БЮЛЛЕТЕНЬ
ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова

№ 3 (8) Июнь 2011

Эндокринология

Бреговский В.Б.
Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или мишень для лечения?

Кардиология

Иванов С.Ю., Бондаренко Б.Б.
Сравнительная точность измерения артериального давления аускультативным и осциллометрическим методом.

Ротарь О.П. и др.
Ассоциация полиморфизма гена TCF7L2 с частотой метаболического синдрома.

Соединительно-тканые дисплазии

Земцовский Э.В., Малев Э.Г.
Пролапс митрального клапана: современный взгляд на проблему.

Экспериментальная медицина

Кузьменко Н.В. и др.
Симпатическая активность и вариабельность сердечного ритма при экспериментальной реноваскулярной гипертензии у крыс с интактными и денервированными барорецепторными зонами.

Щербак Н.С., Галагудза М.М.
Экспериментальные модели ишемического инсульта.

Акушерство и гинекология

Думанская Ю.А., Зазерская И.Е.
Состояние костной ткани у девочек-подростков с нарушением менструальной функции.

Клинический случай

Митрофанов Н.А. и др.
Диагностика патологического образования средостения.

Организация и экономика здравоохранения

Баженов А.Н., Баженова О.П.
Опыт оформления и представления к регистрации новых методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации

Новое в биостатистике

Алексеева Н.П. и др.
Анализ повторных кардиологических данных с пропусками на основе эргодической централизации модели.

Очерки из истории медицины

Журавлев Д.А.
Владимир Андреевич Оппель: самоотверженная преданность хирургии.

ISSN 2078-8150

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова

Санкт-Петербург
2011

БЮЛЛЕТЕНЬ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА СЕРДЦА, КРОВИ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ им. В.А. АЛМАЗОВА

Главный редактор
Е.В. Шляхто

Зам. главного редактора
А.О. Конради
М.А. Карпенко

Секретарь
Н.Г. Авдонина

Члены редакционной коллегии
Е.И. Баранова (Санкт-Петербург)
Е.Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
В.А. Барт (Санкт-Петербург)
О.А. Беркович (Санкт-Петербург)
В.Н. Вавилов (Санкт-Петербург)
М.М. Галагудза (Санкт-Петербург)
Е.Н. Гринева (Санкт-Петербург)
М.Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
И.Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
А.Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э.В. Земцовский (Санкт-Петербург)
Д.О. Иванов (Санкт-Петербург)
Т.Л. Каронова (Санкт-Петербург)
М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
А.А. Костарева (Санкт-Петербург)
Д.И. Курапеев (Санкт-Петербург)
О.М. Моисеева (Санкт-Петербург)
А.О. Недошивин (Санкт-Петербург)
А.В. Рудакова (Санкт-Петербург)
Г.Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В.Н. Солнцев (Санкт-Петербург)
Л.А. Сорокина (Санкт-Петербург)
В.А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Editor-in-Chief
E. Shlyakhto

Vice-editors
A. Konradi
M. Karpenko

Secretary
N. Avdonina

Editorial board
E. Baranova (St. Petersburg)
E. Barancevich (St. Petersburg)
V. Bart (St. Petersburg)
O. Berkovich (St. Petersburg)
V. Vavilov (St. Petersburg)
M. Galagudza (St. Petersburg)
E. Grineva (St. Petersburg)
M. Gordeev (St. Petersburg)
I. Zazerskaya (St. Petersburg)
A. Zaritskii (St. Petersburg)
E. Zemtsovskiy (St. Petersburg)
D. Ivanov (St. Petersburg)
T. Karonova (St. Petersburg)
M. Karpenko (St. Petersburg)
A. Kostareva (St. Petersburg)
D. Kurapeev (St. Petersburg)
O. Moiseeva (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (St. Petersburg)
A. Rudakova (St. Petersburg)
G. Salogub (St. Petersburg)
V. Solntsev (St. Petersburg)
L. Sorokina (St. Petersburg)
V. Tsirlin (St. Petersburg)

Федеральный Центр
сердца, крови и эндокринологии
им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Подача рукописей и переписка
с авторами, размещение рекламы
и подписка e-mail:
bulleten@almazovcentre.ru

Издательство:
«ФОНД ВЫСОКИХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»
Адрес: 194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко,
д.15, лит.Б.
Телефоны издательства: (812) 702 37 16, 702 37 34

Тираж 1100 экз. ISSN 2078–8150

Верстка
и оригинал макет ООО „ИнфоРА"

Бюллетень зарегистрирован
в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег.
ПИ № ФС77–38713 от 22.01.2010 г.

Тематическая рассылка по специалистам.

Подписка по каталогу агентства "Роспечать"-
подписной индекс 57992

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в бюллетене, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

СОДЕРЖАНИЕ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Бреговский В.Б. Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или мишень для лечения? 5

КАРДИОЛОГИЯ

Иванов С.Ю., Бондаренко Б.Б. Сравнительная точность измерения артериального давления аускультативным и осциллометрическим методом. 12

Ротарь О.П. и др. Ассоциация полиморфизма гена TCF7L2 с частотой метаболического синдрома. 20

СОЕДИНИТЕЛЬНО-ТКАНЫЕ ДИСПЛАЗИИ

Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Пролапс митрального клапана: современный взгляд на проблему. 25

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Кузьменко Н.В. и др. Симпатическая активность и вариабельность сердечного ритма при экспериментальной реноваскулярной гипертензии у крыс с интактными и денервированными барорецепторными зонами. 31

Щербак Н.С., Галагудза М.М. Экспериментальные модели ишемического инсульта. 39

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Думанская Ю.А., Зазерская И.Е. Состояние костной ткани у девочек-подростков с нарушением менструальной функции. 47

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Митрофанов Н.А. и др. Диагностика патологического образования средостения. 53

НОВОЕ В БИОСТАТИСТИКЕ

Алексеева Н.П. и др. Анализ повторных кардиологических данных с пропусками на основе эргодической централизации модели. 59

ОЧЕРКИ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

Журавлев Д.А. Владимир Андреевич Оппель: самоотверженная преданность хирургии. 64

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

Заместитель главного редактора,
доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научной работе
ФГУ «ФЦСКЭ имени В.А. Алмазова»
Минздравсоцразвития РФ

Глубокоуважаемые коллеги!

Очередной номер журнала посвящен традиционным междисциплинарным вопросам метаболических нарушений в кардиологии и эндокринологии. Представленные публикации объединены между собой общей идеей стратегии диагностики и лечения с использованием новых технологий. Оригинальные публикации посвящены методическим вопросам мониторирования АД, эпидемиологии метаболического синдрома и его генетическим маркерам, здоровью подростков, в том числе нарушениям минерализации костной ткани, а также экспериментальным исследованиям в области артериальной гипертензии и ишемии головного мозга. Помимо этого, редакция с удовольствием представляет читателям разделы клинических лекций для врачей по проблемам синдрома диабетической стопы и диагностике пролапса митрального клапана, а также наиболее яркие клинические случаи в области смежных медицинских проблем.

Завершает номер традиционная рубрика по истории медицины, в которой освещены жизненный путь и основные вехи деятельности выдающегося русского хирурга Владимира Андреевича Оппеля.

НАРУШЕНИЯ КОЖНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЯХ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОМЕН ИЛИ МИШЕНЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ?

В.Б. Бреговский[1], Е.С. Алексеева[2], Е.Н. Гринева[1]

[1]ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия.
[2]ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова», Санкт-Петерубрг, Россия.

Бреговский Вадим Борисович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ диабетической стопы Института эндокринологии ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Гринева Елена Николаевна* – доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Алексеева Екатерина Сергеевна* – кандидат медицинских наук, врач-невролог ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова».

Контактная информация: Санкт-Петербургский Территориальный диабетологический центр ГКДЦ№1, кабинет «Диабетическая стопа», ул. Сикейроса д.10Д, Санкт-Петербург, Россия, 194354. Факс (812) 296-31-02, моб. +7-921-301-14-15. E-mail: podiatr@inbox.ru (Бреговский Вадим Борисович).

Резюме.
В последние годы не ослабевает интерес к нарушениям микроциркуляции в нижних конечностях у больных сахарным диабетом в свете их возможной роли в развитии самой полинейропатии, а также синдрома диабетической стопы. В представленном обзоре рассмотрены результаты исследований, посвященных изучению особенностей кожной микроциркуляции в нижних конечностях у больных с диабетической полинейропатией и ее взаимосвязи с нейрогенной и эндотелиальной дисфункцией. Отдельно обсуждаются вопросы взаимосвязи ухудшения микроциркуляции в зонах повышенного плантарного давления и у больных, получающих заместительную почечную терапию. Проведен анализ результатов доказательных исследований, посвященных медикаментозной коррекции нарушений микроциркуляции в нижних конечностях у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, микроангиопатия, микроциркуляция, полинейропатия.

Аббревиатуры:
ДМАП – диабетическая микроангиопатия
ДПН – диабетическая полинейропатия
СД – сахарный диабет
РГ – реактивная гиперемия

DISTURBANCES OF CUTANEOS MICROCIRCULATION IN THE LOWER EXTREMITIES IN DIABETES MELLITUS: PATHOPHYSIOLOGICAL PHENOMENON OR TO THE TREATMENT?

