);

²Городская клиническая больница № 13, Москва (главный врач — Л.С.Аронов)

В статье приведены данные популяционных исследований, в которых была показана роль величины коронарного кальция при прогнозировании острых коронарных осложнений у больных с различным сердечно-сосудистым риском. В соответствии с международными рекомендациями особое внимание уделяется вопросам оценки коронарного кальциноза в группе лиц с умеренным сердечно-сосудистым риском. На примере больного острым инфарктом миокарда обсуждаются вопросы влияния значений коронарного кальция на развитие острого коронарного синдрома. Данный клинический случай демонстрирует, что высокий риск развития острого инфаркта миокарда сохраняется даже при отсутствии большинства традиционных факторов риска.

Ключевые слова: умеренный сердечно-сосудистый риск, коронарный кальций, острый коронарный синдром, мультиспиральная компьютерная томография, атеросклероз

Coronary Calcinosi s as a Factor of Risk of Acute Myocardial Infarction: a Case from Practice

F.D.Akhmatova¹, Z.Yu.Kurbatova², L.S.Aronov², S.H.Galachieva², A.E.Mokhov², I.I.Chukaeva¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Outpatient Therapy № 2 of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. I.I.Chukaeva);

²Municipal Clinical Hospital № 13, Moscow (Chief Doctor — L.S.Aronov)

The article presents the data from population studies that show the role of the coronary calcium in the predicting of acute coronary events in patients with various cardiovascular risks. In accordance with international guidelines it is paid special attention to the assessment of coronary calcification in the group with moderate cardiovascular risk. On the example of the patient with acute myocardial infarction it is discussed the influence of the values of coronary calcium on the development of acute coronary syndrome. This clinical case demonstrates that the high risk of acute myocardial infarction is maintained even in the absence of the majority of traditional risk factors.

Key words: moderate cardiovascular risk, coronary calcium, acute coronary syndrome, coronary calcium, multidetector computed tomography, atherosclerosis

Хорошо известно, что факторы сердечно-сосудистого риска — это состояния, предшествующие заболеванию и имеющие с ним самостоятельную, устойчивую связь, которая обладает практическим значением для его прогнозирования и предупреждения. Факторы риска независимо друг

от друга влияют на возникновение сердечно-сосудистых осложнений и используются в стратификации риска острых сердечно-сосудистых осложнений [1, 2].

Одним из известных способов оценки сердечно-сосудистого риска является шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), основанная на оценке суммарного риска пяти основных факторов риска: пол, возраст, курение, систолическое артериальное давление, общий холестерин [3]. Шкала разработана экспертами Европейского общества кардиологов на базе данных 12 европейских когортных исследований с участием более 205 тыс человек и отражает суммарный прогнозируемый риск развития фатальных исходов сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет жизни пациента. По таблице SCORE *очень высокий риск* — риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение

Для корреспонденции:

Ахматова Фатима Даутовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 674-4968

E-mail: a.fa.da@mail.ru

Статья поступила 25.02.2013, принята к печати 25.04.2013

10 лет более 10%, *высокий риск* — 5–9%, *умеренный риск* — 1–4%, *низкий риск* — менее 1%.

Помимо пяти основных факторов риска существуют и другие, которые определяют вероятность фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений: абдоминальное ожирение, сахарный диабет, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, повышенный уровень триглицеридов, протеинурия. По рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии эти факторы используются в стратификации дополнительного 10-летнего риска нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертонией [4].

Существующие шкалы сердечно-сосудистого риска являются статистической моделью, которая в значительной степени построена на *популяционном* принципе прогнозирования острых сердечно-сосудистых осложнений. На популяционном уровне большое количество смертей приходится на группу с умеренным сердечно-сосудистым риском, так как эта группа многочисленна. Однако имеются данные о том, что применяемые модели оценки риска не в полной мере отражают вероятность острых сердечно-сосудистых осложнений среди этой категории больных.

Современные публикации свидетельствуют о том, что необходимы подходы, дающие возможность *персонализировать* оценку сердечно-сосудистого риска и соответствующую превентивную терапию. Возрос интерес к избирательному использованию методов визуализации атеросклероза, которые могли бы применяться для скрининга пациентов с целью повышения точности моделей оценки риска [5].

В ряде популяционных исследований была продемонстрирована связь между величиной коронарного кальция и развитием острых сердечно-сосудистых осложнений. Было сделано предположение о том, что коронарный кальций позволяет улучшить стратификацию сердечно-сосудистого риска. Среди 6698 больных, наблюдаемых в Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), использование традиционных факторов риска в сочетании с величиной коронарного кальция оказалось более точным предиктором острых сердечно-сосудистых осложнений, чем использование только традиционных факторов риска, особенно у лиц, имевших умеренный сердечно-сосудистый риск. В этом исследовании у 54% лиц с умеренным риском был проведен его пересмотр с учетом величины коронарного кальция, и в результате у 16% лиц степень риска острых сердечно-сосудистых осложнений была изменена с умеренной на высокую [6].

Похожие результаты были получены в Rotterdam Study, в котором было обследовано 2028 бессимптомных пациентов. У 55% лиц с умеренным сердечно-сосудистым риском была проведена его повторная оценка с учетом значений коронарного кальция, в результате 22% больных были отнесены в группу высокого риска [7].

При проведении Heinz Nixdorf Recall Study повторная оценка с учетом значений коронарного кальция была проведена у 60% лиц с умеренным риском, в итоге у 27% из них степень риска острых сердечно-сосудистых осложнений была изменена с умеренной на высокую [8].

Какова же роль величины коронарного кальция в стратификации риска острых сердечно-сосудистых осложнений у больных с бессимптомным атеросклерозом?

Больные с низким риском сердечно-сосудистых осложнений. Исследования показали, что величина коронарного кальция не ухудшала прогноза и не изменяла 5-летнюю общую смертность в популяции лиц с низким риском [9, 10]. У этой категории больных медикаментозной профилактики острых сердечно-сосудистых осложнений не проводится.

Больные с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Было показано, что величина кальциевого индекса не меняет прогноза в популяции больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Установлено, что лица с кальциевым индексом более 300 демонстрировали 20% риск в течение 7 лет, тогда как при значениях менее 300 десятилетний сердечно-сосудистый риск остается в пределах 11–13% [9]. Кроме того, у лиц с высоким риском отмечалось развитие сердечно-сосудистых осложнений независимо от кальцификации артерий. Так, при нулевом значении кальциевого индекса сердечно-сосудистые осложнения возникли у 9,3% больных.

У этой категории больных профилактика острого коронарного синдрома проводится по совокупности традиционных факторов риска, независимо от величины коронарного кальция. Именно поэтому у всех больных с высоким риском рекомендовано проводить обязательное превентивное лечение аспирином или статинами, поскольку эти больные даже с низким уровнем кальцификации артерий сохраняют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [11].

Как же обстоит дело при умеренном риске? Установлено, что коронарный кальциноз изменяет частоту сердечно-сосудистых осложнений в этой группе больных. Было показано, что уровень кальциевого индекса более 300 при умеренном риске утяжеляет сердечно-сосудистый прогноз, приравнивая его к высокому риску [9]. В некоторых работах изучали общую смертность и оказалось, что лица без факторов риска и со значениями кальциевого индекса более 400 умирали чаще, чем лица с 3 и более факторами риска без признаков коронарного кальциноза [12]. Было продемонстрировано, что при стратификации 5-летней общей смертности коронарный кальциноз играет значимую роль у лиц с умеренным риском (от 1,1 до 9,0%).

Рекомендации Expert Consensus Document by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association (2007) указывают на необходимость скрининга суммарного коронарного кальция у лиц с умеренным риском, однако не находят достаточно доказательств для применения его при стратификации бессимптомных лиц с низким и высоким риском [13]. В этом же документе представлены значения коронарного кальция, соответствующие той или иной степени сердечно-сосудистого риска (табл. 1).

Такой подход позволяет персонализировать оценку сердечно-сосудистого риска исходя из значений коронарного кальция и определить показания к превентивной терапии в группе лиц с умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений [14]. Среди авторов до сих пор не существует

однозначного мнения о том, какой уровень коронарного кальция является показанием к превентивному применению аспирина [15]. Для этого необходимо проведение дальнейших исследований.

Сердечно-сосудистый риск	Значения кальциевого индекса
Низкий	1–112
Умеренный	100–400
Высокий	400–999
Очень высокий	Более 1000

Клиническим примером, подтверждающим актуальность данной проблемы, является история болезни больного С., 57 лет, который проходил лечение в отделении инфарктной кардиологии ГКБ № 13 г. Москвы в октябре 2010 г.

Больной поступил в отделение с интенсивными давящими болями за грудиной, возникшими впервые в жизни, продолжавшимися более двух часов и купированными на догоспитальном этапе. В анамнезе сердечно-сосудистую патологию, хронические заболевания отрицал, госпитализаций не было. Эпизодически на фоне психоэмоционального стресса отмечал кратковременные подъемы АД с максимальными значениями 160/90. Не курил. Наследственный сердечно-сосудистый анамнез не был отя-

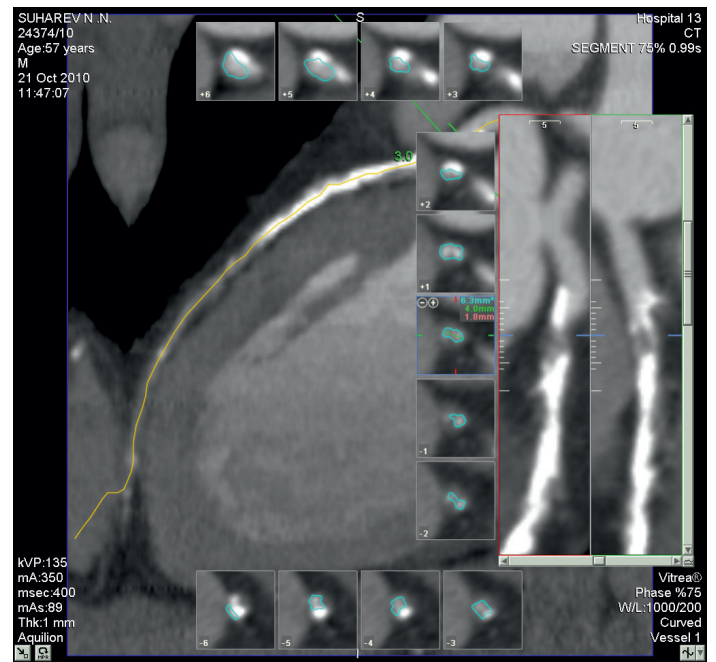
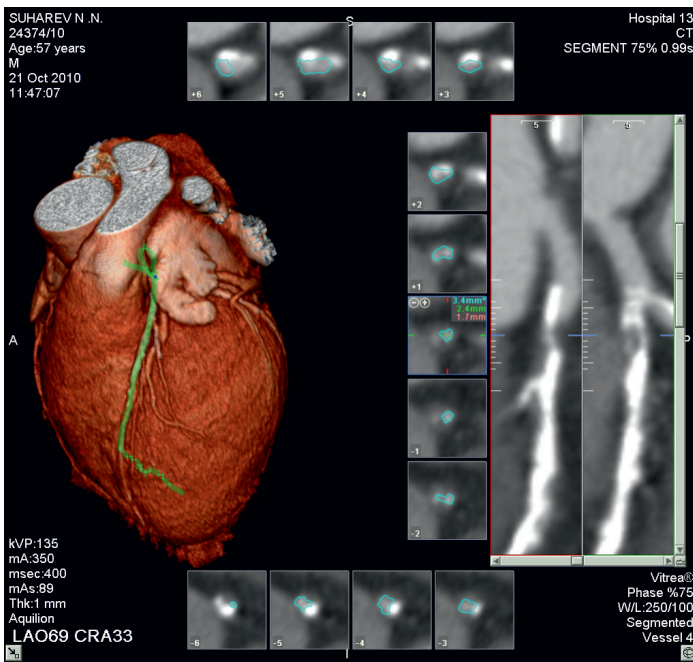
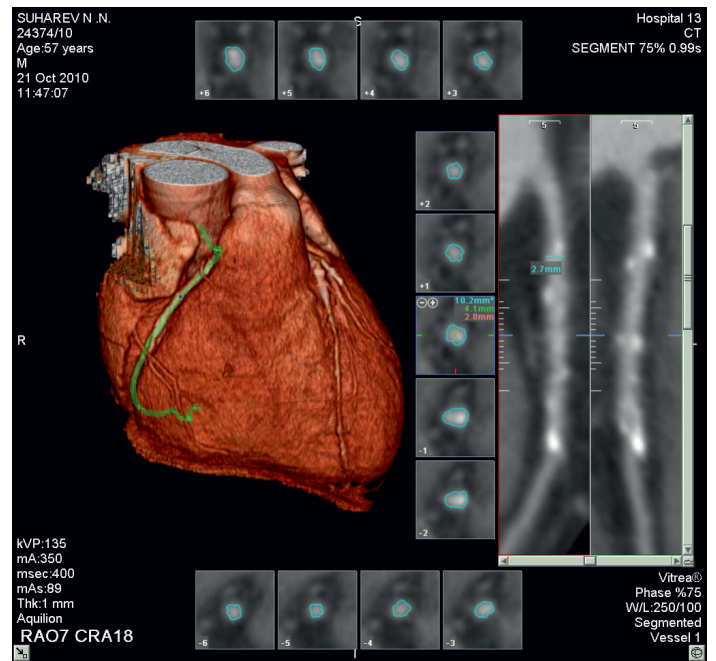
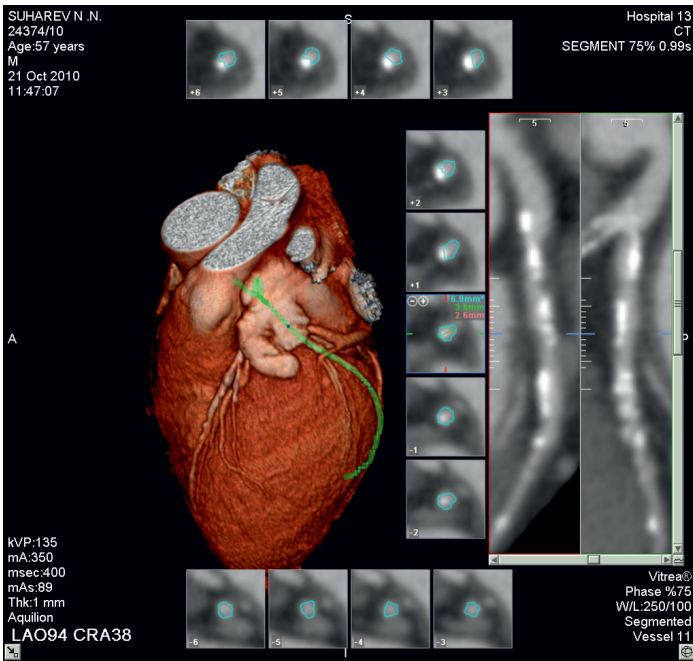


Рисунок. КТ-коронарография, проведенная методом мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием ультравистом. Кальциноз трех основных коронарных артерий.

гощен. Больному был поставлен основной диагноз: ИБС, острый не Q-образующий передний инфаркт миокарда. Недостаточность кровообращения KILLIP I. Гипертоническая болезнь III стадии, I степени. Диагноз был верифицирован при помощи клинических данных, биохимических маркеров острого коронарного синдрома, данных ЭКГ и ЭхоКГ.

При оценке факторов, приведших к острому нефатальному инфаркту миокарда у больного артериальной гипертонией I степени, были выявлены факторы риска: возраст — 57 лет; пол — мужской. Остальные факторы риска не были изменены: не курит; наследственный сердечно-сосудистый анамнез не отягощен; сахарный диабет в анамнезе — нет; абдоминальное ожирение — нет (объем талии — 83 см); холестерин — 5,02 ммоль/л; ЛПВП — 1,39 ммоль/л; ЛПНП — 2,94 ммоль/л; триглицериды — 1,52 ммоль/л; глюкоза натощак — 5,30 ммоль/л; протеинурия — нет. Показатели метаболического профиля также были в норме: мочевиная кислота — 384,00 мкмоль/л; С-реактивный белок — 1,50 мг/л, фибриноген — 3,95 г/л; креатинин — 85 мкмоль/л.

Для оценки выраженности атеросклеротического изменения коронарных артерий была проведена мультиспиральная компьютерная томография с болюсным контрастированием венечных артерий с заключением: ориентация срезов аксиальная, MPR; толщина срезов 1 мм, 2 мм, 5 мм; контрастирование — внутривенно ультравист 370 — 100 мл; получено изображение коронарных артерий после внутривенного болюсного контрастирования (рисунок).

Ствол левой коронарной артерии не изменен, в зоне бифуркации — гемодинамически значимый стеноз — более 50%, степень которого оценить невозможно из-за большого количества кальцинатов. Протяженный кальциноз всего проксимального и большей части среднего сегмента передней межжелудочковой ветви, в связи с чем оценить степень стеноза невозможно. Огибающая артерия: множественные очаговые кальцинаты всего проксимального сегмента от места бифуркации, без гемодинамически значимого стеноза. В дистальном сегменте артерия без стенозов, единичный кальцинат. Правая коронарная артерия в проксимальном сегменте имеет очаги кальцификации со стенозом до 60%, средний и дистальный сегменты без изменений. Величина суммарного объема кальция составила 1222 мм³, а суммарного кальциевого индекса по Agatston — 1519 (табл. 2).

После проведения курса стационарной реабилитации больной был выписан с рекомендациями: диета с ограничением животных жиров, жидкости до 1,5 литра в сутки, поваренной соли, увеличение в рационе продуктов, богатых калием. Нитроминт-спрей или изокет или нитроглицерин или нитросорбид при возникновении давящих болей за грудиной, одышки. Постоянный прием препаратов: тромбо АСС 100 мг (кардиомагнил-75) в обед; плавикс — 75 мг вечером; метопролол 25 мг 2 раза в сутки (утром, вечером) под контролем ЧСС; престариум А — 2,5 мг вечером под контролем АД. Контроль АД, ЧСС, ЭКГ; биохимии крови — липидный спектр, АСТ, АЛТ, КФК. Консультация ангиохирурга для решения вопроса о проведении корона-

Таблица 2. Посегментарное распределение кальциноза коронарных артерий

Исследуемая зона	Объем кальция, мм ³	Кальциевый индекс по Agatston
Ствол левой коронарной артерии	99	132
Правая коронарная артерия	132	125
Передняя межжелудочковая ветвь	181	234
Огибающая артерия	756	979
Первая диагональная ветвь	0	0
Вторая диагональная ветвь	54	49
Другие ветви	0	0
<i>Всего</i>	1222	1519

роангиографии с целью определения дальнейшей тактики лечения. Санаторно-курортное лечение: направляется в санаторий кардиологического профиля. Повторная госпитализация по показаниям.

Таким образом, до развития острого коронарного синдрома больной относился к группе умеренного сердечно-сосудистого риска как по шкале SCORE, так и по таблице риска для больных артериальной гипертонией и никакой профилактической медикаментозной терапии не получал. Однако при исследовании коронарного кальция оказалось, что у больного имел место выраженный кальциноз коронарных артерий, который согласно рекомендациям ACCF/AHA (2007) соответствовал очень высокому риску сердечно-сосудистых осложнений. Своевременное обследование и проведение превентивной терапии антиагрегантами у таких больных может способствовать первичной профилактике острых сердечно-сосудистых катастроф.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и гипоксией» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Чукаева И.И., Ахматова Ф.Д., Аронов Л.С. и др. Нестенозирующий коронарный атеросклероз при остром инфаркте миокарда // Лечебное дело. 2012. №3. С.97–102.
2. Подзолков В.И., Напалков Д.А., Маколкин В.И. Предикторы возникновения основных факторов сердечно-сосудистого риска у больных метаболическим синдромом // Атмосфера. Кардиология. 2003. №4. С.3–9.
3. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. Fourth Joint Task Force of European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007. V.14 (Suppl 2). P.S1–S113.

4. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J Hypertension. 2007. V.25 (6). P.1105–1187.
5. Miedema M.D., Duprez D.A., Misialek J. et al. Individualized approach to aspirin therapy in non-diabetic individuals using coronary artery calcium, implications for primary prevention from the multi-ethnic study of atherosclerosis // Circulation. 2012. V.126. Abstract 16061.
6. Folsom A.R., Kronmal R.A., Detrano R.C. et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // Arch Intern Med. 2008. V.168. P.1333–1339.
7. Elias-Smale S.E., Proenca R.V., Koller M.T. et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam Study // J Am Coll Cardiol. 2010. V.56. P.1407–1414.
8. Erbel R., Mohlenkamp S., Moebus S. et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study // J Am Coll Cardiol. 2010. V.56 (17). P.1397–1406.
9. Greenland P., LaBree L., Azen S.P. et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals // JAMA. 2004. V.291 (2). P.210–215.
10. Shaw L.J., Raggi P., Schisterman E. et al. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality // Radiology. 2003. V.228. P.826–833.
11. Wong N.D., Hsu J.C., Detrano R.C. et al. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events // Am J Cardiol. 2000. V.86. P.495–498.
12. Nasir K., Rubin J., Blaha M.J. et al. Interplay of coronary artery calcification and traditional risk factors for the prediction of all-cause mortality in asymptomatic individuals // Circ Cardiovasc Imaging. 2012. V.5 (4). P.467–473.
13. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography // J Am Coll Cardiol. 2007 Jan 23. V.49 (3). P.378–402.
14. Nasir K., Clouse M. Role of nonenhanced multidetector CT coronary artery calcium testing in asymptomatic and symptomatic individuals // Radiology. 2012 Sep. V.264 (3). P.637–649.
15. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases: American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee // Circulation. 2002 Jul 16. V.106 (3). P.388–391.

Информация об авторах:

Чукаева Ирина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
 Телефон: (495) 674-4968
 E-mail: chukaeva@mail.ru

Аронов Леонид Семенович, заслуженный врач РФ, главный врач ГКБ №13
 Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
 Телефон: (495) 674-5022
 E-mail: gkb13@gkb13.ru

Курбатова Зоя Юрьевна, заведующая рентгенологическим отделением ГКБ №13
 Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
 Телефон: (495) 600-5599
 E-mail: kz61@yandex.ru

Галачиева Светлана Харумовна, заведующая кардиологическим отделением для больных инфарктом миокарда ГКБ №13
 Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
 Телефон: (495) 674-5121
 E-mail: harumchik@mail.ru

Мохов Андрей Евгеньевич, заведующий кардиореанимационным отделением ГКБ №13
 Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
 Телефон: (495) 674-1020
 E-mail: harumchik@mail.ru

Учебные пособия, пособия для врачей, методические рекомендации, изданные кафедрой поликлинической терапии № 2

Чукаева И.И., Литвинова С.Н., Шургая М.А., Орлова Н.В., Соловьева М.В., Богова О.Т., Ахматова Ф.Д., Евдокимов Ф.А. Принципы формирования диагноза при наиболее часто встречающихся заболеваниях терапевтического профиля: Учебное пособие. М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2009. 37 с.

Чукаева И.И. Факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, курение, профилактика: Руководство для врачей. М.: РИС ВИМС, 2009. 48 с.

Чукаева И.И., Евдокимов Ф.А. ЭКГ для врача первичного звена: Методические рекомендации. М.: ИП Скороходов В.А., 2010. 38 с.

Чукаева И.И. Что мы знаем о вреде курения: Руководство для врачей. М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2010. 48 с.

Чукаева И.И., Кисляк О.А. Как мы боремся с факторами риска: Руководство для врачей. М., 2011. 25 с.

Чукаева И.И., Кисляк О.А. Три возраста гипертонии: Руководство для врачей. М., 2012. 39 с.

Влияние монотерапии периндоприлом на прогностически значимые показатели суточного мониторирования артериального давления

Н.В.Орлова¹, Н.Д.Карселадзе², Л.В.Кузьменкова³, О.В.Лимончикова³, Т.А.Муштаева³, Н.Е.Васильева³, С.А.Сапожников¹, И.И.Чукаева¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра поликлинической терапии № 2 лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. И.И.Чукаева);

²Центральная клиническая больница № 1 ОАО «РЖД», Москва (директор — к.м.н. В.Ф.Пфаф);

³Городская клиническая больница № 13, Москва (главный врач — Л.С.Аронов)

Цель исследования — оценить влияние терапии периндоприлом на показатели суточного мониторирования артериального давления. В исследование включены 40 больных с впервые выявленной артериальной гипертензией I–II степени (возраст — 40–60 лет). Больным проводилось мониторирование артериального давления, определение скорости пульсовой волны. На фоне терапии периндоприлом было выявлено снижение среднесуточного артериального давления, пульсового артериального давления, вариабельности систолического артериального давления. Сделан вывод, что монотерапия периндоприлом эффективна в группе больных с впервые выявленной артериальной гипертензией I–II степени.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, вариабельность артериального давления, периндоприл

The Influence of Perindopril Monotherapy on the Prognostically Meaningful Indicators of Circadian Blood Pressure Monitoring

N.V.Orlova¹, N.D.Karseladze², L.V.Kuzmenkova³, O.V.Limonchikova³, T.A.Mushtaeva³, N.E.Vasilyeva³, S.A.Sapozhnikov¹, I.I.Chukaeva¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Outpatient Therapy № 2 of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. I.I.Chukaeva);

²Central Clinical Hospital № 1 of JSC «Russian Railways», Moscow (Director — PhD V.F.Pfaf);

³Municipal Clinical Hospital № 13, Moscow (Chief Doctor — L.S.Aronov)

The objective of the study was to assess the effect of perindopril treatment on parameters of circadian blood pressure monitoring. The study included 40 patients with newly diagnosed hypertension I-II degree (40–60 years old). Patients underwent monitoring of blood pressure, pulse wave velocity determination. The perindopril therapy showed the reduction in average circadian blood pressure, pulse blood pressure and variability in systolic blood pressure. It was concluded that perindopril monotherapy is effective in patients with newly diagnosed arterial hypertension I–II degree.

Key words: hypertension, circadian blood pressure monitoring, blood pressure variability, perindopril

Для корреспонденции:

Орлова Наталья Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры поликлинической терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 674-4675

E-mail: vrach315@yandex.ru

Статья поступила 25.02.2013, принята к печати 25.04.2013

Артериальная гипертензия (АГ) — социально значимое заболевание, занимающее одно из лидирующих мест среди сердечно-сосудистых заболеваний по смертности и причинам инвалидизации населения. Современные подходы к терапии АГ, наряду с нормализацией уровня артериального давления (АД) в пределах рекомендуемых значений, предполагают влияние на прогноз заболевания. Прогноз АГ определяется как поражением органов-

мишеней, так и развитием острых сосудистых событий, включающих транзиторные ишемические атаки и инсульты. Среди факторов, влияющих на прогноз АГ, выделяют пол, возраст, наличие ожирения, табакокурение и др. [1]. В результате девяти проведенных проспективных исследований, которыми были охвачены в общей сложности 42 тыс человек, была доказана связь прогноза АГ с уровнем диастолического давления. Снижение диастолического давления всего на 5–6 мм рт.ст. коррелировало со снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 21%, со снижением частоты инсультов на 42%, а инфарктов миокарда — на 14% [2]. Однако прогноз АГ зависит не только от степени артериальной гипертензии. В качестве предикторов сердечно-сосудистых осложнений рассматривают ночное повышение АД, пульсовое АД, вариабельность АД (ВАД). Выявлена взаимосвязь колебаний АД с развитием поражения органов-мишеней (гипертрофией левого желудочка, нефропатией, ретинопатией) [3–5]; повышения ВАД с риском развития острых нарушений мозгового кровообращения [6, 7]. Выделяют ВАД в рамках одного визита, суточную ВАД, вариабельность от визита к визиту, вариабельность в разные сезоны [8].

Данные проведенных исследований по влиянию гипотензивной терапии на ВАД подтверждают прогностическое значение данного показателя в оценке риска развития инсульта. Однако результаты изучения влияния на ВАД двух групп препаратов — антагонистов кальция и β -адреноблокаторов — были не однозначны [9]. В то же время результаты международных клинических исследований PROGRESS, EUROPA, ADVANCE свидетельствуют не только о высокой гипотензивной эффективности периндоприла, но и о влиянии этого препарата на отдаленный прогноз заболевания. Изучение профилактического эффекта периндоприла остается открытым.

Целью исследования было изучение влияния периндоприла на ВАД у больных АГ.

Пациенты и методы

В исследование были включены пациенты с впервые выявленной АГ или пациенты, не получавшие гипотензивную терапию в течение последних 3 мес. В исследование вошли пациенты I–II степени заболевания, без признаков вторичного характера АГ. Всего было 40 пациентов в возрасте 40–60 лет, из них 11 мужчин и 29 женщин. Критерии исключения: наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости ингибиторов АПФ, беременность, инсульты или транзиторные ишемические атаки в анамнезе, ИБС, ХСН II–IV по NYHA, заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности, сахарный диабет 1 и 2 типа, коллагеновые заболевания.

Обследование больных проводили на фоне лечения препаратом «Престариум» (Servier, Франция) в индивидуально подобранных дозах 4–8 мг. Титрование дозы до 8 мг в сутки проведено у 8 пациентов. Изменение схемы лечения с переносом приема препарата на вечернее время, с учетом данных суточного мониторинга АД (СМАД), проведено у 3 пациентов. Результаты оценивали до назначения терапии и через 12 нед лечения. Приверженность к

терапии определяли по опросу пациента и ведению дневника. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование соответствовало требованиям Хельсинской декларации.

Суточное мониторирование АД проводили с использованием прибора «АВРМ-02» (Meditech, Венгрия). Применяли осциллометрический метод измерения АД. Программирование суточного монитора, хранение и анализ данных осуществляли путем подключения его к компьютеру и применения программы CardioVisions. По данным прибора оценивали показатели систолического, диастолического, среднего АД (среднесуточные, дневные, ночные), частоту пульса, пульсового АД, значение циркадного (суточного) индекса, подъем АД в утренние часы. Определение ВАД оценивали по отклонению АД от кривой суточного ритма, рассчитывали показатель — стандартное отклонение от среднего АД за сутки. Мониторирование проводили по общепринятой методике с интервалом 30 мин днем и 30 мин ночью. Общее число измерений за один сеанс исследования составляло от 44 до 48. Ночные и дневные измерения маркировались автоматически.

Измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и АД проводили с помощью аппарата «Тонокард» (Россия) у 24 пациентов. Аппаратно-программный комплекс «Тонокард» был предоставлен компанией «Актуальные медицинские диагностические технологии». При работе прибора использовались высокочувствительные датчики тонов Короткова, располагаемые в проекции плечевой артерии и артерий предплечья (лучевой и локтевой). Датчиками тонов Короткова были манжеты, соответственно большая и малая, подключенные через трубки к прибору, в котором были расположены датчики давления и специальные усилители и фильтры. Сигналы с выходов фильтров в ходе диагностики поступали в амплитудно-цифровой преобразователь, далее через блок управления в компьютер. Прибор осуществлял небольшую накачку манжет, после чего регистрировались тоны Короткова. СРПВ оценивалась по задержке тонов Короткова в малой манжете относительно тонов в большой манжете. В компьютере фиксировалось расстояние между датчиками. Скорость рассчитывалась автоматически, как отношение расстояния к времени прохождения пульсовой волны. У каждого пациента проводили трехкратное измерение СРПВ, в протокол вносили средние значения и стандартные отклонения по результатам исследования. Измерение АД и частоты сердечных сокращений проводили с помощью аппарата автоматически трехкратно.

Полученные данные обработаны в программной среде Microsoft Excel с использованием встроенного «Пакета анализа», который предназначен для решения статистических задач. Сравнение средних показателей производили с помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля. Результаты представлены в виде среднего арифметического и среднего квадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Для оценки достоверности различий использовали дисперсионный анализ, непараметрический критерий Вилкоксона и критерий χ^2 . Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Суточное мониторирование АД является значимым методом обследования пациентов с АГ, позволяющим эффективно определить среднесуточные, дневные и ночные показатели АД и оценить влияние терапии на суточный профиль АД. В результате многочисленных исследований выявлена взаимосвязь показателей, полученных при СМАД, с прогнозом АГ. Установлена тесная взаимосвязь среднесуточных значений систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) с гипертрофией левого желудочка, поражением почек и ретинопатией [3, 10].

Полученные нами результаты исследования влияния периндоприла на нормализацию АД в ходе трехмесячной терапии подтвердили высокую эффективность препарата в лечении умеренной АГ у пациентов среднего возраста. В ходе лечения отмечено достоверное снижение среднесуточного САД в сравнении с исходными показателями АД, в большей степени за счет его дневного снижения (табл. 1). Обращает на себя внимание достоверно значимое различие показате-

лей среднесуточного АД и результатов измерений, проведенных во время визита (табл. 2). Так, исходный уровень САД во время визита превышал среднесуточный на 13 мм рт.ст. Соответственно, динамика снижения САД на фоне лечения, зафиксированная по показателям АД во время визита, была более выраженной и составила 26 мм рт.ст. через 12 нед лечения. Однако такая разница в значениях среднесуточного АД и АД, зафиксированного во время визита, свидетельствует о необходимости комплексного обследования пациентов с включением СМАД как более эффективного метода исследования.

В настоящее время большинство исследователей обращают внимание на высокую степень взаимосвязи пульсового АД с сердечно-сосудистым риском. Взаимосвязь пульсового АД с прогнозом сердечно-сосудистых заболеваний была выявлена в ходе проведения Фремингемского исследования. Высокое пульсовое давление приводит к гипертрофии левого желудочка и развитию левожелудочковой недостаточности. Одним из факторов, влияющих на уровень пульсового АД, является жесткость

Таблица 1. Результаты СМАД на фоне терапии периндоприлом

Показатели СМАД	До лечения	После лечения
Среднее дневное САД, мм рт.ст.	135,8 ± 9,5	120,4 ± 9,8*
Среднее дневное ДАД, мм рт.ст.	80,3 ± 9,6	74,3 ± 5,7
Среднее ночное САД, мм рт.ст.	124,8 ± 11,5	110,8 ± 10,9
Среднее ночное ДАД, мм рт.ст.	70,0 ± 8,7	65,4 ± 7,1
Среднее суточное САД, мм рт.ст.	131,6 ± 9,4	116,6 ± 9,6*
Среднее суточное ДАД, мм рт.ст.	76,3 ± 8,6	70,8 ± 5,7
Пульсовое АД, мм рт.ст.	55,8 ± 8,6	45,8 ± 9,4*
Дневная вариабельность САД, мм рт.ст.	12,4 ± 4,4	9,6 ± 1,4*
Дневная вариабельность ДАД, мм рт.ст.	9,1 ± 2,6	8,8 ± 2,0
Ночная вариабельность САД, мм рт.ст.	13,4 ± 4,8	9,4 ± 3,9*
Ночная вариабельность ДАД, мм рт.ст.	10,3 ± 4,5	8,5 ± 3,1
Величина утреннего подъема САД, мм рт.ст.	28,6 ± 17,9	25,2 ± 11,4
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт.ст.	20,2 ± 13,3	21,7 ± 12,9
Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст./ч	6,0 ± 8,9	7,4 ± 9,9
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст./ч	8,7 ± 12,3	9,7 ± 10,7
Суточный индекс САД, %	8,1 ± 7,0	7,8 ± 6,6
Суточный индекс ДАД, %	12,7 ± 8,4	12,1 ± 8,3
ЧСС средняя, мин ⁻¹	69,8 ± 7,4	69,3 ± 9,6
ЧСС дневная, мин ⁻¹	72,0 ± 7,9	72,3 ± 10,0
ЧСС ночная, мин ⁻¹	65,3 ± 7,6	64,7 ± 10,5

* — различия показателей до и после лечения достоверны ($p < 0,05$)

Таблица 2. Результаты обследования пациентов на аппарате «Тонокард» во время визита

Показатели	До лечения, $n = 22$	После лечения, $n = 22$
Среднее САД, мм рт.ст.	148,1 ± 15,7	122,1 ± 11,9*
Среднее ДАД, мм рт.ст.	80,8 ± 9,4	69,7 ± 6,3*
Средняя ЧСС, мин ⁻¹	71,8 ± 10,6	74,2 ± 10,8
СРПВ, м/с	9,8 ± 3,7	7,6 ± 2,1

* — различия показателей до и после лечения достоверны ($p < 0,05$)

крупных артерий. В свою очередь, жесткость артерий определяет время возврата отраженной пульсовой волны. Отмечено, что возрастные изменения стенки артерий приводят к более раннему возврату отраженной пульсовой волны и, как следствие, к увеличению САД и уменьшению ДАД. Результаты исследования Hypertension Optimal Treatment выявили повышение сердечно-сосудистой смертности при снижении ДАД ниже 80 мм рт.ст. В рекомендациях по артериальной гипертензии пульсовое АД у пожилых определено как фактор, влияющий на прогноз и учитывающийся в оценке суммарного сердечно-сосудистого риска.

Результаты нашего исследования выявили достоверное снижение пульсового АД (см. табл. 1) на фоне терапии периндоприлом. Это свидетельствует о том, что пульсовое АД может являться одной из точек протективного действия периндоприла.

Изучение ВАД в исследовании ASCOT у больных АГ выявило прогностическую значимость вариабельности САД от визита к визиту. Более сильная корреляция ВАД с прогнозом заболевания отмечена в группе пациентов до 57 лет. Недавно проведенное исследование NHANES III, включившее 956 человек, также определяет повышение ВАД в качестве предиктора повышенной общей смертности. Высокая ВАД связана с более частым развитием поражения органов-мишеней и увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ [3].

Исследователи отмечают более низкую прогностическую значимость ВАД в рамках визита и отсутствие корреляции ее значений с межвизитной вариабельностью. Корреляция краткосрочной вариабельности с риском развития инсульта усиливалась среди пациентов более молодого возраста и меньшим средним САД.

Исследование ASCOT выявило преимущество влияния комбинации антагониста кальция амлодипина с ингибитором АПФ периндоприлом перед фиксированной комбинацией в группе больных, получавших атенолол с тиазидным диуретиком. В исследовании отмечено снижение показателей ВАД между визитами и краткосрочной вариабельности в рамках одного визита.

Анализ ВАД в ходе нашего исследования показал, что средние значения дневной и ночной вариабельности САД и ночной вариабельности ДАД изначально находились в пределах нормы. Значения дневной вариабельности ДАД превышали нормальные значения. Отмечено достоверно значимое снижение дневных и ночных средних значений вариабельности САД (в рамках нормальных значений). У 10 (25%) пациентов уровень дневной ВАД был повышен, в ходе лечения показатели снизились до нормальных у 8 пациентов. Значения дневной вариабельности ДАД превышали норму у всех пациентов, нормализации значений в ходе лечения отмечено не было. Ночная вариабельность САД была повышена у 8 (20%) пациентов, нормализовалась у 4 пациентов. Ночная вариабельность ДАД была повышена у 8 (20%) пациентов, нормализовалась у 5 больных. Таким образом, результаты, полученные в ходе проведенного исследования, свидетельствуют о снижении ночной и дневной вариабельности САД на фоне лечения периндоприлом.

Границы снижения ночного АД в норме составляют 10–22%. В большинстве случаев у больных АГ, так же как и у здоровых людей, отмечается ночное снижение АД. Начиная с 5 ч утра уровень АД начинает возрастать, достигая максимального подъема с пробуждением пациента. Неблагоприятный прогноз выявлен как у пациентов с недостаточным ночным снижением АД и ночным повышением АД, так и у пациентов с чрезмерным снижением АД в ночной период времени. Отмечено, что пик частоты развития инсультов, инфарктов миокарда приходится на утренние часы. Степень ночного снижения АД, по данным исследований, коррелирует с частотой сердечно-сосудистых и церебральных осложнений [11]. На суточное колебание АД влияют многие факторы: возраст, длительность гипертензии, наличие сопутствующих заболеваний.

В данном исследовании нами оценено влияние периндоприла на суточный ритм САД. Исходно пациенты, относившиеся к нон-дипперам, составляли 45%, после лечения нон-дипперами остались 40% пациентов. В то же время сохранили свой статус пациенты с устойчивым повышением ночного САД. Влияние периндоприла на циркадный ритм ДАД было менее выраженным: 2,5% пациентов из группы с устойчивым повышением ДАД перешли в группу нон-дипперов, в то же время нон-дипперы свой статус не изменили; 3,5% пациентов из группы дипперов перешли в группу овер-дипперов. Такое изменение суточного ритма у данных пациентов мы объясняем изменением схемы приема препарата, так как отмечено, что более выраженный подъем утреннего АД характерен для пациентов на фоне значительного ночного понижения. Пациенты с АГ могут различаться по уровню ночного АД, по степени гипертензии, по времени пробуждения. Соответственно, величина утреннего подъема АД не может в полной мере отражать утреннюю динамику АД. Суточное мониторирование АД позволяет дополнительно определить скорость утреннего подъема АД, т.е. увеличение АД за определенный промежуток времени. В нашем исследовании у 5% пациентов величина утреннего подъема САД исходно была повышена (более 56 мм рт.ст.), величина утреннего подъема ДАД превышала норму (36 мм рт.ст.) у 10% обследованных. В ходе лечения величина утреннего подъема САД нормализовалась у всех пациентов, величина утреннего подъема ДАД нормализовалась у 2,5% больных. В то же время скорость роста САД в ранние утренние часы на фоне терапии была повышенной у 25% пациентов, ее нормализации в ходе лечения не отмечено. Повышенная скорость роста ДАД в ранние утренние часы была зафиксирована у 40% больных, и ее нормализации через 8 нед лечения также не отмечено.

Анализ среднесуточной частоты пульса, а также пульса в дневной и ночной периоды не выявил достоверных различий на фоне терапии периндоприлом.

В Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (ВНОК, 2011) среди методов, рекомендуемых для диагностики поражения сосудов, имеется определение СРПВ. Это показатель, отражающий жесткость стенки артерий. Исследования, проведенные ранее, выявили связь жесткости крупных артерий с развитием гипертрофии левого желудочка, недостаточности левого желудочка

и недостаточности коронарного кровообращения при АГ. Увеличение жесткости артерий расценивалось как независимый маркер сердечно-сосудистого риска [12]. Отечественными исследователями было установлено изменение ригидности более мелких артерий у больных АГ за счет разрастания гладкомышечных клеток артериол и отложения в сосудистых стенках коллагена и фибронектина [13]. Ранее проведенные исследования говорят об идентичности изменений СРПВ в периферических артериях и в аорте и крупных артериях.

В нашем исследовании проведено изучение влияния периндоприла на скорость проведения пульсовой волны. Полученные результаты свидетельствуют о тенденции к ее снижению на фоне лечения. С жесткостью стенки артерий связывают такие показатели СМАД, как ВАД и пульсовое АД, которые также частично изменялись на фоне проводимой терапии. Обращает на себя внимание общность факторов, влияющих на ВАД и СРПВ: возраст, пол, курение, сахарный диабет. Изменение жесткости артерий могло бы быть одним из механизмов влияния периндоприла на прогноз АГ. Однако полученные показатели СРПВ характеризовались достаточно большим разбросом. Мы связываем такие колебания с возможностью влияния на результаты измерений СРПВ данным методом эмоционального фактора пациентов и относительно малой выборкой. Целесообразно проведение дальнейшего изучения взаимосвязи показателей СМАД с ригидностью периферических артерий.

Заключение

Лечение больных АГ периндоприлом привело к достоверному уменьшению среднесуточного САД, среднесуточного ДАД, вариабельности САД и пульсового АД. Полученные результаты по влиянию периндоприла на нормализацию АД в ходе трехмесячной терапии подтвердили высокую эффективность препарата в лечении артериальной гипертензии I–II степени у пациентов среднего возраста.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и гипоксией» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Чукаева И.И., Клепикова М.В., Орлова Н.В. Новые факторы риска ишемической болезни сердца у женщин // Леч. дело. 2011. №2. С.18–22.
2. Mac Mahon S., Peto R., Culter J. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational corrected for the regression dilution bias // Lancet. 1990. V.335. P.765–774.
3. Fratolla A., Parati G., Guspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability // J Hypertens. 1993. V.11. P.1133–1137.
4. Parati G., Pompidossi O., Albin E. et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability and severity of target-organ damage in hypertension // J Hypertens. 1987. V.5. P.93–98.

5. Parati G., Ulian L., Santucci C. et al. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment // J Hypertens. 1995. V.13 (4). P.S27–S34.
6. Staessen J.A., Asmar R., De Buyzere M. et al. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome // Blood Press Monit. 2001. V.6 (6). P.355–370.
7. Kikuya M., Hozawa A., Ohokubo T. et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study // Hypertension. 2000. V.36 (5). P.901–906.
8. Остроумова О.Д. Вариабельность артериального давления и риск развития осложнений при артериальной гипертензии // Тер. арх. 2012. №10. С.91–97.
9. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke // Lancet Neurology. 2010. V.9 (5). P.469–480.
10. Redon J., Gomez-Sanchez M., Baldo E. et al. Microalbuminuria is correlated with left ventricular hypertrophy in male hypertensive patients // J Hypertens. 1991. V.9. P.148–149.
11. Kannel W.B. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy // Eur Heart J. 1992. V.13 Suppl G. P.34–42.
12. Simons P.S., Algra A., Bots M.L. et al. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease) // Circulation. 1999 Aug 31. V.100 (9). P.951–957.
13. Гурфинкель Ю.И., Макеева О.В., Острожинский В.А. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии // Функциональная диагностика. 2010. №2. С.18–24.

Информация об авторах:

Карселадзе Наталья Джимшвервна, врач-кардиолог
Центральной клинической больницы № 1 ОАО «РЖД»
Адрес: 125367, Москва, Волоколамское ш., 84
Телефон: (495) 925-0202
E-mail: karseladze@yandex.ru

Кузьменкова Людмила Васильевна, заведующая отделением терапии № 1
Городской клинической больницы № 13
Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
Телефон: (495) 674-7432
E-mail: info@gkb13.mosgorzdrav.ru

Лимончикова Ольга Викторовна, врач-терапевт отделения терапии № 1
Городской клинической больницы № 13
Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
Телефон: (495) 674-7432
E-mail: info@gkb13.mosgorzdrav.ru

Муштаева Татьяна Алексеевна, врач-терапевт отделения терапии № 1
Городской клинической больницы № 13
Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
Телефон: (495) 674-7432
E-mail: info@gkb13.mosgorzdrav.ru

Васильева Наталья Евгеньевна, врач-терапевт отделения терапии № 1
Городской клинической больницы № 13
Адрес: 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1
Телефон: (495) 674-7432
E-mail: info@gkb13.mosgorzdrav.ru

Сапожников Степан Андреевич, лаборант кафедры поликлинической терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 674-4968
E-mail: sas1387@mail.ru

Чукаева Ирина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 674-4968
E-mail: chukaeva@mail.ru

Избыточное потребление соли: распространенность и последствия для здоровья человека (обзор литературы)

Н.Г.Потешкина

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра общей терапии факультета усовершенствования врачей, Москва (зав. кафедрой — проф. Н.Г.Потешкина)

В статье представлен выборочный обзор наиболее важных работ по потреблению соли в мире. Приведена информация о потреблении соли в различных регионах мира, включая Российскую Федерацию (новые сведения), определен его средний уровень. Представлены данные о критически значимом уровне потребления NaCl, превышение которого негативно сказывается на сердечно-сосудистом здоровье. Обобщен научный материал по воздействию на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в целом и артериальной гипертензии в частности высокого потребления соли, а также рассмотрены доступные международные данные о его влиянии на смертность. Обобщены стратегические подходы к формированию общественно значимой политики в отношении потребления соли.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, потребление соли

Excessive Salt Intake: Prevalence and Impact on Human Health (Review)

N.G.Poteshkina

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of General Therapy of Doctors' Improvement Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. N.G.Poteshkina)

The article presents a selective review on the most important works on the salt intake in various regions of the world, including the Russian Federation (the new information). The mean level of sodium intake in the world and the data on the critical meaningful level of salt consumption, the excess of which has a negative impact on cardiovascular health is presented. Scientific data on the effect on high salt intake on the risk of cardiovascular disease in general and hypertension in particular is summarized in the article. There has been considered the accessible international information on the effect of high sodium intake on mortality. The strategic approach to the formation of socially significant policy for sodium intake is generalized.

Key words: cardiovascular diseases, arterial hypertension, salt intake

Проблема значимости потребления соли, ее влияние на инициацию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их исходов занимает научное сообщество уже более 100 лет. Необходимость регулирования потребления NaCl практически единодушно признают во всем мире вне зависимости от стран, континентов и этнической принадлежности исследователей. Различны только нюансы реализации подходов. Очень велика социальная значимость проблемы. В США изучили 12 различных диет, образов жизни и метаболических факторов и подсчитали, что высокое потребление пищевой соли ответственно за 102 000 смертей в год, низкое диетическое содержание омега-3 жирных кислот — за 84 000, высокое содержание транс-изомеров жирных кислот — за 82 000, а низ-

кое потребление фруктов и овощей — за 55 000 ежегодных случаев смерти (American Heart Association, 2013) [1].

Первое документированное внимание к соли как компоненту индивидуального здоровья отмечено в глубокой древности. Известно изречение китайского врача, классика внутренней медицины, Huang Ti Nei Ching Su Wein, приводимое Wan Ping в 762 г. н.э.: «...если потребляется большое количество соли, то пульс будет деревянным и твердым» [цит. по: 2, 3]. Социальное и экономическое значение соли также было велико. Английское слово «salary» (оплата) является производным от слова «salt». Это закрепилось в давние времена, когда солью оплачивали труд римских легионеров. Известны соляные бунты, происходившие в прошлом (1543 г., юг Франции; 1648 г., Москва). Бывали времена, когда соль стоила дороже золота. Она составляла до 50% торгового оборота древней Венеции. В фольклоре разных стран сохранились и широко используются различные фразеологические обороты, такие как «соль проблемы», указывающее на что-то основополагающее. Слово «соль» до 50 раз упомянуто в Библии. Особо известно изречение от Матвея: «Вы есть соль мира» (5:13). В российском обществе близкое к этому выражение употребляли и вне церковных обстоятельств: «Соль земли русской», — так говорили о лучших людях общества.

Для корреспонденции:

Потешкина Наталия Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей терапии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 483-8911

E-mail: nat-pa@yandex.ru

Статья поступила 28.03.2013, принята к печати 25.04.2013

С терапевтической точки зрения важно оценить влияние уровня потребления соли на весь спектр нозологий, встречаемых у людей. Две категории исследований выполняются по этой теме. К 1-й категории относят исследования широкого эпидемиологического порядка. В них оценивают объем потребления соли на различных территориях у разных социально-экономических групп населения, так называемое экологическое исследование. Определяют влияние потребления соли на заболеваемость, смертность, уровень артериального давления (АД) и риск развития ССЗ на фоне естественного питания, в естественных экологических условиях [4–6]. Исследования носят обобщающий характер, так как используются большие массивы данных в десятки и сотни тысяч наблюдений. Результаты важны для определения стратегических подходов к формированию отраслевой и государственной политики и менее пригодны для индивидуальных рекомендаций, так как в них сглажены клинически значимые индивидуальные особенности [7]. Особо активно этот вид исследований проводили в конце XX — начале XXI вв. Значимость и актуальность этих масштабных трудов до сих пор велика.

Ко 2-й категории исследований относят работы по определению индивидуальных особенностей влияния потребления соли на уровень АД и риск развития сердечно-сосудистых и иных заболеваний, а также оценке эффективности регулируемого приема соли. Эти работы имеют существенное прикладное клиническое значение. Учитывая, что соль — неизменный субстрат естественного питания, временные критерии «старения» информации для этих исследований не актуальны. Можно лишь углублять и расширять сбор данных, параллельно совершенствуя методы исследования.

В 1-м исследовании, опросном, — Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), — проводимом в 1975–1982 гг. [8] и продолженном затем в 1990 г. (через 16 лет от начала и 9 лет после окончания исследования), анализировали заболеваемость и смертность от ССЗ [9, 10]. Данные, полученные в MRFIT и впервые выполненные на большом исследовательском материале, позволили обосновать наличие прямой достоверной связи потребления соли и уровня АД у широкого круга людей. В 22 исследовательских центрах США, расположенных в 18 штатах, из 361 662 мужчин среднего возраста (35–57 лет) были отобраны 12 866 человек, которые не имели ССЗ, но у них были от одного до трех основных факторов риска развития ССЗ. Одна из проблем исследования — влияние NaCl в составе продуктов питания на уровень АД, которое выявляли посредством 4–5-кратного опроса. Исследуемых разделили на две группы: исследовательскую (6428 человек), с которой проводили 10-сессионную образовательную и лечебную работу, и обычную (6438 человек), где наблюдаемые вели обычный образ жизни.

В составе активной 7-летней фазы исследования выявлено, что достоверные ($p < 0,01$) неприведенные коэффициенты регрессии были положительными между уровнем систолического АД (САД) и потреблением соли как в исследовательской (0,0092), так и в обычной (0,0077) группе [11]. Для диастолического АД (ДАД) эти значения также были положительными, высокодостоверными ($p < 0,001$) и составили 0,0092 и 0,0065 соответственно. При совместном анализе наблюдаемых групп коэффициент для САД составил 0,0086 ($p < 0,001$), а для ДАД — 0,0081 ($p < 0,001$). Приведенные к

весу, возрасту, полу коэффициенты были еще выше: для САД — 0,0178 ($p < 0,001$) и для ДАД — 0,0168 ($p < 0,001$) [11]. В интерпретации результатов MRFIT необходимо учитывать, что 8012 (62%) человек, принимавших участие в исследовании, имели артериальную гипертензию (АГ) [12].

Во 2-м исследовании, классическом, проводимом Intersalt Cooperative Research Group (INTERSALT), по единому протоколу была изучена взаимосвязь между потреблением соли и уровнем АД у 10 074 здоровых лиц в возрасте 20–59 лет (средний возраст — 40 лет) из 52 центров в 32 странах, расположенных в разных частях мира. В исследовании также участвовали 8344 человека с нормальным АД. Это было первое крупное мировое эпидемиологическое исследование, выполненное по единому стандартному протоколу и дизайну [6].

Анализ полученных данных показал, что уровень потребления соли в мире варьирует от очень низкого, наблюдаемого в изолированных сельских районах Бразилии (индейцев Yanomamo — 0,2 ммоль/сут и Xingu — 5,8 ммоль/сут), до высокого — 242,1 ммоль Na⁺/сут (14,16 г NaCl/сут) в Тянджи-не, Северный Китай [4, 10, 12]. Среднее потребление Na⁺ в мире составило 170 ммоль/сут (около 9,9 г NaCl/сут) [4, 12]. В последующем эти данные скорректировали до 162,0 ммоль Na⁺/сут (9,47 г NaCl/сут) с нижним и верхним порогами $\pm 2\sigma$ в 117,0 ммоль Na⁺/сут (6,84 г NaCl/сут) и 212,0 ммоль Na⁺/сут (12,40 г NaCl/сут) соответственно [13].

В малоиндустриальных странах (4 центра из 52) наблюдали очень низкое потребление соли (1–3 г NaCl/сут) [4]. САД колебалось в пределах 101–103 мм рт.ст. у мужчин и 91–95 мм рт.ст. у женщин. Уровень ДАД был 57–67 мм рт.ст. как у мужчин, так и у женщин. Экскреция Na⁺ составила от 0,8 до 60,3 ммоль Na⁺/сут (3,53 г NaCl/сут) у мужчин и от 1,0 до 53,4 ммоль Na⁺/сут (3,12 г NaCl/сут) у женщин при высоком потреблении K⁺. САД с возрастом возрастало лишь на 2 мм рт.ст. за 10 лет, тогда как в центрах с высоким потреблением соли — на 5 мм рт.ст. за 10 лет [4, 14].

Один из основных выводов INTERSALT состоял в том, что увеличение потребления Na⁺ на каждые 1,0 ммоль в течение года приводит к росту САД на 0,0030 мм рт.ст. ($p < 0,01$) и ДАД на 0,0014 мм рт.ст. ($p < 0,001$), что за 30 лет (в периоде 25–55 лет) приведет к росту САД/ДАД на 9,0/4,5 мм рт.ст. При этом отмечено, что уровень потребления соли оказывает влияние именно на динамику изменения АД [4].

Развитие подхода INTERSALT получило в работах A.R.Dyer и соавт., который обобщил данные 8% лиц, обследованных повторно (805 человек из 49 центров). Было установлено, что снижение содержания Na⁺ на каждые 10 ммоль в моче приводит к снижению САД на 0,434 мм рт.ст. ($p < 0,05$) и ДАД на 0,182 мм рт.ст. ($p < 0,05$) [15].

P.Elliott и соавт. также на данных INTERSALT установил, что у лиц старшей возрастной группы (40–59 лет) влияние Na⁺ на уровень АД в 2–3 раза более выражено, чем у молодых (20–39 лет). У лиц 40–59 лет при большем на 100 ммоль/сут потреблении Na⁺ (5,2 г NaCl/сут) уровни САД/ДАД были выше на 7,8/3,6 мм рт.ст. ($p < 0,001$), тогда как у лиц 20–39 лет — лишь на 4,3/1,2 мм рт.ст. ($p < 0,001$) [5]. Влияние потребления Na⁺ на САД и ДАД было одинаково как у 8344 нормотензивных, так и у 1004 гипертензивных лиц, т.е. солечувствительность в отношении изменения АД характерна для всей человеческой популяции и не свойственна только больным АГ [6].

В соответствии с данными INTERSALT, при ежедневном потреблении соли на уровне 60–70 ммоль Na⁺/сут (3,51–4,09 г NaCl/сут) и выше начинают возникать неблагоприятные эффекты NaCl [3, 4]. Для облегчения практических расчетов принято, что 1 г NaCl соответствует 17,1 ммоль Na⁺ или 393,4 мг Na⁺, а 1 ммоль Na⁺ — 23 мг Na⁺ [16–18].

Исследование International study of micro- and macro-nutrients and blood pressure (INTERMAP) посвящено изучению влияния соли на уровень АД [18]. В исследовании принимали участие 17 центров в 4 странах (Китай, Япония, США, Великобритания) и 4680 человек (2359 мужчин, средний возраст — 50,4 года, и 2321 женщин, средний возраст — 49,6 года) в возрасте 40–59 лет.

По данным этого исследования, потребление Na⁺ в Японии, Китае, Великобритании и США среди мужчин составило 211 ± 57 ммоль Na⁺/сут (12,34 ± 3,33 г NaCl/сут), 245 ± 107 ммоль Na⁺/сут (14,33 ± 6,26 г NaCl/сут), 161 ± 51 ммоль Na⁺/сут (9,42 ± 2,98 г NaCl/сут), 183 ± 62 ммоль Na⁺/сут (10,7 ± 3,63 г NaCl/сут) соответственно. У женщин в этих же странах — 186 ± 53 ммоль Na⁺/сут (10,88 ± 3,1 г NaCl/сут), 210 ± 91 ммоль Na⁺/сут (12,28 ± 5,32 г NaCl/сут), 127 ± 40 ммоль Na⁺/сут (7,43 ± 2,34 г NaCl/сут), 142 ± 48 ммоль Na⁺/сут (8,3 ± 2,81 г NaCl/сут) соответственно [18]. При этом смертность у мужчин (на 100 000 населения в год) от всех видов инсульта в 1994–1997 гг. была самая высокая в Китае — 251 в городской и 230 в сельской местности, меньше в Шотландии — 80, Японии — 79, Англии вместе с Уэльсом — 57 и наименьшая в США — 42. Анализ данных показал, что смертность от инсульта у мужчин в 4–6 раз выше на тех территориях, на которых в 1,3–1,5 раза выше потребление соли. У женщин в отношении инсульта картина была схожей. В Китае на 100 000 населения в год смертность составила 170 в городской и 151 в сельской местности, в Шотландии — 59, в Англии вместе с Уэльсом — 44, в Японии — 41 и наименьшая в США — 33 [18].

Таким образом, смертность у женщин от инсульта была выше в 3,8–5,5 раза на тех территориях, на которых потребление соли выше в 1,3–1,5 раза [18]. Сопоставляя объемы потребления соли и смертность от инсульта, исследователи определили, что в Китае и Японии наибольшее потребление соли наблюдали параллельно наибольшей частоте инсультов. В англосаксонских странах потребление соли существенно меньше, как и смертность от мозговых катастроф. Эта закономерность характерна и для мужчин, и для женщин [18].

На территории Российской Федерации потребление соли изучено не так широко и детально. В составе исследования INTERSALT опубликованы данные по СССР, согласно которым потребление соли в 1970-х гг. составляло 9,46 г NaCl/сут (161,7 ммоль Na⁺/сут) [4]. В недавно опубликованном исследовании В.С.Волкова и соавт. здоровые жители РФ потребляли 10,8 г NaCl/сут (184,6 ммоль Na⁺/сут), а больные АГ — более 15,0 г NaCl/сут (256,5 ммоль Na⁺/сут) [19]. При этом 67,6% больных АГ потребляли более 16 г NaCl/сут (273,6 ммоль Na⁺/сут) и только 32,4% — менее 9 г NaCl/сут (153,9 ммоль Na⁺/сут). Очевидно, что потребление соли в РФ, пусть даже по данным единичного исследования, очень велико и превышает минимально рекомендуемые уровни в 2,3–4,2 раза. По данным И.П.Белоглазовой и соавт., в группе больных АГ (*n* = 49) потребление Na⁺ составило от 62,1 до 501,2 ммоль/сут (3,63–

29,3 г NaCl/сут), в среднем — 201,58 ± 112,22 ммоль Na⁺/сут (11,79 ± 6,56 г NaCl/сут). У здоровых лиц (*n* = 13) потребление Na⁺ варьировало от 91,1 до 453,0 ммоль Na⁺/сут (5,33–26,49 г NaCl/сут) и составило в среднем 190,61 ± 103,05 ммоль/л (11,15 ± 6,03 г NaCl/сут) [20].

Оценка потребления соли важна не сама по себе, а с точки зрения риска развития ССЗ в целом и АГ в частности. P.Strazzullo и соавт. в 2009 г. выполнили метаанализ оценки риска развития инсульта и ССЗ при уровнях потребления соли, различающихся на 100,0 ммоль Na⁺/сут (5,85 г NaCl/сут) за период с 1966 по 2008 г. [21]. Изучено более 3462 источников литературы. В результате применения строгих критериев отобрано 13 источников, объединивших данные 177 025 человек из 6 стран. Доза-зависимый анализ показал, что при увеличении потребления Na⁺ на каждые 50,0 ммоль/сут (2,92 г NaCl/сут) частота инсульта возрастает на 6% (*p* < 0,05), а частота развития ССЗ — на 19% (*p* > 0,05). Установлено, что при более высоком содержании соли в пище относительный риск развития инсульта был выше в 1,23 раза (*p* = 0,007), а риск развития ССЗ — в 1,14 раза (*p* = 0,07). Показано, что риск развития ССЗ не связан с возрастом, одинаково проявляется как у мужчин (рост в 1,3 раза, *p* = 0,47), так и у женщин (рост в 1,56 раза, *p* < 0,01). При наличии АГ и повышенного потребления соли риск развития инсульта повышается в 1,22 раза (*p* = 0,03), а риск развития ССЗ — в 1,25 раза (*p* = 0,06) [21].

По данным L.Dahl каждое увеличение потребления Na⁺ на 10 ммоль приводит к росту преваленса АГ на 1%, тогда как по данным исследования INTERSALT — на 0,625% [6].

Используя данные INTERSALT, исследователи под руководством S.Sasaki при обследовании 58 популяций в 17 странах мира выявили достоверную положительную корреляцию между уровнем смертности от инсульта и потреблением соли в различных возрастных группах (45–74 года) [22]. У мужчин в возрастных группах 45–54, 55–64 и 65–74 года корреляции составили 0,84, 0,82, 0,76 с достоверностью в каждой *p* < 0,001, у женщин — 0,44 (*p* < 0,01), 0,73 (*p* < 0,001) и 0,69 (*p* < 0,01) соответственно [22].

При этом установлена взаимосвязь развития мозговых катастроф с высоким потреблением NaCl даже при отсутствии изменений уровней АД [23].

M.R.Law рассчитал, что снижение потребления Na⁺ на 50 ммоль/сут (2,92 г NaCl/сут) приведет к уменьшению смертности от инсульта на 22%, а от ишемической болезни сердца (ИБС) — на 16%. Снижение потребления Na⁺ на 100 ммоль/сут (5,85 г NaCl/сут) позволит снизить смертность на 39 и 30% соответственно [24].

Недавно были завершены проспективные исследования The Trials of Hypertension Prevention (ТОНП I и ТОНП II, 2182 и 2382 человек соответственно), начатые в конце 80-х — начале 90-х гг. XX в., с промежуточным этапом в 2000 г. и окончательным этапом в 2004–2005 гг. у больных с нормальным повышенным АД в возрасте 30–54 года [25].

Установлено, что в перспективе в 10 лет (снижение потребления Na⁺ на 44,0 ммоль/сут, т.е. на 2,57 г NaCl/сут, ТОНП I) и 15 лет (снижение потребления Na⁺ на 33,0 ммоль/сут, т.е. на 1,93 г NaCl/сут, ТОНП II) риск развития ССЗ будет ниже на 25% (*p* = 0,044) и 30% (*p* = 0,018) соответственно, а риск общей смертности — на 19% (*p* = 0,35) и 20% (*p* = 0,34) соответственно [25]. Приверженность к сохранению этого под-

хода у исследуемых была высока — до 71%. Полученные результаты подтверждают достоверную связь различного потребления соли с риском развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий.

F.J.Не и соавт. на основании метаанализа установили, что в общей популяции (т.е. у лиц с АГ и без нее) уменьшение потребления NaCl на 3,0 г/сут (с 12,0 до 9,0 г NaCl/сут) привело к снижению САД/ДАД на 2,5/1,4 мм рт.ст. и сократило смертность от инсульта для САД/ДАД на 12/14%, и от ИБС — на 9 и 10% соответственно [26]. При уменьшении потребления NaCl на 6,0 г/сут (с 12,0 до 6,0 г NaCl/сут) САД/ДАД снизилось на 5/2,8 мм рт.ст. Влияние на сокращение смертности от инсульта удвоилось — 23/25% для САД/ДАД. Смертность от ИБС снизилась на 16 и 19% для САД/ДАД. При уменьшении потребления соли на 9,0 г/сут (с 12,0 до 3,0 г NaCl/сут) САД/ДАД снизилось на 7,5/4,2 мм рт.ст., смертность от инсульта — на 32/36% для САД/ДАД, а от ИБС — на 23 и 27% соответственно [26].

Не менее важно то, что у лиц с нормальным уровнем АД риск смертности от инсульта снизился на 9, 17 и 24%, а от ИБС — на 6, 12 и 18% при уменьшении потребления NaCl на 3,0, 6,0 и 12,0 г/сут соответственно [26].

Приведенные выше данные F.J.Не подтверждают расчеты, выполненные ранее J.Stamler, который обследовал в США 342 815 мужчин (исследование MRFIT) и составил шкалу возможного снижения риска общей и кардиальной смертности, смертности от ССЗ при коррекции высокого САД на фоне снижения потребления NaCl [6, 10]. САД выбрали потому, что в возрасте старше 40 лет именно его уровень, гораздо более чем уровень ДАД, связан с категорией риска ССЗ. Снижение САД на 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 20 мм рт.ст. может приводить к снижению риска смерти от ИБС на 4,4, 6,5, 8,6, 12,6, 16,5, 20,1 и 36,2%, от ССЗ — на 4,6, 6,8, 9,0, 13,2, 17,2, 21,0 и 37,6%, от всех причин — на 3,0, 4,4, 5,8, 8,6, 11,3, 13,9 и 25,9% соответственно. По расчетам авторов в США сокращение риска смерти от всех причин на 26% позволит сохранить жизнь 56 479 мужчинам в возрасте 35–57 лет в течение 11,6 последующих лет. Одна из ведущих ролей в этом принадлежит снижению потребления NaCl до уровня физиологических потребностей, составляющих для возраста 14–50 лет 65,0 ммоль Na⁺/сут (3,8 г NaCl/сут) [10]. Для лиц в возрасте 51–70 лет такая потребность составляет 55,0 ммоль Na⁺/сут (3,25 г NaCl/сут), старше 70 лет — 50,0 ммоль Na⁺/сут (2,92 г NaCl/сут) [27]. Это ниже среднего текущего уровня потребления Na⁺ в мире — 170 ммоль/сут (около 9,9 г NaCl/сут) [4, 12], а в соответствии со скорректированными данными — 162,0 ммоль Na⁺/сут (9,47 г NaCl/сут) [13].

Отметим, что в работах P.K.Whelton и соавт. [28] и других источниках [3, 6, 10, 20, 21, 26, 27, 29, 30] убедительно показано влияние только гемодинамической компоненты избыточного потребления соли на риск смертности от ССЗ. Не менее значимой является оценка негемодинамического вклада избыточного потребления соли в поражение органов-мишеней [3, 25, 31–33].

В частности, P.R.Liebson и соавт. [30] установили следующую зависимость. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) возрастает на 41% при увеличении потребления Na⁺ на 25 ммоль/8 ч (1,46 г NaCl/8 ч), $p < 0,001$. В то же время рост САД на 10 мм рт.ст., как и индекса массы тела на 3 кг/м² увеличивают ГЛЖ на 43%, $p < 0,001$. Таким образом, в отношении ГЛЖ незначительный рост потребления Na⁺ является таким

же значимым фактором, как изменение САД на 10,0 мм рт.ст. или увеличение индекса массы тела на 3 кг/м² [30]. В длительном периоде (наблюдение более 4 лет) снижение потребления Na⁺ на 25 ммоль/8 ч (1,46 г NaCl/8 ч) приводило к уменьшению ГЛЖ на 4,4 г ($p < 0,001$). Медикаментозное снижение САД на 10,0 мм рт.ст. уменьшило ГЛЖ на 4,0 г ($p < 0,0001$), а снижение массы тела на 4,536 кг — на 4,5 г ($p < 0,005$) [33]. Таким образом, контроль массы тела и даже незначительное снижение потребления Na⁺ в условиях умеренной, неосложненной АГ (САД менее 150 мм рт.ст.) почти также эффективны в отношении регресса ГЛЖ, как и медикаментозная терапия АГ [33].

На основании больших эпидемиологических исследований, проведенных в XX в., установлено, что избыток потребления соли оказывает влияние на распространенность таких заболеваний, как бронхиальная астма, остеопороз, нефролитиаз, рак пищевода и желудка [2, 27]. Особенно интересно, что среди граждан США при снижении потребления соли происходило параллельное снижение смертности как от инсульта, так и от рака желудка, тогда как уменьшения смертности от рака молочной железы, легких, придатков, предстательной железы, толстого кишечника и мочевого пузыря не наблюдали [2].

Исследования затрагивают не только учет заболеваемости и смертности, но и прямые затраты системы здравоохранения на лечение заболеваний. Так, в 2009 г. только на лечение АГ в США израсходован 51 млрд долларов, а по прогнозам к 2030 г. затраты возрастут до 343 млрд долларов. Перспективные расчеты 2013 г. (США) показывают, что снижение потребления NaCl «лишь» на 3,042 г/сут приведет к снижению страховых затрат от 10 до 24 млрд долларов в год за счет уменьшения общей смертности на 44 000–92 000 случаев, заболеваемости ИБС — на 60 000–120 000 и инсультом — на 32 000–66 000 случаев в год [1]. Такая стратегия может быть в денежном выражении даже более эффективной, чем все затраты на лекарственную терапию АГ [1].

По мнению J.Stamler, высказанному в конце XX в., исследование системы питания человека пора превращать в «big science» — большую науку, наряду с геномным проектом, исследованием космоса и строительством адронного коллайдера [2]. В настоящее время, в начале XXI в., нужно рассматривать науку о питании в неразрывном комплексе с наукой о здоровом образе жизни.

Как поступить с имеющейся информацией? Как применить ее в здравоохранении (обеспечить профилактические меры), а также в системе общей терапии (лечение заболеваний и профилактика осложнений)?

Для решения этой двуединой задачи в 80-х гг. XX столетия J.Stamler [10] предложена «широкая комбинированная стратегия» (broader combined strategy) или, по выражению G.Rose [34], «широкая популяционная стратегия» (population-wide strategy). Ее суть заключается в том, чтобы у лиц, не имеющих повышенного АД и других ССЗ, проводить общепопуляционные мероприятия, направленные на изменение стиля жизни, в целях первичной профилактики возникновения основных факторов риска развития АГ. У лиц с АГ и/или ССЗ, имеющих поражение органов-мишеней, а также другие факторы риска, реализовывать более агрессивные меры в рамках «стратегии высокого риска» (high risk strategy) [34]. Это подразумевает персонализацию категории риска с последующим своевременным лечением.

В начале XXI в. произошла трансформация упомянутых стратегий в концепцию «Идеального кардиоваскулярного здоровья» (Ideal cardiovascular health), принятую в США на период 2010–2020 гг. [35]. Самыми значимыми факторами достижения идеального кардиоваскулярного здоровья признаны контроль потребления соли менее 65,0 ммоль Na⁺/сут (3,8 г NaCl/сут) наряду с поддержанием АД менее 120/80 мм рт.ст. [35].

Общеизвестны критерии ВОЗ для внедрения международных рекомендаций: 1) индивидуальная эффективность в сочетании с безопасностью; 2) ценовая эффективность; 3) применимость и приемлемость и 4) выгоды для популяции [36]. Все эти критерии полностью применимы к стратегии снижения потребления соли в Российской Федерации.

Литература

- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2013 Update: A Report from the American Heart Association // *Circulation*. 2013. V.127. P.e6–e245.
- Stamler J. Assessing diets to improve world health: nutritional research on disease causation in populations // *Am J Clin Nutr*. 1994. V.59. №1. P.146S–156S.
- Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H.E. et al. Links between Dietary Salt Intake, Renal Salt Handling, Blood Pressure, and Cardiovascular Diseases // *Physiol Rev*. 2005. V.85. P.679–715.
- Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion // *BMJ*. 1988. V.297. P.319–328.
- Elliott P., Stamler J., Nichols R. et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations // *BMJ*. 1996. V.312 (7041). P.1249–1253.
- Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications // *Am J Clin Nutr*. 1997. V.65. P.626S–642S.
- Frost C.D., Law M.R., Wald N.J. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? II-Analysis of observational data within populations // *BMJ*. 1991. V.302. P.815–819.
- Kjelsberg M.O., Cutler J.A., Dolecek T.A. Brief description of the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Am J Clin Nutr*. 1997. V.65 (1). P.191S–195S.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality after 16 Years for Participants Randomized to the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Circulation*. 1996. V.94. P.946–951.
- Stamler J., Stamler R., Neaton J.D. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data // *Arch Intern Med*. 1993. V.153. P.598–615.
- Stamler J., Caggiula A.W., Grandits G.A. Relation of body mass and alcohol, nutrient, fiber, and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Am J Clin Nutr*. 1997. V.65 (1). P.338S–365S.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Circulation*. 1990. V.82. P.1616–1628.
- McCarron D.A., Geerling J.C., Kazacs A.C. et al. Can dietary sodium intake be modified by public policy? // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009. V.4. P.1878–1882.
- Carvalho J.J., Baruzzi R.G., Howard P.F. et al. Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT Study // *Hypertension*. 1989. V.14. P.238–246.
- Dyer A.R., Elliott P., Shipley M. for the INTERSALT Cooperative Research Group. Urinary Electrolyte Excretion in 24 Hours and Blood Pressure in the INTERSALT Study II. Estimates of Electrolyte-Blood Pressure Associations Corrected for Regression Dilution Bias // *Am J Epidemiol*. 1994. V.139 (9). P.940–951.
- World Health Organization. Reducing salt intake in populations: report of a WHO forum and technical meeting, 5–7 October 2006, Paris, France. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2007. P.1–56.
- Brown I.J., Tzoulaki I., Candeias V. et al. Salt intakes around the world: implications for public health // *Int J Epidemiol*. 2009. V.38 (3). P.791–813.
- Stamler J., Elliott P., Dennis B. et al. for the INTERMAP Research Group. INTERMAP: background, aims, design, methods, and descriptive statistics (nondietary) // *J Hum Hypertens*. 2003. V.17. P.591–608.
- Волков В.С., Поселюгина О.Б., Нилова С.А. Артериальная гипертензия и потребление поваренной соли в России // *Болезни сердца и сосудов*. 2009. Т.9. №4. С.16–18.
- Белоглазова И.П., Могутова П.А., Потешкина Н.Г. Потребление соли и ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией // *Вестн. РГМУ*. 2013. №1. С.12–15.
- Strazzullo P., D'Elia L., Kandala N.B. et al. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies // *BMJ*. 2009 Nov. V.339. P.b4567.
- Sasaki S., Zhang X.H., Kesteloot H. Dietary Sodium, Potassium, Saturated Fat, Alcohol, and Stroke Mortality // *Stroke*. 1995. V.26. P.783–789.
- Tobian L., Hanlon S. High sodium chloride diets injure arteries and raise mortality without changing blood pressure // *Hypertension*. 1990. V.15. P.900–903.
- Law M.R., Frost C.D., Wald N.J. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III: analysis of data from trials of salt reduction // *BMJ*. 1991. V.302. P.819–824.
- Cook N.R., Cutler J.A., Obarzanek E. et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP) // *BMJ*. 2007. V.334. P.885–893.
- He F.J., MacGregor G.A. How Far Should Salt Intake Be Reduced? // *Hypertension*. 2003. V.42. P.1093–1099.
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium chloride, and sulfate / 1st ed. Washington, DC: The National Academies Press, 2005. P.1–640.
- Whelton P.K., He J., Appel L.J. et al. Primary Prevention of Hypertension: Clinical and Public Health Advisory from the National High Blood Pressure Education Program // *JAMA*. 2002. V.288. P.1882–1888.
- Mancia G., Carugo S., Grassi G. et al. Prevalence of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients Without and With Blood Pressure Control. Data from the PAMELA Population // *Hypertension*. 2002. V.39. P.744–749.
- Liebson P.R., Grandits G., Prineas R. et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) // *Circulation*. 1993. V.87. P.476–486.
- Frohlich E.D. Left ventricular hypertrophy: a “factor of risk” // *J Am Coll Cardiol*. 2004. V.43. P.2216–2218.
- Cook N.R., Obarzanek E., Cutler J.A. et al. for the Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Joint Effects of Sodium and Potassium Intake on Subsequent Cardiovascular Disease: The Trials of Hypertension Prevention Follow-up Study // *Arch Intern Med*. 2009. V.169 (1). P.32–40.
- Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S. et al. Comparison of Five Antihypertensive Monotherapies and Placebo for Change in Left Ventricular Mass in Patients Receiving Nutritional-Hygienic Therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) // *Circulation*. 1995 Feb. V.91 (3). P.698–706.
- Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease // *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981. V.282. P.1847–1851.
- Lloyd-Jones D.M., Hong Y., Labarthe D. et al. AHA Special Report. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction. The American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020 and Beyond // *Circulation*. 2010. V.121. P.586–613.
- Global Program on Evidence for Health Policy. Guidelines for WHO. Guidelines. EPI/GPE/EQC/2003.I. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003. P.1–25.