V.B. Bregovski[1], E.A. Alekseeva[2], E.N. Grineva[1]

[1]Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.
[2]The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author: St. Petersburg Regional Diabetes Center of the City Consultative Diagnostic Center №1, Siqueiros str., 10D, St Petersburg, Russia, 194354. Fax: (812) 296-31-02, Tel. +7-921-301-14-15. E-mail: podiatr@inbox.ru (Vadim B. Bregovski – MD, Leading Researcher Research Laboratory of the diabetic foot of the Institute of Endocrinology of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract:
Functional abnormalities of the microcirculation in the feet have gained significant attention in recent years for their potential pathogenic role in the development of diabetic neuropathy and diabetic foot problems. This article reviews the scientific data concerning skin microvascular abnormalities and depictures the role of neuropathy and endothelial dysfunction in this pathology. Possible relationship between end-stage renal disease, high plantar pressures and skin microcirculation failure in neuropathic patients is discussed. The influence of several drugs on foot skin microcirculation and perspectives of their use for treatment purposes in routine care are reviewed.

Key words: diabetes mellitus, microangiopathy, microcirculation, polyneuropathy.

Статья поступила в редакцию 24.04.2011, принята к печати 12.05.2011.

Проблема диабетической микроангиопатии (ДМАП), как одного из осложнений сахарного диабета (СД), до настоящего времени является актуальной ввиду ее определяющей роли в инвалидизации и смертности больных СД. Если роль и характер изменений в микроциркуляторном русле органов-мишеней при диабетической ретинопатии, нефропатии и, в меньшей степени, при полинейропатии (ДПН), изучены достаточно подробно, то представления о вкладе ДМАП в формирование язв стоп у больных СД нельзя считать полными.

Предположения об особых, неатероматозных, но носящих окклюзирующий характер, поражениях микрососудистого русла в стопах у больных СД высказывались еще в 50-х годах XX века [1]. Однако, только в 1984 г. было убедительно доказано отсутствие окклюзионного поражения на уровне микроциркуляторного русла [2]. В то же время, при СД имеются определенные нарушения микрогемодинамики, которые могут быть охарактеризованы как изменения ауторегуляции сосудистого тонуса и кровотока, а также повышение проницаемости сосудистой стенки. Регуляция кровообращения в микроциркуляторном русле контролируется как нейрогенными, так и гуморальными механизмами.

Нейрогенные механизмы.

Нейрогенная регуляция сосудистого тонуса обеспечивается ноцицептивными С-волокнами. При повреждении кожи стимуляция этих волокон приводит к антидромному проведению импульса и секреции субстанции Р и брадикинина, которые вызывают вазодилатацию в зонах повреждения (реактивную гиперемию (РГ) или т.н. нейрогенное воспаление). В состоянии покоя у здоровых лиц при температуре комфорта только 10-15% кожного кровотока осуществляется через капилляры, а остальная кровь перфузируется через артериовенозные шунты, поддерживая терморегуляцию [3-4]. Регуляция величины шунтового кровотока осуществляется симпатическими волокнами: при снижении импульсации по ним происходит раскрытие артериовенозных шунтов. Впервые этот эффект был описан у симпатэктомированных собак [5]. Нейрогенные механизмы участвуют также в регуляции микроциркуляции в ортостазе. Повышение тонуса венулярного аппарата в ортостазе активируется местным симпатическим аксон-рефлексом с небольшим (примерно 20%) также симпатическим центральным компонентом [6-7].

Одним из проявлений ДПН нижних конечностей является поражение симпатических волокон, которое может достигать степени аутосимпатэктомии. Вклад нейрогенных механизмов в разные проявления ДМАП по-видимому, неодинаков, и, если в отношении шунтового кровотока и постуральной вазоконстрикции они имеют основное значение, то в формировании РГ их роль относительно невелика и, по некоторым данным, не превышает 30% [8]. Наибольшее значение для РГ имеют вещества, секретируемые эндотелием.

Роль эндотелия: гуморальные механизмы.

Эндотелий является важнейшим органом, секретирующим множество субстанций, регулирующих процессы коагуляции, пролиферации, апоптоза, вазоконстрикции и вазодилатации. Эндотелиальная дисфункция при СД

характеризуется ослаблением вазодилатации и относительным преобладанием вазоконстрикции, усилением пролиферативного потенциала, гиперкоагуляцией и увеличением проницаемости сосудистой стенки. Применительно к обсуждаемой теме главным проявлением эндотелиальной дисфункции является уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации. Основной причиной снижения вазодилатации является нарушение синтеза NO в эндотелии. Дефицит NO связан с активацией протеинкиназы С, избыточным синтезом вазоконстрикторных простаноидов, активацией альдозоредуктазы, оксидативным стрессом, гликированием и др. Большое значение в снижении вазодилатации имеют нарушения в синтезе брадикинина, гиперполяризующего фактора, простагландинов [9].

Известно, что структурные изменения в микрососудах кожи представлены утолщением базальной мембраны, которая не уменьшает просвет сосуда. Эти изменения ассоциируются не только с повышенной проницаемостью, но и с нарушением процессов адгезии, пролиферации, дифференциации, экспрессии генов и т.д. Возможно также, структурные аномалии являются препятствием для пассажа нутриентов из кровотока в ткани, а также могут нарушать вазомоторику, делая сосуд более ригидным и не способным к вазодилатации [10].

Нарушения микроциркуляции. Артериовенозное шунтирование.

Считается, что объем шунтового кровотока у больных с ДПН может достигать более 95%, что приводит к своеобразному «феномену обкрадывания» капилляров, т.е. происходит перераспределение кровотока в пользу шунтового, поэтому капиллярная перфузия снижается. Предполагается, что капиллярная гипоперфузия способствует развитию гипоксии, препятствует регенерации, замедляя процесс заживления диабетических язв и, возможно, имеет значение в процессе их образования [11-12]. Представление о наличии тканевой гипоксии при «феномене обкрадывания» поддерживают не все исследователи. Так, измерение тканевой экстракции кислорода в артериолах и венулах кожи не выявило достоверных различий в ее величине между больными СД и контрольной группой, хотя у больных СД отмечался повышенный шунтовой кровоток. В других работах при сравнении кожного кровотока у больных СД 1 типа с ДПН и без нее, было показано, что при наличии ДПН определяется увеличение кожной температуры, величины шунтового кровотока, увеличение числа видимых (функционирующих) капилляров и повышение скорости кровотока по ним [13-16]. Подобные противоречия могут объясняться как методическими особенностями исследований, так и особенностями обследованных пациентов. В частности, из практического опыта хорошо известно, что у одних пациентов преимущественно поражаются «малые» волокна, и в этих случаях можно ожидать ги-перперфузию (крайний вариант – артропатия Шарко), у других пациентов с удовлетворительной пульсацией артерий стоп и тяжелым сенсомоторным дефицитом стопы на ощупь холодные и суммарный кожный кровоток, по-видимому, не повышен.

Внутрикапиллярная гипертензия и недостаточность постуральной вазоконстрикции.

Хорошо известна склонность к формированию отеков нижних конечностей у больных СД без проявлений нефропатии, сердечной недостаточности и т.д., которая иногда достигает степени «нейропатических отеков». Причинами отечного синдрома может быть повышение проницаемости сосудов и внутрикапиллярная гипертензия как следствие ряда гемодинамических расстройств и недостаточности постуральной вазоконстрикции [17].

Повышение проницаемости сосудов при СД ассоциируется с гликированием белков мембран эндотелиоцитов и базальной мембраны, уменьшением содержания гликозаминогликанов (гепарансульфата, дерматансульфата, ламинина), и потерей связанного с ними отрицательного заряда внутренней поверхности эндотелия. Также установлено, что длительная гипергликемия приводит к уменьшению скорости репликации новых эндотелиоцитов и к их ускоренной гибели, что также способствует увеличению проницаемости [9,11].

Прямые доказательства внутрикапиллярной гипертензии у молодых больных СД 1 типа, которая усиливалась при декомпенсации диабета, были получены при помощи микроканюлирования капилляров ногтевого ложа [18]. При небольшой продолжительности заболевания (1-2 года) достижение стойкой нормогликемии сопровождается снижением перегрузки капиллярного русла объемом и нормализацией эндотелиальной функции [19]. В условиях хронической гипергликемии и при увеличении длительности СД более 10 лет достижение регресса патологических изменений только за счет компенсации затрудняется, а у многих больных и вовсе невозможно [17,20-21]. Причиной этого является не только нарушение функции эндотелия, но и стойкая внутрикапиллярная гипертензия в ортостазе, связанная с недостаточностью ортостатической вазоконстрикции, способность к которой снижена в сравнении с пациентами без полинейропатии в 4-5 раз [22-23]. Сочетанием ослабленной постуральной вазоконстрикции и патологического шунтирования кожного кровотока объясняют и значительное повышение tpO2 в вертикальном положении у лиц с ДПН, хотя клиническая роль таких изменений не ясна [24]. По-видимому, нарушения постуральной вазоконстрикции имеют значение не только для формирования невропатических отеков и выраженного отечного синдрома при артропатии Шарко. Склонность к отеку стоп в сочетании со снижением капиллярного кровотока в наибольшей степени выражена у лиц с язвенными дефектами стоп в анамнезе [25]. Подобные нарушения могут иметь критическое значение при сдавливании стопы обувью. Кроме того, нельзя исключить, что тканевой отек самостоятельно нарушает вазомоторику, в частности, уменьшает способность к адекватному приросту кровообращения при травме или воспалении.

Уменьшение реактивной гиперемии.