Клиническое значение уровня потребления соли у больных артериальной гипертензией пожилого возраста

Н.Г.Потешкина, И.П.Белоглазова, П.А.Могутова, Е.С.Евдокимова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра общей терапии факультета усовершенствования врачей, Москва (зав. кафедрой — проф. Н.Г.Потешкина)

Цель исследования — оценка уровня потребления соли пожилыми пациентами с артериальной гипертензией с определением влияния Na^+ на геометрические параметры сердца. Обследованы 52 больных артериальной гипертензией в возрасте от 43 до 82 лет. Установлено, что происходит интенсивное снижение потребления соли после 54 лет, однако оно превышает минимальный уровень, рекомендуемый ВОЗ. Выявлено, что снижение потребления соли сопряжено со снижением массы тела, а также уменьшением гипертрофических и объемных параметров сердца.
Ключевые слова: соль, артериальная гипертензия, пожилой возраст, ремоделирование сердца

Clinical Significance of Sodium Intake Level in Elderly Hypertensive Patients

N.G.Poteshkina, I.P.Beloglazova, P.A.Mogutova, E.S.Evdokimova

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of General Therapy of Doctors' Improvement Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. N.G.Poteshkina)

The aim of the study was to estimate sodium intake level and to study the effect of sodium on the heart geometry in elderly hypertensive patients. 52 hypertensive patients aged 43 to 82 years were examined. It was established that sodium intake decreases rapidly after 54 years. However, sodium intake in elderly hypertensive patients is higher than the minimum level recommended by the WHO. It was found that salt intake decrease is associated with body weight loss and reduction of hypertrophic and volumetric parameters of the heart.
Key words: salt, arterial hypertension, elderly age, heart remodeling

Дисбаланс между прессорной и депрессорной системами регуляции сосудистого тонуса вызывает на начальных этапах повышение уровня артериального давления, а впоследствии стимулирует процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы в виде возрастания напряжения стенки левого желудочка (ЛЖ) и развития в нем гипертрофии миокарда [1]. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — независимый предиктор кардиальных и некардиальных событий и смертности, а ее уменьшение обладает протективным эффектом [2].

Установлено, что в развитии гипертонического сердца участвуют как гемодинамические (в виде перегрузки давлением и объемом), так и негемодинамические (ней-

рогуморальные, генетические и др.) факторы. Гемодинамический фактор наиболее значим в процессе ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией (АГ) [3]. Однако известно, что медикаментозный контроль АД не приводит к полной регрессии гипертрофических процессов в миокарде [4].

Поиск других методов воздействия как на уровень АД, так и на все патогенетические процессы, присущие АГ, сосредоточен на контроле факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Сокращение потребления соли является наиболее эффективным и экономически выгодным средством, отвечающим указанным требованиям.

В настоящее время недостаточно данных о взаимосвязи ремоделирования сердца с уровнем потребления соли в возрастном аспекте. Известно, что с возрастом происходит снижение скорости клубочковой фильтрации, уменьшается способность почек к экскреции избыточного количества Na^+ , формируются возрастные особенности регуляции натриевого гомеостаза [5].

Необходимо отметить, что, по данным ВОЗ, заболевания сердца — ведущая причина смерти среди лиц старше 60 лет, а за период 2000–2050 гг. доля населения этой

Для корреспонденции:

Белоглазова Ирина Павловна, аспирант кафедры общей терапии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 127644, Москва, ул. Лобненская, 10

Телефон: (495) 483-9722

E-mail: beloglazova.irina@gmail.com

Статья поступила 11.02.2013, принята к печати 25.04.2013

возрастной категории в мире возрастет вдвое и составит 2 млрд человек [6].

Вышеизложенное предопределило актуальность данного исследования. Цель работы — изучить уровень потребления поваренной соли и оценить его клиническое значение у больных АГ пожилого возраста.

Пациенты и методы

Были обследованы 52 больных АГ (28 мужчин и 24 женщины, средний возраст — $58,54 \pm 8,82$ года, средняя продолжительность АГ — $10,96 \pm 9,8$ года). У 11 пациентов была II степень АГ, у 41 — III степень заболевания. Больных разделили по возрасту на 4 группы: 1-я группа — младше 50 лет ($n = 6$, средний возраст — $45,67 \pm 2,07$ года), 2-я — 50–59 лет ($n = 24$, средний возраст — $54,08 \pm 2,56$ года), 3-я — 60–69 лет ($n = 14$, средний возраст — $63,00 \pm 2,66$ года) и 4-я группа — 70 лет и старше ($n = 8$, средний возраст — $73,75 \pm 3,81$ года). Все больные АГ получали адекватную гипотензивную терапию, не включавшую диуретики и бета-адреноблокаторы.

Критерии исключения из исследования:

- ишемическая болезнь сердца;
- недостаточность кровообращения более IIA стадии по классификации Стражеско–Василенко, II ФК по NYHA
- постоянная форма фибрилляции предсердий, а также сложные нарушения ритма;
- сахарный диабет, ожирение;
- тяжелая сопутствующая патология (острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая дисциркуляторная недостаточность III степени, психические заболевания, заболевания почек и т.д.).

Всем обследованным проводили:

1. Определение антропометрических данных.
2. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с использованием аппарата Toshiba Aplio XG датчиком 3,5 МГц с определением конечно-диастолического объема ЛЖ (КДО), индекса конечно-диастолического объема ЛЖ (ИКДО), конечно-систолического объема ЛЖ (КСО), ударного объема ЛЖ (УО), конечно-диастолического размера ЛЖ (КДР), конечно-систолического размера ЛЖ (КСР), диастолического размера левого предсердия (ЛП), толщины межжелудочковой перегородки (МЖПд) и задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСд), относительной толщины стенки ЛЖ (ОТСлж), массы миокарда ЛЖ (ММ) и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММлж).

3. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью многофункционального комплекса ВРLab Vasotens. Определяли показатели периферического АД — систолического (САД) и диастолического (ДАД). Наличие АГ при оценке результатов

СМАД диагностировали при среднесуточном АД свыше 130/80 мм рт.ст. [7].

4. Велозргометрию (для исключения ИБС).

5. Оценку потребления соли путем определения содержания ионов Na^+ в составе 24-часового объема мочи методом эмиссионной фотометрии.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы «Statistica for Windows v. 7.0». Цифровые данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). При оценке значимости различий между группами количественных показателей применяли 2-й тип критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Пирсона r для количественных величин. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что у больных АГ с возрастом происходит уменьшение потребления соли — с $223,77 \pm 104,01 \text{ Na}^+ \text{ ммоль/сут}$ в группе младше 50 лет до $172,18 \pm 74,28 \text{ Na}^+ \text{ ммоль/сут}$ в группе 70 лет и старше, причем после 54 лет (2-я группа) снижение данного показателя наиболее интенсивное (с $221,69 \pm 92,02$ до $172,18 \pm 74,28 \text{ ммоль/сут}$, $p_{2-4} = 0,04$). Тем не менее потребление соли пациентами 4-й группы существенно превышает уровень, рекомендованный ВОЗ (менее $85,5 \text{ Na}^+ \text{ ммоль/сут}$). Обнаружена слабая, но высокодостоверная отрицательная связь между возрастом и уровнем потребления соли ($r = -0,10$, $p < 0,001$).

Интересно, что среди канадских жителей уровень потребления соли также снижается после 31–50 лет у мужчин и после 51–70 — у женщин. В США, наоборот, потребление соли у женщин уменьшается с 31–50 лет, а у мужчин — с 51–70 [8].

Получено, что снижение потребления Na^+ с $221,69 \pm 92,02$ до $172,18 \pm 74,28 \text{ ммоль/сут}$ ($p_{2-4} = 0,04$) сопровождается уменьшением массы тела с $87,71 \pm 16,43$ до $70,13 \pm 12,41 \text{ кг}$ ($p_{2-4} = 0,003$), что указывает на сокращение питания лиц пожилого возраста (табл. 1). При проведении корреляционного анализа во всей когорте обследованных пациентов обнаружена положительная слабая, но высокодостоверная связь между уровнем потребления соли и массы тела ($r = 0,26$, $p < 0,0001$).

Аналогичные данные получены в метаанализе 56 исследований, где оценивали влияние уменьшения потребления соли на снижение массы тела как у больных АГ, так и у здоровых добровольцев. Снижение массы на $0,961 \text{ кг}$ (от 0,4 до 3,0 кг, $p = 0,01$) сопровождало достоверное уменьшение потребления соли ($r = 0,49$; $p < 0,001$) [9].

Таблица 1. Потребление соли и масса тела у больных АГ разных возрастных групп

Показатель	1-я группа ($n = 6$)	2-я группа ($n = 24$)	3-я группа ($n = 14$)	4-я группа ($n = 8$)	p
Na^+ , ммоль/сут	$223,77 \pm 104,01$	$221,69 \pm 92,02$	$202,01 \pm 137,58$	$172,18 \pm 74,28$	$p_{2-4} < 0,05$
Масса тела, кг	$90,83 \pm 14,25$	$87,71 \pm 16,43$	$82,69 \pm 12,08$	$70,13 \pm 12,41$	$p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,05$

Известно, что с возрастом по ряду причин (снижение интенсивности метаболических процессов, изменение соотношения мышечной и жировой ткани, изменение чувствительности вкусовых рецепторов, инволюция пищеварительной системы и т.д. [10]) происходит снижение потребления пищи, что в свою очередь сопряжено с уменьшением потребления соли. Оба факта приводят к уменьшению массы тела: в 1-м случае — в результате сокращения поступления с пищей калорий и во 2-м — в связи со снижением объема внутриклеточной жидкости.

Интересно, что после 60 лет на фоне продолжающегося снижения потребления соли наблюдается уменьшение как гипертрофических, так и объемных параметров сердца (табл. 2).

В группе пациентов старше 60 лет обнаружена достоверная отрицательная связь ИММлж ($r = -0,15, p < 0,0001$), толщины МЖПд ($r = -0,33, p < 0,0001$) и ЗСд ($r = -0,32, p < 0,0001$), ОТСлж ($r = -0,10, p < 0,0001$), КДО ($r = -0,40, p < 0,0001$), ИКДО ($r = -0,27, p = 0,01$) и КСО ($r = -0,49, p < 0,0001$) с возрастом. Аналогичная связь УО с возрастом выявлена после 70 лет ($r = -0,33, p = 0,02$).

Наряду с этим в группах до 50 и после 70 лет уровень САД не различался ($140,17 \pm 9,15$ и $140,88 \pm 11,91$ мм рт.ст. соответственно, $p = 0,45$), в то время как ДАД в более молодой группе было достоверно выше, несмотря на проводимую гипотензивную терапию ($88,64 \pm 8,71$ и $77,84 \pm 11,54$ мм рт.ст. соответственно, $p = 0,035$). Иными словами, гемодинамический фактор развития гипертрофических процессов в миокарде был в известной степени нивелирован. Необходимо также отметить, что в возрастных периодах 50–59 и 60–69 лет происходит существенное снижение потребления Na^+ (см. табл. 1). И если в отношении гипертрофических процессов видна некоторая тенденция к их регрессии в группе старше 70 лет (уменьшение толщины МЖПд и ЗСд), то в отношении объемных характеристик тенденция более отчетлива (уменьшение КДО, КСО и УО) (см. табл. 2). Это указывает на корректирующий потенциал интимных, негемодинамических механизмов функционирования сердца как насосного органа. Полученные результаты не противоречат данным литературы.

Установлено, что повышенное потребление Na^+ влияет на развитие гипертрофических процессов в сердце путем воздействия на молекулярные, клеточные и нейрогуморальные механизмы [11].

В исследовании TOMHS P.R.Liebson и соавт. ($n = 844$) выявили, что снижение экскреции Na^+ является более значимым фактором, определяющим снижение ММ, чем снижение САД [12]. Эти данные, как и результаты нашего исследования, подчеркивают важность вклада негемодинамического фактора в структурно-организационные процессы, происходящие в сердце, и показывают влияние на них Na^+ .

R.E.Schmieder и соавт. в ходе исследования ($n = 37$) установили, что величина суточной экскреции Na^+ является наиболее сильным регрессионным коэффициентом для толщины стенки ЛЖ — $\beta = 0,495$ ($p < 0,02$) и для ОТСлж — $\beta = 0,379$ ($p < 0,05$) [13].

В работе А.М.Жула и соавт. ($n = 38$) выявлено достоверное снижение ММ на 5,4% ($p < 0,01$) и ИММлж на 4,7% ($p < 0,01$) на фоне уменьшения уровня потребления Na^+ [14].

Выводы

1. Уровень потребления соли среди больных артериальной гипертензией пожилого возраста высокий. Он превышает уровень, рекомендованный ВОЗ, и имеет тенденцию к снижению с возрастом.

2. Уменьшение потребления соли больными артериальной гипертензией оказывает влияние на регресс гипертрофических и объемных показателей сердца как гемодинамическими (давление и объем), так и негемодинамическими (молекулярные, клеточные, нейрогуморальные и др.) механизмами.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и гипоксией» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Показатель	1-я группа ($n = 6$)	2-я группа ($n = 24$)	3-я группа ($n = 14$)	4-я группа ($n = 8$)	p
ИММлж, г/м ²	$82,78 \pm 22,92$	$88,02 \pm 19,19$	$104,11 \pm 18,32$	$98,86 \pm 21,96$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$
МЖПд, см	$1,05 \pm 0,18$	$1,03 \pm 0,17$	$1,14 \pm 0,13$	$1,03 \pm 0,10$	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
ЗСд, см	$1,02 \pm 0,18$	$1,00 \pm 0,15$	$1,09 \pm 0,13$	$0,97 \pm 0,11$	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
КДО, мл	$99,17 \pm 14,08$	$110,50 \pm 31,25$	$114,93 \pm 30,66$	$88,14 \pm 14,15$	$p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$
ИКДО, мл/м ²	$48,85 \pm 4,81$	$54,62 \pm 11,57$	$58,95 \pm 15,53$	$50,74 \pm 8,00$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
КСО, мл	$34,33 \pm 6,65$	$41,25 \pm 13,05$	$42,41 \pm 11,63$	$31,00 \pm 5,66$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$
УО, мл	$64,67 \pm 9,89$	$69,25 \pm 18,75$	$72,55 \pm 20,15$	$57,14 \pm 10,40$	$p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$

Литература

- Galderisi M., de Simone G., Cicala S. et al. Coronary flow reserve in hypertensive patients with hypercholesterolemia and without coronary heart disease // *Am J Hypertens*. 2007. V.20. №2. P.177–183.
- Потешкина Н.Г. Потребление соли. Сердечно-сосудистая система как орган-мишень. Часть III // *Рос. кардиол. журн*. 2012. №6. С.84–90.
- Devereux R.B., Wachtell K., Gerdts E. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension // *JAMA*. 2004. V.292. P.2350–2356.
- Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Studies // *JAMA*. 1996. V.275. №19. P.1507–1513.
- Luft F.C., Weinberger M.H., Fineberg N.S. et al. Effects of age on renal sodium homeostasis and its relevance to sodium sensitivity // *Am J Med*. 1987. V.82. P.9–15.
- World Health Organization. Reducing Salt Intake in Populations: Report of a WHO Forum and Technical Meeting, 5–7 October 2006, Paris, France. Geneva, Switzerland: WHO, 2007. P.1–65.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии // *Кардиоваскуляр. тер. и профил.* 2008. №6. С.1–32.
- Garriguet D. Sodium consumption at all ages // *Health Rep*. 2007. V.18. №2. P.47–52.
- Graudal N.A., Gallie M., Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride // *JAMA*. 1998. V.279. P.1383–1391.
- Введение в клиническую гериатрию // *Руководство по геронтологии и гериатрии: В 4 т. / Под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. Т.2. С.42–64.*
- Rodriguez-Iturbe B., Vaziri N.D. Salt-sensitive hypertension — update on novel findings // *Nephrol Dial Transplant*. 2007. V.22. P.992–995.
- Liebson P.R., Grandits G., Prineas R. et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) // *Circulation*. 1993. V.87. P.476–486.
- Schmieder R.E., Messerli F.H., Garavaglia G.E. et al. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension // *Circulation*. 1988. V.78. P.951–956.
- Jula A.M., Karanko H.M. Effects on left ventricular hypertrophy of long-term nonpharmacological treatment with sodium restriction in mild-to-moderate essential hypertension // *Circulation*. 1994. V.89. P.1023–1031.

Информация об авторах:

Потешкина Наталия Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей терапии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
 Телефон: (495) 483-8911
 E-mail: therapyfuv@list.ru

Могутова Полина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей терапии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 127644, Москва, ул. Лобненская, 10
 Телефон: (495) 483-5022
 E-mail: p.mogutova@mail.ru

Евдокимова Евгения Сергеевна, аспирант кафедры общей терапии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 127644, Москва, ул. Лобненская, 10
 Телефон: (495) 483-0274
 E-mail: Klimova-86@mail.ru

СТРАНИЧКА УЧЕНОГО СОВЕТА РНИМУ им. Н.И.ПИРОГОВА

Информация о защитах диссертаций на соискание ученой степени доктора наук в ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Автор	Тема	Специальность
Волкова Елена Вячеславовна	Гипертензивные расстройства у беременных: дифференцированный подход к диагностике, тактике ведения и лечению	14.01.01 – акушерство и гинекология
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные консультанты – д.м.н., проф. О.В.Макаров; д.м.н., проф. О.Н.Ткачева. Защита состоится 10.06.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.072.12 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
Шихкеримов Рафиз Каирович	Неврологические, биомеханические и сосудистые расстройства в формировании и проявлениях постмастэктомического синдрома: клиника, диагностика, лечение	14.01.11 – нервные болезни; 14.01.12 – онкология
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные консультанты – д.м.н., проф. А.А.Савин; д.м.н., проф. Л.З.Вельшер. Защита состоится 10.06.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
Цыбин Анатолий Александрович	Остеомиелит у детей: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение	14.01.19 – детская хирургия
<i>Работа выполнена в ГБУ здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф.Владимирского». Научный консультант – д.м.н., проф. А.Е.Машков. Защита состоится на заседании диссертационного совета Д 208.072.02 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: 434-84-64).</i>		

Внутрибрюшное давление у пациентов с осложненными аневризмами брюшной аорты

И.И.Затевахин¹, М.Ш.Цициашвили¹, Р.Р.Губайдуллин³,
В.Е.Багдатыев², А.В.Матюшкин¹, Т.Ж.Якубов¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра хирургических болезней № 1 педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — акад. РАМН, проф. И.И.Затевахин);

²Городская клиническая больница № 57, Москва (главный врач — к.м.н. И.А.Назарова);

³Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации, Москва (главный врач — д.м.н. Е.Р.Яшина)

В статье проанализированы изменения внутрибрюшного давления у 28 пациентов с осложненной аневризмой брюшного отдела аорты. В результате исследования выявлено достоверно большее внутрибрюшное давление у пациентов с разрывом брюшного отдела аорты, чем у пациентов с симптомной аневризмой. У пациентов с разрывами аневризмы внутрибрюшная гипертензия I–III степени была в 82% случаев, среди пациентов с симптомной аневризмой не имели внутрибрюшной гипертензии — 64%, имели I степень данного заболевания — 36%.

Ключевые слова: внутрибрюшное давление, внутрибрюшная гипертензия, абдоминальная аневризма аорты

Intra-Abdominal Pressure in Patients with Complicated Abdominal Aortic Aneurisms

I.I.Zatevakhin¹, M.Sh.Tsitsiashvili¹, R.R.Gubaydullin³,
V.E.Bagdatyev², A.V.Matyushkin¹, T.Zh.Yakubov¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Surgical Diseases № 1 of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Acad. of RAMS, Prof. I.I.Zatevakhin);

²Municipal Clinical Hospital № 57, Moscow (Chief Doctor — PhD I.A.Nazarova);

³Clinical Hospital of the Office of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow (Chief Doctor — DMedSci E.R.Yashina)

The authors analyzed the changes of intra-abdominal pressure in 28 patients with complicated abdominal aortic aneurysm. The study revealed significantly greater intra-abdominal pressure in patients with rupture of the abdominal aorta than in patients with symptomatic aneurysm. In patients with ruptured aneurysms I–III degree abdominal hypertension was in 82% of cases, and among patients with symptomatic aneurysms there was no abdominal hypertension in 64% of cases, while 36% had the 1st degree of the disease.

Key words: intra-abdominal pressure, abdominal hypertension, abdominal aortic aneurysm

Осложненные аневризмы брюшной аорты представляют огромную проблему даже в условиях современной медицины, эры высокотехнологичного оборудования, и при успехах, достигнутых в понимании патогенеза развития

Для корреспонденции:

Цициашвили Михаил Шалвович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32, корп. 3

Телефон: (499) 780-0855

E-mail: mshc57@mail.ru

Статья поступила 14.02.2013, принята к печати 25.04.2013

аневризм, разработке хирургических приемов лечения. В связи с этим пациенты с осложненными аневризмами брюшной аорты, поступающие в хирургические стационары общего профиля, — наиболее тяжелый контингент больных для мест, где отсутствует специализированная помощь по сосудистой хирургии.

Летальность после операции от разрыва аневризмы абдоминальной аорты достигает до 70–80% [1, 2]. В последнее время отмечена тенденция к увеличению сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и рост числа пациентов с осложненными аневризмами брюшного отдела аорты.

В процессе диагностики и лечения осложненных аневризм брюшной аорты возникают значительные трудности. Они обусловлены тяжестью состояния пациентов, необходимостью быстрого принятия решения о тактике их ведения, в некоторых случаях нетипичная картина течения заболевания требует разработки новых эффективных методов диагностики.

В настоящее время величину внутрибрюшного давления (ВБД) широко изучают как самостоятельный параметр, повышающий качество диагностики хирургических заболеваний органов брюшной полости. В малочисленных источниках также упомянут факт повышения внутрибрюшного давления при аневризмах брюшного отдела аорты [3–5], но четкая информация о динамике степени повышения ВБД как в отечественной, так и в зарубежной литературе отсутствует.

В связи с этим цель настоящей работы — исследовать степень повышения внутрибрюшного давления и его роль у больных с осложненными аневризмами брюшного отдела аорты.

Пациенты и методы

Внутрибрюшное давление определяли по методу, рекомендованному Всемирным обществом по изучению абдоминального компартмент синдрома (WSACS). Пациент лежит на спине в горизонтальном положении. В мочевого пузырь вводят катетер Фолея, раздувают баллон, и происходит опорожнение мочевого пузыря. В полость мочевого пузыря вводят 25 мл стерильного физиологического раствора, после чего к катетеру Фолея присоединяют прозрачный градуированный в сантиметрах капилляр и измеряют внутрипузырное давление (за нулевую отметку принимают верхний край лонного сочленения).

Достоверность результатов исследования оценивали методами параметрической статистики. Для сравнения параметров между двумя группами при анализе количественных признаков использовали дисперсионный анализ, при адекватных результатах — *t*-критерий Стьюдента. Статистически достоверными считали различия, вероятность которых превышала 95% ($p < 0,05$). Для описания линейной связи количественных признаков использовали коэффициент корреляции Пирсона (*r*).

Проведено комплексное обследование 28 пациентов с осложненными аневризмами брюшной аорты. Из них у 17 пациентов были разрывы аневризмы брюшного отдела аорты: 16 пациентов оперированы и 1 пациент от операции отказался (через 2 сут наступила смерть больного; на секции разрыв аневризмы брюшного отдела аорты). Остальным 11 пациентам поставлен диагноз «симптомная аневризма»: 8 больных были оперированы и 3 — нет. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

В данной группе преобладали пациенты мужского пола, что для данной патологии актуально и не противоречит общеизвестным данным.

При анализе распределения пациентов с разрывом аневризмы и симптомными аневризмами по характеру сопутствующей патологии обращает на себя внимание большой удельный вес патологии сердечно-сосудистой системы — более 40%.

По локализации разрыва аневризмы распределение пациентов было следующим: забрюшинное пространство — 12 (70,6%) больных, забрюшинное пространство и брюшная полость — 5 (29,4%).

Оперативное пособие выполняли в первые 3 ч от момента поступления пациентов в стационар. Задержка чаще всего была связана с ожиданием крови и кровезаменителей.

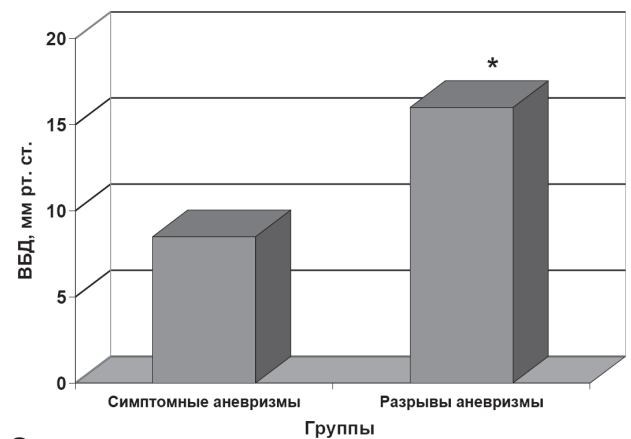
Аневризмы брюшного отдела аорты во всех случаях развились на фоне дилатирующего атеросклероза.

Результаты исследования и их обсуждение

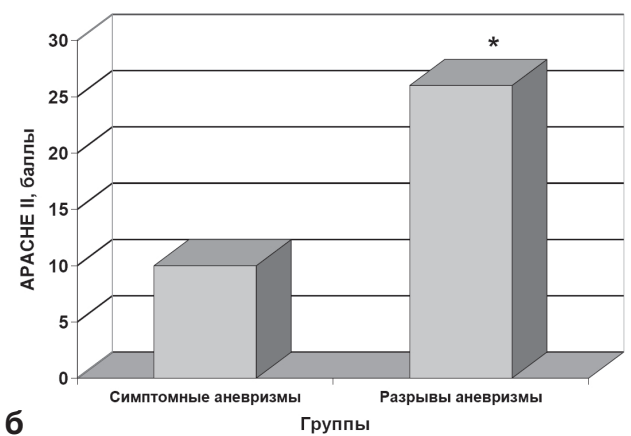
При поступлении пациенты с разрывами аневризмы имели достоверно ($p < 0,05$) большее ВБД ($16 \pm 4,4$ мм рт.ст.) по сравнению с пациентами с симптомной аневризмой ($8,5 \pm 2,6$ мм рт.ст.) (рис. 1, а).

Из 16 оперированных пациентов с разрывами аневризмы брюшного отдела аорты у 13 больных интраоперационно

Пол		Возраст, лет			Всего
муж	жен	50–59	60–69	70–79	
17 (61%)	11 (39%)	5 (18%)	9 (32%)	14 (50%)	28 (100%)



а



б

Рис. 1. Величина ВБД (а) и шкалы АРАСНЕ II (б) у пациентов с осложненными аневризмами брюшной аорты. * — различия с соответствующими показателями группы больных с симптомными аневризмами достоверны ($p < 0,05$).

выявлена гематома порядка 1,5–2 л и у 1 неоперированного пациента, поступившего в стационар в агональном состоянии на секции, — гематома порядка 2 л, распространяющаяся на забрюшинное пространство и брюшную полость. Эти пациенты имели I–III степени повышения ВБД: 2 (12%) пациента — I степень, 11 (65%) — II степень, 1 (6%) — III степень внутрибрюшной гипертензии (ВБГ). У 3 из 16 оперированных пациентов интраоперационно выявлены относительно небольшие размеры гематом, порядка 300–500 мл. Эти больные составили 18% общего числа пациентов с разрывами и ВБГ у них не наблюдали. В группе пациентов с симптомными аневризмами ($n = 11$) 8 человек оперированы в разные сроки, 3 — не оперированы в связи с тяжелой сопутствующей патологией. В этой группе пациентов без ВБГ было подавляющее большинство — 7 (64%) человек, и 4 (36%) пациента имели I степень (табл. 2).

Пациенты с разрывами аневризмы брюшного отдела аорты имели достоверно ($p < 0,05$) более высокую оценку

по шкале APACHE II, чем пациенты с симптомными аневризмами (рис. 1, б). Обращают на себя внимание значительные цифры APACHE II и высокий процент летальности в подгруппе с разрывами аневризмы.

Корреляционная связь ВБД и тяжести состояния отражена на рис. 2. Между ВБД и APACHE II получена сильная прямая достоверная корреляционная зависимость, что было ожидаемо, поскольку, чем больше забрюшинная гематома, тем больше кровопотеря и, соответственно, тяжелее состояние.

В исследуемой группе пациентов из 28 больных умерли 8 (29%), все они входили в подгруппу с разрывами аневризмы брюшного отдела аорты. ВБД у данной категории пациентов составило $19,1 \pm 3,2$ мм рт.ст. (II степень ВБГ), чему соответствовало значение APACHE II — $18,2 \pm 2,2$. Столь высокая летальность пациентов со II степенью ВБГ в первую очередь обусловлена выраженной кровопотерей, ВБГ имеет второстепенное значение и усугубляет тяжесть состояния пациента. Важно, что в данном случае ВБД рассматривают с диагностической точки зрения.

Наличие ВБГ (ВБД выше 12 мм рт.ст.) наблюдали в 64% случаев у пациентов с осложненными аневризмами аорты, причем 78% больных с ВБГ составляли пациенты с разрывом аневризмы. В группе с симптомными аневризмами ВБД было достоверно меньше, чем в группе с разрывами. Это связано с тем, что наличие в брюшной полости значительного количества крови являлось первопричиной, участвующей в формировании ВБД у пациентов с разрывом аневризмы. Корреляция между тяжестью состояния пациента и уровнем ВБД у данной подгруппы сильная прямая и достоверная ($p < 0,05$). Однако при сравнении результатов более ранних работ по изучению ВБГ у больных с различ-

Таблица 2. Распределение пациентов с осложненными аневризмами в зависимости от степени ВБГ

Степень ВБГ	Разрыв аневризмы	Симптомная аневризма	Всего
ВБГ отсутствует (менее 12 мм рт.ст.)	3	7	10 (36%)
I (12–15 мм рт.ст.)	2	4	6 (21%)
II (16–20 мм рт.ст.)	11	–	11 (39%)
III (21–25 мм рт.ст.)	1	–	1 (4%)
IV (более 25 мм рт.ст.)	–	–	–
Итого:	17	11	28 (100%)

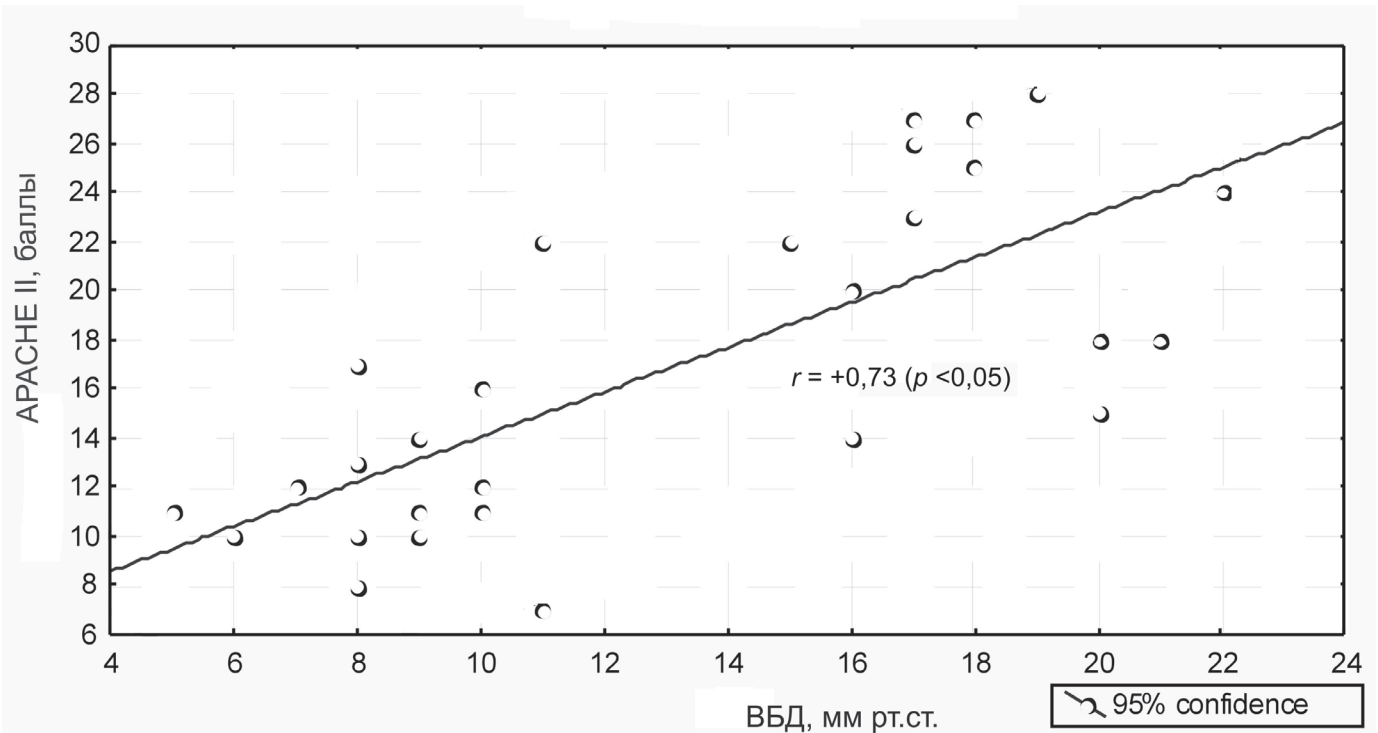


Рис. 2. Взаимосвязь уровня ВБД и тяжести состояния пациентов с осложненной аневризмой.

ными хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, тяжесть состояния пациентов была более выражена у исследуемой группы, чем при остальных хирургических заболеваниях при равных значениях ВБД [6, 7]. В группе разрыва аневризмы повышение ВБД не соответствует истинной тяжести состояния больного, так как кровопотеря быстрее вызывает отрицательный эффект, чем ВБГ ниже критического уровня (III, IV степени). Стоит отметить, что чем больше кровопотеря, тем меньше емкость брюшной полости и тем выше ВБД. Совместно с клиническими проявлениями это может оказать диагностическую помощь.

Выводы

1. У пациентов с осложненными аневризмами брюшного отдела аорты измерение внутрибрюшного давления, в качестве дополнительного метода, позволяет судить о распространенности процесса в брюшной полости. Острое повышение внутрибрюшного давления выше I степени внутрибрюшной гипертензии свидетельствует о значительном распространении процесса в брюшной полости и вероятном развитии разрыва аневризмы.

2. Между уровнем внутрибрюшного давления и тяжестью состояния существует прямая сильная достоверная корреляционная связь, однако у пациентов с разрывами аневризмы брюшного отдела аорты первостепенное значение имеет кровопотеря. Повышение внутрибрюшного давления имеет второстепенное значение и может усугублять тяжесть состояния.

3. Мониторирование внутрибрюшного давления необходимо рекомендовать в комплексе с другими диагностическими мероприятиями.

Литература

1. 50 лекций по хирургии / Под ред. В.С. Савельева. М.: Изд-во «Триада-Х», 2004. 752 с.
2. Johansen K., Kohter R.T., Nichols S.C. et al. Ruptured abdominal aortic aneurysm: The Harboview experience // J Vasc Surg. 1991. V.43. P.240–248.

3. Björck M., Wanhainen A., Djavani K., Acosta S. The clinical importance of monitoring intra-abdominal pressure after ruptured abdominal aortic aneurysm repair // Scand J Surg. 2008. V.97 (2). P.183–190.
4. Choi J.Y., Burton P., Walker S., Ghane-Asle S. Abdominal compartment syndrome after ruptured abdominal aortic aneurysm // ANZ J Surg. 2008 Aug. V.78 (8). P.648–653.
5. Затевахин И.И., Матюшкин А.В. Осложненные аневризмы абдоминальной аорты. М.: Литтера, 2010. 208 с.
6. Цицашвили М.Ш., Губайдуллин Р.Р., Багдатов В.Е. Клиническое значение внутрибрюшного давления у пациентов с острой спаечной тонкокишечной непроходимостью // Хирург. 2011. №8. С.4–9.
7. Цицашвили М.Ш., Губайдуллин Р.Р., Багдатов В.Е. Практическая значимость измерения внутрибрюшного давления у пациентов с панкреонекрозом // Хирург. 2011. №7. С.11–17.

Информация об авторах:

Затевахин Игорь Иванович, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32, корп. 3
Телефон: (495) 465-2973
E-mail: zatevakhin@inbox.ru

Губайдуллин Ренат Рамилевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Клинической больницы Управления делами Президента Российской Федерации
Адрес: 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, 45
Телефон: (499) 167-5077
E-mail: tempcor@list.ru

Багдатов Виктор Ефимович, доктор медицинских наук, профессор, врач отделения анестезиологии и реанимации Городской клинической больницы № 57
Адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32, корп. 3
Телефон: (495) 465-9930
E-mail: 7279507@mail.ru

Матюшкин Андрей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 105077, 11-я Парковая ул., 32, корп. 3
Телефон: (499) 780-0801
E-mail: zylvenis@hotmail.com

Якубов Тагир Жафярович, соискатель кафедры хирургических болезней № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 143900, Московская обл., Балашиха, ул. Карбышева, 6
Телефон: (495) 521-5829
E-mail: 7279507@mail.ru

Особенности механизмов врожденного и адаптивного иммунитета у часто болеющих детей

Г.А.Самсыгина¹, В.В.Трошина², А.Д.Перцева²

¹Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
(директор — акад. РАН и РАМН, проф. А.А.Баранов);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
кафедра факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета, Москва
(зав. кафедрой — чл.-кор. РАМН, проф. Л.С.Намазова-Баранова)

В обзорной статье приведены современные данные отечественной и зарубежной литературы по проблеме противомикробной резистентности часто болеющих детей. Обсуждаются особенности иммунитета при острых респираторных инфекциях у детей с аллергическими заболеваниями. Дана характеристика уровней иммунологической защиты и механизмов врожденного и приобретенного иммунитета. Рассмотрено участие дисбаланса субпопуляции Т-хелперов (Th1-, Th2-) в развитии аллергии у детей. Показана роль субпопуляций CD4⁺ Т-клеток — естественных (nTreg) и адаптивных (iTreg) регуляторных Т-лимфоцитов — в патогенезе иммунного ответа. Подробно описаны субпопуляция естественных регуляторных Т-лимфоцитов и их транскрипционный фактор FOXP3. Приведены сведения о способности nTreg подавлять активность как Th1-, так и Th2-клеток. Определены перспективы изучения регуляции дифференцировки Т-клеток в восстановлении гомеостатического равновесия иммунной системы у часто болеющих детей.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, часто болеющие дети, естественные регуляторные Т-лимфоциты, адаптивные регуляторные Т-лимфоциты

Special Aspects of Innate and Adaptive Immunity Mechanisms in Frequently Ill Children

G.A.Samsygina¹, V.V.Troshina², A.D.Pertseva²

¹Children's Health Research Center of RAMS, Moscow
(Director — Acad. of RAS and RAMS, Prof. A.A.Baranov);

²Pirogov Russian National Research Medical University,
Department of Faculty Pediatrics № 1 of Pediatric Faculty, Moscow
(Head of the Department — Corr. Member of RAMS, Prof. L.S.Namazova-Baranova)

This article presents a review of modern Russian and foreign literature on anti-infective resistance in frequently ill children. Specific immunity issues of acute respiratory diseases in children with allergic reactions are discussed. Immunity protection levels, mechanisms of congenital and acquired immunity are described as well as the role of T-helpers (Th1-, Th2-) imbalance in allergy in children. The role of CD4⁺ T-cells subpopulations — natural (nTreg) and adaptive (iTreg) regulatory T-lymphocytes — in the immune response pathogenesis is discussed. A detailed description of natural regulatory T-lymphocytes subpopulation and their transcription factor FOXP3 is given. Data on nTreg ability to suppress activity of both Th1-cells and Th2-cells is included. Further studies of regulation of T-cells differentiation and its role in homeostatic recovery of immunity in frequently ill children are underlined.

Key words: innate immunity, frequently ill children, natural regulatory T-lymphocytes, adaptive regulatory T-lymphocytes

Проблема частых респираторных заболеваний у детей продолжает оставаться в центре внимания педиатров. До настоящего времени сохраняют актуальность и практическую значимость ключевые положения научно-практической

Для корреспонденции:

Перцева Анна Дмитриевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (499) 236-6287

E-mail: pertseva_anna@mail.ru

Статья поступила 11.01.2013, принята к печати 25.04.2013

программы Союза педиатров России «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика» [1].

- Часто болеющие дети (ЧБД) — это не нозологическая форма и не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, включающая детей с частыми респираторными инфекциями, возникающими из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма, и не имеющих стойких органических нарушений.

- Программа реабилитации ЧБД в каждом конкретном случае должна быть составлена с учетом конкретных этиологических и патогенетических особенностей, а также провоцирующих факторов.

- Комплекс медицинской реабилитации ЧБД включает рациональный режим дня и питания, закаливание, общеукрепляющую и лечебную физкультуру, медикаментозную терапию.

- Медикаментозная иммунокоррекция — только одна из составляющих программы оздоровления часто и длительно болеющих детей, используемая в комплексе с другими реабилитационными мероприятиями.

Опыт отечественных и зарубежных педиатров подтвердил неизменность этиологических факторов и патогенетических основ частых респираторных заболеваний у детей, изложенных в действующем варианте программы Союза педиатров России [2–4].

Базисом развития хронического воспаления — частых респираторных инфекций — у детей является изменение иммунологических механизмов защиты организма. Эти изменения разнонаправлены и могут затрагивать все звенья иммунитета.

Иммунная система представляет собой содружество клеток и молекул, специализирующихся на защите организма от повреждения чужеродными субстанциями, в первую очередь инфекционными агентами.

Для успешного инфицирования макроорганизма патогену необходимо в первую очередь преодолеть поверхностные барьеры, содержащие ферменты и слизь, обладающие антимикробными свойствами и ингибирующими адгезию микробов. При успешном преодолении барьеров микроорганизм сталкивается с двумя следующими уровнями защиты — врожденным и приобретенным иммунными ответами, которые в содружестве обеспечивают элиминацию патогена.

Приобретенный (адаптивный) иммунный ответ представлен Т- и В-лимфоцитами. Каждый лимфоцит обладает уникальным антигенраспознающим рецептором. Репертуар этих рецепторов в популяции лимфоцитов широк и разнообразен. Само разнообразие рецепторов увеличивает вероятность распознавания антигена тем или иным лимфоцитом, т.е. инициирует, запускает активацию и пролиферацию лимфоцита с данной специфичностью рецептора в периферических лимфоидных органах. Этот процесс называется клональной селекцией и обуславливает основные особенности адаптивного иммунного ответа [5, 6]. Он абсолютно необходим для формирования эффективного иммунного ответа на патоген. Однако по длительности этот процесс занимает 5–10 дней — время, достаточное для повреждения макроорганизма значительным числом патогенов.

Напротив, эффекторные механизмы врожденного иммунитета (противомикробные пептиды, фагоциты, система комплемента и др.) активируются немедленно после внедрения патогена и ограничивают его распространение. Основная функция врожденного иммунитета — контроль инфекции в период становления специфических механизмов иммунологической защиты.

Основным отличием врожденного иммунитета от приобретенного является механизм распознавания патогена. Этот механизм при врожденном иммунитете основан на наличии ограниченного числа (несколько сотен) генетически наследуемых рецепторов, распознающих не огромное

разнообразие антигенов, как при адаптивном иммунном ответе, а небольшое количество структур, характерных для многих групп микроорганизмов. Следствием взаимодействия патогена с рецептором может быть распознавание и опсонизация патогена для фагоцитов (секретируемые рецепторы), эндоцитоз рецептора и связанного с ним патогена и доставка его в лизосому (эндоцитарные рецепторы) и/или запуск активационных сигналов, приводящих к синтезу провоспалительных цитокинов (сигнальные рецепторы) [7].

Способность врожденного иммунитета распознавать структуры, специфичные для инфекционных патогенов, имеет большое значение не только для эффекторных механизмов самого врожденного иммунитета, но и играет одну из ведущих ролей в регуляции приобретенного иммунного ответа. Эта роль заключается в том, что приобретенный иммунитет, как правило, отвечает на антиген только после того, как он был распознан эффекторными механизмами врожденного иммунитета, а затем в процессе презентации антигена Т-лимфоцитам был запущен ряд активационных сигналов, в норме приводящих к активации лимфоцитов только в ответ на чужеродные антигены.

В процессе функционирования клетки врожденного иммунитета высвобождают вещества, необходимые для вовлечения в противоинфекционный процесс иммунных механизмов. Наиболее важные среди них — цитокины, которые синтезируются в основном моноцитами и лимфоцитами и играют важную роль в координации защитных механизмов [7, 8].

К растворимым компонентам врожденной системы иммунитета также относятся белки системы комплемента. Эта система обладает тремя основными функциями: защита от пиогенных бактерий, связь между врожденным и приобретенным иммунитетом, выведение иммунных комплексов и продуктов воспаления.

В исследовании механизма связи между врожденным и приобретенным иммунитетом в течение предыдущего десятилетия мировой иммунологической наукой получены новаторские результаты в области изучения Т-клеточного контроля над Th1- и Th2-типами иммунного ответа. Рассмотрим их основное содержание.

Известно, что сразу после активации CD4⁺ Т-клетки продуцируют интерлейкин-2 (ИЛ-2) и экспрессируют для него высокоаффинные рецепторы. Это является условием пролиферативной экспансии клона, вовлекаемого в иммунный ответ. Затем это поколение клеток начинает вырабатывать разнообразные цитокины, пока еще в малом количестве. Происходящая далее дифференцировка Т-хелперов приводит к существенным изменениям в способности этих клеток продуцировать и секретировать цитокины. Изучение функций CD4⁺ Т-лимфоцитов в продукции цитокинов показало, что уже в ходе пролиферативной экспансии происходит поляризация Т-хелперов с формированием двух вариантов цитокин-образующих клеток с различным (частично перекрывающимся) спектром секретируемых цитокинов. Эти варианты клеток оказались стабильными и вскоре были признаны истинными субпопуляциями, получившими обозначения Th1- и Th2-клеток.

В настоящее время исследования иммунного статуса у большинства ЧБД выявили изменения противoinфекционной защиты [4, 9]. Наиболее часто отмечаются сдвиги в системе врожденного иммунитета, представляющего первую линию защиты от патогенов. Так, например, у ЧБД выявлено снижение уровня лизоцима в слюне. Помимо этого почти у 87% ЧБД отмечается нарушение фагоцитарной функции клеток крови: лейкоциты способны к фагоцитозу, но их мобилизация в ответ на воспалительные стимулы снижена в 2–3 раза. При этом фагоцит не способен разрушать патоген (незавершенный фагоцитоз), активные формы кислорода и ферменты выделяются во внеклеточную среду, вызывая местное повреждение тканей. У большинства ЧБД также отмечается высокий уровень С3-компонента комплемента, что является результатом постоянной антигенной нагрузки на иммунную систему ребенка в условиях незавершенного фагоцитоза [10, 11]. Даже в период клинического благополучия и при отсутствии острой респираторной инфекции (ОРИ) у детей этой диспансерной группы отмечаются снижение уровня иммуноглобулинов классов G и A (менее 800 мг% и 70 мг% соответственно), повышенное содержание интерлейкинов, участвующих в хронизации процессов воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8), и сниженное содержание интерферонов (ИФН), особенно ИФН- γ [12–14]. Кроме этого, продукция интерферонов лейкоцитами уменьшается в зимние месяцы, определяя сезонные подъемы респираторной заболеваемости [15].

В исследованиях разных лет у ЧБД выявлялись изменения в адаптивном иммунитете: нарушения функциональной активности Т-лимфоцитов, изменение количественного соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов. Исследование иммунного статуса ЧБД позволило выявить отличия этой группы от группы детей, болеющих эпизодически, и констатировать наличие у ЧБД парциальной иммунологической недостаточности [9].

Иммунный дисбаланс поддерживается дисбиотическими нарушениями слизистых оболочек верхних дыхательных путей и кишечника. Развитие дисбиоза кишечника у детей раннего возраста сопровождается истощением резервных возможностей незрелой системы иммунитета детского организма, дестабилизацией гомеостаза. В свою очередь, дисбиоз ротоглотки приводит к нарушению иммунной функции небных миндалин, снижению колонизационной резистентности биотопа, что предопределяет возникновение воспалительных процессов в слизистой оболочке респираторного тракта и небных миндалинах, способствуя формированию гиперреактивности дыхательных путей и возникновению повторных респираторных заболеваний [16].

Описанные выше сдвиги в иммунном ответе у ЧБД следует трактовать как зависящие от преморбидного фона, от фазы воспалительного процесса, сопутствующей патологии и других факторов, а не как проявления первичного иммунодефицита [9].

Совсем иная картина в патогенезе частых ОРИ развивается у детей, страдающих аллергией. Последняя, как известно, характеризуется поляризацией иммунного ответа в сторону Th2-типа: у таких детей недостаточно выделяется ИФН- γ и ИЛ-2, усилен синтез IgE и снижен IgG-антительный ответ [1]. Отсюда следует, что физиоло-

гические Th1-зависимые механизмы борьбы с респираторными инфекциями, как правило, нарушаются. Дети с аллергическими заболеваниями (атопическим дерматитом, респираторной аллергией) часто болеют ОРИ в грудном и раннем возрасте и могут быть отнесены в группу ЧБД. G.Ciprandi [17] в презентативной выборке изучил частоту и длительность респираторных инфекций у детей с аллергическими заболеваниями и без таковых. Было показано, что у детей, страдающих аллергическими заболеваниями, статистически значимо увеличивалось количество эпизодов ОРИ (в 1,5–2 раза), длительность течения ОРИ (более чем в 1,5 раза) и тяжесть респираторных инфекций в сравнении с группой детей без аллергии.

В начале 70-х гг. XX столетия был описан феномен супрессии иммунного ответа, вызываемый Т-клетками. В качестве клеток-супрессоров рассматривались CD8⁺-клетки. В ходе исследований выявились проблемы, связанные с получением стабильных клонов супрессорных CD8⁺ Т-клеток, с идентификацией маркеров и генетической рестрикции их реакций. К концу 80-х гг. сообщество иммунологов пришло к выводу о необоснованности сложившихся ранее представлений о природе супрессорных Т-клеток. Несмотря на сложившуюся точку зрения, несколько групп исследователей продолжали осуществлять поиск супрессорных клеток, и в 90-е гг. XX столетия появилось описание сразу нескольких субпопуляций Т-лимфоцитов, обладающих супрессорной активностью. На этот раз вновь обнаруженные клетки-супрессоры были обозначены как регуляторные Т-клетки [18, 19].

Повторно открытые регуляторные Т-клетки отличаются разнообразием. Часть их дифференцируется при нормальном Т-лимфопоэзе в тимусе. Это естественные регуляторные Т-клетки (nTreg). Они экспрессируют на своей поверхности корцепторы CD4⁺, CD25⁺ (α -цепь ИЛ-2R), CTLA-4. Их основным маркером является экспрессия гена FOXP3⁺, кодирующего транскрипционный фактор, ответственный за реализацию супрессорной функции [20, 21]. nTreg выполняют свое действие путем контактных взаимодействий с Т-клетками-мишенями и антигенпрезентирующими (дендритными) клетками.

В ходе приобретенного иммунного ответа образуется другой вариант регуляторных Т-клеток — адаптивные регуляторные Т-клетки (iTreg). Механизм превращения Т-хелперов в Treg называют конверсией. Назначение адаптивных Treg состоит в ограничении и завершении иммунного ответа. Образованию как естественных, так и адаптивных FOXP3⁺ Treg препятствует ИЛ-6 [22].

Известно, что однозначная связь супрессорной активности CD4⁺ Treg убедительно доказана только для одной молекулы — транскрипционного фактора FOXP3, локализующегося внутриклеточно.

В 1982 г. у человека был описан XLAAD-синдром (X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome), в настоящее время обозначаемый как IPEX-синдром (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked syndrome) [23]. В 2000 г. причиной этого синдрома были признаны мутации гена (миссенс-мутации, мутации стоп-кодона), локализованного на хромосоме X (p11.23), который получил обозначение FOXP3 [24].

У человека FOXP3 экспрессируется периферическими CD4⁺CD8⁻CD25⁺-лимфоцитами в тимусе и на периферии. Наличие продукта гена FOXP3 сопряжено преимущественно с высоким уровнем экспрессии CD25: FOXP3 экспрессируется практически на всех CD25^{hi}-клетках и лишь на половине CD25^{lo}-клеток. Однако экспрессия FOXP3 в большей степени коррелирует с наличием супрессорной активности, чем с присутствием молекулы CD25 на поверхности клетки. Мутации гена FOXP3 сопровождаются утратой Treg фенотипа CD4⁺CD25⁺ и супрессорной активности. Наоборот, трансдукция гена FOXP3 в T-клетки (в том числе в CD25⁻-клетки) приводит к экспрессии молекул CD25, CTLA-4 и других, к проявлению супрессорной активности [22, 25].

Результаты исследований. I. Bellinghausen и соавт. свидетельствуют о способности nTreg подавлять активность как Th1-клеток, так и Th2-клеток [26]. При этом их действие сильнее проявляется на те субпопуляции T-хелперов, функция которых повышена, что обозначается как регулирующее действие CD4⁺CD25⁺-клеток на баланс Th1/Th2.

Итак, основой представлений об участии Treg в ограничении аллергических процессов явился факт наличия аллергических проявлений у носителей мутаций гена FOXP3 — детей с IPEX-синдромом. У них наблюдается экзематозное поражение кожи, пищевая аллергия с эозинофилией и повышенным уровнем IgE. На этом основании было высказано предположение, что Treg сдерживают развитие аллергических процессов, и одним из следствий не только генетически обусловленных, но и функциональных дефектов Treg может быть аллергопатология [27]. Более того, сформулирована концепция, согласно которой патогенетическая роль Treg при аллергических процессах не менее важна, чем роль дисбаланса Th1/Th2, и наличие дисбаланса с преобладанием Th2-клеток может корректироваться Treg-клетками и не приводит к развитию аллергического процесса.

Известно, что заболеваемость респираторными инфекциями наиболее высока у детей раннего возраста. Вирусные инфекции у детей с атопией являются как индукторами формирования бронхиальной астмы, так и одним из наиболее частых инициаторов обострений уже развившегося хронического иммунного воспаления. Так, у детей с респираторно-синтициальным вирусным бронхолитом доказано снижение функции Th1-клеток и увеличение активности Th2-клеток, что объясняет высокую частоту инфекций и развитие сенсибилизации.

С другой стороны, в ряде эпидемиологических исследований последних лет продемонстрирован протективный эффект легких рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей в отношении развития бронхиальной астмы и атопии у детей первых лет жизни, даже из семей с атопическим анамнезом [28].

Эти факты полностью согласуются с так называемой гигиенической гипотезой, выдвинутой D.P. Strachan (1989). Суть ее заключается в том, что приверженность «западному» стилю жизни и полустерильной диете, проведение гигиенических мероприятий, профилактических прививок и особенно повсеместное применение антибактериальных средств широкого спектра действия привело к снижению

рециркуляции общих инфекций. А это способствовало прогрессирующему росту атопических заболеваний (в том числе бронхиальной астмы и аллергического ринита) в экономически развитых странах мира. Подтверждением этой гипотезы являются результаты анализа состояния здоровья детей, проживающих на фермах. Дети, растущие в больших семьях при постоянном контакте с животными, продуктами сгорания дров и угля, значительной влажности жилых помещений, получающие упрощенное питание и, самое главное, не являющиеся пассивными курильщиками со стороны матери, не имели признаков атопической патологии.

Сегодня имеются убедительные свидетельства функциональной недостаточности nTreg при аллергии у детей и корреляции восстановления их активности с положительным эффектом лечения [29, 30]. На этом основании сформулировано представление о том, что патогенетическим фактором аллергических заболеваний является повышение активности Th2-клеток из-за снижения сдерживающего влияния Treg, т.е. дисбаланс субпопуляций Th2 и Treg. Это изменение взгляда на иммунопатогенез аллергии не может не повлиять на стратегию терапии аллергических заболеваний. В настоящее время активно разрабатываются подходы к восстановлению функции Treg при аллергических заболеваниях.

Изучение регуляции дифференцировки T-хелперов, казалось представлявшее вначале только теоретический интерес, в настоящее время приобретает реальную практическую значимость. И дело не только в привлечении знаний о регуляции дифференцировки T-хелперов к выяснению патогенетических тонкостей тех или иных болезней, в том числе социально значимых. Установление природы факторов, которые осуществляют контроль дифференцировки T-клеток, позволит определить пути восстановления гомеостатического равновесия иммунной системы, существенно расширит спектр возможных мишеней для их фармакологической и немедикаментозной коррекции у часто болеющих детей.

Литература

1. Баранов А.А., Горелов А.В., Каганов Б.С. и др. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа / Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. М., 2004. 68 с.
2. Намазова-Баранова Л.С., Харит С.М., Тузанкина И.А. и др. Результаты многоцентрового исследования применения препарата пидотимод для профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // *Вопр. совр. педиатр.* 2010. Т.9. №2. С.40–44.
3. Торшхоева Р.М., Ботвиньева В.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // *Педиатр. фармакол.* 2006. №1. С.13–17.
4. Cohen R., Just J., Koskas M. et al. Recurrent respiratory tract infections: how should we investigate and treat? // *Arch Pediatr.* 2005. V.12 (2). P.183–190.
5. Щербина А.Ю. Общие вопросы формирования иммунного ответа. Клинико-лабораторная оценка иммунологических нарушений. Программа ОЛИМП (Основы клинической иммунологии для педиатров) // *Рос. аллергологич. журн.* 2010. №3. С.58–66.

6. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 92 с.
7. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 640 с.
8. Литвицкий П.Ф., Минельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Часть 1 // *Вопр. совр. педиатр.* 2009. Т.8. №1. С.52–58.
9. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // *Педиатрия.* 2005. №1. С.66–73.
10. Don M., Fasoli L., Gregorutti V. et al. Recurrent respiratory infections and phagocytosis in childhood // *Pediatr Int.* 2007. V.49 (1). P.40–47.
11. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Часто болеющие дети: иммунодиагностика и реабилитация // *Педиатрия.* 2011. Т.2. №2. С.14–21.
12. Bossuyt X., Moens L., Van Hoeyveld E. et al. Coexistence of (partial) immune defects and risk of recurrent respiratory infections // *Clin Chem.* 2007. V.53 (1). P.124–130.
13. Ozkan H., Atlihan F., Genel F. et al. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage // *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005. V.15 (1). P.69–74.
14. Захарова И.Н., Чебуркин А.В., Малиновская В.В. и др. Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // *Вопр. практич. педиатр.* 2009. Т.4. №5. С.38–45.
15. De Martino M., Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? // *Pediatr Allergy Immunol.* 2007. V.18 (Suppl 18). P.13–18.
16. Лутовина О.В., Шовкун В.А., Васильева Л.И. Роль дисбиозов кишечника и ротоглотки в формировании контингента часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями детей раннего возраста // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации).* 2010. Т.12. №2. С.209b.
17. Ciprandi G., Tosca M.A., Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children // *Pediatr Allergy Immunol.* 2006. V.17 (5). P.389–391.
18. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции // *Мед. иммунол.* 2005. Т.7. №4. С.347–354.
19. Ярилин А.А. Транскрипционные регуляторы дифференцировки Т-хелперов // *Иммунология.* 2010. №3. С.153–168.
20. Athanassakis I., Vassiliadis S. T-regulatory cells: are we re-discovering T suppressors? // *Immunol Lett.* 2002. V.84 (3). P.179–183.
21. Cassis L., Aiello S., Noris M. Natural versus adaptive regulatory T cells // *Contrib Nephrol.* 2005. V.146. P.121–131.
22. Chai J.G., Xue S.A., Coe D. et al. Regulatory T cells, derived from naive CD4⁺CD25⁻ T cells by in vitro Foxp3 gene transfer, can induce transplantation tolerance // *Transplantation.* 2005. V.79 (10). P.1310–1306.
23. Powell B.R., Buist N.R., Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy // *J Pediatr.* 1982. V.100 (3). P.731–737.
24. Caramalho I., Lopez-Catvalho T., Ostler T. et al. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide // *J Exp Med.* 2003. V.197 (4). P.403–411.
25. Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells // *Nat Immunol.* 2003. V.4 (4). P.330–336.
26. Bellinghausen I., Klostermann B., Knop J. et al. Human CD4⁺CD25⁺ T cells derived from the majority of atopic donors are able to suppress Th1 and Th2 cytokine production // *J Allergy Clin Immunol.* 2003. V.111 (4). P.862–868.
27. Halabi-Tawil M., Ruemmele F.M., Fraitag S. et al. Cutaneous manifestations of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome // *Br J Dermatol.* 2009. V.160 (3). P.645–651.
28. Wahn V. What drives the allergic march? // *Allergy.* 2000. V.55 (7). P.591–599.
29. Секреты аллергологии и иммунологии / Пер. с англ. М.: Бином, 2004. 320 с.
30. Аллергия у детей: от теории — к практике / Под ред. Л.С.Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России, 2010–2011. 668 с.

Информация об авторах:

Самсыгина Галина Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научного центра здоровья детей РАМН
 Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2, стр. 1
 Телефон: (495) 967-1420
 E-mail: gsamsygina@mail.ru

Трошина Вера Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
 Телефон: (499) 236-6287
 E-mail: v.v.troshina@mail.ru

Современный взгляд на этиологию, патогенез, клинику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (обзор литературы)

Л.А.Озолиня¹, Н.Н.Праведников², Н.Р.Овсебян²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. О.В.Макаров);

²ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО», Москва

В статье изложены современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Особое внимание уделено иммунологическим механизмам, в частности участию цитокинов в развитии и поддержании воспалительного процесса. Рассмотрены особенности клинического проявления воспалительных заболеваний органов малого таза в современных условиях в сравнении с данными 30-летней давности и методы лечения, используемые в современной практической гинекологии, включая применение антицитокиновых препаратов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза у женщин, цитокины, иммуномодуляторы, антицитокиновая терапия

Modern Look on the Etiology, Pathogenesis, Symptoms and Treatment of Pelvic Inflammatory Diseases in Women (Review)

L.A.Ozolinya¹, N.N.Pravednikov², N.R.Ovsepyan²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology № 1 of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. O.V.Makarov);

²LLC «Independent Laboratory INVITRO», Moscow

The article describes the current understanding of the etiology and pathogenesis of pelvic inflammatory diseases in women. Particular attention is paid to the immunological mechanisms, in particular the participation of cytokines in the development and maintenance of the inflammatory process. There are also described the features of the clinical manifestations of pelvic inflammatory diseases in the current conditions in comparison with those of 30 years ago, as well as the methods of treatment for this group of patients which are used in the modern practice of gynecology, including the use of anticytokine drugs.

Key words: pelvic inflammatory diseases in women, cytokines, immune modulators, anticytokine therapy

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) продолжают занимать основное место в структуре гинекологической заболеваемости и являются наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин. За последние годы во всем мире зафиксирован рост числа воспалительных заболеваний женских половых органов на 13–25%, а у женщин, использующих

внутриматочную контрацепцию, при этом в 3 раза увеличилась частота тубоовариальных образований воспалительной этиологии. Однако, несмотря на то, что возросла частота воспалительных заболеваний женских половых органов, в том числе и ВЗОМТ, более чем в 5 раз уменьшилась частота регистрации диффузного перитонита, обусловленного гнойным поражением придатков матки. Это связано с тем, что современная антибактериальная терапия резко ограничила возможности гематогенного и лимфогенного распространения инфекции [1].

Вместе с тем серьезную тревогу вызывает значительное «омоложение» ВЗОМТ у женщин. Из всех больных, страдающих сальпингитом, 70% — женщины моложе 25 лет и 75% — нерожавшие. При этом наиболее часто ВЗОМТ выявляют в возрасте 18–22 лет, а через 14–15 лет от первого эпизода заболевания у пациенток отмечается увеличение

Для корреспонденции:

Озолиня Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 125480, Москва, ул. В.Лациса, 4

Телефон: (495) 952-9661

E-mail: ozolinya@yandex.ru

Статья поступила 12.03.2013, принята к печати 25.04.2013

числа случаев гнойных ВЗОМТ при обострении существующего хронического воспалительного процесса. При этом средний возраст больных с гнойными ВЗОМТ составляет всего 34,7 года, когда репродуктивная функция у многих современных женщин еще не завершена [1, 2].

Последствия перенесенного ВЗОМТ достаточно серьезны: 24–30% женщин отмечают тазовый болевой синдром в течение 6 мес и более после лечения, 43% — имеют эпизоды обострения воспалительного процесса, у 1–5% следствием является эктопическая беременность, от 10 до 40% женщин остаются бесплодными [1, 2].

Внедрение современных инвазивных диагностических и лечебных методов, к сожалению, способствовало росту числа воспалительных процессов женских половых органов, возбудителями которых являются условно-патогенные микроорганизмы. Воспалительные процессы, вызванные эндогенной флорой, как правило, характеризуются стертой клинической симптоматикой и торпидным течением с частыми обострениями. В настоящее время доказано, что ВЗОМТ вызывает смешанная полимикробная инфекция. Полимикробная, или микст-инфекция, вызывает более тяжелое течение воспалительного процесса, так как при этом увеличивается патогенность каждого из возбудителей. Несмотря на широкое применение антибактериальных препаратов, иммуномодуляторов, физиотерапевтических методов, ВЗОМТ в современных условиях нередко приобретают затяжное течение, переходят в хронические формы и чаще других гинекологических заболеваний вызывают временную нетрудоспособность [1, 2].

В результате ряда проведенных исследований удалость выявить, что на протяжении последних 25 лет ведущей формой ВЗОМТ является сальпингоофорит, причем пик заболеваемости данной патологией приходится на возрастную группу от 21 года до 25 лет. Данная ситуация связана с более ранним началом половой жизни и частой сменой половых партнеров. Если в 80-е гг. XX в. подавляющее число девушек начинали половую жизнь в возрасте старше 19 лет, а в более раннем возрасте — только 5,4%, то в последние 15 лет уже 17% девушек начали половую жизнь в возрасте моложе 17 лет [2, 3].

Весьма характерно, что если в период с 1981 по 1988 г. преобладали острые формы сальпингоофоритов (67,0% случаев), то в 1989–1996 гг. их доля уменьшилась до 48,4%; а в 1997–2006 гг. преобладающей формой уже являлось обострение хронического воспалительного процесса (74,5% наблюдений) [1, 2].

Социальный статус больных с воспалительными заболеваниями придатков матки также претерпел значительные изменения. Если в 80-е гг. XX в. преобладали пациентки с ВЗОМТ (59,1%), занятые физическим трудом, а доля неработающих составляла всего 3,3%, то в последние 15 лет стали преобладать женщины, занятые умственным трудом (39,6%) и значительно (до 34%) увеличилось число неработающих (до 34%). Следует отметить и значительное изменение факторов, способствующих развитию воспалительного процесса во внутренних половых органах. В 1981–1988 гг. такими факторами наиболее часто являлись прерывание беременности (23,7%) и очередная менструация. В 1997–2006 гг. развитию ВЗОМТ чаще всего способ-

ствовало использование внутриматочной контрацепции. Довольно часто (в 11% наблюдений) дебют заболевания констатировали после начала половой жизни. В последние годы в 2 раза увеличилось количество случаев ВЗОМТ после проведения операций и инвазивных диагностических манипуляций, что объясняется повсеместным ростом хирургической активности и увеличением числа инвазивных диагностических манипуляций у недостаточно обследованных пациенток [1, 3, 4].

Изменилась также и этиологическая структура ВЗОМТ. В 1981–1988 гг. основное значение в этиологии воспаления имела моноинфекция, а основными возбудителями являлись стафилококк (66,7%) и кишечная палочка (14,8%). Ассоциации, состоящие в основном из 2–3 возбудителей (стафилококки, стрептококки, протей), составляли 18,5%. В последующем стафилококк утратил свою ведущую роль, и его обнаруживали в ассоциациях микроорганизмов в период с 1989 по 1996 г. лишь в 11,2% случаев. Смешанная микрофлора (2–5 возбудителей) встречалась в этот период значительно чаще (38,8%). При этом увеличилась роль стрептококковой инфекции, которую обнаруживали в 22,4% случаев. В этот же период стали выявляться ранее не встречавшиеся компоненты микробных ассоциаций, такие как *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium*, *Gardnerella vaginalis*. В 15,5% случаев (преимущественно при деструктивных формах заболевания) была зарегистрирована анаэробная микрофлора, а в 2,6% были обнаружены актиномицеты. Одновременно с этим в указанный период возросла роль инфекций, передающихся половым путем (ИППП). В частности, в качестве компонентов микробных ассоциаций в 19% случаев выявлялись хламидии [2–4].

В современных условиях этиологическая структура ВЗОМТ также имеет смешанный характер. Наиболее часто (в 52% наблюдений) обнаруживаются ассоциации, включающие от 3 до 7 микроорганизмов. При этом в числе ассоциаций в 18,7% случаев определяются энтеробактерии, в 16,6% — стрептококки, в 10,1% — коринебактерии, в 9,35% — уреоплазмы, в 6% — облигатные анаэробы и в 1,9% — микоплазмы. Остается значительной роль хламидийной инфекции (до 18,75% наблюдений). Вместе с тем, уменьшилось число случаев обнаружения гонококков (до 5,5% случаев), но при этом резко возросла частота сопутствующих ВЗОМТ дисбиотических состояний влагалища (до 72,8% наблюдений) [4, 5].

Отмеченное возрастание роли условно-патогенной микрофлоры в возникновении ВЗОМТ свидетельствует о том, что воспалительные заболевания придатков матки в настоящее время чаще всего развиваются на фоне нарушения естественных факторов защиты. Основную роль в этом процессе в большинстве случаев играет нерациональная антибактериальная терапия. В частности, 67% пациенток из числа тех, у кого был диагностирован дисбиоз влагалища и определялась ассоциация условно-патогенных микроорганизмов, до поступления в стационар самостоятельно принимали антибактериальные препараты широкого спектра действия [6, 7].

Представляет практический интерес время поступления в стационар от начала заболевания. В 1981–1988 гг. в первые сутки дебюта заболевания в больницу поступали 19,7%

женщин, в первые 3 дня — 31,1%, в первые 7 дней — 83,4% заболевших женщин. В период 1997–2006 гг. в первые сутки от начала заболевания обращались только 3,4% женщин, в первые 3 дня — 13,8%, в первые 7 дней — 61,2%, при этом продолжительность заболевания до поступления в стационар составила в среднем $8,7 \pm 0,5$ дня. Такая относительно поздняя госпитализация может свидетельствовать либо о поздней диагностике заболевания, либо о неэффективности проводимого амбулаторного лечения. Вместе с тем достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась доля госпитализированных больных с ВЗОМТ от числа всех госпитализированных пациенток с гинекологической патологией (с 22,9% в 1981–1988 гг. до 15,0% в 1997–2006 гг.) при значительном увеличении доли больных с тяжелыми гнойно-воспалительными заболеваниями. Дополнительные сложности при лечении данного контингента пациенток возникают в связи с тем, что практически все они в течение длительного времени (от 2 нед до 1 мес) до поступления в стационар получали антибактериальные препараты [1, 2].

Увеличилось также число гнойных ВЗОМТ, при которых потребовалось выполнение экстренного хирургического вмешательства в день поступления пациенток: с 2,6% в 1989–1996 гг. до 9,6% в 1997–2006 гг. Если в 1989–1996 гг. всем поступившим женщинам с гнойными тубовариальными образованиями было проведено преимущественно радикальное хирургическое лечение, то в 1997–2006 гг. подобные операции были проведены в 65,5% случаев, 18,75% хирургических вмешательств были органосохраняющими, с использованием эндоскопических технологий, в 15,8% случаев была выполнена лапароскопическая санация брюшной полости с последующим ее дренированием. Изменение тактики лечения данного контингента больных, безусловно, является положительной тенденцией, направленной на сохранение репродуктивных органов. Вместе с тем нельзя не отметить, что пациентки с ВЗОМТ в настоящее время поступают в стационар с более тяжелыми формами заболеваний, чем в 1981–1988 гг., так как пациентки с более легкими формами ВЗОМТ получают амбулаторное лечение. В частности, в 1981–1988 гг. большинство больных (67,4% случаев) поступили в стационар в удовлетворительном состоянии, в 30,6% наблюдений — в состоянии средней степени тяжести и в 2% — в тяжелом состоянии. В последние годы состояние пациенток при поступлении было тяжелым в 10,3% наблюдений, в 44% — средней степени тяжести и в 45,7% — удовлетворительным. Одновременно с этим остается достаточно большим число пациенток со стертыми формами заболевания (29,3%), которым адекватная терапия назначается спустя длительное время от начала заболевания [2].

Важную роль в патогенезе воспалительных процессов женских половых органов играет иммунная система. При хронических рецидивирующих воспалительных заболеваниях у больных нередко возникает состояние иммуносупрессии. Следует отметить, что процессы воспаления и иммунитета очень тесно связаны, а в настоящее время воспалительная и иммунная реакции рассматриваются как единое целое. Исследования многих авторов свидетельствуют о том, что фагоцитарная система у больных с хроническими ВЗОМТ функционирует неэффективно [8–10].

У пациенток с хламидиозом установлено снижение перерабатывающей функции полиморфных нуклеаров периферической крови, выявлены клетки — микробные мишени, которые являются показателями внутриклеточного персистирувания хламидий и сопутствующей бактериальной микрофлоры. Показано, что хламидии могут персистировать не только в мембранограниченных зонах эпителиальных клеток и влагиаличных трихомонад, но и в профессиональных фагоцитах (нейтрофилах и макрофагах), а также в лимфоцитах и эндотелиоцитах лимфатических капилляров и даже во внеклеточных фагосомах. Такая устойчивость хламидий к фагоцитозу может свидетельствовать как о мощных механизмах подавления ими фагоцитарной системы, так и об изначальной несостоятельности ее у больных [5, 10].

Состояние гуморального и клеточного иммунитета у пациенток с хроническими ВЗОМТ также претерпевает значительные изменения. Отмечается снижение содержания Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов, иммуноглобулинов G (IgG) и в то же время избыток иммуноглобулинов M (IgM). В сумме выявляются угнетение Т-зависимых иммунных реакций, селективная недостаточность количества В-клеток, гиперпродукция IgM, торможение поглотительной и метаболической активности фагоцитов [11].

Состояние местного иммунитета у пациенток с ВЗОМТ, по данным одних авторов, изменяется в сторону достоверного увеличения уровней иммуноглобулина A (IgA) и секреторного иммуноглобулина A (slgA) в цервикальной слизи. В то же время, по данным других авторов, выявлено снижение уровня иммуноглобулинов классов A, G и M в слизи цервикального канала у данного контингента больных [12].

Заслуживает внимания ряд работ, доказывающих существование аутоиммунных механизмов в патогенезе ВЗОМТ. Одной из основных причин формирования аутоиммунного процесса является молекулярная мимикрия, обусловленная общностью овариальных и неовариальных (чужеродных) белков, в частности микробных или вирусных, при ВЗОМТ. Предполагается, что в начале патологического процесса лишь один инфекционный агент инициирует воспалительный процесс, изменяет функционирование локальных иммунных механизмов, подготавливая тем самым благоприятную почву для дальнейшего инфицирования другими микроорганизмами [12].

Роль цитокинов как факторов, реализующих воспалительный процесс, до конца не изучена. Вместе с тем известно, что воспалительный процесс развивается при их непосредственном участии. Система цитокинов играет важную роль в регуляции воспалительных реакций и межклеточных взаимодействий в органах малого таза. При хроническом воспалительном процессе, в том числе аутоиммунном, провоспалительные цитокины увеличиваются в количестве, превышая нормальные показатели более чем в два раза. Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, что обуславливает возникновение множественных микротромбозов и утяжеляет течение воспалительных процессов [13, 14].

В генезе развития воспалительной реакции наибольшее значение принадлежит макрофагальной системе и,

в частности, ее производным — медиаторам воспаления: продуктам превращения арахидоновой кислоты (лейкотриенам, простагландинам) и цитокинам. Макрофаги и моноциты — филогенетически наиболее древние клетки иммунной системы. Функции макрофагов разнообразны и не исчерпываются потребностями иммунной защиты организма. Цитокины играют важную роль в межклеточном взаимодействии лимфоцитов с клетками иммунной системы и прочими системами организма. Несмотря на то, что биологическая активность цитокинов разнообразна, их разделяют на 3 группы: 1) эффекторы и регуляторы воспалительных процессов; 2) регуляторы антиген-неспецифического иммунного ответа; 3) регуляторы гемопоеза иммунокомпетентных клеток. Если роль цитокинов в реализации воспалительной реакции изучается уже давно, то важность цитокинов 2-й группы определяется их возможностью поддерживать пролиферацию и дифференцировку активных иммунокомпетентных клеток, основными источниками которых являются субпопуляции Т-хелперов. Интерлейкин-2 (ИЛ-2) регулирует субпопуляции Т-клеток, активирует натуральные киллеры (НК-клетки), усиливает способность макрофагов к перекисному окислению, стимулирует продукцию IgM и IgG, то есть поддерживает иммунный ответ на разные антигены. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) усиливает пролиферацию и дифференцировку В-клеток. Цитокины 3-й группы имеют способность влиять на процессы пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток разной степени зрелости [14, 15].

Среди медиаторов воспаления в организации воспалительного ответа ведущее значение придают именно цитокинам, при этом их подразделяют на провоспалительные, противовоспалительные и регуляторные (таблица).

В настоящее время из множества цитокинов, участвующих в воспалительном процессе, ведущее значение придают, в частности, фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α , или TNF- α) и интерлейкинам ИЛ-2 и ИЛ-6. При оценке выраженности воспалительной реакции оправданно использование критериев, которые будут характеризовать активность «медиаторного пожара» по уровню цитокиновой активности с определением содержания в крови этих наиболее значимых цитокинов (ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6 и т.д.). Накопленный опыт исследования этих маркеров свидетельствует о том, что наиболее информативным для определения ответа организма на микробную нагрузку является плазменный уровень ИЛ-6. Именно поэтому этот критерий в последнее время становится стандартным для определения динамики микробной агрессии [14, 15].

С другой стороны, ИЛ-2 — ключевой компонент системы пептидных регуляторов межклеточных взаимодействий различных физиологических систем организма: иммунной, эндокринной, нервной. Данный цитокин сочетает в себе свойства одного из главных ростовых и мобилизационных факторов адаптивной составляющей иммунитета с широкой гаммой регуляторных эффектов и возможностью усиления цитотоксического потенциала иммунокомпетентных клеток. Основное иммуностропное действие ИЛ-2 проявляется при формировании адекватной иммунореактивности в условиях специфической активации антигенами инфекционных этиопатогенов. При включении ИЛ-2 в комплекс-

ное лечение гнойно-септических и инфекционных больных предотвращается гибель мононуклеаров и нейтрофилов по механизму апоптоза, активизируются процессы переработки и представления антигенов, усиливается цитотоксичность специфических и натуральных киллеров, а также активированных моноцитов, увеличивается способность различных клеток к синтезу цитокинов. Плазматические клетки активнее секретируют иммуноглобулины большинства изотипов, восстанавливается баланс цитокиновой регуляции и ликвидируются субпопуляционные дисбалансы Т-лимфоцитов. Кроме того, уменьшается иммунодепрессия различной природы: как связанная с нарушенным балансом про- и противовоспалительных цитокинов, так и обусловленная анергией специфических лимфоцитов. Недостаточность ИЛ-2 как основного ростового фактора и регуляторного цитокина приводит к недостаточной стимуляции выработки В-лимфоцитами IgM и G, дефекту активизации NK-клеток (так как они имеют на мембране рецепторы в основном к ИЛ-2), снижению активности макрофагальной системы и прогрессированию иммунодефицита [11].

Таким образом, видно, что одни и те же цитокины имеют большое значение не только в процессе формирования воспаления, но и в регуляции иммунного ответа и пролиферации клеток иммунной системы. По этой причине некоторые авторы считают, что в реализации общего адаптационного синдрома макрофагальной системе и цитокинам принадлежит, возможно, решающая роль. Следовательно, корректное, максимально щадящее воздействие на такую филогенетически старую систему является задачей первоочередной важности в борьбе с воспалительными заболеваниями [11].

Основное место в терапии ВЗОМТ занимают антибактериальные средства, подобранные с учетом данных микробиологического исследования. Учитывая полиэтиологичность воспалительных заболеваний придатков матки, а также необходимость начинать лечение как можно раньше, еще до лабораторной идентификации возбудителя, врачи обычно применяют комбинации антибактериальных препаратов, способных устранять наибольшее число возможных патогенных микроорганизмов, либо антибиотики широкого спектра действия, обеспечивающие достаточный клинический эффект в виде монотерапии. Помимо использования антимикробных препаратов, в комплексное лечение хронических ВЗОМТ необходимо включать лекарства, препятствующие чрезмерной активации воспалительной реакции при ее избыточном проявлении и активирующие ее при недостаточной выраженности, с коррекцией гемостазиологических, гемодинамических и метаболических нарушений. Лечение и последующая реабилитация женщин должны основываться на патогенетических принципах с учетом механизмов инфицирования внутренних половых органов [10].