Несмотря на то, что структурные и функциональные нарушения микроциркуляции в коже в состоянии покоя и базальной потребности в кровотоке могут быть весьма

выражены, свое клиническое значение они проявляют в основном в ситуациях, требующих повышенного кровообращения (травма, инфекция и т.п.). РГ необходима для создания объема кровотока, достаточного для обеспечения возросших потребностей органа или ткани в условиях повышенной функциональной нагрузки или воспаления. Увеличение кровотока определяется способностью прекапилляров к вазодилатации и возможностью «раскрытия» плазматических капилляров до диаметра, способного пропустить эритроциты [4]. Для изучения РГ применяют постокклюзионные методики, нагревание кожи, а также укол иглой или электрофорез с ацетилхолином. Снижение прироста местного кровотока в ответ на гиперемический стимул был выявлено у больных СД без осложнений (что отражает компонент эндотелиальной дисфункции), а также у пациентов с ДПН, у которых эти изменения были более выраженными [26-28]. Уменьшение РГ характерно не только для больных с СД 1 типом, но и при 2 типе заболевания [18]. Данная закономерность не зависит от характера применяемой аппаратуры и способа индукции гиперемии и подтверждена в более поздних исследованиях [24,29-30].

Нарушения микроциркуляции и образование трофических язв стоп.

Результаты исследований о параллелизме нарушений микроциркуляции и вероятности развития язвенных дефектов стоп противоречивы. По одним данным, у больных с высоким риском синдрома диабетической стопы недостаточность постуральной вазоконстрикции, феномен капиллярного обкрадывания и недостаточность РГ были выражены в большей степени, чем у больных с ДПН, но без высокого риска. Напротив, в более позднем исследовании не удалось показать взаимосвязи между риском, проявлениями ДМАП и функцией малых волокон. При этом оксигенация кожи у больных с имеющимися язвенными дефектами стоп и отсутствием ДМАП нижних конечностей не страдала и не отличалась от таковой у больных с ДПН и без осложнений СД [31-32].

Как известно, значительную роль в развитии трофических язв стоп, особенно при ДПН, играют нарушения биомеханики. Исследования последних лет позволяют объяснить взаимодополняющее действие повышенной нагрузки и нарушений микроциркуляции в патогенезе развития язвенных дефектов стоп.

Нарушения микроциркуляции и плантарное давление.

Теоретически, любая нагрузка на стопу, превышающая уровень внутрикапиллярного давления, т.е., более 6-7 килопаскалей (кПа), должна приводить к прекращению кровотока в месте приложения этой нагрузки [33]. Воздействие внешнего давления при ходьбе на кожную микроциркуляцию в стопах приводит к периодическому прекращению кожного кровотока. Так, у здоровых добровольцев давление в 40 кПа полностью прекращало кожный кровоток в подошве. Прекращение воздействия сопровождалось РГ в виде восьмикратного увеличения кровотока. Интересно, что при увеличении нагрузки в диапазоне от 40 до 80 кПа отмечалось линейная взаимосвязь между величиной давления и приростом кровообращения после снятия нагрузки, однако при давлении более 80 кПа РГ резко уменьшалась [34]. Установлено также, что эндотелийзависимая вазодилатация в областях высокого плантарного давления (область плюснефаланговых суставов) у больных СД существенно снижается в сравнении с областями меньшего давления [35]. С учетом того, что величина плантарного давления в определенных областях стопы у больных с высоким риском развития трофической язвы нередко превышает 700 – 1000 кПа, можно предположить, что воздействие столь высокой нагрузки на фоне ДМАП приводит к развитию местной ишемии и формированию некроза в условиях адекватного магистрального кровоснабжения. Очевидно, что только этот механизм – не единственный среди причин развития язвенных дефектов у больных без магистральных окклюзий, тем более, что «пороговое» значение нагрузки, с которым ассоциировано формирование повреждения, до настоящего времени не установлено. По-видимому, имеет значение его сочетание с рядом других факторов: уменьшением эластичности тканей стопы вследствие гликирования, изменением состояния репаративных систем, состоянием кожи, состоянием макрогемодинамики, наличием отеков, характером обуви, физической активностью больного и др.

Нарушения кожной микроциркуляции при гемодиализе.

Известно, что риск развития язвенного дефекта стопы у больных СД значительно возрастает при хронической почечной недостаточности и, в первую очередь, при гемодиализе, причем нередко язвенный дефект выглядит как ишемический некроз, в то время как пульсация артерий стопы не ослаблена. До недавнего времени патогенетические механизмы подобных случаев не были разработаны, что даже дало основание считать этот феномен необъяснимым [36]. Результаты исследований последних лет позволяют предположить, что в значительной степени более легкое развитие некроза у больных, получающих гемодиализ, обусловлено изменениями системной гемодинамики во время и после процедуры диализа на фоне прогрессирующих нарушений кожной микроциркуляции. Так, на основании данных спектрофотометрии у больных СД, получавших гемодиализ, было установлено значительное снижение кожного кровотока через 30 минут после сеанса в сравнении с лицами, не имевшими СД. Авторы пришли к выводу об усилении негативного влияния ДПН на кожную мик-роциркуляцию при диализе [37]. В ряде работ показано значительное уменьшение кожной перфузии во время связанного с диализом падения системного артериального давления, и, как следствие, снижением давления в артериях голени до уровня, соответствующего критической ишемии, а также уменьшением величины tpO_2 [38-40]. Эта закономерность наблюдалась не только у больных с доказанными окклюзиями артерий нижних конечностей, но также и у пациентов с удовлетворительным магистральным кровотоком. На основании этих данных предложена гипотеза, согласно которой стопы больного СД, получающего ге-

модиализ, как минимум трижды в неделю оказываются в условиях транзиторной критической ишемии. Гипоперфузия капилляров, характерная для ДПН, в сочетании с падением системного и регионарного давления в артериях голени приводит к снижению механической и биологической толерантности кожи к травме, и легкому развитию некроза в месте минимального повреждения кожи. Таким образом, в представленной теории микроциркуляторные расстройства являются фоном, на котором реализуются неблагоприятные эффекты нарушений системной гемодинамики [39-40].

ДМАП и заживление ран и язвенных дефектов стоп.

На первый взгляд, негативное влияние ДМАП на процесс заживления очевидно, однако, исследований, подтверждающих это положение, нет. При проведении биопсии кожи стоп у больных с 2 типом СД было показано, что, несмотря на наличие микрососудистой дисфункции, свойственной ДПН, процесс заживления не отличался от такового у здоровых лиц контрольной группы [41]. Ограничением этой работы служит ее методика, т.к. течение раны (биопсия) и нарушения микроциркуляции в ней явно должны отличаться от таковых при язвенном дефекте. К сожалению, до настоящего времени вывод о взаимосвязи ДМАП и заживления основан на косвенных доказательствах. Кроме того, «пороговое» значение показателей микроциркуляции (например, величины капиллярного кровотока), которое было бы критичным для заживления, до настоящего времени не установлено.

Фармакотерапия нарушений микроциркуляции.

Вопрос о целесообразности медикаментозной терапии нарушений микроциркуляции при СД, особенно у лиц с синдромом диабетической стопы, является дискутабельным. С учетом патогенеза ДМАП нижних конечностей при СД в условиях удовлетворительного магистрального кровотока применение вазодилататоров представляется нецелесообразным. Объектом лечения должны быть эндотелиальная дисфункция и ДПН. Однако, в свете сосудисто-метаболической теории развития ДМАП, и сложной взаимосвязи различных патогенетических механизмов, любой препарат, действующий на эндотелиальную функцию, теоретически будет влиять и на нейрональную дисфункцию, и наоборот. Подтверждением этому являются результаты многих работ.

Первыми препаратами, обладавшими подобным двойным действием, были ингибиторы альдозо-редуктазы. Достоверный прирост РГ и улучшение нейрональной функции у больных с ДПН отмечены и при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в негипотензивных дозах. В экспериментальных моделях терапия лизиноприлом сопровождалась полным восстановлением электронейрофизиологических параметров [42]. Применение рамиприла, лизиноприла, трандалоприла, эналаприла и периндоприла приводило к 1,5–2-кратному увеличению постокклюзионной РГ, что сопровождалось улучшением электрофизиологических и некоторых клинических параметров функции периферических нервов [29,43-45]. Применение антагонистов рецепторов к ангиотензину II у больных СД также достоверно улучшало показатели микроциркуляции и эндотелиальной функции [46]. В этой работе было показано значительное увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации при комбинированной терапии ирбезартаном с альфа-липоевой кислотой, в сравнении с результатом монотерапии ирбезартаном, что может указывать на самостоятельное влияние альфа-липоевой кислоты на эндотелий.

Значительное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации в сравнении с плацебо было получено и при терапии больных с ДПН рубоксистаурином (ингибитор протеинкиназы С), которое сопровождалась клиническим улучшением по шкале NTSS-6. Однако плотность малых волокон в биоптатах кожи в этой работе не возросла [47].

Хорошо известно также и о значительном улучшении эндотелиальной функции при гиполипидемической терапии. Опубликованы данные об одновременном улучшении показателей нейрональной функции и параметров микроциркуляции у больных с ДПН на фоне терапии статинами [48-49].

Следует отметить, что эффект всех перечисленных препаратов в отношении эндотелия и ДПН был в основном инструментально-лабораторным и ни в одной работе не достиг уровня клинической значимости. Исключением являются исследования Freemantle Diabetes Study и FIELD. В первом продемонстрировано уменьшение вероятности развития ДПН при терапии статинами или фибратами [50]. Во втором показан нейропротективный эффект и достоверное снижение числа ампутаций, не связанных с макроангиопатией, при длительной терапии микронизированным фенофибратом [51]. Так как причины снижения частоты ампутаций при терапии фенофибратом в исследовании FIELD не могут быть объяснены с позиций современных представлений о профилактике ампутаций, необходимо дополнительное изучение этого вопроса в специально спланированном исследовании.