Длительная персистенция возбудителя в нижних отделах половых путей при неадекватной реакции иммунной системы способствует хронизации воспалительного процесса. Развитие последующих обострений, как правило, связано с нарушением механизмов противoinфекционной защиты и с активацией условно-патогенной флоры. Таким

Таблица. Участие цитокинов в реакции воспаления	
Функция	Цитокины
Провоспалительные	ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- α , ИФН- γ
Противовоспалительные	ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β
Регуляторные	ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИФН- γ , ТФР- β

образом, терапия ВЗОМТ должна быть комплексной и, помимо антибактериальных и противовоспалительных препаратов, включать в себя лекарственные средства, влияющие на иммунитет [10, 11].

В настоящее время существуют многочисленные иммуномодулирующие препараты как естественного, так и искусственного происхождения. Идет интенсивный поиск новых иммуномодулирующих средств, а применение новых наукоемких технологий в этой области расширяет возможности разработки новых мощных, в частности, рекомбинантных эндогенных цитокинов, обладающих оптимальным лечебно-профилактическим потенциалом с минимальными побочными эффектами. По мнению ряда авторов, назначение лечения, направленного на иммунную систему, должно исходить из общих принципов иммунотерапии. Основными требованиями для иммуномодулирующих препаратов являются: наличие у данного препарата иммуномодулирующего или иммуностимулирующего свойства, клинически доказанная высокая эффективность, предпочтительное естественное происхождение, безопасность, отсутствие привыкания, а также побочных и канцерогенных эффектов. Иммуномодуляторы не должны вызывать чрезмерную сенсибилизацию и индукцию иммунопатологических реакций, а также не должны потенцировать ее у других медикаментов. Необходимыми качествами приемлемости препарата-кандидата также являются: предсказуемость схемы метаболизма и путей выведения из организма, высокая совместимость с другими препаратами, применяемыми для лечения инфекционных и воспалительных заболеваний [16].

Важное место в лечении воспалительных, аллергических, аутоиммунных заболеваний в настоящее время приобрела антицитокиновая терапия. Данному виду терапевтического воздействия в последнее время отводится настолько важная роль, что в РФ открыта сеть центров антицитокиновой терапии. Основными направлениями их деятельности является оказание помощи пациентам, страдающим ревматоидными заболеваниями и псориазом, вместе с тем спектр их деятельности постепенно расширяется [11].

В РФ первый антицитокиновый препарат был зарегистрирован в 2001 г., однако более доступной антицитокиновая терапия стала только в 2006 г. в связи с введением государственной программы дополнительного лекарственного обеспечения и внедрения программ высокотехнологичных видов помощи [16].

К сожалению, в такой области медицины, как акушерство и гинекология, разработкой системного подхода к применению и активному внедрению антицитокиновой терапии для лечения ВЗОМТ до настоящего времени занимается очень небольшое число врачей-исследователей. Уже проведены отдельные исследования, посвященные влиянию на лечение больных антицитокиновых препаратов, содержащих интерферон альфа (виферон, генферон, кипферон и др.), а также стимулирующих его выработку

(циклоферон, неовир, ликопид и др.). В проводимых исследованиях антицитокиновые препараты включали в медикаментозные схемы лечения в разные фазы воспалительного процесса: при лечении впервые возникших острых воспалительных процессах органов малого таза; при лечении обострений хронических воспалительных заболеваний малого таза; при лечении гнойных осложнений ВЗОМТ. Доказано, что применение антицитокиновой терапии в комплексе со стандартными терапевтическими схемами способствует сокращению пребывания пациенток в стационаре, снижает продолжительность периода временной нетрудоспособности, в ряде случаев позволяет отказаться от оперативного лечения ВЗОМТ [16].

По результатам экспериментальных данных отмечено, что парентеральное введение иммуномодуляторов целесообразно не при всех заболеваниях. При некоторых патологических состояниях более эффективно местное применение препарата интерферона в виде мазей, суппозиторий, растворов. Это обусловлено проникновением более высоких концентраций лекарственного средства непосредственно в очаг поражения, при этом снижается процент побочных явлений, характерных для парентерального введения высоких доз интерферона [16].

Еще одним представителем группы антицитокиновых препаратов, сравнительно недавно появившимся на фармацевтическом рынке России, является препарат «Аллокин-альфа», который представляет собой индуктор активности факторов естественного иммунитета, а именно эндогенных интерферонов системы естественных киллеров (NK-клеток). Препарат «Аллокин-альфа» создан на основе искусственно синтезируемого олигопептида аллоферона и по своим фармакологическим свойствам похож на альфа-интерферон. Отличительная особенность аллокина-альфа — его способность оказывать локальное действие именно в очаге инфекции, не вызывая избыточных иммунологических реакций за пределами воспалительного очага. Дело в том, что экспрессия генов цитокинов начинается в ответ на проникновение в очаг поражения патогенов, антигенного раздражения или повреждения тканей. При формировании иммунного ответа необходимо присутствие вирусного антигена как основного сигнала для активации иммунных реакций. И в этом случае препарат «Аллокин-альфа» действует только в месте вирусной локализации [5].

Синтез интерферона под влиянием препарата, как и под действием вирусного или бактериального антигена (в чем и заключается особенность препарата аллокина-альфа) индуцируется в месте наиболее активной репликации вируса, что является бесспорным преимуществом препарата по сравнению с другими группами противовирусных средств. Данное свойство препарата уменьшает также риск побочного действия неспецифического иммунного ответа, который обычно развивается на фоне применения других иммуномодулирующих препаратов [15].

Аллокин-альфа с помощью Т-лимфоцитов ускоряет синтез интерферона гамма в ответ на индукцию Ил-12. Аллокин-альфа облегчает распознавание Т-лимфоцитами клеток, инфицированных вирусом, с помощью специальных киллингактивирующих рецепторов, при этом препарат повышает функциональную активность и цитотоксичность естественных киллеров (ЕК). Параллельно происходит повышенный синтез некоторых других цитокинов (интерферона альфа, Ил-1, Ил-2, Ил-6, Ил-10, Ил-12). Максимальная концентрация интерферона отмечается в очаге воспаления в течение 6–8 ч от момента введения аллокина-альфа. Высокая функциональная активность Т-лимфоцитов наблюдается в течение 7 дней после введения данного препарата, и такая продолжительность действия обеспечивает достаточную эффективность аллокина-альфа в качестве антивирусного и иммуномодулирующего средства при активации вирусной инфекции [5].

Поскольку «Аллокин-альфа» — препарат пролонгированного действия, рекомендуемая доза его применения — 1 мг подкожно, через день, в режиме от 3 до 6 инъекций, в зависимости от тяжести воспалительного процесса и частоты рецидивов, вызванных вирусной инфекцией [5].

Тем не менее стройной схемы применения антицитокиновых препаратов в практике акушера-гинеколога в настоящее время все еще не существует, несмотря на очевидные перспективы применения антицитокиновой терапии. Проблема системного применения антицитокиновой терапии в акушерско-гинекологической практике ждет своего исследователя.

Литература

- Бантьева М.М., Суханова Л.П. Вопросы оптимизации амбулаторной акушерско-гинекологической службы [Электронный ресурс] // Социальные аспекты здоровья населения [Официальный сайт]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/309/30/lang,ru/> (дата обращения: 30.09.2011).
- Уткин Е.В., Кулавский В.А. Основные причины развития и современные тенденции в клиническом течении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Рос. вестн. акуш.-гин. 2008. №1. С.23–26.
- Озолиня Л.А., Праведников Н.Н. Выбор метода лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Лечение и профилактика. 2012. №1(2). С.65–69.
- Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В.Макарова, В.А.Алешкина, Т.Н.Савченко. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 462 с.
- Ершов Ф.И., Исаков В.А., Беккер Г.П. и др. Применение аллокина-альфа в терапии вирусных инфекций: Руководство для врачей. М.—СПб, 2008.
- Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микробиология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: Учебное пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. 80 с.
- Ершов В.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. 240 с.
- Серов В.Н., Твердикова М.А., Вересова А.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // РМЖ. 2011. №20. С.20–21.
- Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю. Прогестеронозависимые изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности // РМЖ. 2004. №13. С.40–43.
- Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. 5-е изд., исправл. и доп. СПб.: Ольга, 2000. 572 с.
- Стрижаков А.Н., Каграманова Ж.А., Якубович Д.В. Клинико-иммунологическое обоснование терапии больных острым воспалением придатков матки // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2004. Т.1. №3. С.26–29.
- Цвелев Ю.В., Кочеровец В.И., Кира Е.Ф. и др. Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике. СПб.: Питер Пресс, 1995. 320 с.
- Авдеева В.Б. Межуровневая коррекция цитокиновой регуляции гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин при помощи информационно-волновой терапии [Электронный ресурс] // Medlinks.ru [Официальный сайт]. URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=18532> (дата обращения: 28.11.2012).
- Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Колесникова Н.В. и др. Цитокины в патогенезе инфекций и иммунокоррекция // Аллергол. и иммунол. 2001. Т.2. №3. С.6.
- Каграманова Ж.А., Сускова В.С., Емец В.И. Состояние иммунной и интерфероновой систем у больных воспалительными заболеваниями придатков матки // Цитокины и воспаление. 2002. Т.1. №2. С.148–149.
- Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Новое поколение противовирусной терапии при рецидивирующем простом герпесе // Эффективная фармакотерапия. 2012. №1. С.36–42.

Информация об авторах:

Праведников Николай Николаевич, врач-консультант ООО «Независимая лаборатория «ИНВИТРО»
Адрес: 117419, Москва, Нагатинская ул., 1, стр. 1
Телефон: (495) 363-0363
E-mail: pravednikov@invitro.ru

Овсепян Нона Робертовна, врач-консультант гинеколог ООО «Независимая лаборатория «ИНВИТРО»
Адрес: 117419, Москва, Нагатинская ул., 1, стр. 1
Телефон: (495) 363-0363
E-mail: ovsepyan@invitro.ru

Лучевая терапия в органосохраняющем лечении больных ранним раком молочной железы — что изменилось?

О.П.Трофимова¹, С.И.Ткачев^{1,2}, В.А.Хайленко², И.Ю.Кубасова¹

¹Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, радиологическое отделение, Москва (зав. отделением — проф. С.И.Ткачев);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра онкологии факультета усовершенствования врачей, Москва (зав. кафедрой — проф. В.А.Хайленко)

В статье приведены результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований, подтверждающие необходимость проведения лучевой терапии больным ранними стадиями рака молочной железы после органосохраняющего хирургического лечения. Лучевая терапия достоверно снижает частоту локорегионарных рецидивов. Описаны различные методики проведения лучевой терапии — облучение оставшейся части молочной железы, дополнительное облучение ложа удаленной опухоли, ускоренное частичное облучение молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, локальный рецидив

Radiation Therapy in the Organ-Conserving Treatment of Patients with Early Breast Cancer — What Has Changed?

O.P.Trofimova¹, S.I.Tkachev^{1,2}, V.A.Khailenko², I.Yu.Kubasova¹

¹Blokhin Russian Research Centre for Oncology, Radiology Department, Moscow (Head of the Department — Prof. S.I.Tkachev);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Oncology of Doctors' Improvement Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. V.A.Khailenko)

The results of numerous Russian and foreign research confirming the need for radiation therapy after organ-conserving surgery of patients with early-stage breast cancer are presented in the article. Radiation therapy significantly reduces the incidence of locoregional recurrence. Various techniques of radiotherapy are described — irradiation of the rest of the breast, additional irradiation of tumor bed, accelerated partial breast radiation.

Key words: breast cancer, radiotherapy, local recurrence

В настоящее время лечение женщин, больных раком молочной железы (РМЖ), — сложная многокомпонентная комбинация хирургического, лекарственного и лучевого воздействий. В 2010 г. среди всех выявленных злокачественных новообразований у женщин рак молочной железы составил 20,5%, причем у 63,6% подобных больных были зарегистрированы ранние стадии заболевания [1].

Главную роль в лечении ранних форм РМЖ отводят хирургическому лечению. Интенсивно разрабатываются под-

ходы к лечению, основная идея которых — выполнение органосохраняющих операций в сочетании с лучевой и лекарственной терапией. В настоящее время «золотым стандартом» органосохраняющего лечения больных ранним РМЖ является обязательное проведение лучевой терапии (ЛТ) на оставшуюся часть молочной железы после операции в целях предотвращения локорегионарного рецидива. Необходимость проведения ЛТ после органосохраняющих операций подтверждают данные многих исследований [2–12].

При анализе 364 больных ранним РМЖ, проходивших лечение в РОНЦ им. Н.Н.Блохина, было выявлено достоверное снижение частоты локальных рецидивов (ЛР) в оставшейся части молочной железы с 21,6% у больных без адъювантной ЛТ после радикальных резекций до 5,4% при проведении лучевого воздействия (медиана наблюдения — 4,5 года, $p = 0,001$). Авторами были получены данные и о влиянии проведения ЛТ после органосохраняющих операций на показатели общей выживаемости. Показатели общей 5-летней

Для корреспонденции:

Трофимова Оксана Петровна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник радиологического отделения Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 23

Телефон: (499) 324-1070

E-mail: dr.Trofimova@mail.ru

Статья поступила 06.03.2013, принята к печати 25.04.2013

выживаемости были практически одинаковыми в группах больных с только оперативным лечением ($n = 51$) и с дополненным ЛТ ($n = 313$) — 92,6 и 95,7% соответственно. Однако с увеличением сроков наблюдения до 10 лет в группе больных без адьювантной ЛТ показатели общей выживаемости были достоверно ниже — 80,1 и 90,1% соответственно ($p = 0,037$) [2, 6].

Для проведения адьювантной ЛТ на молочную железу и зоны лимфооттока рекомендован стандартный режим облучения — 50 Гр за 25 фракций в течение 5 нед. Указанная доза, по мнению ряда исследователей, достаточна для разрушения микроскопических опухолевых очагов, возможно имеющих в оставшейся части молочной железы. В некоторых онкологических клиниках мира применяются отличные от классического режимы фракционирования дозы при облучении больных РМЖ [13–15]. В 2010 г. совет из нескольких признанных экспертов от American Society for Radiation Oncology (ASTRO) проанализировал результаты четырех крупнейших проспективных исследований с использованием режимов гипофракционирования ЛТ, опубликованных за последние 5 лет. В них были продемонстрированы схожие показатели локального контроля и примерно равное число поздних повреждений. Эксперты провели тщательный анализ всех историй болезней, схем дозного распределения, дали оценки результатам лечения и выработали рекомендации. Согласно последним гипофракционированным курсом ЛТ на молочную железу (42,5 Гр за 16 фракций) можно применять у больных после органосохраняющих операций при выполнении определенных условий: 1) возраст пациентки старше 50 лет; 2) стадия pT1–2N0; 3) отсутствие проведения химиотерапии; 4) при планировании колебание дозы в пределах молочной железы должно составлять $\pm 7\%$; 5) сердце должно быть полностью исключено из зоны облучения [16].

Анализ, проведенный многими исследователями, показал, что локальные рецидивы чаще всего (в 85–95% случаев) расположены в зоне первичной опухоли или вблизи от нее [11].

Поэтому вполне обоснованным было предложение радиационных онкологов снизить частоту местных рецидивов путем проведения дополнительного облучения области ложа удаленной опухоли, которую можно назвать зоной повышенного риска их возникновения. Идея себя оправдала. Так, в исследовании European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22881–10882 trial при почти 11-летнем наблюдении за 5318 больными было продемонстрировано небольшое (с 10,2 до 6,2%), но статистически значимое ($p = 0,0001$) снижение показателей частоты появления локальных рецидивов в группе с дополнительным облучением ложа удаленной опухоли в дозе 16 Гр. В то же время в отдельно исследованной подгруппе больных моложе 40 лет (Young boost trial, $n = 800$) выигрыш в уменьшении частоты возникновения локальных рецидивов был более значительным — с 23,9 до 13,5% ($p = 0,0014$) [17, 18]. Таким образом, дополнительное облучение ложа удаленной опухоли показано всем пациенткам моложе 50 лет, а также больным любого возраста при наличии факторов риска возникновения рецидива опухоли.

Применяют различные методы локального облучения ложа опухоли: брахитерапия внутримолочная с помощью

катетера MammoSite и внутритканевая; интраоперационная ЛТ электронами, фотонами; дистанционная ЛТ фотонами или электронами, конформальная лучевая терапия (3D-CRT) или модулируемая по интенсивности радиационная терапия (IMRT).

Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли в дозе 10–16 Гр проводят либо последовательно после лучевого воздействия на всю молочную железу стандартным фракционированием. Либо используют методику интегрированного «boost» («поле в поле»), когда ежедневно после облучения оставшейся части молочной железы дозой 2 Гр на ложе удаленной опухоли подводят дозу 0,3–0,4 Гр. Суммарная очаговая доза (СОД) за 25 фракций облучения на ложе опухоли составляет 64–66 Гр по изозффекту (иГр). Ориентирами для определения ложа удаленной опухоли могут служить серомы (но с увеличением срока от момента операции они рассасываются), чаще всего — рентгеноконтрастные клипсы, устанавливаемые во время операции (5–6 клипс) (рис. 1).

Нами проведен анализ результатов органосохраняющего лечения 438 больных РМЖ, находившихся на лечении в РОНЦ им. Н.Н.Блохина в 2000–2012 гг. Комплекс лечебных мероприятий включал радикальную резекцию, облучение всей молочной железы с/без дополнительного лучевого воздействия на ложе удаленной опухоли. Системную терапию проводили при наличии показаний. В исследование были включены пациентки в стадии Tis–2N0–2M0. Медиана возраста больных — 46,7 года. Медиана наблюдения — 46 мес (от 5 до 116 мес). По объему проведенной ЛТ всех больных разделили на три группы. В 1-ю группу вошли 53 (12%) пациентки, которым после радикальной резекции не проводили ЛТ; во 2-ю группу — 313 (71,5%) больных, которым проводили ЛТ на оставшуюся часть молочной железы с/без облучения зон лимфооттока. В 3-ю группу были включены 72 (16,4%) пациентки, которым после ЛТ на всю молочную железу проводили дополнительное лучевое воздействие на ложе удаленной опухоли («boost») 10–16 Гр (ежедневная доза — 2–2,5–3 Гр). В последней группе на величину дозы влияли объем удаленных во время хирургического вмешательства тканей, реакция кожи к моменту окончания ЛТ всей молочной железы, данные гистологического заключения о состоянии краев резекции. Пример дозного распределения при облучении ложа удаленной опухоли представлен на рис. 2.

Локальные и локорегионарные рецидивы были зафиксированы у 13 (24,5%) больных 1-й группы, у 18 (5,8%) больных 2-й группы и у 2 (2,7%) пациенток 3-й группы в сроки от 19 до 53 мес. Самый ранний локальный рецидив развился в срок 19 мес у пациентки из группы без адьювантной ЛТ. Разница в частоте ЛР достоверна ($p < 0,05$) для 1-й и 2-й, 1-й и 3-й групп и не достоверна ($p = 0,29$) для 2-й и 3-й групп, что можно объяснить небольшим количеством больных в 3-й группе.

Облучение зон регионарного метастазирования

При выполнении адекватной лимфаденэктомии с удалением лимфатических узлов первого и второго уровней (традиционно полагают, что не менее 10 удаленных лимфатических узлов необходимо подвергнуть гистологическому исследованию) при раннем РМЖ проведение адьювантной ЛТ на зоны регионарного метастазирования показано при поражении

четырёх лимфатических узлов и более и нецелесообразно при отсутствии метастазов в них. Назначение адьювантной ЛТ пациенткам с поражением 1–3 лимфатических узлов без наличия каких-либо факторов риска определяют индивидуально, т.к. в этой группе риск ЛР невысок [19, 20].

До сих пор остается спорным вопрос о целесообразности облучения парастеральных лимфатических узлов. Проспективные рандомизированные исследования не показали преимуществ при их удалении. Даже при клинически вовлеченных парастеральных лимфатических узлах при проведении только адьювантной химиотерапии рецидивы крайне редки. По рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) парастеральные лимфатические узлы подвергают облучению только при клиническом подтверждении их поражения (категория 2B). В настоящее время набраны больные в протоколы EORTC (протокол 22922) и NCI Canada (протокол MA 20) для изучения этого вопроса [20, 21].

Ускоренное частичное (парциальное) облучение молочной железы

Несколько факторов послужили для исследователей поводом к новому взгляду на объемы и дозы ЛТ у отдельной группы больных. Это желание пациенток укоротить продолжительность курса послеоперационной ЛТ, составляющую

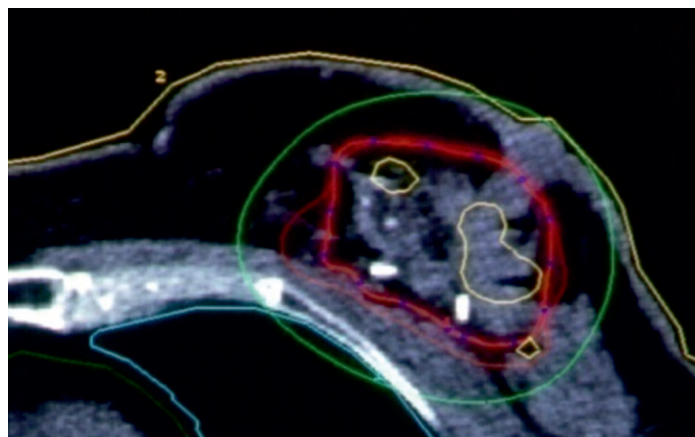


Рис. 1. Рентгеноконтрастные клипсы в ложе удаленной опухоли.

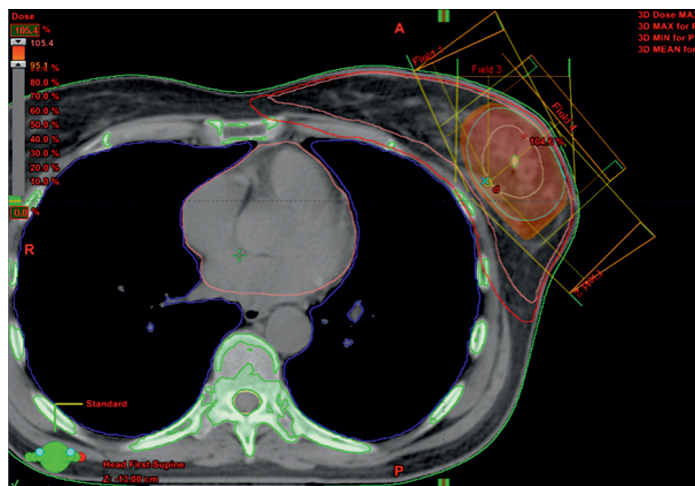


Рис. 2. Дозное распределение при лучевой терапии ложа удаленной опухоли.

обычно 5–7 нед; вероятность развития у некоторых больных лучевых повреждений различной степени выраженности вследствие облучения легочной и сердечной тканей при ЛТ оставшейся части молочной железы и тот факт, что ЛР чаще всего возникают именно в области резекции первичной опухоли. Это подтолкнуло ученых к изучению возможностей частичного (парциального) облучения молочной железы (*Accelerated Partial Breast Irradiation — APBI*). Во многих зарубежных странах с 1998 г. активно изучают проведение после органосохраняющего хирургического вмешательства интраоперационной ЛТ только на ложе удаленной опухоли с подведением дозы 15–17 Гр за один сеанс. Сейчас для проведения APBI используют аппараты с применением электронного пучка излучения энергией 3, 5, 7 и 9 МэВ (мобильный линейный ускоритель с роботизированной рукой и аппликатором 4–10 см в диаметре «NOVAK 7»), потока фотонов энергией 50 кВ («INTRABEAM»), баллонный катетер «MammoSite», брахитерапию (LDR & HDR), конформную ЛТ, IMRT.

Основные критерии отбора больных для проведения ускоренного частичного облучения молочной железы: немолодой возраст пациенток (в Италии — старше 55 лет, в рекомендациях США — старше 60, во Франции — старше 65 лет); наличие одного очага не более 2,5 см; непораженные края резекции не менее 2 мм; гистологическая форма — протоковый рак, отсутствие вовлечения лимфатических узлов, отсутствие признаков сосудистой инвазии; рецептороположительный статус опухоли [11, 22, 23].

М.С.Leonardi и соавт. проанализировали результаты лечения 1822 больных ранним РМЖ, которым после органосохраняющих операций проводили интраоперационную ЛТ электронами (Milan III ELIOT trial). В соответствии с критериями отбора больных для проведения APBI (ASTRO) всех больных (за исключением 25 пациенток, выбывших из-под наблюдения) разделили на подгруппы — полностью соответствующие критериям отбора (294 больных), частично соответствующие (691 женщина) и не соответствующие (812 больных). Частота локорегионарных неудач за 5 лет составила 1,5, 4,4 и 8,8% соответственно ($p = 0,0003$) [24].

Вызывают интерес результаты 3-й фазы исследования Венгерского национального института онкологии (1998–2004 гг.) по проведению APBI у 260 больных ранними стадиями РМЖ после органосохраняющего лечения. Медиана наблюдения — 12 лет. Сравнивали результаты лечения двух групп больных — с послеоперационной ЛТ всей молочной железы (50 Гр за 25 фракций) и только частичным облучением с помощью брахитерапии (5,2 Гр за 7 фракций, 50 иГр). В течение 12 лет ЛР были выявлены у 12,5% больных при облучении всей молочной железы, и у 9,3% — при APBI ($p > 0,05$). Показатели безрецидивной выживаемости различались также недостоверно и составили 91 и 82% [22].

В различных крупных клиниках мира APBI после органосохраняющих операций проводят, как правило, двумя режимами — 3,4 Гр, 2 раза в день (10 фракций за 5 дней, при брахитерапии) и 3,85 Гр, 2 раза в день (10 фракций за 5 последовательных дней, при дистанционной ЛТ, перерыв между фракциями — 6 ч) [23].

В РОНЦ им. Н.Н.Блохина с 2008 г. проводят APBI больным ранними стадиями РМЖ (T1–2N0M0) после органосохраняющего хирургического вмешательства. При форми-

ровании группы исследования тщательно соблюдали все вышеперечисленные критерии отбора. С помощью 3D-CRT пролечены 46 больных (средний возраст — 66 лет). Разовая очаговая доза — 2,5 Гр, суточная доза составляла 5 Гр (перерыв между фракциями — 6 ч), СОД за курс облучения — 40 Гр. При медиане наблюдения в 27 мес (от 3 до 60 мес) ЛР не выявлены.

В заключение необходимо отметить, что облучение всей молочной железы на сегодняшний день остается «золотым стандартом» в лечении ранних форм рака молочной железы после органосохраняющих операций. Проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли у молодых больных и при наличии факторов повышенного риска возникновения рецидива опухоли позволяет снизить частоту локальных рецидивов.

АРВИ является новой технологией, обеспечивающей более быстрое, удобное лечение после сберегательных операций у тщательно отобранной группы пациенток. Происходит усовершенствование технологий облучения молочной железы и подведения дозы локально к ложу опухоли, исследуется частота возникновения локальных рецидивов и поздних лучевых повреждений.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. // Вестн. онкол. науч. центра РАМН. 2012. Прил. 1. С.13, 77.
2. Баранова М.П. Лучевая терапия в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы I–III стадий: Автореф. дис. ... канд мед. наук. М., 2009. С.12–13.
3. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Абашин С.Ю. и др. Лечение ранних форм рака молочной железы. М., 2000. С.39–84.
4. Канаев С.В. Роль лучевой терапии в лечении операбельного рака молочной железы: Матер. 7-го Рос. онкол. конгресса, Москва, 25–27 ноября 2003 г. М., 2003, С.8–10.
5. Летагин В.П. Опухоли молочной железы. Клиника, диагностика, лечение, прогноз. М., 2000. С.210–212.
6. Михина З.П., Баранова М.П., Ожерельев А.С. Рецидивы и метастазы после органосохраняющего лечения рака молочной железы: Матер. 4-го съезда онкологов и радиологов СНГ, Баку, 28 сентября — 01 октября 2006 г. Баку, 2006. Тезис № 531.
7. Ткачев С.И., Михина З.П., Трофимова О.П. Лучевая терапия при раннем, местнораспространенном и метастатическом раке молочной железы // Вестник Моск. онкол. о-ва. 2004. №5. С.4–7.
8. Трофимова О.П., Кондратьева А.П. Роль лучевой терапии в комплексном лечении больных раком молочной железы // Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С.291–314.
9. Clarke M., Collins R., Darby S. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of randomized trials // Lancet. 2005. V.366. P.2087–2106.
10. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // N Engl J Med. 2002. V.347 (16). P.1233–1241.
11. Formenti S.C., Arslan A.A., Pike M.C. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS // J Natl Cancer Inst. 2011. Nov 16. V.103 (22). P.1723.
12. Vicini F.A., Remouchamps V., Wallace M. Ongoing clinical experience utilizing 3D conformal external beam radiotherapy to deliver partial-breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003. Dec 1. V.57 (5). P.1247–1253.
13. Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial // Lancet Oncol. 2008. V.9. P.331–341.
14. Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial // Lancet. 2008. V.371. P.1098–1107.
15. Whelan T., Pignol J.P., Levine M.N. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer // N Engl J Med. 2010. V.362. P.513–520.
16. Smith B.D., Bentzen S.M., Correa C.R. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011. Sep 1. V.81 (1). P.59–68.
17. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881–10882 trial // J Clin Oncol. 2007. Aug 1. V.25 (22). P.3259–3265.
18. Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C. et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France // J Clin Oncol. 1997. V.15 (3). P.963–968.
19. Goldrisc A. 12th St. Gallen International Breast Cancer Conference: Primary therapy of early breast cancer // Ann Oncol. 2011. Jun 27. P.5–12.
20. NCCN Practice Guidelines in Oncology. V.III. 2012 [Electronic resource] // The National Comprehensive Cancer Network [Official website]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (accessed: 15.04.2013).
21. Freedman G.M., Fowble B.L., Nicolau N. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000. Mar 1. V.46 (4). P.801–803.
22. Polgár C., Major T., Fodor J. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004. V.60 (4). P.1173–1181.
23. Smith B.D., Arthur D.W., Buchholz T.A. Accelerated Partial Breast Irradiation Consensus Statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009. V.74 (4). P.987–1001.
24. Leonardi M.C., Maisonneuve P., Mastropasqua M.G. et al. How Do the ASTRO Consensus Statement Guidelines for the Application of Accelerated Partial Breast Irradiation Fit Intraoperative Radiotherapy? A Retrospective Analysis of Patients Treated at the European Institute of Oncology // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012. V.83 (3). P.806–813.

Информация об авторах:

Ткачев Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий радиологическим отделением Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина, профессор кафедры онкологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 23
Телефон: (499) 324-1089
E-mail: radoncology@mail.ru

Хайленко Виктор Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 324-1280
E-mail: v.khaylenko@mail.ru

Кубасова Ирина Юрьевна, кандидат медицинских наук, ученый секретарь Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 23
Телефон: (499) 324-1520
E-mail: kubasova_i@mail.ru

Внутрисердечная нервная система: открытия и предвидения Г.И.Косицкого

Н.Н.Алипов, И.Н.Дьяконова, Т.Е.Кузнецова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра физиологии медико-биологического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. А.Г.Камкин)

В обзоре рассматриваются вопросы истории развития представлений о внутрисердечной нервной системе (ВСНС), современные взгляды на ее строение и функции, приведены данные о нервной координации сердца, центральную роль в которой может играть ВСНС. На сегодняшний день учение о ВСНС переживает второе рождение. Показано, что данная система является автономным интегративным центром, содержащим огромное количество нейронов с разнообразным рисунком импульсации, формирующих местные контуры и выделяющих различные медиаторы. В литературе все прочнее утверждается мнение о том, что открытие функций ВСНС и сам термин «внутрисердечная нервная система» принадлежат североамериканским авторам; на самом деле подробное изучение данной системы было проведено в 1960–1980-х гг. коллективами Г.И.Косицкого и М.Г.Удельнова и относится к бесспорным отечественным приоритетам.

Ключевые слова: сердце, нервная регуляция, внутрисердечная нервная система, вегетативная нервная система

Intracardiac Nervous System: Discoveries and Foreseeings of G.I.Kositsky

N.N.Alipov, I.N.Dyakonova, T.E.Kuznetsova

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Physiology of Medical-Biological Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. A.G.Kamkin)

In the present review the story of ICNS concept evolution, current notions of its structure and function and data on nervous coordination of the heart, in which ICNS can play a major role, are discussed. For today the doctrine of intracardiac nervous system experiences the second birth. It is shown that the ICNS contains a huge number of neurons with diverse activity patterns, forming local networks and releasing diverse neurotransmitters, thus being an autonomic integrative center. The opinion that the discovery of the ICNS functions and the term «intracardiac nervous system» itself belongs to North-American authors becomes increasingly widespread in literature. Actually, the detailed study of the ICNS was carried out in 1960–1980 by the groups headed by G.I.Kositsky and M.G.Udelnov and belongs to uncontested Russian priorities.

Key words: heart, neural regulation, intracardiac nervous system, autonomic nervous system

Известно, что основоположник учения о вегетативной нервной системе Джон Ленгли выделил в этой системе парасимпатический и симпатический отделы. Менее известно, что Ленгли выделил еще и третий отдел — энтеральный. К этому отделу были отнесены интрамуральные нейроны кишечника, колоссальное количество которых заставляло думать об их автономности. Эти взгляды были надолго забыты, но в 1960-х гг. к ним вернулись вновь, и сегодня энтеральная нервная система единодушно признается особым отделом вегетативной нервной системы,

в значительной степени независимым от экстраорганных влияний, с собственными нейронными контурами и сложными интегративными процессами.

Внутрисердечная нервная система (ВСНС), также относящаяся к интраорганным нервным системам, по количеству и разнообразию нейронов, сложности организации и степени автономии близка к энтеральной системе. Однако если энтеральной нервной системе посвящают крупные разделы в большинстве руководств по физиологии и гастроэнтерологии, то представления о сложнейшей организации ВСНС остаются уделом узких специалистов. Это тем более досадно, что открытие ВСНС относится к бесспорным приоритетам отечественной физиологии.

В последние годы физиология ВСНС переживает второе рождение: благодаря трудам некоторых зарубежных коллективов быстро накапливаются данные о ее организации, функции и роли при ряде патологических состояний. Однако высказываемое зарубежными авторами мнение о «зарождающейся концепции внутрисердечной нервной си-

Для корреспонденции:

Алипов Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры физиологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 424-2511

E-mail: n-alipov@yandex.ru

Статья поступила 12.02.2013, принята к печати 25.04.2013

стемы» («the emerging concept of an intrinsic cardiac nervous system») [1] не является верным, так как эта концепция зародилась и вполне окрепла в 1960–1980-х гг. в работах двух московских коллективов — лабораториях Г.И.Косицкого и М.Г.Удельнова. В настоящем обзоре мы попытались заполнить пробелы в представлениях об истории изучения ВСНС, ее организации, функции и значении.

Ранний этап (конец XIX — середина XX вв.)

В начале XIX в. появились первые описания внутрисердечных ганглиев. По мере распространения концепции Ленгли о единой организации вегетативной нервной системы (конец XIX — начало XX вв.) внутрисердечный нервный аппарат стали рассматривать как совокупность постганглионарных парасимпатических двигательных нейронов. В то же время на данном этапе были получены данные, не укладывающиеся в эту простую схему. В частности, А.С.Догель обнаружил в сердце не только двигательные, но и чувствительные нейроны. С начала XX в. стали накапливаться данные о возможности внутрисердечных рефлексов [2]. Однако не было не только систематических исследований функции ВСНС, но даже согласия в том, что наблюдаемые реакции являются истинными рефлексами: многие объясняли их аксон-рефлексами или миогенными реакциями на растяжение синусного узла [2].

Московский этап (1960–1980-е гг.)

В 1964 г. Г.Н.Копыловой в лаборатории М.Г.Удельнова было убедительно доказано наличие внутрисердечных рефлексов у лягушки. В это же время в лаборатории Г.И.Косицкого было начато систематическое изучение ВСНС у теплокровных животных. Основанием для этих работ стали морфологические данные И.А.Червовой, показавшей, что в пересаженном сердце сохраняются субстраты рефлекторных дуг [3]. И.А.Мурашовой было достоверно доказано существование внутрисердечных рефлексов у теплокровных животных. И.Н.Дьяконовой была выявлена регуляторная функция этих рефлексов. В.А.Клевцовым было показано, что животные с экстракардиально денервированными сердцами сохраняют способность к адаптации и осуществлению внутрисердечных рефлексов в полном объеме.

Электрофизиологическое исследование ВСНС с регистрацией импульсации в перегородочных нервах изолированного сердца лягушки было проведено Т.Е.Кузнецовой. В ряде работ, сделанных в обоих московских коллективах, было доказано, что ВСНС влияет на все параметры работы сердца: частоту и силу сокращений, возбудимость, скорость атриовентрикулярного проведения. Эти влияния могли быть как положительными, так и отрицательными: первые возникали при слабом возбуждении внутрисердечных нейронов (например, при небольшом растяжении сердца), вторые — при сильном возбуждении.

Точки зрения двух московских коллективов не совпали только в вопросе о медиаторных механизмах положительных влияний. По мнению М.Г.Удельнова, и отрицательные, и положительные эффекты ВСНС опосредованы ацетилхолином, оказывающим в малых дозах положительный эффект, а

в больших — отрицательный. С точки зрения Г.И.Косицкого, положительные влияния обусловлены наличием в сердце адренергических нейронов: они возбудимее холинергических и активируются при слабых раздражениях; при сильных раздражениях активируются холинергические нейроны, а адренергические затормаживаются. Г.И.Косицкий предположил, что это торможение может осуществляться по типу торможения Реншоу, тем самым предложив первую схему внутрисердечного нейронного контура (рис. 1).

Подробная история первого этапа изучения ВСНС и ссылки на все проведенные работы содержатся в монографиях [4, 5]. Основные итоги этого этапа можно сформулировать следующим образом: 1) в пределах ВСНС могут замыкаться истинные рефлексы; 2) ВСНС способна влиять на все функции сердца и коронарный кровоток; 3) ВСНС способна осуществлять разнонаправленные влияния на сердце; 4) в составе ВСНС имеются не только холинергические, но и, по меньшей мере, адренергические нейроны. Иными словами, ВСНС — это автономный нервный аппарат, способный осуществлять полный контроль над деятельностью сердца.

Современный этап

К настоящему времени структура внутрисердечного ганглия исследована у многих животных, и особенно

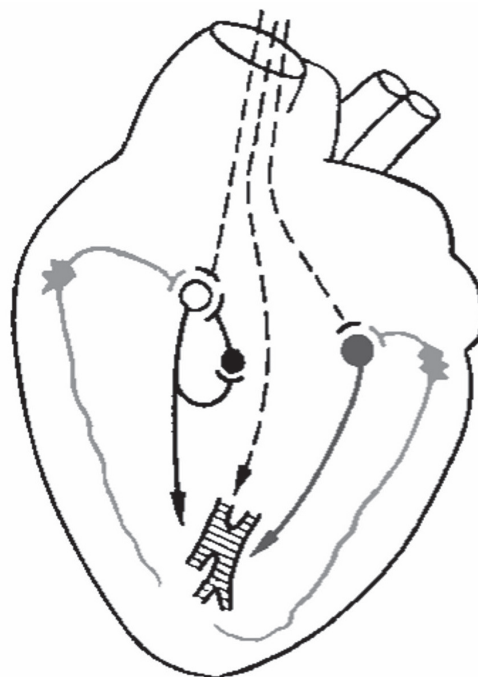


Рис. 1. Схема внутрисердечной нервной системы, предложенная Г.И.Косицким. Светлым изображен катехоламинергический нейрон, темно-серым — холинергический, черным — вставочный тормозный нейрон, светло-серым — чувствительные внутрисердечные нейроны, пунктиром — экстракардиальные волокна. При слабых воздействиях активируется более возбудимый катехоламинергический нейрон, оказывающий положительный эффект. При сильных воздействиях этот нейрон затормаживается по механизму возвратного торможения и активируется менее возбудимый холинергический нейрон, оказывающий отрицательный эффект.

подробно у человека [3, 6, 7]. Основные результаты, полученные в результате опытов на млекопитающих, можно обобщить следующим образом. 1) Количество внутрисердечных нейронов велико — например, у человека 94000 лишь в эпикардиальном сплетении у детей [7]. 2) Внутрисердечные нейроны могут располагаться поодиночке или группироваться в ганглии, содержащие от нескольких до 45000 нейронов. Количество ганглиев составляет около 1500 только в субэпикардиальном сплетении человека [7]. 3) Имеются двигательные, чувствительные и вставочные внутрисердечные нейроны; контакты между ними служат субстратом внутрисердечных нейронных контуров и рефлекторных дуг [3, 6]. 4) На одних и тех же нейронах могут оканчиваться парасимпатические и симпатические волокна и аксоны других внутрисердечных нейронов [8]. 5) Внутрисердечные нейроны иннервируют все структуры сердца, включая желудочки [6, 9].

Было показано, что в состав ВСНС входят не только холинергические нейроны. Больше всего данных получено в отношении так называемых SIF-клеток (small intensively fluorescent, малых интенсивно флюоресцирующих) [10, 11]. SIF-клетки содержат преимущественно дофамин, но могут содержать норадреналин, адреналин или серотонин [12, 13]. Эти клетки синаптически связаны с внутрисердечными нейронами и парасимпатическими волокнами и могут выделять моноамины в капилляры сердца и в ткань миокарда [10]. Благодаря этим особенностям SIF-клетки способны оказывать стимулирующий эффект на сердце.

В сердце обнаружены нейроны, содержащие и другие медиаторы, в частности пептиды [8, 14] и гистамин [15].

С 1970-х гг. в ряде американских и канадских лабораторий начались подробные электрофизиологические исследования ВСНС млекопитающих. В ходе этих исследований были получены следующие основные данные.

1. На внутрисердечных нейронах есть синаптические входы от парасимпатических и симпатических волокон и от местных сенсорных нейронов [16]. Прямые экстракардиальные входы получают лишь 25% нейронов [16, 17].

2. Описаны несколько типов нейронов, различающихся по электрофизиологическим свойствам и синаптическим входам — только от экстракардиальных нервов; только от местных сенсорных нейронов; от тех и других [18].

3. Многие нейроны обладают спонтанной активностью, нередко соответствующей сердечному или дыхательному циклу, но часто — спорадической. Некоторые нейроны активируются при механическом раздражении отдельных участков миокарда [16, 19].

4. По характеру импульсации нейроны могут быть фазными и тоническими [20].

5. На активность нейронов влияют многие нейропептиды, причем каждый из них активирует разные нейроны и вызывает разные изменения активности сердца [21].

6. Внутрисердечные нейроны связаны между собой и периодически синхронизируют свою активность [19].

7. Разные рефлексогенные воздействия (стимуляция синокаротидной барорецепторной зоны, механорецеп-

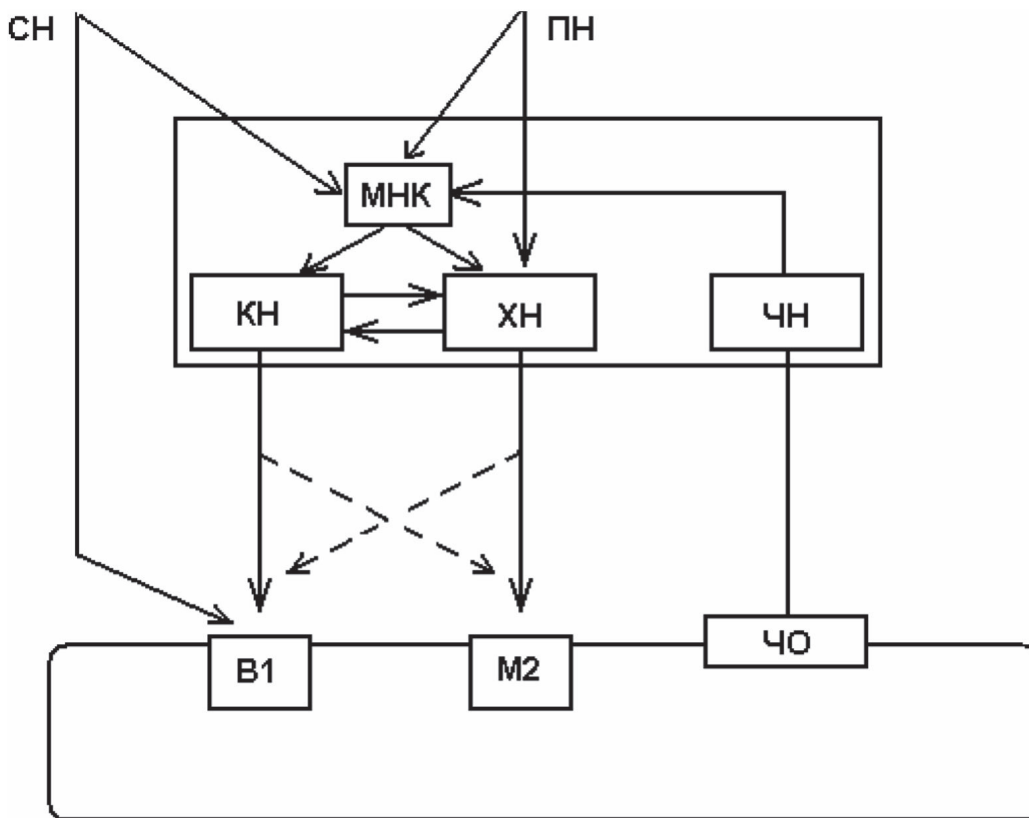


Рис. 2. Схема внутрисердечной нервной системы, предложенная Эрмуrom, Арделлом и соавт. КН — катехоламинергический нейрон; МНК — местные нейронные контуры; ПН — парасимпатические нервы; СН — симпатические нервы; ХН — холинергический нейрон; ЧН — чувствительный нейрон; ЧО — чувствительное окончание; В1 — бета-адренорецептор; М2 — М₂-холинорецептор.

торов сердца, хеморецепторов сердца и пр.) вызывают избирательную активацию разных внутрисердечных нейронов [19].

8. На уровне внутрисердечных нейронов осуществляются симпатико-парасимпатические взаимодействия, что по крайней мере частично объясняет взаимные влияния двух отделов вегетативной нервной системы [17].

9. У человека при кардиохирургических операциях получены сходные данные: а) выявлены спонтанно активные внутрисердечные нейроны, чей ритм лишь иногда соответствует дыхательному или сердечному; б) на внутрисердечных нейронах имеются входы от механорецепторов и хеморецепторов отдельных участков сердца; в) на внутрисердечных нейронах имеются входы от экстракардиальных нервов [22].

10. В состав ВСНС входят двигательные адренергические, двигательные холинергические, сенсорные и вставочные нейроны. Общими конечными путями внутрисердечных и экстракардиальных контуров служат холинергический и адренергический нейроны [19]. Именно от их активации зависит знак реакции сердца (положительный или отрицательный) на то или иное воздействие.

На основании этих данных была предложена схема организации ВСНС (рис. 2), удивительно похожая на схему Г.И.Косицкого. В обеих схемах имеются два конечных эффекторных внутрисердечных нейрона — адренергический и холинергический, в обеих схемах эти нейроны получают входы как от чувствительных внутрисердечных, так и от экстракардиальных волокон. Основная разница сводится к тому, что в схеме североамериканских авторов указанные входы переключаются на эффекторных нейронах не непосредственно, а через внутрисердечные нейронные контуры; впрочем, в схеме Г.И.Косицкого гипотетический контур возвратного торможения также присутствует.

К сожалению, в работах североамериканских авторов за последние 30 лет мы не нашли ни одной ссылки на исследование московских коллективов. При этом практически в каждой статье встречаются утверждения о том, что концепция ВСНС как автономного интегративного центра и даже сам термин «внутрисердечная нервная система» появились благодаря трудам Э.Эрмура, Д.Арделла и др. Это тем более удивительно, что еще в 1977 г. и У.Рендалл, и Э.Эрмур цитировали работы Г.И.Косицкого в широко известной монографии «Neural regulation of the heart» [23].

Вопросы и перспективы

Итак, можно считать бесспорным, что ВСНС — это интегративный автономный центр, по степени сложности и общим принципам организации сравнимый с энтеральной нервной системой. Естественно было бы предположить, что подобная организация является общей для внутриорганной нервной системы. Однако отношение к двум почти аналогичным внутриорганной нервной системы — энтеральной нервной системе и ВСНС — осталось противоположным: если первой отводят по меньшей мере роль координатора активности кишечника, то второй, за исключением небольшого числа специалистов — просто станции переключения парасимпатических влияний. Такая странная ситуация объясняется, на

наш взгляд, следующими соображениями. Наличие интрамуральной координирующей системы в желудочно-кишечном тракте представляется понятным и необходимым: только такая система может создавать сложный рисунок моторики желудочно-кишечного тракта. Наличие нервной координирующей системы в сердце не находит аналогичного объяснения, так как последовательность сердечного цикла задается проводящей системой. Мы полагаем, что до тех пор, пока не будет раскрыт физиологический смысл ВСНС, соответствующий сложнейшей структуре этого нервного аппарата из десятков тысяч разнообразных нейронов, такая ситуация будет сохраняться.

Разница в значимости энтеральной и внутрисердечной нервных систем видна уже из наблюдений за органами с устраненными влияниями интрамуральных нейронов. Участок желудочно-кишечного тракта с врожденным отсутствием интрамуральных нейронов, например при ахалазии пищевода или болезни Гиршпрунга, полностью утрачивает способность к координированным сокращениям, пребывая в состоянии постоянного спазма. Активность сердца с выключенными влияниями ВСНС, на первый взгляд совершенно не меняется: сердце сокращается ритмично, сохраняется последовательность предсердия — желудочки с задержкой между сокращениями этих камер. Сегодня это ни у кого не вызывает удивления: как уже говорилось, широко известно, что рисунок моторики кишечника создается энтеральной нервной системой, а последовательность сокращения сердца — проводящей системой сердца.

Однако при длительном наблюдении за сердцем с выключенными влияниями ВСНС вырисовывается иная картина. Существуют редкие состояния, характеризующиеся утратой внутрисердечных нейронов. Самый известный пример — болезнь Чагаса, сопровождающаяся повышенным риском аритмий, в том числе угрожающих жизни, и ведущая к дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности. Гибель внутрисердечных нейронов считается одним из ведущих патогенетических звеньев данного состояния [24]. Однако полное устранение экстракардиальных парасимпатических влияний при трансплантации сердца не сопровождается такими тяжелыми последствиями, как частичная утрата внутрисердечных нейронов при болезни Чагаса. Это позволяет предположить, что для нормального функционирования сердца имеет значение именно сохранность ВСНС.

О важной функциональной роли ВСНС говорит и ее развитие в процессе эволюции. У животных с нейрогенной автоматией последовательность сокращения сердца создается последовательностью возбуждения нейронов кардиального ганглия [25]. У животных с миогенной автоматией постепенно образуется проводящая система, полностью берущая на себя формирование ритма сердца и последовательность сердечного цикла. Казалось бы, функция кардиального ганглия при этом должна свестись к передаче экстракардиальных влияний, а сам он — к небольшому количеству нейронов. Однако в процессе эволюции ВСНС не только не редуцировалась, а, напротив, усложнялась, а количество нейронов достигло десятков и сотен тысяч.

На наш взгляд, ВСНС может выступать в роли такого же координатора активности для сердца, каковым является энтеральная нервная система для кишечника. Однако при этом

необходимо ответить на два вопроса: 1) нужна ли сердцу какая-то координация помимо той, что обеспечивает проводящая система; если да, то 2) существует ли нервная координация сердца в естественных условиях.

Если принять традиционную точку зрения, согласно которой единственная цель работы сердца и ее регуляции — обеспечение должного сердечного выброса, то никакие координирующие влияния не нужны: вся регуляция деятельности сердца сводится к усиливающим или тормозным эффектам (увеличению или уменьшению сердечного выброса). Однако если полагать, что указанная цель работы сердца хотя и бесспорно главная, но не единственная, то такая упрощенная схема оказывается неудовлетворительной.

Во-первых, сердце должно выполнять необходимую работу при максимальном коэффициенте полезного действия. На это могут быть направлены, например, дромоторные влияния и их координация с другими, в частности хронотропными влияниями. Нарушение этой координации может приводить к несвоевременному захлопыванию атриовентрикулярных клапанов и рефлюксу крови в предсердия; в таких условиях необходимый сердечный выброс все же обеспечивается, но ценой большей работы сердца — то есть, сниженного КПД [26]. Обеспечение максимального КПД может быть также одной из целей влияний на геометрию сокращения сердца [27].

Во-вторых, необходимо поддерживать должное наполнение сердца, зависящее практически от всех показателей деятельности сердца: ЧСС, атриовентрикулярной задержки, сократимости предсердий и желудочков, соотношения между силой сокращения продольных и циркулярных слоев желудочков [28], геометрии сокращения желудочков [28, 29], скорости расслабления [30] и, возможно, других гипотетических факторов (например, диастолической податливости желудочка). Это позволяет предположить, что адекватное диастолическое наполнение требует особо тонкой координации структур сердца.

В-третьих, сердце может выступать в роли «диспетчера кровообращения», перераспределяя объемы крови между системными и легочными венами и артериями; эта функция может осуществляться путем разнонаправленных влияний на сократимость разных камер сердца [31] и регуляции выбрасывающей и засасывающей функции обоих желудочков.

В-четвертых, одним из механизмов обеспечения достаточного коронарного кровотока может быть регуляция соотношения между инотропными и хронотропными влияниями [32]. Можно представить себе и другие цели регуляции деятельности сердца, и все они явно требуют согласования активности различных его компонентов. Таким образом, на вопрос о необходимости нервной координации деятельности сердца можно ответить утвердительно.

Вопрос о существовании такой координации в естественных условиях — более сложный. Ее необходимым условием является возможность дифференцированной нервной регуляции разных показателей деятельности сердца — независимых нервных влияний на ЧСС, силу сокращений разных камер, скорость атриовентрикулярного проведения и пр. Анатомические основы для таких дифференцированных влияний известны с конца XIX в. Общеизвестно, например, что парасимпатическая иннервация синусного узла более

выражена, чем парасимпатическая иннервация желудочков, а симпатическая иннервация желудочков, напротив, обильна; правый симпатический нерв иннервирует как синусный узел, так и желудочки, а левый — преимущественно желудочки; правые нервы оказывают большее влияние на ЧСС, а левые — на атриовентрикулярное проведение. При раздражении мелких ветвей экстракардиальных нервов была показана высокая избирательность иннервации разных отделов сердца, вплоть до мелких сегментов миокарда [33].

Более убедительные данные были получены В.А.Шидловским [34], а затем Д.З.Афанасьевым [31]. Эти исследователи раздражали не мелкие веточки, а стволы блуждающих нервов и регистрировали активность отдельных структур сердца. Оба ученых обнаружили, что раздражение блуждающих нервов может приводить к неодинаковым по интенсивности, а иногда и разнонаправленным реакциям разных отделов сердца. Данные результаты с большей убедительностью свидетельствуют о возможности дифференцированных нервных влияний на разные структуры сердца, но также не доказывают их существование: раздражение эфферентных нервов выявляет возможности действия этих нервов, но не их функцию в естественных условиях.

Очевидно, что для исследования естественных дифференцированных нервных влияний необходимо: 1) применять воздействия, меняющие естественную нервную эфферентацию (раздражение рефлексогенных зон, афферентных нервов и пр.); 2) регистрировать одновременно несколько показателей деятельности сердца.

Н.Н.Алиповым были поставлены опыты, в которых изучалось и сравнивалось соотношение между хронотропным, дромоторным, инотропным и лизитропным компонентами кардиальных рефлексов на различные воздействия. При этом были получены результаты, не согласующиеся с представлениями об однонаправленных и генерализованных нервных влияниях на сердце. Во-первых, оказался неожиданно высоким процент разнонаправленных изменений некоторых показателей. Во-вторых, даже в случае однонаправленных изменений количественные соотношения между выраженностью хронотропного, дромоторного, инотропного и лизитропного компонентов были неодинаковыми для разных кардиальных рефлексов. В-третьих, каждый рефлекс характеризовался определенным соотношением этих компонентов [35]. Эти данные однозначно свидетельствуют о дифференцированной нервной регуляции различных показателей деятельности сердца и позволяют говорить о наличии не только стимулирующих и тормозных, но и координирующих нервных влияний на этот орган.

Заключение

В 1960-х гг. в трудах двух московских коллективов была открыта и подробно описана функция ВСНС как интегративного нервного аппарата сердца. Развивая эти взгляды, Г.И.Косицкий со свойственной ему удивительной остротой научного предвидения высказал многие идеи, которые сегодня одна за другой подтвердились в экспериментах с применением методов, недоступных полвека тому назад. Он впервые указал, что ВСНС — это не только структурная основа для внутрисердечных рефлексов, но и слож-

ный аппарат из интраорганных нейронных контуров, выполняющий такие функции по согласованию активности разных отделов сердца, которые не могут быть возложены на системы центральной регуляции. Современные работы по изучению структуры и электрической активности ВСНС, с одной стороны, и нервной координации сердца — с другой, по сути, являются результатом развития этих основополагающих идей. Есть все основания полагать, что в недалеком будущем представлять себе регуляцию сердца без ВСНС будет так же невозможно, как функцию кишечника без энтеральной нервной системы. Историческая правда требует помнить, что одним из основоположников этой концепции был заведующий кафедрой физиологии 2-го Московского медицинского института профессор Григорий Иванович Косицкий.

Литература

- Gray A.L., Johnson T.A., Ardell J.L., Massari V.J. Parasympathetic control of the heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate // *J Appl Physiol*. 2004. V.96 (6). P.2273–2278.
- Hofmann F.B. Zur Kenntniss der Funktion des intrakardialen Nervensystems // *Zeitschr. f. Biol*. 1917. V.67 (9). P.375–403.
- Червова И.А. Структурная организация внутрисердечного нервного аппарата // *Арх. анат. гистол. и эмбриол.* 1965. Т.48. №2. С.60–66.
- Косицкий Г.И. Аfferентные системы сердца. М.: Медицина, 1975. 207 с.
- Удельнов М.Г. Нервная регуляция сердца. М., 1975. 303 с.
- Хабарова А.Я. Иннервация сердца и сосудов. Л.: Наука, 1975. 167 с.
- Paauw D.H., Skripka V., Pauziene N., Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardial neural ganglionated subplexuses in the human heart // *Anat Rec*. 2000. V.259 (4). P.353–382.
- Moravec M., Moravec J., Forsgren S. Catecholaminergic and peptidergic nerve components of intramural ganglia in the rat heart. An immunohistochemical study // *Cell Tissue Res*. 1990. V.262 (2). P.315–327.
- Johnson T.A., Gray A.L., Lauenstein J.M. et al. Parasympathetic control of the heart. I. An interventriculo-septal ganglion is the major source of the vagal intracardiac innervation of the ventricles // *J Appl Physiol*. 2004. V.96 (6). P.2265–2272.
- Jacobowitz D. Histochemical studies of the relationship of chromaffin cells and adrenergic nerve fibers to the cardiac ganglia of several species // *J Pharm Exp Ther*. 1967. V.158 (2). P.227–240.
- Papka R.E. Studies of cardiac ganglia in pre- and postnatal rabbits // *Cell and Tiss Res*. 1976. V.175 (1). P.17–35.
- Бабминдра В.П. Нейронная организация вегетативных ганглиев // *Физиология вегетативной нервной системы (Руководство по физиологии)*. Л.: Наука, 1981. С.35–60.
- Eranko O. Small intensely fluorescent (SIF) cells and nervous transmission in sympathetic ganglia // *Ann. rev. Pharm. and Toxic*. 1978. V.18. P.753–756.
- Richardson R.J., Grkovic I., Anderson C.R. Immunohistochemical analysis of intracardiac ganglia of the rat heart // *Cell Tissue Res*. 2003. V.314 (3). P.337–350.
- Singh S., Johnson P.I., Javed A. et al. Monoamine- and histamine synthesizing enzymes and neurotransmitters within neurons of adult human cardiac ganglia // *Circulation*. 1999. V.99. P.411–419.
- Armour J.A., Hopkins D.A. Activity of in vivo canine ventricular neurons // *Am J Physiol*. 1990. V.258 (2 Pt. 2). P.H326–336.
- Randall D.C., Brown D.R., McGuirt A.S. et al. Interactions within the intrinsic cardiac nervous system contribute to chronotropic regulation // *Am J Physiol*. 2003. V.285. P.1066–1075.
- Edwards F.R., Hirst G.D., Klemm M.F., Steele P.A. Different types of ganglion cell in the cardiac plexus of guinea-pigs // *J Physiol*. 1995. V.486 (15 Pt. 2). P.453–471.
- Armour J.A., Collier K., Kember G., Ardell A.L. Differential selectivity of cardiac neurons in separate intrathoracic autonomic ganglia // *Am J Physiol*. 1998. V.274. P.939–949.
- Hardwick J.C., Mawe G.M., Parsons R.L. Evidence for afferent fiber innervation of parasympathetic neurons of the guinea-pig cardiac ganglion // *J Auton Nerv Syst*. 1995. V.53 (2-3). P.166–174.
- Armour J.A., Huang M.H., Smith F.M. Peptidergic modulation of in situ canine intrinsic cardiac neurons // *Peptides*. 1993. V.14 (2). P.191–202.
- Arora R.C., Hirsch G.M., Hirsch K.J. et al. Function of human intrinsic cardiac neurons in situ // *Am J Physiol*. 2001. V.280 (6). P.R1736–1740.
- Randall W.C. Changing hypotheses of cardiac control // *Neural regulation of the heart* / Ed. W.C.Randall. New York: Oxford Univ. Press, 1977.
- Marin-Neto J.A., Cunha-Neto E., Maciel B.C., Simões M.V. Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease // *Circulation*. 2007. V.115. P.1109–1123.
- Hartline D.K. Integrative neurophysiology of the lobster cardiac ganglion // *Am Zool*. 1979. V.19 (1). P.53–65.
- Ishikawa T., Sugano T., Sumita S. et al. Optimal atrioventricular delay setting determined by evoked QT interval in patients with implanted stimulus-T-driven DDDR pacemakers // *Europace* 2001. V.3 (1). P.46–51.
- Lorenz C.H., Pastorek J.S., Bundy J.M. Delineation of normal human left ventricular twist throughout systole by tagged cine magnetic resonance imaging // *J Cardiovasc Magn Reson*. 2000 V.2 (2). P.97–108.
- Rushmer R.F., Crystal D.K., Wagner C. The functional anatomy of ventricular contraction // *Circ Res*. 1953. V.1. P.162–170.
- Sengupta P.P., Korinek J., Belohlavek M. et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging // *J Am Coll Cardiol*. 2006. V.48 (10). P.1988–2001.
- Opie L.H. Ventricular function // *Essential Cardiology* / Ed. C.Rosendorff. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
- Афанасьев Д.З. Влияние блуждающих нервов на различные отделы сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1981. 19 с.
- Janes R.D., Johnstone D.E., Armour J.A. Chronotropic, inotropic, and coronary artery blood flow responses to stimulation of specific canine sympathetic nerves and ganglia // *Can J Physiol Pharmacol*. 1984. V.62 (11). P.1374–1381.
- Ardell J.L., Randall W.C., Cannon W.J. et al. Differential sympathetic regulation of automatic, conductile, and contractile tissue in dog heart // *Am J Physiol*. 1988. V.255 (5 Pt. 2). P.H1050–1059.
- Шидловский В.А. Анализ работы разных отделов сердца и сердечно-сосудистого компонента рефлекторных реакций: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1965. 42 с.
- Алипов Н.Н. Изучение механизмов дифференцированных нервных влияний и координации различных показателей деятельности сердца при воздействиях, меняющих естественную нервную эфферентацию: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 31 с.

Информация об авторах:

Дьяконова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры физиологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6229.
E-mail: i-dyak@mail.ru

Кузнецова Татьяна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, профессор кафедры физиологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 424-2511
E-mail: kuztek@rambler.ru

Обоснование патогенетической терапии системных дистресс-повреждений оксидативного характера

Г.В.Порядин¹, А.П.Власов², С.Г.Анашкин³, И.В.Потянова¹, С.А.Турьгина¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва (и.о. ректора — проф. А.Г.Камкин);

²Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева, Саранск (ректор — проф. С.М.Вдовин);

³Обнинский институт атомной энергетики — филиал Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ» (и.о. директора — доц. Н.Г.Айрапетова)

Цель исследования — на модели острого деструктивного панкреатита оценить эффективность антиоксидантной терапии системных дистресс-повреждений оксидативного характера. В работе изучали функционально-метаболическое состояние кишечника, печени, почек у собак на фоне антиоксидантной терапии. Применение антиоксиданта эмоксипина препятствует чрезмерной активности процессов перекисного окисления липидов в плазме крови, тканевых структурах органа поражения (поджелудочная железа) и органов-мишеней (кишечник, печень, почки), что определяет восстановление их функционального состояния, не допуская прогрессирования поражений. В результате происходит коррекция расстройств гомеостаза, в частности снижение уровня эндогенной интоксикации, а также уменьшение воспалительного процесса в поджелудочной железе.

Ключевые слова: эндотоксикоз, перекисное окисление липидов, панкреатит, эмоксипин

Rationale of Pathogenetic Therapy of Systemic Distress Damages of Oxidative Character

G.V.Poryadin¹, A.P.Vlasov², S.G.Anashkin³, I.V.Potyaynova¹, S.A.Turygina¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow (Acting Rector — Prof. A.G.Kamkin);

²Ogaryov Mordovia State University, Saransk (Rector — Prof. S.M.Vdovin);

³Obninsk Institute of Nuclear Power — the Branch of National Research Nuclear University “MEPhI” (Acting Director — Assoc. Prof. N.G.Ayrapetova)

The purpose of the research is to evaluate the effectiveness of an antioxidant therapy on systemic distress damages of oxidative character on the model of an acute destructive pancreatitis. It was studied the functional and metabolic state of the intestine, liver, kidneys in dogs against the antioxidant therapy. The use of the antioxidant emoxipin prevents the excessive activity of lipid peroxidation in blood plasma, tissue structures of the lesion organ (pancreas) and target organs (intestines, liver, kidneys), which determines the restoration of their functional status, preventing the progression of lesions. As a result, the correction of homeostasis disorders takes place, in particular reduction of endogenous intoxication and a decrease of inflammatory process in a pancreas.

Key words: endotoxycosis, lipid peroxidation, pancreatitis, emoxipin

Лечение острой хирургической патологии в медицине не теряет своей актуальности на протяжении многих десятилетий. Большие затруднения в терапии зачастую

обусловлены тяжелыми системными поражениями (дисрегуляционной патологией) [1]. При остром панкреатите патологические изменения в первую очередь затрагивают кишечник и органы детоксикационной системы [2]. Происходит развитие паралитической кишечной непроходимости, проявляющееся нарушением переваривающей, всасывательной, секреторной и моторно-эвакуаторной функций кишечника в сочетании с обменными расстройствами в кишечной стенке, что приводит к нарушению барьерной функции и усугублению эндогенной интоксикации [3, 4]. Формирующаяся на этом фоне острая печеночная и почечная недостаточность приводит к резкому снижению

Для корреспонденции:

Власов Алексей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии Мордовского государственного университета им. Н.П.Огарева

Адрес: 430005, Саранск, ул. Большевикская, 68

Телефон: (8342) 328-756

E-mail: vap.61@yandex.ru

Статья поступила 13.02.2013, принята к печати 25.04.2013

детоксикационного потенциала организма, что обуславливает еще большую эндотоксинемию. Генерализованное воздействие токсинов на организм в конечном итоге может приводить к полиорганной недостаточности, которая, как правило, ведет к летальному исходу [5, 6].

Известно, что в патогенезе системных поражений (ответа острой фазы) значимую роль играет свободно-радикальный процесс перекисного окисления липидов [7]. Поэтому перспективным направлением в совершенствовании патогенетической терапии следует считать предупреждение (коррекцию) системных дистресс-повреждений оксидативного характера. Одним из отечественных препаратов метаболического типа действия с высокой антиоксидантной активностью является эмоксипин. Исследование молекулярных механизмов действия данного препарата позволило установить, что его антирадикальная и антиокислительная активности обусловлены наличием гидроксила в пиридиновом ядре. Реагируя с перекисными радикалами, эмоксипин обрывает цепь окисления и образует неактивные радикалы. Отметим, что до настоящего времени показания к применению данного препарата в клинике остаются достаточно узкими, несмотря на его способность влиять на ключевые патогенетические механизмы многих критических состояний [8–10].

Цель исследования — изучить в эксперименте патогенетическую эффективность эмоксипина для предупреждения развития дисрегуляторной патологии при панкреонекрозе.

Материалы и методы

Работа выполнена на модели острого деструктивного панкреатита [11]. Животным выполняли срединную лапаротомию, проводили пункцию желчного пузыря с забором желчи и последующим лигированием места пункции. Для воспроизведения деструктивной формы острого панкреатита желчь вводили в паренхиму поджелудочной железы по 0,5 мл в 8–10 точек. В контрольные сроки исследования (12 ч, 1, 3, 5-е сутки) делали релапаротомию, оценивали состояние органов брюшной полости, определяли характер их поражений, производили биопсию тканей печени, кишечника и почек, осуществляли забор крови. Эксперименты проводили под внутривенным наркозом с использованием тиопентала натрия из расчета 0,04 г/кг массы. Исследования выполнены в соответствии с этическими требованиями к работе с экспериментальными животными и одобрены локальным Этическим комитетом (протокол № 17 от 12.03.2010).

Хронические опыты поставлены на 45 взрослых беспородных половозрелых собаках обоего пола массой от 5,8 до 14,3 кг, разделенных на две группы. Всем животным моделировали некротическую форму острого панкреатита. В 1-й группе ($n = 20$) в последующем проводили ежедневную в один прием инфузионную терапию, включавшую внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного в течение 5 дней. Во 2-й группе ($n = 18$) к вышеуказанной традиционной инфузионной терапии добавляли ежедневные включения антиоксиданта эмоксипина

(внутривенное введение 1% раствора из расчета 10 мг/кг массы) в течение 5 дней. Общий объем инфузионной терапии в обеих группах не различался.

Выраженность эндогенной интоксикации оценивали по следующим показателям:

- содержание молекул средней массы; определяли спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 при длинах волн 254 и 280 нм [12];
- общая и эффективная концентрация альбумина (ОКА и ЭКА) в сыворотке крови; измеряли флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд»;
- резерв связывания альбумина; определяли как отношение ЭКА / ОКА;
- индекс токсичности плазмы; вычисляли по формуле: $\text{ОКА} / \text{ЭКА} - 1$ [13].

Активность альфа-амилазы исследовали методом ферментативного гидролиза крахмала [14]. Были определены показатели интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови: диеновые конъюгаты (ДК) — спектрофотометрическим методом при длине волны 232–233 нм [15]; уровень малонового диальдегида (МДА) — спектрофотометрическим методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой (Sigma) [16]; активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали в реакции с нитросиним тетразолием [17]. Активность фосфолипазы A_2 (ФЛ A_2) исследовали в среде, содержащей 10 ммоль трис-НCl буфера (рН = 8,0), 150 ммоль Тритон X-100, 10 ммоль CaCl_2 и 1,2 ммоль субстрата, в качестве которого использовали фосфатидилхолины из яичного желтка [18]. Вено-венозный градиент определяли по методу Лендиса — изменение гистогематической проницаемости регистрировали по капиллярной фильтрации и потере белка [19].

Окислительно-восстановительный потенциал (редокс-потенциал) для изучения электрогенеза тканей фиксировали на универсальном ионметре ЭВ-74 по методике, изложенной в аннотации к прибору. Коэффициент диффузии кислорода в тканях устанавливали на основе учета темпа падения диффузного тока восстановления по уравнению И.М.Эпштейна. Определяли уровень мочевины, билирубина, креатинина, активность аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз в сыворотке крови [14]. Клубочковую фильтрацию рассчитывали унифицированным методом по клиренсу эндогенного креатинина. Канальцевую реабсорбцию воды вычисляли как разность между клубочковой фильтрацией и диурезом и выражали в процентах. Минутный диурез определяли посредством катетеризации мочевого пузыря.

Обработку полученных данных производили общепринятыми методами статистики, для определения значимости межгрупповых различий применяли критерий Стьюдента. Выявленные закономерности и связи считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В контрольной серии исследований установлено, что при панкреонекрозе поражение кишечника возникает

одним из первых и проявляется развитием энтеральной недостаточности, приводя к существенному повышению уровня токсических продуктов в плазме крови, оттекающей от кишечника. Вовлечение в патологический процесс печени и почек при панкреонекрозе происходит позднее и сопровождается нарушением их функционального статуса, что в значительной степени утяжеляет синдром эндогенной интоксикации.

В основе поражения органов-мишеней при остром панкреатите выступает мембранодеструктивный процесс за счет избыточной активности процессов ПОЛ не только в плазме крови, но и в тканевых структурах исследованных органов (системные дистресс-повреждения оксидативного характера).

Исследованиями установлена сопряженность последовательности и выраженности функционально-метаболических нарушений исследованных органов с интенсивностью в их тканевых структурах ПОЛ, что определяет особую значимость свободно-радикальных реакций в развитии полиорганной недостаточности.

В свете этих данных логично изучить патогенетическую эффективность препаратов антиоксидантного типа действия для предупреждения развития дисрегуляторной патологии. В основной группе исследовали эффективность антиоксиданта эмоксипина.

На фоне применения эмоксипина в комплексной терапии острого деструктивного панкреатита концентрация молекул средней массы была достоверно ниже данных группы контроля на 30,21–65,26% ($p < 0,05$), ЭКА и резерв связывания альбумина — выше на 14,62–42,63 и 13,33–37,33% ($p < 0,05$) соответственно, индекс токсичности плазмы — ниже на 88,24–270,59% ($p < 0,05$).

Включение эмоксипина в комплексное лечение острого деструктивного панкреатита существенно повлияло на интенсивность ПОЛ в плазме крови. Уже в первые сутки экспериментального наблюдения отмечена положительная динамика, которую наглядно отражали изменения исследуемых показателей. Содержание ДК было достоверно

ниже в основной группе по сравнению с контрольной на 31,11–84,44% ($p < 0,05$), МДА — на 28,10–89,05% ($p < 0,05$). На фоне применения эмоксипина активность ФЛ A_2 снижалась в 1,15–1,39 раза ($p < 0,05$), а СОД достоверно возрастала. Сходная динамика эффективности препарата отмечена в отношении показателей ПОЛ и антиоксидантной системы ткани поджелудочной железы.

Исследование функционально-метаболического статуса кишечника при остром деструктивном панкреатите показало, что на фоне применения эмоксипина происходили существенное снижение гистогематической проницаемости, улучшение трофики ткани органа (табл. 1). Так, электрогенез тканевых структур кишечника был достоверно выше данных контроля на 27,85–37,85% ($p < 0,05$). Под влиянием эмоксипина снижалась интенсивность ПОЛ в ткани кишечника — концентрация МДА была ниже данных контрольной группы на 28,61–83,08% ($p < 0,05$), а также на всех этапах исследования достоверно снижалась (на 74,39–160,98%) активность ФЛ A_2 , происходило повышение активности СОД (табл. 2).

Под влиянием эмоксипина улучшалось функционально-метаболическое состояние печени (см. табл. 2), что сопровождалось снижением в ее тканевых структурах интенсивности процесса ПОЛ и фосфолипидной активности. Так, содержание ДК в тканях печени в основной группе было достоверно ниже показателей контрольной группы на 34,38–153,13% ($p < 0,05$), МДА — на 74,46–80,51% ($p < 0,05$), активность ФЛ A_2 падала на 42,15–97,52% ($p < 0,05$), активность СОД достоверно возрастала (рис. 1).

На фоне проводимого лечения острого деструктивного панкреатита с применением эмоксипина происходило также улучшение функционального состояния почек. В процессе исследования было обнаружено, что уровень креатинина в плазме крови был ниже данных контрольной группы на 14,75–49,18% ($p < 0,05$), мочевины — на 12,90–64,52% ($p < 0,05$). Содержание остаточного азота в плазме крови у подопытных животных основной группы снижалось. Результаты функциональных почечных проб свидетельство-

Таблица 1. Показатели трансапиллярного обмена и трофики ткани тонкой кишки при остром панкреатите деструктивной формы на фоне применения эмоксипина ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных	Норма	Срок наблюдения			
			12 ч	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Капиллярный фильтрат, мл	1	2,32 ± 0,10	3,32 ± 0,15*	3,92 ± 0,19*	6,84 ± 0,32*	5,15 ± 0,29*
	2		2,97 ± 0,16*	3,42 ± 0,17*#	4,76 ± 0,28*#	2,39 ± 0,21*#
Потеря белка, %	1	1,61 ± 0,07	2,19 ± 0,10*	2,70 ± 0,16*	6,30 ± 0,30*	3,32 ± 0,14*
	2		2,06 ± 0,08*	2,58 ± 0,13*	4,05 ± 0,34*#	1,57 ± 0,16#
Окислительно-восстановительный потенциал, мВ	1	-32,10 ± 1,68	-41,28 ± 1,72*	-44,17 ± 2,21*	-52,12 ± 2,56*	-40,35 ± 1,05*
	2		-39,46 ± 1,68*	-37,23 ± 1,76*#	-39,97 ± 1,98*#	-36,78 ± 1,73*#
Коэффициент диффузии кислорода, см ² /с	1	2,95 ± 0,11	2,41 ± 0,12*	2,09 ± 0,11*	1,52 ± 0,06*	1,63 ± 0,072*
	2		2,58 ± 0,18*	2,53 ± 0,13*#	2,10 ± 0,10*#	2,89 ± 0,06#
Кровенаполнение, мкл/г	1	452,3 ± 20,9	764,38 ± 21,5*	792,6 ± 24,0*	794,0 ± 36,4*	532,1 ± 17,0*
	2		658,36 ± 24,1*	641,0 ± 26,9*#	626,5 ± 30,4*#	464,6 ± 19,7#

1 — контрольная группа; 2 — основная группа; * — $p < 0,05$ по отношению к норме; # — $p < 0,05$ по отношению к соответствующему показателю контрольной группы

Таблица 2. Показатели перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A_2 в тканях кишечника, печени и почек при остром панкреатите деструктивной формы на фоне применения эмоксипина ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных	Норма	Срок наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Кишечник					
ДК, усл. ед./мг липидов	1	0,23 ± 0,008	0,62 ± 0,011*	0,85 ± 0,016*	1,02 ± 0,025*
	2		0,48 ± 0,016*#	0,63 ± 0,019*#	0,67 ± 0,028*#
МДА, нмоль/г белка	1	3,25 ± 0,11	4,72 ± 0,14*	6,15 ± 0,26*	8,29 ± 0,41*
	2		4,08 ± 0,16*#	5,22 ± 0,18*#	5,04 ± 0,23*#
ФЛ A_2 , мкмоль/с на 1 г белка	1	0,82 ± 0,03	2,15 ± 0,11*	2,31 ± 0,15*	2,62 ± 0,12*
	2		1,54 ± 0,09*#	1,77 ± 0,11*#	1,74 ± 0,07*#
СОД, усл. ед./г белка	1	10,75 ± 0,51	6,06 ± 0,25*	6,06 ± 0,25*	3,95 ± 0,19*
	2		7,18 ± 0,31*#	7,07 ± 0,38*#	6,55 ± 0,32*#
Печень					
ДК, усл. ед./мг липидов	1	0,32 ± 0,01	0,72 ± 0,03*	0,99 ± 0,06*	1,14 ± 0,07*
	2		0,61 ± 0,04*#	0,73 ± 0,07*#	0,65 ± 0,06*#
МДА, нмоль/г белка	1	5,13 ± 0,16	7,15 ± 0,24*	14,67 ± 0,26*	13,08 ± 0,25*
	2		7,01 ± 0,21*	10,54 ± 0,32*#	9,26 ± 0,22*#
ФЛ A_2 , мкмоль/с на 1 г белка	1	1,21 ± 0,04	2,99 ± 0,04*	3,84 ± 0,11*	3,62 ± 0,09*
	2		2,48 ± 0,09*#	2,66 ± 0,10*#	2,60 ± 0,12*#
СОД, усл. ед./г белка	1	15,16 ± 0,65	8,07 ± 0,17*	7,41 ± 0,10*	6,23 ± 0,08*
	2		9,58 ± 0,38*#	10,26 ± 0,40*#	11,05 ± 0,41*#
Почки					
ДК, усл. ед./мг липидов	1	0,24 ± 0,013	0,49 ± 0,029*	0,58 ± 0,042*	0,65 ± 0,048*
	2		0,40 ± 0,024*#	0,42 ± 0,035*#	0,33 ± 0,037*#
МДА, нмоль/г белка	1	1,34 ± 0,075	2,55 ± 0,121*	3,32 ± 0,116*	3,08 ± 0,128*
	2		1,73 ± 0,096*#	1,85 ± 0,142*#	1,59 ± 0,088*#
ФЛ A_2 , мкмоль/с на 1 г белка	1	0,57 ± 0,028	1,44 ± 0,084*	1,76 ± 0,125*	2,02 ± 0,115*
	2		1,16 ± 0,089*#	1,27 ± 0,108*#	1,34 ± 0,097*#
СОД, усл. ед./г белка	1	10,23 ± 0,52	7,35 ± 0,39*	5,49 ± 0,29*	4,22 ± 0,36*
	2		7,75 ± 0,48*	8,97 ± 0,42*#	8,22 ± 0,54*#

вали о меньших дисфункциональных явлениях со стороны почек (рис. 2).