Таким образом, нарушения микроциркуляции в нижних конечностях при СД изучены достаточно подробно, однако их вклад в формирование синдрома диабетической стопы продолжает быть предметом исследований. Особое значение в этом плане должно придаваться оценке нарушений микроциркуляции в области трофической язвы, в сравнении с кожей того же региона стопы, где расположена язва. Кроме того, для понимания роли микроциркуляции в заживлении язв, необходимы работы по мониторированию состояния местного кровотока в процессе заживления трофического дефекта. Также ощущается дефицит убедительных данных о влиянии применения препаратов, действующих на нейрональную и эндотелиальную функцию, на жесткие конечные точки (сохранность конечности), а также на промежуточные конечные точки (заживление язвы). Поэтому в настоящее время попытки медикаментозной коррекции нарушений микроциркуляции в условиях сохранного магистрального кровотока для профилактики синдрома диабетической стопы и для его лечения представляются недостаточно обоснованными и поэтому преждевременными. Тем не менее, применение по соответствующим показаниям гипотензивной, гиполипидемической и антиагрегантной

терапии является важнейшим компонентом комплексного лечения больного с синдромом диабетической стопы, прежде всего, с позиций снижения вероятности развития сердечно-сосудистых катастроф.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Goldenberg S., Alex M., Joshi R. et al.* Nonatheromatous peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus // Diabetes. – 1959. – Vol. 36. – P. 261–273.
2. *LoGerfo F., Coffman J.* Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care // N. Engl. J. Med. – 1984. – Vol. 311. – P. 1615–1619.
3. *Coffmann J.* Total and nutritional blood flow in the finger // Clin. Sci. – 1972. – Vol. 42. – P. 243–250.
4. *Шмидт Р., Тевс Г.* Физиология человека. – М.: Мир. – 1996. – Т. 2. – С. 520–524.
5. *Cronenwett J., Lindenauer S.* Direct measurement of arteriovenous blood flow after lumbar simpathectomy // Surgery. – 1977. – Vol. 82. – P. 82–89.
6. *Flynn M., Tooke J.* Etiology of diabetic foot ulceration: a role for the microcirculation? // Diabet Med. – 1992. – Vol. 8. – P. 320–329.
7. *Hassan A., Tooke J.* Mechanism of the postural vasoconstrictor response in human foot // Clin. Sci. – 1988. – Vol. 75. – P. 379–387.
8. *Hamdy O., Abou-Elenin K., LoGerfo F. et al.* Contribution of nerve-axon reflex-related vasodilation to the total skin vasodilation to the total skin vasodilation in diabetic patients with and without neuropathy // Diab. Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 344–349.
9. *Dinh T.* Microvascular changes in the diabetic foot // In: The diabetic foot. 2 ed. – 2006. – P. 131–147.
10. *Parving H., Viberti G., Keen H. et al.* Hemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy // Methabolism. – 1983. – Vol. 32. – P. 943–949.
11. *Boulton A., Connor H., Cavanagh P.* The foot in diabetes. – 2nd ed. – Chichester, UK: John Wiley & Sons. – 1994. – 367 p.
12. *Токмакова А.Ю.* Диабетическая нейропатия. Современные концепции клинической эндокринологии. – М. – 1997. – С. 62–72.
13. *Purewal T., Watkins P., Edmonds M.* Capillary steal does not impair skin oxygenation in the diabetic neuropathic foot // Abstracts of 32nd EASD annual meeting – 1994. – P. A203.
14. *Young M., Bennet J., Liderth S., et al.* Rheological and microvascular parameters in diabetic peripheral neuropathy // Clinical Science. – 1996. – Vol. 90. – P. 183–187.
15. *Netten P., Wollersheim H., Thien T., et al.* Skin microciculation of the foot in diabetic neuropathy // Clin. Sci. – 1996. – Vol. 91. – P. 559–565.
16. *Forst T., Pfutzer A.* Comparison of thermoregulatory av-shuntflow and nutritive capillary flow in the diabetic foot // Abstracts of 32nd EASD annual meeting. – 1996. – P. A4.
17. *Rayman G., Hassan A., Tooke J.* Blood flow in the skin of the foot related to the posture in diabetes mellitus // Br. Med. J. – 1986. – Vol. 292. – P. 87–91.
18. *Sandeman D., Shore A.* Capillary pressure in insulin dependent diabetics: the influence of disease duration, complications and glycaemic control // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 760–764.
19. *Tymms D., Tooke J.* The effect of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) on microvascular blood flow in diabetes mellitus // Int. J. Microcirc. Clin. Exp. – 1988. – Vol. 7. – P. 347–356.
20. *Tooke J., Lins P., Ostergren J. et al.* Skin microvascular autoregulatory response in Type I diabetes: the influense of duration and control // Int. J. Microcirc. Clin. Exp. – 1985. – Vol. 4. – P. 249–256.
21. *Shore A., Price K., Tripp J. et al.* Impaired microvascular hyperaemic response in children with diabetes mellitus // Clin. Sci. – 1989. – Vol. 76. – P. 15–20.
22. *Dellera A., Cacciatori V., Bellavere F. et al.* Assessment of skin blood flow and venoarteriolar response by laser doppler flowmetry in neuropathic diabetic patients // Abstracts of 30th Annual Meeting of EASD. – 1994. – P. A180.
23. *Aso Y., Inukai T., Takemura Y.* Evaluation of skin vasomotor reflexes in response to deep inspiration in diabetic patients by laser doppler flowmetry // Diab. Care. – 1997. – Vol. 20. – P. 1324–1328.
24. *Iwase M., Imoto H., Murata A. et al.* Altered postural regulation of foot skin oxygenation and blood flow in patients with type 2 diabetes mellitus // Exp. Clin. End Diab. – 2007. – Vol. 115. – P. 444–447.
25. *Nabuurs-Franssen M., Houben A., Tooke J.* The effect of polyneuropathy on foot microcirculation in Type II diabetes // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45. – P. 1164–1171.
26. *Rayman G., Williams S., Spacer P.* Impaired microvascular hyperaemic response to minor skin trauma in type I diabetes // Br. Med. J. – 1986. – Vol. 292. – P. 1295–1298.
27. *Балаболкин М.И.* Использование лазерного допплеровского расходомера в целях ранней диагностики диабетических микроангиопатий // Проблемы эндокринологии. – 1994. – № 6. – С. 19–22.
28. *Jorneskog G., Brismar K., Fagrell B.* Skin capillary circulation severely impaired in toes of patients with IDDM, with and without late diabetic complications // Diabetologia. – 1995. – Vol. 38. – P. 474–480.
29. *Бреговский В.Б.* Клинико-патогенетические аспекты наруше-ний микроциркуляции в нижних конечностях при инсулинзависимом сахарном диабете с проявлениями диабетической полинейропатии и их коррекция ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – СПб. – 1998.
30. *Баранцевич Е.Р., Алексеева Е.С.* Оценка микроциркуляции у больных с диабетической полиневропатией. Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике. Труды научно-практической конференции. – СПб. – 2004. – С. 10–11.
31. *Zimny S., Dessel F., Ehren M. et al.* Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk // Diab. Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 1810–1814.
32. *Krishnan S., Baker N., Carrington A., Rayman G.* Comparative roles of microvascular and nerve function in foot ulceration in type 2 diabetes // Diab. Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1343–1348.
33. *Cavanagh P., Ulbrecht J., Caputo G.* The biomechanics of the foot in diabetes mellitus. In: The diabetic foot. Ed. Bowker J., Pfeifer M. – 6th ed. - Mosby. – 2001. – P. 139.
34. *Meinders M., de Lange A., Netten P. et al.* Microcirculation in the footsole as a function of mechanical pressure // Clin. Biomech. – 1996. – Vol. 11. – P. 410–417.
35. *Newton D., Bennett S., Fraser J.* Pilot study of the effects of local pressure on microvascular function in the diabetic foot // Diabet. Med. – 2005. – Vol. 22. – P. 1487–1491.
36. *Edmonds M., Foster A., Sanders L.* Necrosis and renal impair-ment. In: A practical manual of diabetic foot care. 2 ed. – 2005. – P. 148–149.
37. *Beckert S., Sundermann K., Wolf S. et al.* Haemodialysis is associated with changes in cutaneous microcirculation in diabetes mellitus // Diabet. Med. – 2009. – Vol. 26. – P. 89–92.
38. *Hinchliffe R., Kirk B., Chipchase S. et al.* Study of the effect of haemodialysis on transcutaneous oxygen tension (TcpO2) in the lower limb of patients with diabetes. IV Meeting of DFSG. Greece. – 2005. – P. 97.
39. *Бублик Е.В., Галстян Г.Р.* Эпидемиология и патогенетические факторы синдрома диабетической стопы у больных

с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на диализе // Сахарный диабет. – 2007. – № 3. – С. 10–17.

40. *Бублик Е.В., Галстян Г.Р., Мельниченко Г.А. и соавт.* Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих заместительную почечную терапию // Сахарный диабет. – 2008. – № 2. – С. 32–39.

41. *Rayman G., Baker N., Krishnan S.* Wound healing and microvascular responses in the foot skin of Type 2 diabetic subjects with neuropathy // IV Meeting of DFSG. Greece. – 2005. – C. 20.

42. *Cameron N., Cotter M., Robertson S.* Rapid reversal of a motor nerve conduction deficit in streptosotocin-diabetic rats by the angiotensin converting enzyme inhibitor lizinopril // Acta Diabetol. – 1993. – Vol. 30. – P. 46–48.

43. *Reja A., Tesfaye S., Harris N. et al.* Is ACE inhibition with lisinopril helpful in diabetic neuropathy? // Diabetic Med. – 1995. – Vol. 12. – P. 307–309.