Под действием эмоксипина менялась интенсивность ПОЛ в ткани почек (см. табл. 2). Содержание ДК в основной группе было достоверно ниже показателей контрольной группы на 39,96–135,46% ($p < 0,05$), МДА — на 61,19–111,19% ($p < 0,05$). На фоне применения эмоксипина происходило снижение активности ФЛ A_2 в тканевых структурах органа на 36,84–101,75% ($p < 0,05$), активность СОД возрастала.

Полученный экспериментальный материал свидетельствует о том, что применение в комплексном лечении острого панкреатита деструктивной формы антиоксиданта эмоксипина позволяет предупредить развитие полиорганной недостаточности за счет снижения интенсивности ПОЛ, повышения уровня антиоксидантной защиты как в общем кровотоке, так и в тканях органа поражения (поджелудочная железа) и жизненно важных органов-мишеней.

Выводы

1. Антиоксидант эмоксипин при остром деструктивном панкреатите ингибирует чрезмерную активность процессов липопероксидации в плазме крови, в тканевых структурах органа поражения (поджелудочная железа) и органов-мишеней (кишечник, печень и почки), что предотвращает прогрессирование мембранодеструктивных явлений, способствует меньшим расстройствам гомеостаза и препятствует прогрессированию воспалительного процесса в поджелудочной железе.

2. Выявленный положительный эффект антиоксиданта эмоксипина на активность процессов липопероксидации является дополнительным существенным доказательным аргументом патогенетической значимости процессов липопероксидации в развитии и прогрессировании острого панкреатита.

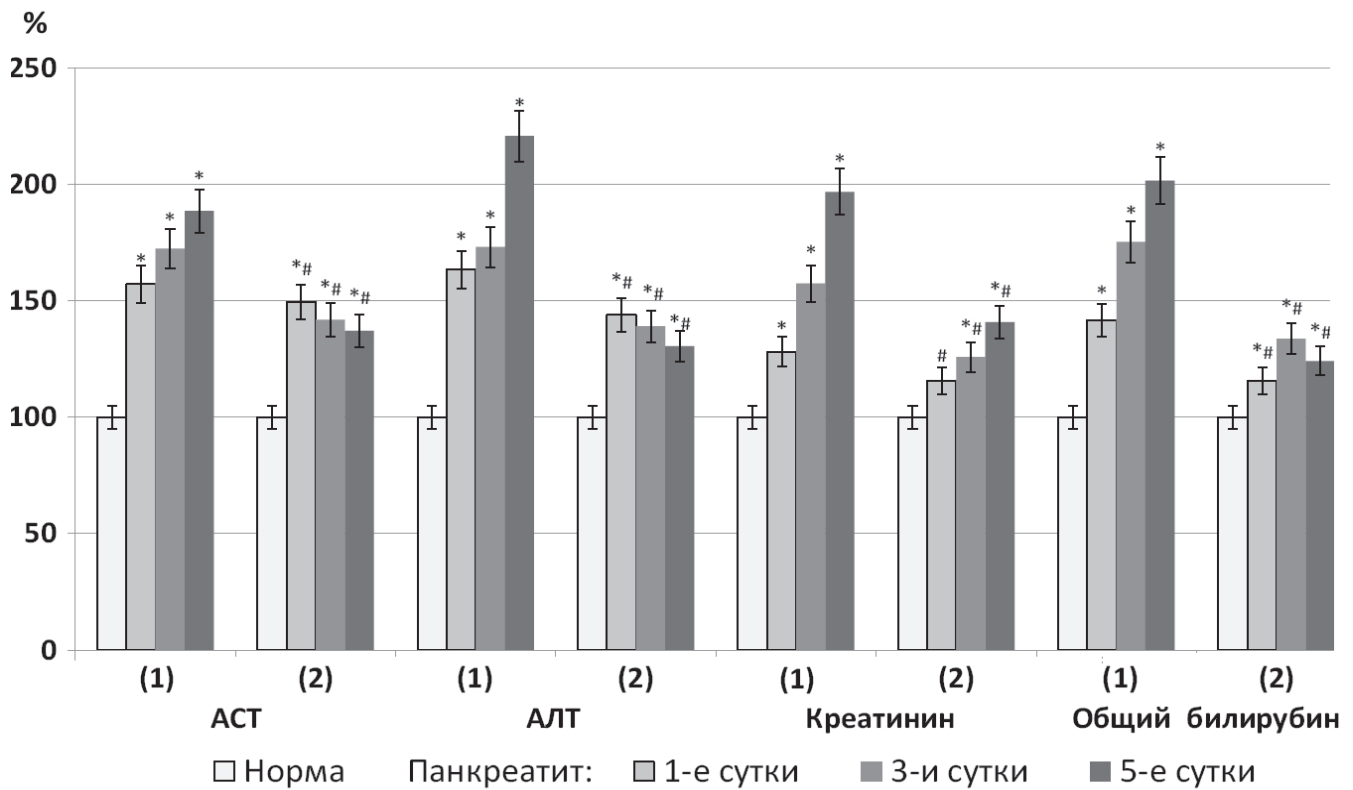


Рис. 1. Динамика показателей функционального статуса печени при остром панкреатите на фоне применения эмоксипина. Нормальный уровень показателей принят за 100%. * — $p < 0,05$ по отношению к норме; # — $p < 0,05$ при сравнении показателей контрольной (1) и основной (2) групп.

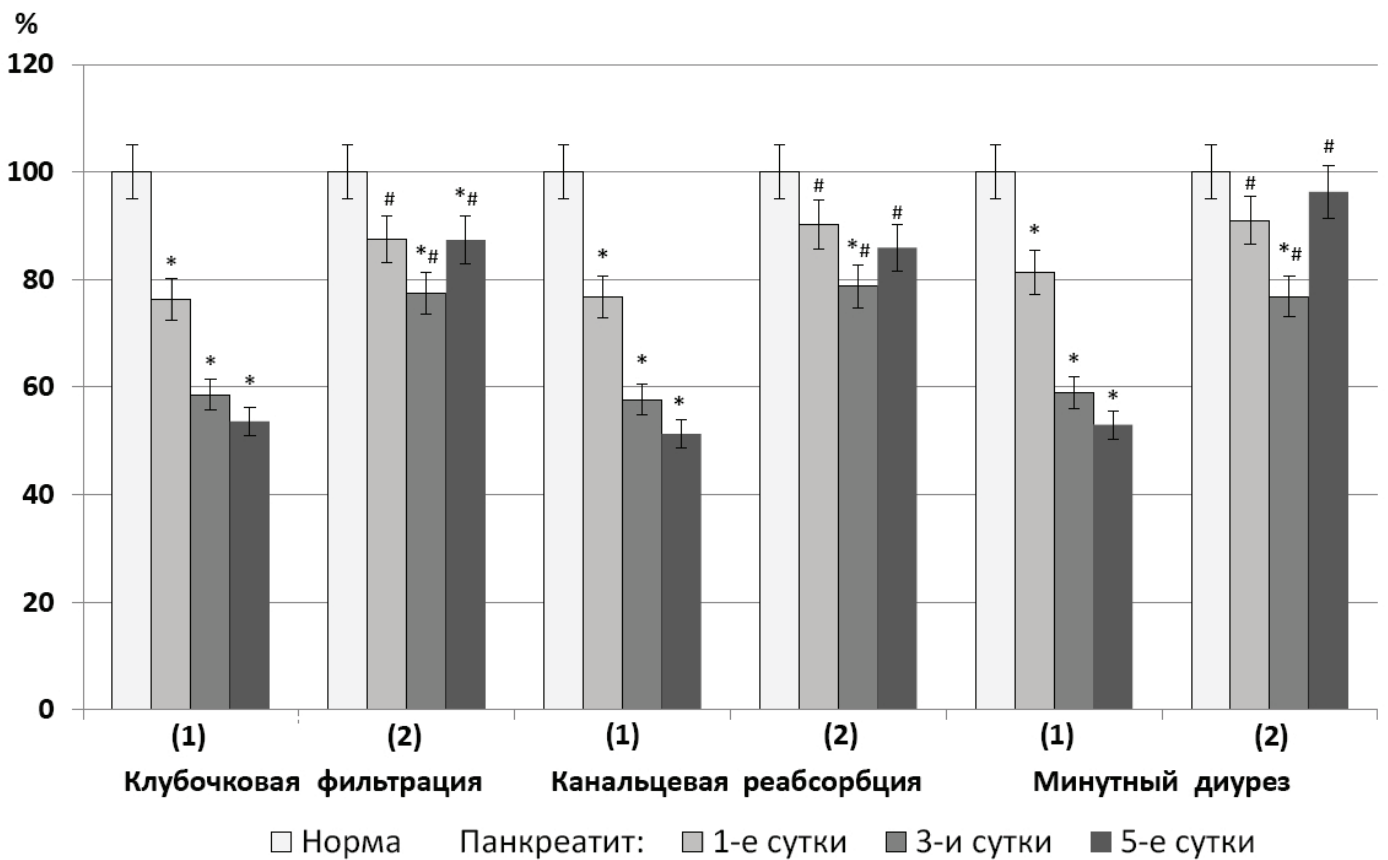


Рис. 2. Динамика показателей функционального состояния почек при остром панкреатите на фоне применения эмоксипина. Нормальный уровень показателей принят за 100%. * — $p < 0,05$ по отношению к норме; # — $p < 0,05$ при сравнении показателей контрольной (1) и основной (2) групп.

Литература

1. Благовестнов Д.А., Хватов В.Б., Упырев А.В. Комплексное лечение острого панкреатита и его осложнения // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2004. №5. С.68–75.
2. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. Острый панкреатит — современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2008. Т.3. №3. С.104–112.
3. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. М.: Профиль, 2007. 336 с.
4. Губергриц Н.Б., Христинич Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2000. 416 с.
5. Власов А.П., Крылов В.Г., Тарасова Т.В. и др. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии. М.: Наука, 2008. 373 с.
6. Власов А.П., Трофимов В.А., Крылов В.Г. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии. М.: Наука, 2009. 224 с.
7. Johnson C.D., Lempinen M., Imrie C.W. Urinary trypsinogen activation peptide as a marker of severe acute pancreatitis // Br J Surg. 2004. №91. P.1027–1033.
8. Drost M., Skwarski M., Sauleda J. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD // Thorax. 2005. V.60 (4). P.293–300.
9. Доровских В.А. Эмоксипин в клинике и эксперименте // Благовещенск: Изд-во «Полисфера», 2005. 246 с.
10. Торопова Я.Г., Мухамадияров Р.А., Богданов М.В. и др. Исследование дозозависимого влияния эмоксипина в составе липосом на сократительную функцию и свободнорадикальный статус изолированного сердца крысы, подвергшегося тотальной нормотермической ишемии и последующей реперфузии // Фундамент. исслед. 2012. №8. Ч.2. С.440–446.
11. Буянов В.М., Ступин И.В., Егиев В.Н. Моделирование острого панкреатита // Клини. хир. 1989. №11. С.24–26.
12. Пикуза О.И., Шакирова Л.З. Диагностика хронической внутриутробной интоксикации плода при гестозах по уровню молекул средней массы // Казанск. мед. журн. 1994. №6. С.445–449.
13. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. Альбумины сыворотки крови в клинической медицине. М.: Медицина, 1994. 164 с.
14. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. М.: Мир, 1991. 544 с.
15. Ганстон Ф.Д. Химия и биохимия липидов // Общая органическая химия: В 12 т. Т.11. Липиды, углеводы, макромолекулы, биосинтез / Под ред. Е. Хаслама. М.: Химия, 1986. С.12–126.
16. Егоров Д.Ю., Козлов А.В. Природа продуктов ПОЛ, определяемая в сыворотке крови по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. М., 1988. С.3–13. Деп. в ВИНТИ. 30.08.88. N6766–B88.
17. Гуревич В.С., Конторщикова К.Н., Шатилина Л.В. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы // Лаб. дело. 1990. №4. С.44–47.
18. Трофимов В.А. Роль нарушений липидного обмена в патогенезе острого перитонита в эксперименте: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1999. 32 с.
19. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1975. 455 с.

Информация об авторах:

Порядин Геннадий Васильевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-4167
E-mail: gen@rsmu.ru

Анашкин Сергей Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой хирургии медицинского факультета Обнинского института атомной энергетики — филиала Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ»
Адрес: 249040, Калужская обл., Обнинск, Студгородок, 1
Телефон: (499) 324-8400
E-mail: asg72@list.ru

Потянова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 375-1230
E-mail: potyanova_irina@mail.ru

Турыгина Светлана Анатольевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-4192
E-mail: lorans77@yandex.ru

Антиокислительный гомеостаз организма человека: методы изучения, критерии оценки (обзор литературы)

И.Н.Попов¹, Г.Левин¹, А.К.Аносов², А.А.Маркин³, Б.В.Моруков³

¹НИИ антиокислительной терапии, Берлин, ФРГ
(директор — Г.Левин);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета, Москва
(зав. кафедрой — проф. А.Н.Осипов);

³Институт медико-биологических проблем РАН, лаборатория метаболизма и иммунитета, Москва
(зав. лабораторией — чл.-кор. РАН, проф. Б.В.Моруков)

Важным свойством живых объектов, отличающим их от неживой материи, является способность активно защищаться от неконтролируемого окисления. Для этого у живых организмов существует сложная, многокомпонентная антиокислительная система. Нарушение равновесия между про- и антиокислительными процессами в организме приводит к развитию патологического состояния, которое принято обозначать как окислительный стресс. Это состояние наблюдается при многих заболеваниях человека и животных самого разного происхождения и, видимо, опосредует процесс старения. Своевременное выявление окислительного стресса позволяет прервать его и предупредить развитие нежелательных последствий. Данный обзор посвящен описанию компонентов антиокислительной системы организма и новым методам оценки эффективности антиокислительной защиты в тканях и органах.

Ключевые слова: окислительный стресс, антиоксиданты, хемилюминесценция, витамин С, мочевая кислота

Antioxidant Homeostasis of the Human Body: Methods of Study, Evaluation Criteria (Review)

I.N.Popov¹, G.Lewin¹, A.K.Anosov², A.A.Markin³, B.V.Morukov³

¹Research Institute for Antioxidant Therapy, Berlin, FRG
(Director — G.Levin);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of General and Medical Biophysics of Medical-Biological Faculty, Moscow
(Head of the Department — Prof. A.N.Osipov);

³Institute of Biomedical Problems of RAS, Laboratory of Metabolism and Immunity, Moscow
(Head of the Laboratory — Corr. Member of RAMS, Prof. B.V.Morukov)

An important feature of the living objects in distinction to the non-living matter is their ability to actively protect themselves from the uncontrolled oxidation. For this, living objects have a complex multi-component antioxidant system. The imbalance between the pro- and anti-oxidation processes in an organism leads to the development of a pathology named as an oxidative stress. This pathology is observed in many human and animal diseases of different origin and apparently it mediates the process of aging. Timely detection of oxidative stress enables to interrupt it and to prevent the development of undesirable consequences. This review focuses on the description of the components of the antioxidant system of an organism and of the new estimation methods of the effectiveness of antioxidant protection in tissues and organs.

Key words: oxidative stress, antioxidants, chemiluminescence, vitamin C, uric acid

In contrast to the dead, the livings incubate themselves at 37°C, they are moist, they are exposed to light, and they are in perpetual if not always purposeful motion. What stops them going rancid?

T.L.Dormandy, 1978

В ходе метаболических процессов и под действием внешних факторов в клетках, тканях и органах живого организма постоянно генерируются свободные радикалы.

В норме эти радикалы не вызывают значимого повреждения компонентов клеток. Это связано с наличием ряда антиокислительных защитных механизмов, которые действуют согласно следующим общебиологическим принципам [1–3]:

- **компартаментация,**
- **детоксификация,**
- **репарация,**
- **утилизация.**

1. Структура и особенности системы антиокислительной защиты организма

Рассмотрим, какие компоненты антиокислительной системы организма реализуют вышеуказанные принципы на конкретных примерах. **Компартментация** означает пространственное отграничение потенциально вредных, но необходимых веществ. Этот принцип реализуется, например, в ходе метаболизма железа. Потенциально опасные ионы Fe^{2+} в организме под влиянием, например, церулоплазмина и ряда других ферментов быстро трансформируются в менее опасные ионы Fe^{3+} и связываются специализированным депо-белком ферритином. **Детоксификация** состоит в дезактивации уже возникших прооксидантов. Она может осуществляться как специализированными ферментами, так и неферментативными антиоксидантами. К антиокислительным ферментам относятся цитоплазматическая и митохондриальная супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза. Возможно, к ним относится также экстрацеллюлярная СОД. Все антиокислительные детоксифицирующие ферменты (кроме экстрацеллюлярной СОД) находятся исключительно внутри клеток и защищают их преимущественно от деструктивных побочных эффектов нормального метаболизма. Ферменты этой группы предотвращают повреждение клеточных и тканевых структур метаболически генерируемыми радикалами и окислителями. **Репарация** состоит в восстановлении уже поврежденных молекул в клетках. Этим занимаются ферменты, иногда обозначаемые как второй уровень защиты («second level of defence»). Их примерами могут быть глутатион- и метгемоглобин-редуктазы [4] (рисунки), а также ферменты, устраняющие повреждение нуклеиновых кислот [5]. К репарирующим относят также протеолитические ферменты и фосфолипазу A_2 . Многие протеазы особенно активны в отношении денатурированных (в том числе вследствие окислительного повреждения) протеинов [6]. Фосфолипаза A_2 , помимо своей основной функции (высвобождения полиненасыщенных жирных кислот из фосфолипидов для дальнейшего синтеза на их основе лейкотриенов и простагландинов), может осуществлять лизис пероксидов мембранных липидов [7]. По приведенной выше классификации эти ферменты следует, с нашей точки зрения, все-таки отнести к четвертой категории антиокислительной защиты — **утилизации**. В отличие от антиокислительных ферментов разных типов, которые активны преимущественно в местах метаболической генерации свободных радикалов, неферментативные антиоксиданты распределены по всему организму почти равномерно. Их основной функцией является перехват тех свободных

радикалов, которые возникают вследствие внешних воздействий. Они относятся к детоксифицирующим факторам. Атмосфера защищает поверхность Земли от коротковолновой УФ радиации и большей части космических лучей. Тем не менее люди ряда специальностей (летчики, космонавты) могут подвергаться и этим воздействиям. Например, дозы облучения ионизирующим излучением экипажей самолетов на высотах 9–11 тыс метров превышают таковые на поверхности Земли в 31–35 раз. Это, видимо, является причиной повышенной заболеваемости среди лиц данной группы рядом патологий и ускорения их старения. Известно, например, что биологический возраст пилотов гражданской авиации превышает паспортный в среднем на 14 лет [8]. Вероятно, что подобные риски могут возрастать и у космонавтов при длительных полетах. В модельных экспериментах на мышах было установлено, например, что длительное действие космических лучей увеличивает вероятность развития болезни Альцгеймера [9].

Легко предположить, что для защиты людей от неблагоприятного действия внешних факторов могут быть использованы неферментативные антиоксиданты. К их числу относится много веществ самого разного происхождения: токоферолы, каротиноиды, флавоноиды, убихиноны, стероиды, тиолы, билирубин, мочевая кислота, инозин, таурин, пируват, С-реактивный протеин и другие [10]. Но хотя мысль о том, что введение веществ с антиокислительными свойствами извне может предупредить развитие окислительного стресса в неблагоприятных условиях, возникла достаточно давно, ее практическая реализация оказалась весьма затруднительна. Показательными в этом отношении являются результаты клинических наблюдений и экспериментов по проверке эффективности различных жирорастворимых антиоксидантов для предупреждения рака легких у курильщиков [11], а также атеросклероза [12]. Оказалось, что их применение не снижает риск развития патологий, а увеличивает его. Вероятно, этот эффект был связан с использованием веществ-заменителей естественного липидного антиоксиданта α -токоферола, что физиологически неблагоприятно, поскольку α -токоферол не только антиоксидант, но выполняет и другие функции в биомембранах. Представленные данные показывают, что попытки повлиять на антиокислительные параметры путем экзогенного введения антиоксидантов у людей и животных неэффективны, если при этом игнорируется наличие **антиокислительной системы организма**. Эта система поддерживает антиокислительный гомеостаз путем регуляции уровня небольшого числа антиоксидантов в кровеносном русле в соответствии с актуальной потребностью в них по принципу обратной связи [10]. Антиокислительная система организма включает в себя много компонентов и предназначена для координированного снабжения каждой клетки организма детоксифицирующими антиоксидантами. Наиболее важными из водорастворимых антиоксидантов, количество которых регулируется, являются аскорбиновая и мочевая кислоты [13]. Обозначим эти соединения термином «**облигатные антиоксиданты**». При определении антирадикальной активности в тканях сумме восстановлен-

Для корреспонденции:

Попов Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по науке НИИ антиокислительной терапии

Адрес: 10115, Berlin, Invalidenstr. 137 C, FRG

Телефон: +49-(0)30-32766839

E-mail: ip@antioxidant-research.com

Статья поступила 04.04.2013, принята к печати 25.04.2013

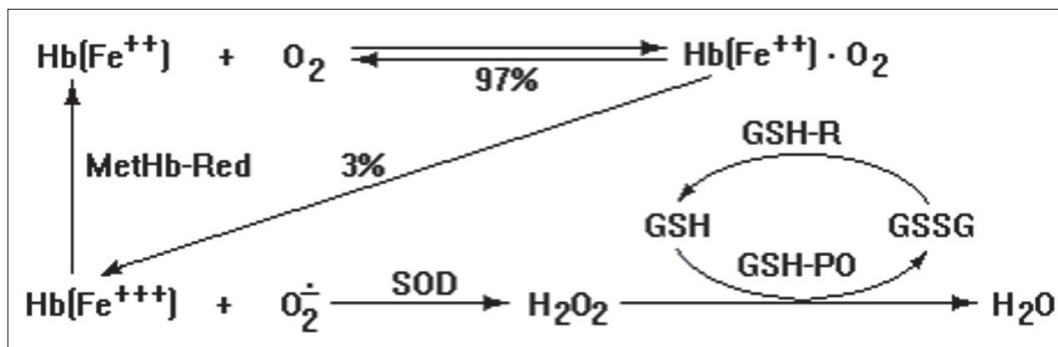


Рисунок. Обезвреживание супероксидного радикала и восстановительные реакции при автоокислении гемоглобина. SOD — супероксиддисмутаза, GSH — глутатион, GSSG — окисленный глутатион, GSH-R — глутатионредуктаза, GSH-PO — глутатионпероксидаза, MetHb-Red — метгемоглобинредуктаза.

ной и полуокисленной форм аскорбата и урата поэтому должно быть уделено особое внимание. Постоянное наличие в крови у приматов урата эволюционно связано с потерей способности к синтезу аскорбиновой кислоты, скомпенсированной выпадением уратоксидазы. Мочевая кислота обладает антиокислительной активностью и является синергистом аскорбата [14]. Но полностью заменить аскорбат урат не способен. Например, он не может восстанавливать окисленную форму α -токоферола в биомембранах. При падении уровня аскорбата наблюдается повышение концентрации урата в крови, и наоборот. Иными словами, между содержанием этих веществ имеется отрицательная корреляция [13].

Факультативные, т.е. не регулируемые в рамках антиокислительной системы антиоксиданты, в частности компоненты биологически активных добавок к пище, при проникновении в кровяное русло задерживаются в нем ограниченное время в соответствии с законами фармакокинетики. Выведение факультативных антиоксидантов из организма делает эффективность опосредуемой ими антиокислительной защиты пропорциональной частоте их введения. Например, значимое (в 3 раза) снижение риска заболевания раком молочной железы выявляется при употреблении не менее 5 чашек кофе в день [15]. Аналогичная негативная связь была найдена в отношении заболеваемости сахарным диабетом второго типа. При этом наблюдение велось в течение 12 лет за 14600 обследуемыми [16]. Употребление до 10 чашек кофе в день сопровождалось уменьшением риска в 5 раз. По нашим данным, этот напиток обладает антиокислительной емкостью, значительно превышающей таковую в черном или зеленом чае.

Учитывая многокомпонентность антиокислительной системы организма, полезно при оценке состояния окислительного гомеостаза использовать методы, которые позволяют оценить состояние каждого из звеньев данной системы в отдельности.

2. Методы изучения состояния антиокислительного гомеостаза организма

Поскольку опасный во многих случаях окислительный стресс является результатом дисбаланса между проокислительной нагрузкой и антиокислительной защитой, при-

знаком наличия такого стресса может быть снижение активности компонентов системы антиокислительной защиты организма *и/или* увеличение содержания продуктов окисления различных молекул в клетках, тканях и органах. Нужно заметить, что в клинических исследованиях эти два подхода к оценке выраженности данного стресса нередко смешиваются, хотя необходимо четко различать понятия «окисленность» (отражает количество уже окисленных молекул в пробе) и «окисляемость» (отражает способность вещества пробы к окислению под влиянием различных экзогенных окислителей). От состояния системы антиокислительной защиты зависит преимущественно окисляемость образцов.

К сожалению, ограниченный объем данного обзора не позволяет провести полный сравнительный анализ всех известных методов оценки состояния антиокислительного гомеостаза как соотношения повреждения и защиты у человека и животных. В краткой форме методы определения окислительного повреждения представлены в таблице. Наиболее часто используемыми в настоящее время для определения антиокислительной защиты, по данным германского института им. Роберта Коха [17], являются методики, описанные в работах [18–22]. В литературе имеется обстоятельный обзор, где подробно рассматриваются преимущества и недостатки как перечисленных, так и ряда других методов [23]. Наименьшей критике подвергался метод фотосенсибилизированной хемилюминесценции (PCL) [22]. Практически единственный указанный недостаток — необходимость специального оборудования для его реализации.

В дальнейшем нами был разработан более чувствительный и для клинических применений более пригодный метод оценки состояния антиокислительного гомеостаза организма, основанный на *количественной* оценке степени окислительного стресса с использованием термоинцизированной хемилюминесценции азосоединений (ТІС) в присутствии люминола [13, 24]. Метод позволяет *селективно* определять важнейшие компоненты антиокислительной емкости плазмы крови (ACW), которая является суммой антирадикальных емкостей урата (UA), аскорбата (ASC), белков (ARAP) и прочих неидентифицированных веществ образца (AOW, остаточная антиокислительная емкость): $\text{ACW} = \text{UA} + \text{ASC} + \text{ARAP} + \text{AOW}$. Соотношение отдельных компонентов ACW составляет в процентном

Таблица. Некоторые распространенные методы оценки окислительного повреждения липидов, протеинов и ДНК

Название метода и исследуемые объекты	Принцип измерения	Комментарии
Определение количества ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Объектом может быть любая биологическая жидкость, образцы клеток и/или тканей	МДА, достаточно стабильный продукт ПОЛ, образует окрашенный комплекс при взаимодействии с 2-тиобарбитуровой кислотой, отли-чающийся высоким молярным коэффициентом поглощения и способный к флуоресценции, что позволяет определять его количественно спек-трофотометрически или флуориметрически	Очень распространенная и технически простая методика, однако некоторые вещества не перекиной природы и примеси железа в плазме или моче могут создавать помехи. Боль-шая вариабельность нормальных значений в разных лабораториях. Следует также иметь в виду, что 2-тиобарбитуровая кислота образует окрашенные комплексы не только с МДА, но и с другими альдегидами, например с моносахарами. Из-за этого методика может быть неприменима в случаях, когда в образце, помимо МДА, много других альдегидов различ-ного происхождения
Определение количества диеновых конъюгатов. Обь-ектом может быть экстракт липидов любой биологиче-ской жидкости, образцов клеток и/или тканей	Ранний продукт ПОЛ, измеряется по поглоще-нию в коротковолновой УФ области спектра, при 232–233 нм	Искажение результатов из-за диенов из продуктов питания. Некоторые пурины, протеины и гем поглощают в этой же области. Строго говоря, метод применим только в чистых ли-пидных системах, поэтому перед измерением требуется экстракция липидных компонентов объекта. В обычных биологических образцах диеновые конъюгаты (-C=C-C=C-) настолько широко распространены, что селективно определить те из них, которые образовались в результате ПОЛ, практически невозможно
Определение содержания углеводородов. Обь-ектом может быть, например, вы-дыхаемый воздух	Углеводороды являются конечными продукта-ми ПОЛ. Например, этан и пентан происходят соответственно из ω-3 и ω-6 жирных кислот. Наиболее эффективно определение количества углеводородов в выдыхаемом воздухе методом газовой хроматографии	Неинвазивная возможность оценки глобального ПОЛ <i>in vivo</i> . Подвержена интерференции со стороны гидрокарбонов из жировой ткани, загрязнений и флоры кишечника
Определение содержания липероксидов методами хемилюминесцентного ана-лиза, с помощью йодометри-ческого титрования и т.д.	Липероксиды (перекиси остатков ненасыщен-ных жирных кислот) — промежуточный и весьма нестабильный продукт ПОЛ	Специфичность может быть улучшена с помощью HPLC и экстракцией из плазмы или мочи в полярном растворителе. Некоторые методики подвержены помехам со стороны протеи-нов и гемоглобина. Из-за нестабильности липероксидов требуются специальные усло-вия хранения образцов, которые не всегда возможно реализовать в клинике
Определение содержания F ₂ -изопропанов	Продукты свободнорадикального окисления фос-фолипидов, содержащих арахидоновую кислоту	Очевидно очень специфическая методика, претендующая на «золотой стандарт» с целью оценки ПОЛ в плазме и моче <i>ex vivo</i> . Относительно сложна вследствие потребности в масс-спектрометре. Коммерческие ELISA-киты недостаточно надежны
Определение содержания протеин-карбониллов	Эти соединения — возможные продукты свобод-норадикального повреждения аминокислот	Широко известная, однако сложная и не стандартизированная методика с большим раз-бросом нормальных значений между разными лабораториями
Определение содержания 8-гидрокси-деоксигуанозина	Промежуточный продукт репарации ДНК после окислительного повреждения клеток, например лимфоцитов, эксскретируемый с мочой	Может служить интегральным маркером повреждения ДНК во всем теле. Технически сложна, результаты отличаются на порядок между HPLC и MS. Возможны ошибки из-за образования продукта в процессе подготовки пробы (GC-MS) или неполноценного фермен-тативного гидролиза (HPLC)
Определение содержания «комет» (Comet assay)	Выделенные лимфоциты лизируют и исследуют с помощью электрофореза. Свободную ДНК (освобождающуюся после повреждения) и окис-ленные основания наблюдают с помощью флуо-ресцентного микроскопа	Чувствительная полуколичественная методика, отражающая окислительное повреждение ДНК во всем теле. Очень трудоемка и дает значительный разброс данных. Позволяет вы-являть апоптотически погибшие клетки. Специфичность к окислительному повреждению мала, так как апоптоз может быть связан не только с окислительным стрессом, но и с дру-гими воздействиями

отношении в той же последовательности в норме примерно 60:30:5:5. Абсолютные значения каждого компонента выражаются в эквивалентных концентрациях аскорбиновой кислоты, используемой для калибровки прибора.

Возможность измерения эффективности основных составляющих суммарной антиокислительной емкости водорастворимых веществ в биологических жидкостях организма — важное преимущество использованного метода. Например, у пациентов с онкологическими заболеваниями оказалась достоверно увеличенной величина ARAP [25] на фоне дефицита антиокислительной защиты [26]. Показано, что метод TIC на порядок чувствительнее метода PCL [27]. Этот факт позволяет рекомендовать его для оценки состояния антиокислительной системы, особенно в тех случаях, когда нагрузка на нее относительно невелика, хотя и больше обычной.

3. Пример применения термоиницированной хемилуминесценции как метода оценки состояния антиокислительной защиты у человека

Известно, что повышенные физические и психоэмоциональные нагрузки могут привести к активации окислительных процессов в организме. При работе мышц активируются биохимические механизмы энергообеспечения, сопровождающиеся усилением генерации свободных радикалов в митохондриях. Происходит и стимуляция антиокислительной системы: из депо высвобождается аскорбат. Если этого оказывается недостаточно, происходит повреждение белков и усиливается синтез урата. Однако урат не в состоянии предотвращать необратимое окисление α -токоферола в ходе перекисного окисления липидов мембран. В результате запасы этого липидного антиоксиданта истощаются, происходит окислительное повреждение клеточных мембран. Это может привести к острой сердечной недостаточности со смертельным исходом. Такие случаи известны даже у хорошо тренированных спортсменов. Своевременная прогностическая оценка состояния антиокислительной системы у людей, которым предстоят большие физические и психоэмоциональные нагрузки, должна позволить исключить столь нежелательные последствия.

У здоровых людей методом TIC выявляется линейная зависимость между показателями ARAP и суммой остальных компонентов антирадикальной емкости плазмы (ACW - ARAP). Эта зависимость может быть обозначена как *регрессионная прямая антиокислительного гомеостаза* [13]. Если оказывается, что данные, полученные у обследуемого, отклоняются от указанной прямой, величина отклонения может быть принята за количественную характеристику степени окислительного стресса.

Следует заметить, что окислительный стресс по степени тяжести и эффекту может быть разделен на окислительный *эустресс* (например, повторяющееся ограниченное нарушение антиокислительного гомеостаза с активацией защитных механизмов и ростом уровня антиокислителей при оптимально дозированных спортивных нагрузках [28]) и окислительный *дистресс* (очень длительное и/или выра-

женное нарушение антиокислительного гомеостаза, при котором антиокислительная система организма не в состоянии его поддерживать). Очевидно, что окислительный *эустресс* (в отличие от *дистресса*) не только не является патологией, но может способствовать улучшению состояния здоровья пациента. Рассмотренный выше метод оценки тяжести окислительного стресса с помощью TIC позволяет *количественно* установить, имеется ли у обследуемого только *эустресс* или он уже пребывает в состоянии патогенного *дистресса*. На основании таких данных могут быть весьма точно сформулированы рекомендации в рамках первичной и вторичной профилактики заболеваний.

Литература

1. Haynes R.H., Baker R.M., Jones G.E. Energetics and mechanisms in radiation biology / Ed. by G.O.Phillips. NY: Acad. Press, 1968.
2. Lucy J.A. Lysosomes in biology and pathology / Ed. by J.T.Dingle, H.B.Fell. Amsterdam: North Holland Publ., 1969.
3. Williams R.T. Detoxification mechanisms. NY: Wiley, 1959.
4. Carrell R.W., Winterbourn C.C., Rachmilewitz E.A. Activated oxygen and hemolysis // Brit J Haematol. 1975. V.30. P.259–264.
5. Demple B., Halbrook J. Inducible repair of oxidative DNA damage in Escherichia coli // Nature. 1983. V.304. P.466–468.
6. Hebbel R.B. Erythrocyte antioxidants and membrane vulnerability // J Lab Clin Med. 1986. V.107. P.401–404.
7. Sevanian A., Kim E. Phospholipase A2 dependent release of fatty acids from peroxidized membranes // J Free Radic Biol Med. 1985. V.1. P.263–271.
8. Санитарно-гигиеническая характеристика вредности, опасности, напряженности, тяжести труда членов экипажей воздушных судов гражданской авиации России. Руководящий документ. Главный государственный санитарный врач РФ. 13 октября 1997 г. М.: МЗ РФ, 1997. 12 с.
9. Cherry J.D., Liu B., Frost J.L. et al. Galactic cosmic radiation leads to cognitive impairment and increased A β plaque accumulation in a mouse model of Alzheimer's disease [Electronic resource] // PLoS ONE [Official website]. 2012; 7 (12): e53275. doi: 10.1371/journal.pone.0053275. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0053275> (accessed: 02.04.2013).
10. Lewin G., Popov I. The antioxidative system of the organism. Theoretical basis and practical consequences // Med Hypoth. 1994. V.42. P.269–275.
11. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L. et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases [Electronic resource] // The Cochrane Collaboration [Official website]. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 3: CD007176. doi: 10.1002/14651858.CD007176.pub2.
12. Popov I., Lewin G. Photosensitized chemiluminescence, its medical and industrial applications for anti-oxidizability tests // Chemiluminescence in analytical chemistry / Ed. by A.M.Garcia-Campana and W.Baeyens. NY: Dekker, 2000. P.497–527.
13. Popov I., Lewin G. Antioxidative homeostasis, its evaluation by means of chemiluminescent methods // Handbook of chemiluminescent methods in oxidative stress assessment / Ed. by I.Popov and G.Lewin. Kerala: Transworld Research Network, 2008. P.361–391.
14. Sevanian A., Davies K.J.A., Hochstein P. Conservation of vitamin C by uric acid in blood // J Free Radic Biol Med. 1985. V.1. P.117–124.
15. Nkondjock A., Ghadirian P., Kotsopoulos J. et al. Coffee consumption and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Int J Cancer. 2006. V.118. P.103–107.