44. *Haak E., Haak T., Kusterer K. et al.* Microvascular effects of Ramipril in patients with type-I-Diabetes mellitus // Abstracts of 31st EASD annual meeting. – 1995. – P. A49.

45. *Malik R., Williamson S., Abbott C. et al.* Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandalopril on human diabetic neuropathy: a randomised controlled trial // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1978–1981.

46. *Sola S., Mir M., Cheema F.* Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study // Circulation. – 2005. – Vol. 25. – P. 343–348.

47. *Cassellini C., Barlow P., Rice A. et al.* A 6-month, randomized, double-masked, placebo-controlled study evaluating the effects of the protein kinase C-b inhibitor ruboxistaurin on skin microvascular blood flow and other measures of diabetic peripheral neuropathy // Diab. Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 896–902.

48. *Ii M., Nishimura H., Kusano K. et al.* Neuronal nitric oxide synthase mediates statin-indused restoration of vasa nervorum and reversal of diabetic neuropathy // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 93–102.

49. *Tretijakovs P., Jurka A., Stifts A. et al.* The effect of atorvastatin on cutaneous vasomotor responses in type 2 diabetes patients with LDL-hypercholesterolemia // III Joint Meeting of DFSG and NEURODIAB. Germany. – 2004. – P. 76.

50. *Davis T., Yeap B, Davis W. et al.* Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: The Freemantle Diabetes Study // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51. – P. 562–566.

51. *Rajamani K., Colman P., Li L. et al.* Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1780–1788.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТОЧНОСТЬ ИЗМЕРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ АУСКУЛЬТАТИВНЫМ И ОСЦИЛЛОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

С.Ю. Иванов, Б.Б. Бондаренко

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Иванов Сергей Юрьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, Института сердца и сосудов ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Бондаренко Борис Борисович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИЛ профилактической кардиологии, Института сердца и сосудов ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологи им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Ст.-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7 (911) 294-96-31. E-mail: pnm1003@mail.ru (Иванов Сергей Юрьевич).

Резюме.

Цель настоящей работы: сопоставить точность измерения артериального давления с применением аускультативного и осциллометрического методов измерения. **Материалы и методы:** Обследовано 65 больных (24 мужчины и 41 женщина, средний возраст 60,6±13,3 лет (от 21 до 80 лет)). Включались больные с нормальным уровнем давления, гипотензией, мягкой – выраженной артериальной гипертензией. У всех пациентов во время измерения АД регистрировался синусовый ритм. В исследование не включались больные с нарушением ритма и проводимости, которые приводили к частой нерегулярности сокращений желудочков (например, частая экстрасистолия). Автоматическое измерение давления проводилось одновременно аускультативным и осциллометрическим методами при помощи суточного монитора «Кардиотехника-07-АД-3/12Р» (ООО Инкарт, Россия). Результаты были сопоставлены с врачебными данными. Точность работы прибора определялась в соответствии с международными протоколами (ESH, BSH). **Результаты:** Показано, что число «точных» измерений с расхождением менее 5 мм рт.ст при измерении по методу Короткова было значимо больше (91%), чем при применении осциллометрического метода (76%). Однако примерно у 6% больных измерение АД по тонам Короткова затруднено из-за глухих низкоамплитудных тонов. Показано, что в этих случаях более точные результаты обеспечивает осциллометрический метод измерения. **Выводы:** Сделан вывод о преимуществах прибора с двумя методами одновременной регистрации АД

Ключевые слова: артериальное давление, мониторирование, точность измерения.

COMPARATIVE ACCURACY OF THE BLOOD PRESSURE MEASUREMENT WITH AUSCULTATORY AND OSCILLOGRAPHIC METHODS

S.Y. Ivanov, B.B. Bondarenko

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St.Petersburg, Russia, 197341. Tel.: +7 (911) 294-96-31. E-mail: pnm1003@mail.ru (Sergey Y. Ivanov – PhD, senior researcher at Research Laboratory of Preventive Cardiology Heart and Vascular Institute Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

Objective. To compare accuracy of the blood pressure (BP) measurement with auscultatory and oscillographic method of examination. **Design and methods.** 65 patients with normal level BP, hypo – and hypertension were examined: M – 24; F – 41; average aged 60,6±13,3 years (from 21 to 80). Sinus rhythm was registered in all of them. Those with frequent ectopic contractions were not included in the study. BP was measured simultaneously automatically with auscultatory and oscillographic methods with the daily BP monitor «Cardiotechnica -07-BP-3/12R» (company Incart, Russia). Results of monitoring were compared with those of the physician's measurements. Accuracy of work of the device was defined according to the international reports (ESH, BSH). **Results.** It was shown, that number of the «exact» measurements, with a difference less than 5 mm Hg, was significantly greater when Korotkoff method has been used – in 91 % of cases against 76% with oscillographic measurement. But in 6% of BP measurement after Korotkoff was disturbed by low amplitude sounds. In these cases auscultatory method provides better results. **Conclusion.** It is concluded that the monitors providing two methods of simultaneously BP registration is preferable for practical purposes.

Key words: blood pressure, monitoring, accuracy of measurement.

Статья поступила в редакцию: 03.02.2011, принята к печати 28.05.2011.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) получает в последние годы все большее распространение в клинической практике, как для диагностики артериальной гипертензии и гипотензии, определения генеза обмороков, так и для оценки эффективности и безопасности терапии, причем не только гипотензивной, но и антиангинальной, антиаритмической. В носимых мониторах для СМАД, измерение АД основано на акустическом методе (по Короткову), или на осциллометрическом методе. Выпускаемые мониторы в трети случаев используют акустический, в трети – осциллометрический, а в трети – комбинацию двух методов.

В ряде современных работ предпочтение отдается осциллометрическим мониторам, так как они не требуют точной установки микрофона, тогда как измерения по методу Короткова зависят от индивидуальных особенностей больного. Хотя метод Н.С.Короткова и является единственным официально утвержденным (ВОЗ, 1935), широкое распространение приведенного выше мнения требует сравнительных исследований.

Цель настоящей работы: сравнить точность измерения АД аускультативным и осциллометрическим методом в мониторе для СМАД с применением общепризнанных протоколов тестирования.

Материал и методы исследования.

Исследование проводилось в кардиологическом стационаре ФГУ ФЦСКЭ у 65 больных (24 мужчины и 41 женщина, средний возраст 60,6±13,3 лет (от 21 до 80 лет)). В исследование включались больные с гипотензией, с нормальным уровнем давления и больные с мягкой – выраженной артериальной гипертензией. У всех пациентов во время измерения АД регистрировался синусовый ритм. В исследование не включались больные с нарушениями ритма и проводимости, приводящими к частой и выраженной нерегулярности сокращений желудочков (например, частая желудочковая и/или наджелудочковая экстрасистолия). Исследования проводились на суточном мониторе «Кардиотехника-07-АД-3/12Р» (ООО Инкарт, Россия), который позволяет регистрировать давление и аускультативным и осциллометрическим методом. Манжета для измерения АД подбиралась с учетом периметра плеча. Так, у большинства больных использовалась средняя манжета, однако, у 17 человек, с периметром плеча более 32 см, использовалась большая манжета.

Измерения давления проводились в положении сидя, в спокойной обстановке, при комфортной температуре в

комнате. Прибор автоматически нагнетал воздух в манжету и обеспечивал равномерное его стравливание со скоростью 2 мм рт.ст./сек, что позволяет измерять АД одновременно и монитором и экспертами. Одновременно с автоматическим измерением давления монитором, два эксперта с помощью сдвоенного фонендоскопа «слепым» методом, независимо друг от друга и не зная показаний прибора, определяли АД по 1-ой и 5-ой фазам тонов Короткова, ориентируясь на цифры давления в манжете, индицируемые на экране прибора. Цикл состоял из трех последовательных измерений с интервалом в одну минуту.

Все данные заносились в протокол, причем результаты измерения АД монитором распечатывались из памяти прибора уже после окончания всех измерений. Если отличия в данных экспертов составляли 4 мм рт.ст. и более, то данное измерение исключалось из анализа. В остальных случаях, за «экспертное» значение АД принималась средняя величина, полученная двумя экспертами.

В ряде стран разработаны национальные стандарты (протоколы, рекомендации) для клинической верификации точности автоматических измерителей АД. Наиболее популярными признаются протоколы ESH (Европейский) [1-2], AAMI/ANSI (США) [3] и BHS (Великобритания) [4-5]. Упомянутые протоколы легли в основу протокола клинических испытаний, используемого отечественными исследователями [6]. В настоящей работе, мы также придерживались международных рекомендаций.

В литературе отмечаются ограничения, возникающие при применении как аускультативного, так и осциллометрического методов регистрации давления [7-8]. В работе проанализированы преимущества и недостатки обоих методов измерения, выявленные при их одновременном использовании в ходе суточного мониторирования давления.

Результаты исследования и их обсуждение.

Среднее давление у включенных в исследование пациентов составило для систолического АД 141,6±32,97 мм рт.ст. (диапазон 86-251 мм рт.ст.) и для диастолического АД 81,1±15,96 мм рт.ст. (диапазон 52-140 мм рт.ст.). Подбирая пациентов для анализа, мы ориентировались на положение Европейского общества исследования гипертонии (ESH), согласно которому в исследовании должны присутствовать пациенты с различным уровнем давления (табл. 1) [1].

Таблица 1

Диапазоны давлений, рекомендованные в протоколе ESH 2001

Диапазоны	САД мм рт.ст.	Число пациентов	ДАД мм рт.ст.	Число пациентов
Нижний	90-129	31	40-79	35
Средний	130-160	19	80-100	22
Верхний	161-180	15	101-130	8

Обозначение: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Согласно протоколу ESH, оценка автоматических измерителей АД осуществляется в несколько этапов (таблицы 2, 3). Анализ проводится отдельно для аускультативного и осциллометрического метода измерения, а также отдельно для САД и ДАД.