16. Tuomilehto J., Hu G., Bidel S. et al. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women // JAMA. 2004. V.291. P.1213–1219.
 17. Eis D., Wolf U. Empfehlung des Robert Koch-Instituts. Oxidativer Stress und Möglichkeiten seiner Messung aus umweltmedizinischer Sicht. Mitteilung der Kommission «Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin»// Bundesgesundheitsbl. — Gesundheitsforsch. — Gesundheitsschutz. 2008. V.51. P.1464–1482.
 18. Wayner D.D.M., Burton G.W., Ingold K.U., Locke S. Quantitative measurement of the total, peroxy radical-trapping antioxidant capability of human blood plasma by controlled peroxidation. The important contribution made by plasma proteins // FEBS Lett. 1985. V.187. P.33–37.
 19. Glazer A.N. Phycoerythrin fluorescence-based assay for reactive oxygen species // Methods in Enzymology / Ed. by L.Packer, A.N.Glazer. NY: Academic Press, 1990. V.186. P.161–168.
 20. Miller N.J., Rice-Evans C.A., Davies M.J. et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates // Clin Sci (Lond). 1993. V.84. P.407–412.
 21. Benzie I.F.F., Strain J.J. Reducing antioxidant power assay: Direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration // Methods in Enzymology / Ed. by L.Packer, A.N.Glazer. NY: Academic Press, 1999. V.299. P.15–27.
 22. Popov I., Lewin G. Antioxidative homeostasis: characterization by means of chemiluminescent technique // Methods in Enzymology / Ed. by L.Packer, A.N.Glazer. NY: Academic Press, 1999. V.300. P.437–456.
 23. Karadag A., Ozcelik B., Saner S. Review of methods to determine antioxidant capacities // Food Anal Methods. 2009. V.2. P.41–60.
 24. ABCD GmbH (ООО «Старение, биоритмы и компьютерная диагностика») [Официальный сайт]. URL: <http://www.minilum.de/> (дата обращения: 02.04.2013).
 25. Lewin G., Kühn G., Deuse U. et al. Paradox of the antiradical capacity of blood plasma proteins // SFRR (Europe) Summer Meeting «Antioxidants, Adaptation, Ageing». Dresden, Germany, July 2nd–5th, 1999. Book of Abstracts. P.29.
 26. Völker H., Lewin G., Winzer K.-J., Popov I. Die antioxidative Kapazität des Blutplasmas bei Patientinnen mit Mamma-Tumoren // Z. Onkol. (J. of Oncol.). 1997. V.29. P.40–43.
 27. Popov I., Lewin G. Photochemiluminescent detection of antiradical activity. VII. Comparison with a modified method of thermo-initiated free radical generation with chemiluminescent detection // Luminescence. 2005. V.20. P.321–325.
 28. Левин Г., Попов И.Н. Об адаптивной роли спорта в первичной профилактике // Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни: Сб. статей Всерос. науч.-практ. конф. / Под ред. Г.В.Бугаева, И.Е.Поповой. Воронеж: Научная книга, 2012. С.261–273.
-
- Информация об авторах:**
- Левин Гудрун, доктор медицины, директор НИИ антиокислительной терапии
Адрес: 10115, Berlin, Invalidenstr. 137 C, FRG
Телефон: +49-(0)30-32766437
- Аносов Александр Константинович, кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и медицинской биофизики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 434-4474
E-mail: akanosov@newmail.ru
- Маркин Андрей Аркадьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Института медико-биологических проблем РАН
Адрес: 123007, Москва, Хорошевское ш., 76 А
Телефон: (499) 195-6820
E-mail: andre_markine@mail.ru
- Моруков Борис Владимирович, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института медико-биологических проблем РАН
Адрес: 123007, Москва, Хорошевское ш., 76 А
Телефон: (499) 195-0463
E-mail: chernova@imbp.ru

Новые подходы для определения кардиотропонина I в плазме крови

Л.Е.Агафонова¹, А.А.Шумков¹, В.В.Шумянцева^{1,2}, А.И.Арчаков^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича, лаборатория биоэлектрохимии отдела персонализированной медицины, Москва (зав. лабораторией — д.б.н. В.В.Шумянцева);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра биохимии медико-биологического факультета, Москва (зав. кафедрой — акад. РАМН, проф. А.И.Арчаков)

Цель исследования — разработать новые подходы для быстрого и чувствительного определения кардиотропонина I в плазме крови. Были разработаны гравиметрический и электрохимический иммуносенсоры с экспериментальными пределами обнаружения кардиотропонина I в плазме крови 0,4 нг/мл (17 пМ) и 0,1 нг/мл (4 пМ), что соответствует физиологическим концентрациям кардиомакера для диагностики острого инфаркта миокарда. Методом кварцевых кристаллических микровесов исследована кинетика высокоспецифичных взаимодействий в системе моноклональные антитела к кардиотропонину I — кардиотропонин I в режиме реального времени без дополнительного введения меток и многостадийного процесса иммобилизации антител на золотом электроде, а также без использования вторичных меченых антител.

Ключевые слова: кардиотропонин I, кардиомакер, иммуносенсор, инфаркт миокарда, наночастицы золота, метод инверсионной вольтамперометрии, метод кварцевых кристаллических микровесов

New Approaches for Screening of Cardiac Troponin I in Plasma

L.E.Agafonova¹, A.A.Shumkov¹, V.V.Shumyantseva^{1,2}, A.I.Archakov^{1,2}

¹V.N.Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Laboratory of Bioelectrochemistry of Department of Personalized Medicine, Moscow (Head of the Laboratory — DBiolSci V.V.Shumyantseva);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Biochemistry of Medical-Biological Faculty, Moscow (Head of the Department — Acad. of RAMS, Prof. A.I.Archakov)

The aim of the study was to develop new approaches for rapid and sensitive screening of cardiac troponin I in plasma. In this paper we developed a gravimetric and electrochemical immunosensors with experimental detection limits of cardiac troponin I in plasma: 0.4 ng/mL (17 pM) and 0.1 ng/mL (4 pM), which corresponds to the physiological level of cardiac marker in plasma for the diagnosis of acute myocardial infarction. The kinetics of highly specific interactions between the monoclonal antibody of cardiac troponin I and cardiac troponin I were also investigated by quartz crystal microbalance in real time, without multiple labeling procedures and multi-step process of immobilization of antibodies on a gold electrode, and secondary antibody staining.

Key words: cardiac troponin I, cardiac marker, immunosensor, myocardial infarction, gold nanoparticles, stripping voltammetry method, quartz crystal microbalance method

Сердечно-сосудистые заболевания занимают 1-е место среди причин смерти населения в России, что составляет 61% всех летальных исходов согласно имеющимся на

настоящий момент статистическим данным за 2011 г. [1]. Сходная ситуация и в Европе — 47% (за 2012 г.) [2]. Одно из наиболее опасных сердечно-сосудистых заболеваний — инфаркт миокарда (ИМ). Он сопровождается появлением в крови специфичных биомаркеров — белков, высвобождающихся при разрушении миоцитов: миоглобина, тропонинов I и T, белка, связывающего жирные кислоты, и специфичных ферментов — креатинкиназы-MB, гликогенфосфорилазы ВВ, лактатдегидрогеназы и др. [3]. Когда симптоматическая и электрокардиографическая диагностика инфаркта миокарда затруднена, существенную помощь в постановке диагноза оказывает определение в крови кардиомакеров.

Для корреспонденции:

Агафонова Любовь Евгеньевна, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории биоэлектрохимии отдела персонализированной медицины Научно-исследовательского института биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича

Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8

Телефон: (499) 246-5820

E-mail: agafonovaluba@mail.ru

Статья поступила 22.03.2013, принята к печати 25.04.2013

Высокоспецифичными для миокарда белками являются тропонины I и T, так как их изоформы значительно отличаются по аминокислотной последовательности в сердечной и скелетных мышцах [4]. Их концентрация начинает возрастать через 4–6 ч после приступа ИМ. Повышенный уровень кардиотропонинов в крови сохраняется, по крайней мере, в течение 8–10 дней и даже дольше у пациентов с обширным инфарктом. Определение содержания сердечных тропонинов также дает возможность диагностики микронекроза миокарда, иногда возникающего в случае нестабильной стенокардии. Повышение концентрации тропонинов имеет высокое прогностическое значение, что позволяет оценивать степень риска пациентов со стенокардией [4]. Сравнительное исследование тропонинов I и T выявило более высокую диагностическую значимость тропонина I [5]. Так, уровень в крови тропонина I при ИМ может почти в 100 раз превышать верхнюю границу нормы, составляющую около 20,4 пг/мл [6].

Таким образом, определение белков-кардиомакеров в крови пациентов служит одним из основных критериев при постановке диагноза ИМ, а актуальность создания аналитических устройств определения биомаркеров для экспресс-диагностики ИМ не вызывает сомнений.

В настоящей работе разработаны методы определения кардиотропонины I (сTnI) в плазме крови: 1) с помощью пьезокварцевого иммуносенсора; 2) по регистрации интенсивности сигналов золотых наночастиц (AuНЧ) на электродах методом инверсионной вольтамперометрии.

Материалы и методы

В работе использовали следующие коммерческие реактивы и расходные материалы: многоразовые 6 МГц пьезокварцевые резонаторы (ПКР) АТ-среза с золотыми электродами, $d = 0,67$ см (Eco Chemie, Utrecht, Netherlands), 3-контактные одноразовые печатные электроды (ПГЭ), $d = 0,2$ см, с графитовыми рабочим и вспомогательным электродами и хлорсеребряным электродом сравнения (ООО НПП «Автоком», Москва); 30% перекись водорода (Fisher Chemicals, UK), серная кислота (ХимМед, Россия), этанол (ХимМед, Россия), дидодецилдиметиламоний бромид (ДДАБ; Sigma, USA), тетрахлорзолотая кислота (Sigma, USA) и 0,1 М соляная кислота (ХимМед, Россия). Были использованы белки фирмы USBiological (USA): мышинные антитела к человеческому кардиотропону I, aa 16–20 (анти-сTnI, 4,5 мг/мл, T8665-17C) и кардиотропонин I, калибровочный набор на основе сыворотки крови (сTnI, 0, 0,54 и 2,54 нг/мл, T8665-15R).

Растворы антител концентрацией 118 нг/мл использовали для иммунохимических процедур. Стандартные растворы с сTnI были приготовлены разведением лиофилизированных порошков в фосфатном буфере (0,1 М KH_2PO_4 + 50 мМ NaCl, pH = 7,4). Во всех электрохимических экспериментах использовали 0,1 М фосфатный буфер (ФБ). Периферическая венозная плазма крови информированных добровольцев (пациентов, больных ИМ, и здоровых доноров) была предоставлена к.м.н. А.В.Лисицей (ЦКБ № 1 ОАО «Российские железные дороги», Москва). Концентрация тропонина I в образцах плазмы была предварительно установлена

с помощью стандартного альтернативного метода — иммуноферментного анализа (экспресс-флуориметра RAMP® Clinical Reader производства компании Response Biomedical Corp., Canada) (таблица).

Гравиметрические измерения

Гравиметрические измерения выполняли с помощью пьезокварцевого резонаторного модуля (QCM, кварцевых кристаллических микровесов) к потенциостату/гальваностату «PGSTAT12 Autolab» и программного обеспечения «NOVA» в стационарной ячейке (Eco Chemie, Utrecht, Netherlands). Пьезокварцевый иммуносенсор представлял собой ПКР АТ-среза с золотым электродом, покрытым 1 мкл анти-сTnI (физическая иммобилизация). Аналитическим сигналом пьезокварцевого иммуносенсора служило уменьшение частоты колебаний резонатора при увеличении массы рецепторного слоя в результате взаимодействия его с сTnI при вводе 1 мкл плазмы или сыворотки крови. ПКР предварительно обезжиривали этанолом, высушивали, затем на золотой электрод наносили свежеприготовленный раствор (H_2SO_4 : 30% H_2O_2 — 7:3) и выдерживали в течение 5 мин при комнатной температуре, избегая контакта со спаями; обильно промывали дистиллированной водой, этанолом и высушивали на воздухе до постоянной массы.

Таким образом, селективность и специфичность определения сTnI обеспечивали иммобилизацией 1 мкл раствора анти-сTnI (118 нг/мкл) на золотом электроде. После стабилизации резонансной частоты вводили 1 мкл плазмы или сыворотки крови и регистрировали сигнал иммуносенсора в режиме реального времени. Новизна данного подхода заключается в исследовании методом кварцевых кристаллических микровесов высокоаффинных взаимодействий в режиме реального времени без дополнительного введения меток и без многостадийного процесса иммобилизации антител на золотом электроде, а также без использования вторичных меченых антител. Прямую регистрацию иммунохимических взаимодействий осуществляли на основе различия кинетических параметров специфических взаимодействий и неспецифической сорбции, что позволило исключить стадию отмывки последующих неспецифических взаимодействий.

Образец	$C_{\text{сTnI}}$ (RAMP®), нг/мл	$C_{\text{сTnI}}$ (RAMP®) $\times 10^{-12}$, М
ИМ-0010	0,40 ± 0,04	17,0 ± 1,7
ИМ-0020	0,62 ± 0,06	26,4 ± 2,6
ИМ-0030	0,88 ± 0,09	37,4 ± 3,7
ИМ-0040	0,95 ± 0,10	40,0 ± 4,0
ИМ-0050	1,20 ± 0,12	51,1 ± 5,1
ИМ-0060	1,40 ± 0,14	59,6 ± 6,0
ИМ-0070	0,10 ± 0,01	4,30 ± 0,43
ИМ-0080	2,05 ± 0,21	87,2 ± 0,43
ИМ-0090	5,09 ± 0,51	217 ± 22
ИМ-0100	16,3 ± 1,6	694 ± 69
ИМ-0110	18,4 ± 1,8	783 ± 78
ИМ-0120	>32	>1362

Электрохимические измерения

Электрохимические измерения выполняли с использованием потенциостата/гальваностата «PGSTAT12 AutoLab» и программного обеспечения «GPES». Для получения AuНЧ на поверхность ПГЭ наносили 60 мкл 5 мМ раствора $\text{HAuCl}_4/0,1 \text{ M HCl}$. Электролиз проводили в течение 180 с при потенциале $-0,5 \text{ V}$ в горизонтальном режиме. После процедуры электронанесения поверхность электрода промывали дистиллированной водой и высушивали на воздухе. Электрод модифицировали последовательным нанесением 1 мкл $0,1 \text{ M}$ ДДАБ в хлороформе (5 мин), затем 1 мкл раствора анти-сТnI (20 мин, 25°C). Иммуносенсор оставляли на ночь в холодильнике при температуре 4°C . На поверхность иммуносенсора наносили 1 мкл образца плазмы или сыворотки крови и проводили связывание сТnI с анти-сТnI в термостате 45 мин при 37°C . Для удаления неспецифически адсорбированных белков электрод перед измерением сигнала помещали в электрохимическую ячейку с 1 мл ФБ (30 мин, 37°C). Регистрацию сигнала осуществляли методом инверсионной вольтамперометрии (ИВА) с линейной разверткой ($v = 50 \text{ мВ/с}$) в диапазоне сканирования от $+0,6$ до $-0,6 \text{ V}$. Аналитическим сигналом иммуносенсора служила высота пика восстановления оксидов золота, измеренная после 30-секундного окисления AuНЧ при потенциале $+1,2 \text{ V}$ и рассчитанная по полученным ИВА как $\Delta i = i_{\text{сигнал}} - i_{\text{фон}}$ с использованием пакета программ «GPES».

Все гравиметрические и электрохимические измерения проводили при комнатной температуре и повторяли трижды.

Результаты исследования и их обсуждение

Гравиметрические измерения. Методом кварцевых кристаллических микровесов прямую регистрацию иммунохимических взаимодействий в системе анти-сТnI/сТnI в плазме и сыворотке крови осуществляли на основе различия кинетических параметров специфических взаимодействий и неспецифической сорбции, что позволило исключить стадию отмычки последующих неспецифических взаимодействий. На рис. 1 представлены сенсограммы изменения частоты гравиметрического иммуносенсора после ввода 1 мкл сыворотки крови с сТnI концентрацией $1,08 \text{ нг/мл}$ (кривая а) и без сТnI (кривая б). Из вставки на рис. 1 видно, что с увеличением концентрации сТnI в сыворотке крови сдвиг резонансной частоты колебаний кварцевого резонатора возрастает.

При исследовании образцов плазмы крови здоровых доноров наблюдали ниспадающий характер кривой зависимости изменения частоты от времени. Анализ полученных данных с образцами плазмы пациентов, больных инфарктом миокарда, показал наличие на кривой участка с практически постоянным значением частоты (наличие горизонтального плато), который свидетельствовал об образовании комплекса антиген–антитело. Плато продолжительностью 10–30 с регистрировали по истечении 30–90 с после ввода образца. Кривая б (см. рис. 1) не содержит линейного участка, соответствующего связыванию антител с тропонином I. На рис. 2 представлен калибровочный график изменения частоты колебаний резонатора с увеличением концентрации сТnI в плазме крови.

личением концентрации сТnI в плазме крови пациентов, больных инфарктом миокарда. Данные рис. 2 аппроксимировали методом наименьших квадратов линейным уравнением:

$$\Delta f / \text{Гц} = -(71,42894 \pm 9,19389) + (177,07721 \pm 10,35299) \times C(\text{сТnI}) / \text{нг-мл}^{-1}.$$

Коэффициент линейной регрессии составил $R^2 = 0,98$.

Взаимодействие антиген–антитело является высокоаффинной реакцией с константой ассоциации порядка $\sim 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, именно поэтому ее изучение с помощью традиционных кинетических методов сильно затруднено. В настоящей работе значения констант скоростей образования (ассоциации) k_o и разрушения (диссоциации) k_p комплекса устанавливали по методике Скэтчарда, преобразуя полученные экспериментальные данные Δf от t в зависимость $d(\Delta f) / dt$ от Δf и учитывая линейный характер кинетической зависимости изменения частоты колебаний сенсора

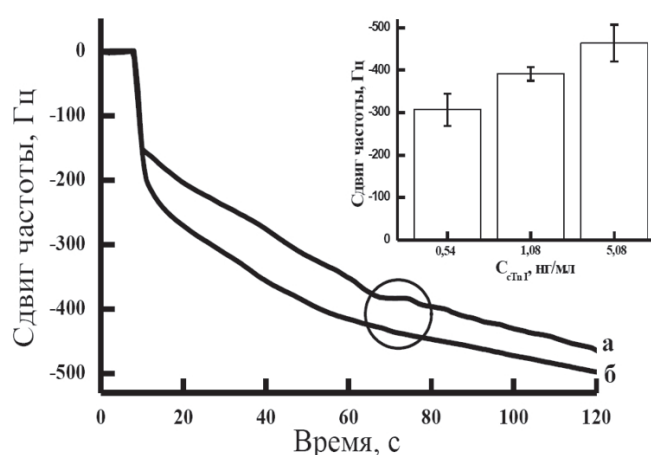


Рис. 1. Сенсограммы изменения частоты гравиметрического иммуносенсора после ввода 1 мкл сыворотки крови (стандартные растворы) с сТnI концентрацией $1,08 \text{ нг/мл}$ (а) и без сТnI (б). На вставке приведено изменение сигнала иммуносенсора в зависимости от концентрации сТnI в стандартных растворах.

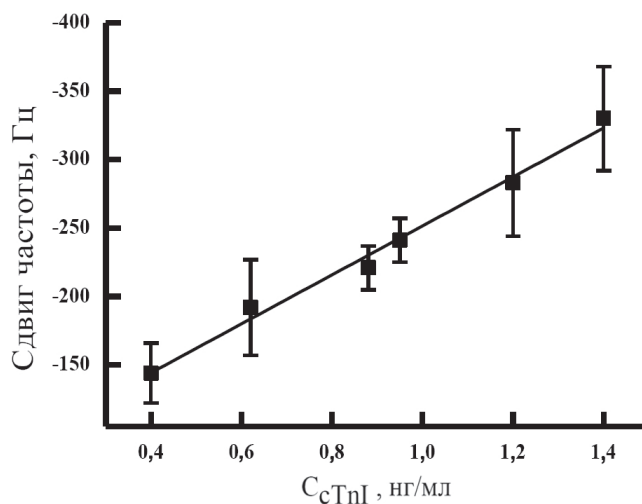


Рис. 2. Калибровочный график изменения частоты колебаний резонатора с увеличением концентрации сТnI в плазме крови.

в начальный момент времени. Достаточно широкий интервал ($d(\Delta f) / dt - \Delta f$) точек использовали, чтобы уменьшить влияние шумов и тем самым обеспечить прецизионное определение кинетических параметров. Находя тангенс угла наклона полученных прямых b и отрезок a , отсекаемый по оси абсцисс, рассчитывали k_o и k_p :

$$b = -(k_o C + k_p) \quad \text{и} \quad a = k_o \times \Delta f_{\max} \times C,$$

где C — молярная концентрация кардиомаркера, Δf_{\max} — максимальное изменение частоты пьезокварцевого имму-

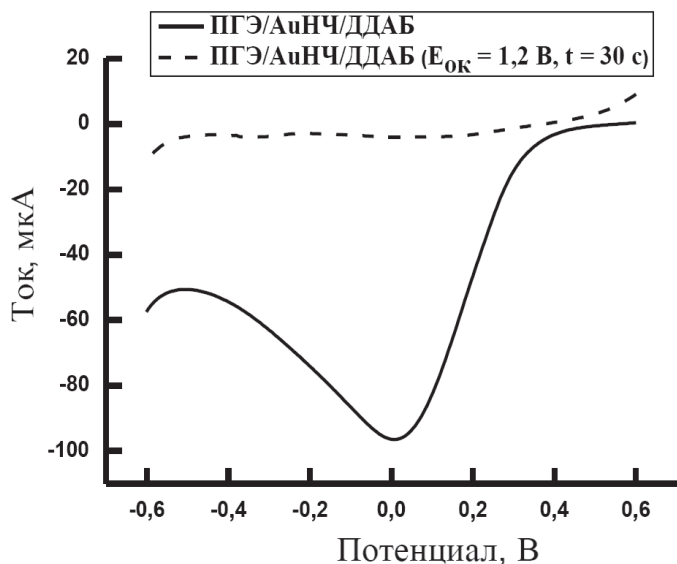


Рис. 3. ИВА ($\nu = 50$ мВ/с), полученные для системы ПГЭ/АuНЧ/ДДАБ в ФБ (рН = 7,4). Катодный пик, регистрируемый после предварительного 30-секундного окисления при потенциале +1,2 В.

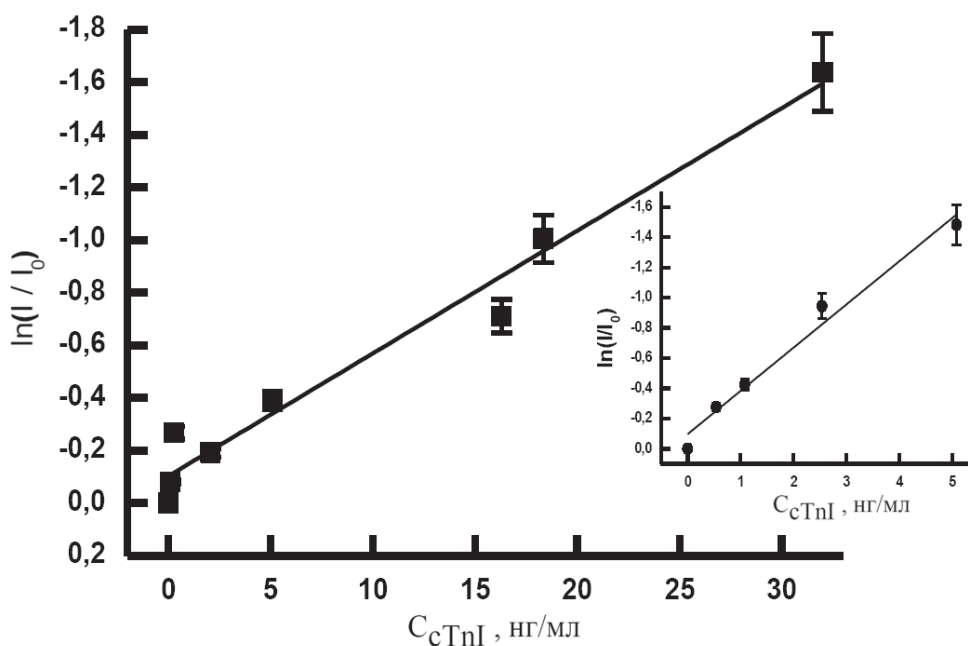


Рис. 4. Калибровочная зависимость сигнала иммуносенсора от концентрации сТnI в плазме крови. На вставке представлена калибровочная зависимость, полученная при исследовании стандартных растворов с сТnI.

носенсора после биоаффинного взаимодействия. Величины k_o и k_p комплекса (анти-сТnI + сТnI) составили $3,9 \times 10^9$ и $1,1 \times 10^9$ $M^{-1} \cdot s^{-1}$ и 0,200 и 0,156 s^{-1} в плазме и сыворотке крови соответственно.

Константы аффинности K получали по формуле: $K = k_o / k_p$. Рассчитанные величины константы аффинности составили $1,9 \times 10^{10}$ и $7,1 \times 10^9$ M^{-1} в плазме и сыворотке крови соответственно.

Таким образом, данный подход позволяет рассчитывать кинетические и термодинамические параметры реакции из экспериментальных данных и определять сТnI в неразбавленной плазме крови с высокой чувствительностью 0,4 нг/мл (17 пМ), используя при этом малые объемы плазмы (1 мкл). Данный подход отвечает главным критериям в практике здравоохранения, в частности, простоте проведения анализа и скорости учета его результатов, что имеет большое значение для обширного числа клинических анализов.

Электрохимические измерения. Методом инверсионной вольтамперометрии с использованием золотых наночастиц, предварительно полученных на графитовом электроде электросинтезом, регистрировали иммунохимические взаимодействия в системе ПГЭ/АuНЧ/ДДАБ/anti-сТnI/сТnI в плазме и сыворотке крови. ДДАБ использовали не только в качестве биомембраны для встраивания антител, но и как стабилизирующий агент для золотых наночастиц. На рис. 3 показан сигнал сенсора ПГЭ согласно разработанной методике. Традиционное использование блокирующего буфера, содержащего бычий сывороточный альбумин (0,1% вес/объем), снижает интенсивность сигнала металла и, как следствие этого, уменьшает предел обнаружения сТnI методом ИВА. Поэтому неспецифическое связывание исключали с помощью отмычки системы в ФБ непосред-

ственно перед электрохимическими измерениями. С увеличением концентрации cTnI в плазме и сыворотке крови наблюдали линейное ($R^2 = 0,97$) уменьшение сигнала иммуносенсора в результате биоаффинного взаимодействия anti-cTnI/cTnI (рис. 4). Калибровочное уравнение для плазмы крови имеет вид:

$$\ln(I/I_0) = -(0,10304 \pm 0,04782) - (0,04662 \pm 0,00332) \times C(\text{cTnI}) / \text{нг} \cdot \text{мл}^{-1},$$

где за I_0 взята средняя величина высоты тока катодного пика AuNP, полученная при анализе плазмы здоровых доноров.

Таким образом, экспериментальный предел обнаружения cTnI в плазме крови с помощью предложенного иммуносенсора составил 0,1 нг/мл (4 пМ). Разработанный подход определения cTnI методом ИВА может быть применен для быстрого и чувствительного скрининга кардиомаркера в крови.

Заключение

В настоящей работе разработаны гравиметрический и электрохимический иммуносенсоры с экспериментальными пределами обнаружения кардиотропонина I в плазме крови: 0,4 нг/мл (17 пМ) и 0,1 нг/мл (4 пМ), что соответствует физиологическим концентрациям кардиомаркера для диагностики острого инфаркта миокарда. Предложенные подходы позволяют регистрировать иммунохимические взаимодействия без дополнительного введения меток, без использования вторичных меченых антител и без химической иммобилизации рецепторных молекул. Поэтому данные подходы могут быть применены для быстрого и чувствительного скрининга кардиотропонина I с использованием для анализа всего 1 мкл неразбавленной плазмы крови. Методом кварцевых кристаллических микровесов также исследована кинетика высокоспецифичных взаимодействий в системе anti-cTnI/cTnI в режиме реального времени.

Авторы выражают благодарность к.м.н. Александру Валерьевичу Лисице (ЦКБ № 1 ОАО «Российские железные дороги», Москва) за предоставление образцов плазмы крови информированных добровольцев: пациентов, больных инфарктом миокарда, и здоровых доноров.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 12-04-31329).

Литература

1. Естественное движение населения. Коэффициенты смертности по основным классам причин смерти от 17.01.2013 [Электронный ресурс] // Федеральная служба государственной статистики [Официальный сайт]. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# (дата обращения: 27.02.2013).
2. CVD Statistics. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 [Electronic resource] // The European Heart Network [Official website]. URL: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html> (accessed: 27.02.2013).
3. Будников Г.К. Химический анализ в медицинской диагностике // Проблемы аналитической химии: В 14 т. М.: Наука, 2010. Т.11. 224 с.
4. Никулин Б.А. Пособие по клинической биохимии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С.135–137.
5. Бочков В.Н., Добровольский А.Б., Кушлинский Н.Е. и др. Клиническая биохимия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 324 с.
6. Xu Q., Xu H., Gu H. et al. Development of lateral flow immunoassay system based on superparamagnetic nanobeads as labels for rapid quantitative detection of cardiac troponin I // Mater Sci Eng C. 2009. V.29. P.702–707.

Информация об авторах:

Шумков Андрей Алексеевич, младший научный сотрудник лаборатории биоэлектрохимии отдела персонализированной медицины Научно-исследовательского института биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8
Телефон: (499) 246-5820
E-mail: sumkov@list.ru

Шумянцова Виктория Васильевна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией биоэлектрохимии отдела персонализированной медицины Научно-исследовательского института биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича, профессор кафедры биохимии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8
Телефон: (499) 246-5820
E-mail: Viktoria.Shumyantseva@ibmc.msk.ru

Арчаков Александр Иванович, академик РАН, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, директор Научно-исследовательского института биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8
Телефон: (499) 246-5820
E-mail: inst@ibmc.msk.ru

Информация о защитах диссертаций на соискание ученой степени доктора наук в ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Автор	Тема	Специальность
Константинова Екатерина Владимировна	Сравнительное изучение механизмов реализации ишемического повреждения у больных с инфарктом миокарда и с ишемическим атеротромботическим инсультом	14.01.05 – кардиология; 14.01.11 – нервные болезни
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные консультанты – д.м.н., проф. Н.А.Шостак; чл.-кор. РАМН, проф. В.И.Скворцова. Защита состоится на заседании диссертационного совета Д 208.072.08 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
Агавелян Эрик Гарникович	Мышечные релаксанты как компонент общей анестезии у детей	14.01.20 – анестезиология и реаниматология
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – д.м.н., проф. С.М.Степаненко. Защита состоится на заседании диссертационного совета Д 208.072.11 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
Дубова Елена Алексеевна	Патоморфологическая характеристика кистозных опухолей поджелудочной железы	14.03.02 – патологическая анатомия
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – д.м.н., проф. О.Д.Мишнев. Защита состоится 16.09.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.072.04 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
Рашитов Ленар Зулфарович	Гигиеническая оценка влияния загрязнения атмосферного воздуха бенз(а)пиреном на онкологическую заболеваемость населения крупного промышленного города (на примере г. Казани республики Татарстан)	14.02.01 – гигиена
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – д.м.н., проф. А.Б.Галлямов. Защита состоится 23.09.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.072.06 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
Петрова Елизавета Алексеевна	Аффективные расстройства у больных с церебральным инсультом	14.01.11 – нервные болезни
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные консультанты: чл.-кор. РАМН, проф. В.И.Скворцова; д.м.н., проф. В.А.Концевой. Защита состоится 30.09.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
Осипова Ольга Александровна	Нейрогуморальные и гемодинамические механизмы хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом при длительном медикаментозном лечении и реваскуляризации	14.01.05 – кардиология
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – д.м.н., проф. Н.Н.Прибылова. Защита состоится 30.09.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.072.08 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		

Памяти Николая Георгиевича ИВАНОВА

После тяжелой болезни ушел из жизни выдающийся русский ученый – токсиколог, интеллигентный и доброжелательный, отзывчивый, талантливый коллега и друг.

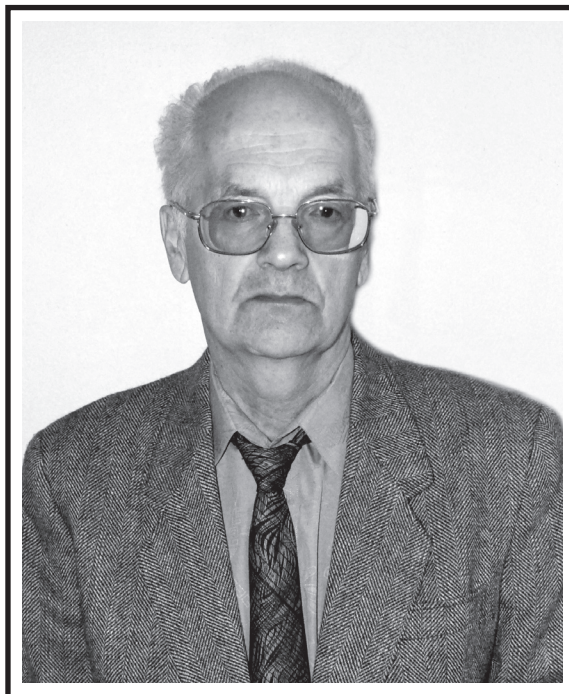
Николай Георгиевич Иванов родился 25 августа 1936 г. в городе Москве. В 1960 г. окончил санитарно-гигиенический факультет 1-го МОЛГМИ им. И.М. Сеченова по специальности «Медико-санитарное дело».

Свою трудовую научную деятельность начал под руководством члена-корреспондента АМН СССР, профессора И.В. Саноцкого в отделе токсикологии НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР. Николай Георгиевич был одним из плеяды ученых, которые составили основу Московской школы токсикологов. Он на всю жизнь сохранил преданность идеям своего Учителя.

В 1965 г. он защитил кандидатскую диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в 1987 г. – диссертацию «Принципы и методы ускоренного гигиенического нормирования промышленных веществ на основе исследования характера действия на организм» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «Гигиена» и получил звание профессора.

В 1989 г. Н.Г. Иванов организовал лабораторию токсикологии во 2-м медицинском институте им. Н.И. Пирогова (ныне – Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова), которой руководил по настоящее время. Свою научную деятельность он совмещал с педагогической, работая профессором на кафедре гигиены РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Научные исследования Н.Г. Иванова были направлены на развитие и совершенствование методологии гигиенического нормирования химических и биологических за-



грязнителей окружающей среды, на изучение закономерностей первичных реакций организма на минимальное воздействие вредных веществ, ученым-исследователем были разработаны оригинальные методы обоснования величин гигиенических нормативов загрязнителей, обладающих различным характером действия на организм.

Область научных интересов Николая Георгиевича широко представлена в более 255 научных работах, 3 монографиях и в учебных пособиях. Под руководством Н.Г. Иванова были разработаны и обоснованы более 300 ПДК химических и биологических веществ в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе населенных мест. Он подготовил 15 кандидатов и докторов наук,

активно участвовал в работе проблемных комиссий «Научные основы гигиены окружающей среды» РАМН при Минздраве России по гигиеническому нормированию химических веществ в атмосферном воздухе и воздухе рабочей зоны, был главным экспертом комиссии по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию Роспотребнадзора, членом диссертационного совета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. В 2013 г. в составе авторского коллектива Николай Георгиевич был удостоен именной премии Ф.Ф. Эрисмана по профилактической медицине.

Николай Георгиевич Иванов был талантливым организатором научного процесса, умеющим решать подчас сложные проблемы. В коллективе он всегда создавал атмосферу дружелюбия и радости, внимания и благорасположения друг к другу, умел твердо отстаивать свое мнение.

Сотрудники отдела токсикологии и преподаватели кафедры гигиены РНИМУ им. Н.И. Пирогова скорбят о тяжелой утрате.

Правила оформления статей при направлении в редакцию

Журнал «Вестник РГМУ» публикует оригинальные исследования, обзорные и общетеоретические статьи по актуальным проблемам медицины и биологии.

При направлении статьи в журнал редакционная коллегия просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Редакция принимает на рассмотрение рукописи в напечатанном виде (2 экземпляра) в сопровождении электронных носителей. Рукопись должна иметь визу заведующего кафедрой или руководителя подразделения (на первой странице, в верхнем левом углу) и направление от учреждения (с печатью), где работают авторы. Рукопись должна быть подписана всеми авторами в конце текста (ФИО автора — подпись). В конце статьи приводится информация о каждом авторе, которая включает: фамилию, имя, отчество полностью, ученую степень, ученое звание, должность, рабочий адрес с почтовым индексом, служебный телефон, адрес электронной почты. Следует обозначить автора для корреспонденции.

2. Статья печатается на компьютере через 1,5 интервала, шрифтом Times, кеглем 12, на листе формата А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,0 см, правое — 1,5 см. Иллюстративный материал в виде рисунков, таблиц, фотографий, рентгенограмм следует размещать после текста статьи. Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими. Электронный вариант статьи должен быть идентичным предоставляемой в редакцию распечатке статьи. Все страницы должны быть пронумерованы. На электронном носителе все фотографии, графики и диаграммы предоставляются также отдельно от текста, в оригинальных форматах. Графики и диаграммы выполняются в серых и черно-белых тонах.

3. Общий объем оригинальной статьи, включая иллюстрации, список литературы, резюме, информацию об авторах, не должен превышать 10 страниц. Число иллюстраций на одну статью — не более 5. Общий объем обзора литературы не должен превышать 12 страниц.

4. В начале первой страницы статьи пишутся: 1) название статьи, 2) инициалы и фамилии авторов, 3) полное наименование учреждения, затем наименование кафедры или лаборатории (в скобках указать ученое звание, инициалы и фамилию руководителя). Если авторы статьи из разных учреждений, то следует указать (надстрочными цифрами), в каком учреждении работает каждый из авторов. Структура оригинальной статьи: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение), литература, информация об авторах, резюме с ключевыми словами (см. п. 7).

5. В тексте сокращения и аббревиатуры должны быть расшифрованы при первом упоминании. Не допускается использование сокращений в названии работы, а также употребление необщепринятых сокращений. Номера библиографических ссылок даются в тексте в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы. Единицы измерения даются в системе СИ. При статистической обработке данных необходимо указывать использованные методы и приводить наименование показателей. Повторение одних и тех же данных в тексте, таблицах и рисунках не допускается.

6. Список литературы приводится в порядке цитирования автором (не по алфавиту!). Число источников в оригинальной статье — не более 15, в обзоре — не более 35. В списке литературы

указывается: при цитировании книги — фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы; при цитировании статьи — фамилии и инициалы авторов (если авторов пять и более, то указывают первых трех авторов и ставят «и др.» или «et al.» соответственно для русского или английского языка), полное название статьи, сокращенное название журнала (использовать сокращения, принятые в Index Medicus или Medline), год, том, номер выпуска, номера страниц (первая и последняя). Примеры: 1. Насонова В.А. Ревматология. М.: Медицина, 2008. 457 с. 2. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С.603–605. 3. Кораблев А.В. Гемоциркуляторное русло: формирование в онтогенезе, патология при недоношенности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. 23 с. 4. Анисимов В.Н. Лечение разрыва надостной мышцы // Ортопед., травматол. и протезир. 1988. №8. С.30–34. 5. Гельфанд Б.Р., Винницкий Л.И., Гриненко Т.Ф. Унилатеральная субарахноидальная блокада бупивакаина гидрохлоридом в хирургии вен нижних конечностей // Материалы Конгресса анестезиологов и реаниматологов Центрального федерального округа. М., 2003. С.75. Правила оформления ссылок на электронные ресурсы размещены на сайте РНИМУ им. Н.И.Пирогова в разделе «Вестник РГМУ». Допускаются ссылки на авторефераты диссертаций, но не на сами диссертации, поскольку последние являются рукописями.

7. Статья должна включать резюме с ключевыми словами (объемом до 900 знаков без пробелов) на русском и английском языках. Структура английского резюме: название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное наименование учреждения, наименование кафедры или лаборатории (в скобках указать ученое звание, инициалы и фамилию руководителя), текст резюме, ключевые слова. Если авторы статьи из разных учреждений, то следует указать (надстрочными цифрами), в каком учреждении работает каждый из авторов. Текст резюме должен содержать краткое указание цели исследования, использованных материалов и методов, основных полученных результатов и выводов. Число ключевых слов и словосочетаний — не более 7.

8. Статья должна быть тщательно проверена автором. Все названия, химические формулы, дозировки, цифровые данные в таблицах и на рисунках, размерности лабораторных и клинических показателей должны быть выверены.

9. Журнал является рецензируемым изданием. К статье должны прилагаться внешняя и внутренняя рецензии. В рецензии указываются ученое звание и должность рецензента. Подпись рецензента должна быть заверена. Каждая рецензия должна быть представлена в двух экземплярах.

10. Отклоненные рукописи авторам не возвращаются. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки ее к изданию, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

11. Плата с аспирантов за публикацию статей не взимается.

12. Не допускается направление статей, ранее опубликованных или направленных в другие журналы или сборники. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, возвращаются без рассмотрения.

Дополнительная информация о журнале размещена на сайте РНИМУ им. Н.И.Пирогова www.rsmu.ru