Фаза 1 исследования предусматривает проведение 45 измерений у 15 человек, с подсчетов числа измерений, в которых разница в определение АД экспертами и автоматом не превышает 5, 10 и 15 мм рт.ст. При этом должно быть не менее 25 измерений с расхождением не более 5 мм рт.ст., или не менее 35 измерений с расхождением не более 10 мм рт.ст., или не менее 40 измерений с расхождением не более 15 мм рт.ст.

На следующем этапе, число пациентов увеличивается до 33 человек, у которых проводится 99 измерений. Фаза 2.1 имеет следующие требования. Должно быть минимум 60, 75 и 90 измерений с расхождением между врачом и автоматом не более 5, 10 и 15 мм рт.ст. соответственно. Кроме того, должно быть минимум 65 измерений с погрешностью не более 5 мм рт.ст. и 80 измерений с погрешностью не более 10 мм рт.ст., или 65 и 95 измерений с погрешностью не более 5 и 15 мм рт.ст. соответственно, или 80 и 95 измерений с погрешностью не более 10 и 15 мм рт.ст. соответственно.

На заключительном этапе (фаза 2.2) подсчитывается число пациентов, у которых выполняется критерий «не менее 2 измерения из 3 выполнены с точностью не хуже 5 мм рт.ст.». Согласно протоколу, должно быть не менее 22 человек из 33. Кроме того, число людей, у которых все 3 измерения выполнены с ошибкой более 5 мм рт.ст., должно быть не более трех человек из 33.

Как видно из таблиц 2 и 3, применяемый монитор соответствует требованиям протокола, как по аускультативному, так и по осциллометрическому методу измерения давления.

Дальнейшие исследования проводились у всех 65 чел. Артериальное давление определялось двумя методами, при этом по осциллометрическому методу давление было определено у всех 65 человек (195 измерений давления). По методу Короткова у трех больных прибор не смог определить АД в связи с низкоамплитудными, глухими тонами (9 измерений), тогда как врачи устойчиво слышали тоны и совпадение их результатов было хорошим (расхождение менее 4 мм рт.ст.). Согласно последним рекомендациям (ESH 2001) такие пациенты должны исключаться из исследования, однако в реальной практике их присутствие ухудшит результаты применения метода. Поэтому в данной работе мы привели расхождения монитора и экспертов по акустическому методу в двух видах – с исключением случаев, когда монитор отказался измерять АД и с включением этих измерений. В таблице 4 показано расхождение между врачебным результатом и автоматическим, отдельно для осциллометрического и аускультативного метода. Данные представлены как в абсолютных значениях, так и в процентах к общему числу измерений.

Как видно из представленных данных, число «точных» измерений с расхождением менее 5 мм рт.ст. при измерении по методу Короткова было значимо больше (168 – 170 измерений или 90-91%), чем при применении осциллометрического метода (только 143 измерения

Таблица 2

**Определение точности прибора «Кардиотехника-07-АД-3/12Р»
(осциллометрический метод) по протоколу ESH 2001**

Фаза 1	≤5 мм рт.ст.	≤10 мм рт.ст.	≤15 мм рт.ст.	Вывод
Требуется	25	35	40	
Достигнутое САД	29	38	42	Продолжить
Достигнутое ДАД	31	40	43	Продолжить
Фаза 2.1	≤5 мм рт.ст.	≤10 мм рт.ст.	≤15 мм рт.ст.	
Требуемое «два из»	65	80	95	
Требуемое «все»	60	75	90	
Достигнутое САД	67	84	96	Прошел
Достигнутое ДАД	71	88	97	Прошел
Фаза 2.2	2/3 ≤5 мм рт.ст.	0 ≤10 мм рт.ст.		
Требуется	≥ 22	≤ 3		
Достигнутое САД	23	2		Прошел
Достигнутое ДАД	24	1		Прошел

Таблица 3

**Определение точности прибора «Кардиотехника-07-АД-3/12Р»
(аускультативный метод) по протоколу ESH 2001**

Фаза 1	≤5 мм рт ст	≤10 мм рт ст	≤15 мм рт ст	Вывод
Требуется	25	35	40	
Достигнутое САД	34	41	44	Продолжить
Достигнутое ДАД	36	42	43	Продолжить
Фаза 2.1	≤5 мм рт ст	≤10 мм рт ст	≤15 мм рт ст	
Требуемое «два из»	65	80	95	
Требуемое «все»	60	75	90	
Достигнутое САД	84	95	98	Прошел
Достигнутое ДАД	86	94	97	Прошел
Фаза 2.2	2/3 ≤5 мм рт ст	0 ≤10 мм рт ст		
Требуется	≥ 22	≤ 3		
Достигнутое САД	25	2		Прошел
Достигнутое ДАД	27	1		Прошел

Таблица 4

Разница между врачебным и автоматическим измерением в зависимости от метода измерения

Разница мм рт.ст.	Количество измерений (в %)					
	САД ОМ(*)	ДАД ОМ(*)	САД ТК(*)	ДАД ТК(*)	САД ТК(**)	ДАД ТК(**)
≤ 5	143 (73)	148 (76)	168 (86)	170 (87)	168 (90)	170 (91)
≤ 10	178 (91)	184 (94)	181 (92)	182 (93)	181 (97)	182 (98)
≤ 15	189 (97)	192 (98)	184 (94)	182 (93)	184 (99)	182 (98)

Примечание: проценты подсчитаны ко всем измерениям (*) или только к «удавшимся» (**).
Обозначение: ОМ измерение по осциллометрии, ТК – по тонам Короткова.

для САД или 73% и 148 – для ДАД или 76%). Различия между экспертами и прибором составили при измерении по методу Короткова -0,6 мм рт.ст. для САД и -0,2 мм рт.ст. для ДАД (среднеквадратичное отклонение (SD) 3,8 и 4,2 мм рт.ст. соответственно). При использовании осциллометрического метода наблюдалась более значимая разница в -2,3 мм рт.ст. для САД и 0,3 мм рт.ст. для ДАД (SD 5,4 мм рт.ст.). Число «неточных» измерений также было меньше при применении метода Короткова, хотя в этих случаях разница была не столь заметна. Так, измерения с расхождением более 10 мм рт.ст. встретились в 9% для САД и в 6% случаев для ДАД при использовании осциллометрии и только в 2-3% случаев при применении метода Короткова.

Расхождения между врачебными и автоматическими измерениями в зависимости от метода для разного уровня систолического и диастолического давления суммированы в таблицах 5 и 6. Оценка результатов проведена по наиболее распространенным в мировой практике протоколам BHS90, BHS93 и AAMI/ANSI. Согласно протоколу BHS прибор должен иметь класс точности А или В. По протоколу AAMI/ANSI среднее различие в величинах АД, определенных прибором и экспертами, не должно превышать 5 мм рт.ст., а стандартное отклонение – 7 мм рт.ст. [3-5].

Приведенные таблицы показывают, что как метод Короткова, так и осциллометрический метод измерения АД обнаруживают достаточную точность у пациентов с разными уровнями АД. По критериям протокола BHS93 можно присвоить точность класса А во всех диапазонах АД. Однако при оценке по более жестким критериям протокола BHS90, как собственно и рекомендуется для

Таблица 5

Различия между врачебным и автоматическим измерением по методу осциллометрии в зависимости от диапазона давления

Диапазон АД	АД	Число измерений	Отличия (в % к числу измерений)			Точность по BHS	Различия (мм рт.ст.)		AAMI
			≤ 5 мм	≤ 10 мм	≤ 15 мм		M	SD	
Весь	САД	195	73	91	97	B, A	-2.3	5.4	+
	ДАД	195	76	94	98	B, A	0.3	5.4	+
Нижний	САД	94	65	85	95	B, A	-4.6	5.5	+
	ДАД	105	86	99	100	A, A	-1.1	4.4	+
Средний	САД	58	83	98	98	A, A	-1.2	4.4	+
	ДАД	68	71	92	98	B, A	1.3	6.0	+
Верхний	САД	43	84	98	100	A, A	1.0	4.0	+
	ДАД	22	77	86	95	B, A	3.9	5.9	+

Обозначения: BHS – протокол Британского общества изучения гипертонии, первая буква – оценка точности по редакции 1990 г., вторая – 1993 г. AAMI/ANSI – протокол Ассоциации содействия развитию медицинской техники и Национального института стандартов США, (+) означает соответствие стандарту точности. M – среднее значение расхождений в величинах АД, определенных прибором и экспертами по протоколу AAMI/ANSI, SD – стандартное отклонение этих расхождений.

Таблица 6

Различия между врачебным и автоматическим измерением по тонам Короткова в зависимости от диапазона давления

Диапазон АД	АД	Число измерений	Отличия (в % к числу измерений)			Точность по BHS	Различия (мм рт.ст.)		AAMI
			≤ 5 мм	≤ 10 мм	≤ 15 мм		M	SD	
Весь	САД	186	90	97	99	A, A	-0.6	3.8	+
	ДАД	184	91	98	98	A, A	-0.2	4.2	+
Нижний	САД	93	89	97	100	A, A	-1.2	3.5	+
	ДАД	103	96	100	100	A, A	0.2	2.9	+
Средний	САД	55	96	100	100	A, A	-0.4	2.8	+
	ДАД	62	92	97	97	A, A	-0.9	5.8	+
Верхний	САД	38	84	95	95	A, A	0.3	5.4	+
	ДАД	19	74	100	100	B, A	2.3	3.4	+

Обозначения: см в таблице 5.

Таблица 7

Измерения АД в течение суток у обследуемых больных

Период	Всего измерений АД	Внеочередных измерений	Успешных по Короткову	Успешных по осциллометрии	Успешных по любому методу
День	3710	382 (10,3%)	3606 (97,2%)	3342 (90,1%)	3654 (98,5%)
Ночь	720	12 (1,7%)	632 (87,9%)	663 (92,1%)	707 (98,3%)
Нагрузка	198 (92,9%*)	185 (85,7%*)	185 (93,8%)	42 (21,2%)	188 (94,9%)

* % дан по отношению ко всем нагрузкам, в остальных случаях — по отношению к общему числу измерений АД в этот период.

одновременных измерений экспертами и монитором, осциллометрический метод в половине случаев отвечает критериям класса В, тогда как измерение по методу Короткова почти во всех диапазонах достигает точности класса А.

Далее суточное мониторирование АД и ЭКГ было проведено у 55 из 65 пациентов. Во время мониторирования пациенты выполняли умеренные физические нагрузки, в том числе в виде подъема по лестнице. Результаты измерений представлены в табл. 7.

За сутки было проведено 4430 измерения АД (в среднем по 81 измерению), из которых только 70 измерений было забраковано. По методу Короткова удалось измерить АД в 4238 случаях (95,7%), по осциллометрии – в 4005 случаях (90,4%). То есть в целом за сутки оба метода показали сходный и довольно высокий процент успешных измерений.

Однако были выявлены различия в измерении давления во время выполнения физических нагрузок. По акустическому методу удалось получить данные об АД в 93.8% случаев, тогда как по осциллометрическому – только в 21.2% ($p < 0,01$). Это было связано с тем,

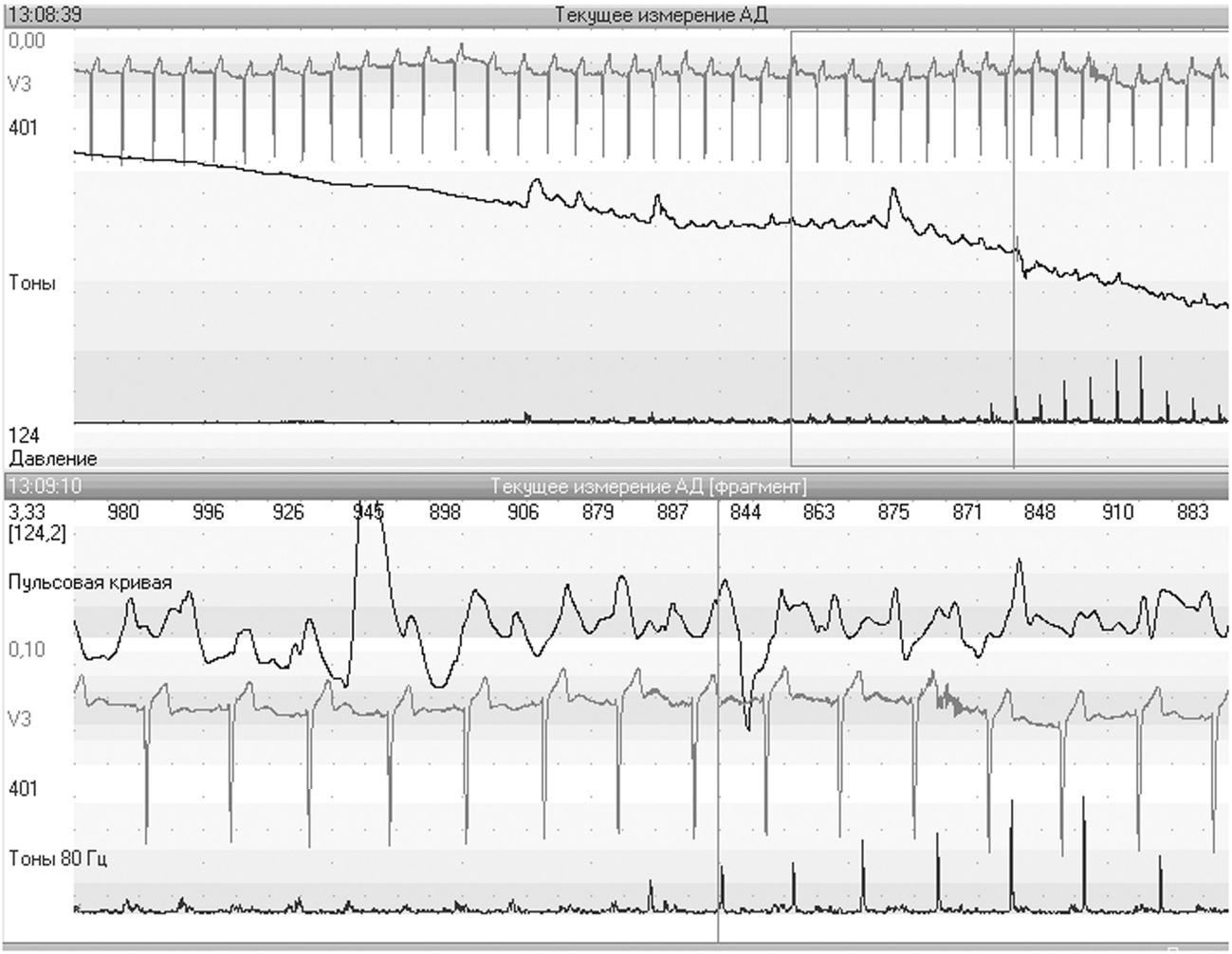


Рис. 1. Минимальные движения рукой при ходьбе приводят к колебаниям давления и отказу монитора использовать осциллометрический метод. Синхронная запись ЭКГ, давления в манжете и огибающей тонов Короткова. На верхнем рисунке – все измерение АД, на нижнем – участок, выделенный рамкой.

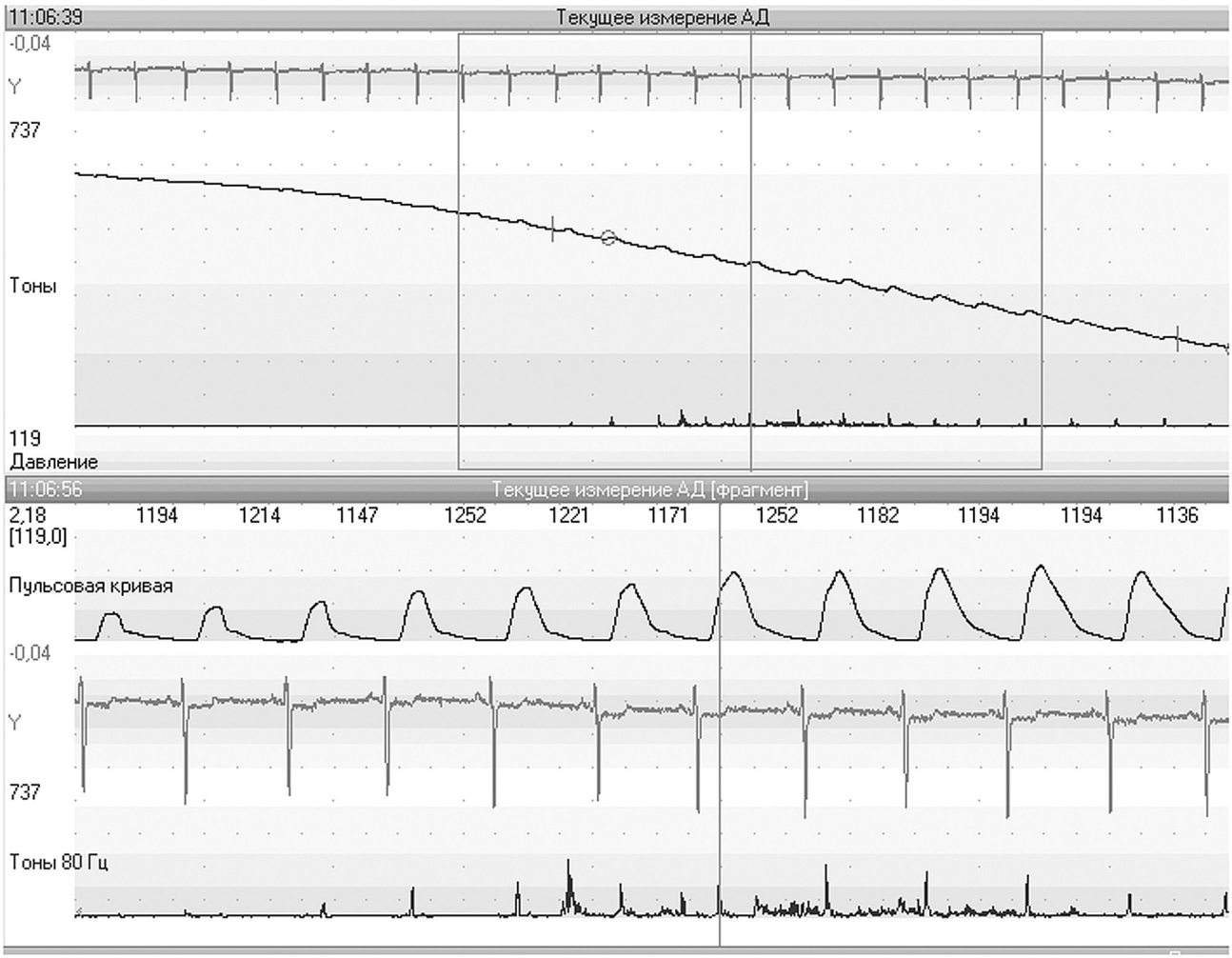


Рис. 2. Глухие тона Короткова и сильный шум при поездке в метро затрудняет измерение АД аускультативным методом (измерение по осциллометрии возможно).

что во время движений больного возникают колебания давления в манжете, величина которых существенно превышает величину пульсовых колебаний, что делает проблематичным определение зависимости амплитуды осцилляции от давления в манжете (рис. 1). Применяемый в данной работе монитор имеет функцию внеочередных измерений давления, то есть проводятся дополнительные измерения при появлении тахикардии и/или смещения сегмента ST. Если бы применялся монитор без данной функции, то только в трети эпизодов ишемии и в 13% нагрузок удалось бы оценить АД, так как очередные измерения, проводимые каждые 15 минут, редко совпадали с нагрузками или эпизодами ишемии, длительность которых составляла от 1 до 6 минут. Количество «бракованных» измерений по осциллометрическому методу во время эпизодов ишемических изменений ЭКГ было больше, чем по методу Короткова, так как эти эпизоды чаще возникали при нагрузках.

Метод Короткова чувствителен к точности позиционирования микрофона над артерией. Хорошо известные врачам индивидуальные особенности тонов Короткова ограничивают применение метода. Это глухие тона, «бесконечный» тон, аускультативный «провал» во 2-й фазе. Глухие тона наблюдаются при офисном измерении АД в 3-5%, а в ночное время – до 10-12%. У этих больных метод Короткова не позволяет во всех случаях корректно измерить АД, и для них на первое место выходит осциллометрический метод, который хотя и не дает нам реакции АД в ответ на нагрузки, но, тем не менее, позволяет диагностировать ночную гипертензию, оценить наличие «синдрома белого халата» и т.д. В нашей группе наблюдалось двое пациентов, у которых даже днем тоны Короткова плохо прослушивались, что и обусловило снижение числа успешных измерений до 96%. В ночное время еще у 5 больных амплитуда тонов снизилась, что уменьшило число полученных значений АД по этому методу до 89%. Эти результаты, по нашим наблюдениям, объясняются уменьшением амплитуды тонов Короткова во сне. У большей части пациентов данное уменьшение не влияет на определение АД, тогда как у некоторых больных с глухими тонами их дополнительное уменьшение делает недостоверным определение АД.

В литературе отмечается, что метод Короткова плохо работает при высоком уровне шума [6]. В нашем случае сильный шум, например, во время измерения АД в метро, мешал редко. Чаще шум мешал тогда, когда сочетался с глухими тонами Короткова (рис. 2). Также редко (0,4%) встречались «бракованные» измерения из-за неправильной установки или дислокации микрофона. Однако необходимо подчеркнуть, что в нашем исследо-

вании он устанавливался тщательно обученным медперсоналом и фиксировался к коже отдельно от манжеты.

Важным преимуществом современных мониторов АД является возможность врачу визуально проверить результат автоматического измерения.

Выводы.

Можно видеть, что у большинства больных со звучными тонами и ожидаемыми физическими нагрузками предпочтительнее метод Короткова. Он позволяет получать данные о динамике АД не только в покое, но и при нагрузках. Не зря в системах для проведения нагрузочных проб доминирует метод Короткова.

Осциллометрический метод предпочтительнее использовать при известных индивидуальных особенностях тонов Короткова (глухие тона, аускультативный провал, бесконечный тон).

Таким образом, для обеспечения профессионального мониторирования АД необходимо использовать комбинированные приборы с одновременной регистрацией давления по осциллометрическому методу и по тонам Короткова.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *O'Brien E., Waeber B., Parati G. et al.* Blood pressure measuring devices: recommendations of European Society of Hypertension // Blood Press. Monit. - 2001. - Vol. 322. - P. 531-536.

2. *O'Brien E., Pickering Th., Asmaret R. al.* Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults // Blood Press. Monit. - 2002. - Vol. 7. - P. 3-17.

3. American national standard: electronic or automated sphygmomanometers. – Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation, 1993.

4. *O'Brien E., Petrie J., Littler W. et al.* The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems // J. Hypertens. - 1990. – Vol. 8. – P. 607-619.

5. *O'Brien E., Petrie J., Littler W.A. et al.* The British Hypertension Society Protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices // J. Hypertens. - 1993. - Vol. 11, Suppl. 2. – P. 43-62.

6. *Рогоза А.Н.* К вопросу о точности измерения АД автоматическими приборами // Функциональная диагностика. - 2003. - № 1. – С. 2-10.

7. *G. Mancia, G. Backer, A. Dominiczak et al.* Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. – 2007. - Vol. 28, № 12. - P. 1462-1536.

8. *M. Semret, M. Zidehsarai, R. Agarwal.* Accuracy of oscillometric blood pressure monitoring with concurrent auscultatory blood pressure in hemodialysis patients. // Blood Press. Monit. – 2005. – Vol. 10, № 5. – P. 249-255.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TCF7L2 С ЧАСТОТОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

О.П. Ротарь, А.М. Ерина, Н.В. Хромова, Н.А. Смолина, Е.Е. Казакова, Т.Н. Искрицкая, В.Н. Солнцев, А.А. Костарева, А.О. Конради

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

Ротарь О.П. – заведующая НИЛ эпидемиологии артериальной гипертензии ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ (ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ), кандидат медицинских наук; *Ерина А.М.* – младший научный сотрудник НИЛ эпидемиологии артериальной гипертензии ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Хромова Н.В.* – научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии и генетики ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, кандидат медицинских наук; *Смолина Н.А.* – младший научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии и генетики ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Казакова Е.Е* – врач клинико-диагностической лаборатории ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Искрицкая Т.Н.* – клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, *Солнцев В.Н.* – старший научный сотрудник НИЛ математического моделирования ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Костарева А.А.* – заведующая НИЛ молекулярной кардиологии и генетики ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, кандидат медицинских наук; *Конради А.О.* – заместитель директора ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» по научной работе, доктор медицинских наук, профессор.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 702–37–56. E-mail: ahleague@mail.ru (Ротарь Оксана Петровна).

Резюме.

Цель исследования – оценить взаимосвязь полиморфизма гена TCF7L2 с развитием метаболического синдрома.

Методы исследования. В исследовании приняли участие 144 пациента – 68 женщин (47%) и 77 мужчин (53%). Средний возраст составил 51,1±14,0 лет (от 25 от 73 лет). Всем пациентам проводилось анкетирование, антропометрия, измерение АД, натощак исследование липидного спектра, глюкозы и адипонектина, лептина. С помощью ПЦР в режиме реального времени был определен полиморфизм IVS3, G/T гена TCF7L2-2 (rs 7903146). Результаты. Все участники были разделены на 3 группы в зависимости от генотипа полиморфизма G/T гена TCF7L2-2 (rs 7903146) – CC – 80 субъектов (55%), CT – 53 (36,5%) и TT – всего 12 пациентов (8,5%) Пациенты, монозиготные по алели T полиморфизма G/T гена TCF7L2-2 (rs 7903146), имели выше распространенность метаболического синдрома вне зависимости от применяемого критерия.У всех пациентов с МС вне зависимости от полиморфизма регистрировалась высокая распространенность ожирения по критерию окружности талии, а у пациентов, монозиготных по алели T полиморфизма G/T гена TCF7L2-2 (rs 7903146), чаще встречалась гипергликемия как компонент метаболического синдрома. Повышение уровня лептина чаще встречалось у пациентов, монозиготных по алели T полиморфизма G/T гена TCF7L2-2 (rs 7903146) и преимущественно женского пола, а снижение уровня адипонектина чаще регистрировалось у пациентов носителей аллеи C независимо от пола.

Ключевые слова: метаболический синдром, полиморфизма G/T гена TCF7L2-2, адипокины, ожирение, гипергликемия.

ASSOCIATION OF TCF7L2 GENE POLYMORPHISM WITH METABOLIC SYNDROME PREVALENCE

O.P. Rotar, A.M. Erina, N.A. Hromova, N.A. Smolina, V.N. Solntsev, A.A. Kostareva, A.O. Konradi

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St.Petersburg, Russia, 197341. Tel.: +7 (812) 702-37-56. E-mail: ahleague@mail.ru (Oxana P. Rotar – PhD, Head of the Research Laboratory of Epidemiology of hypertension Almazov Federal Heart, Blood end Endocrinology Centre).

Abstract:

Objective – the aim of the study was to appreciate the association of the TCF7L2 gene polymorphism with metabolic syndrome. **Design and methods.** 144 patients were examined – 68 women (47%) and 77 men (53%). Mean age was 51,1±14,0 years (25-73 years). Anthropometry, ouestionnare, blood pressure measurement, fasting glucose, lipids, adiponectin, leptine were performed. IVS3 polymorphism G/T of TCF7L2-2 gene (rs 7903146) was detected with real time PCR. Results. All participants were divided in 3 groups depending on G/T polymorphism TCF7L2-2 gene (rs 7903146) – CC – 80 subjects (55%), CT – 53 (36,5%) and TT – 12 (8,5%). Monozygotic T allele patients had higher metabolic syndrome prevalence according to all criteria. All patients with metabolic syndrome had high prevalence of obesity according waist criteria, but monozygotic T allele of G/T gene polymorphism TCF7L2-2 (rs 7903146), patients had more often hyperglycemia. Female T allele monozygotic subjects had higher level of leptin, but patients with C allele was characterized by lower level of adiponectin.

Key words: metabolic syndrome, G/T polymorphism of TCF7L2-2 gene, adipokines, obesity, hyperglycemia.

Статья поступила в редакцию: 18.05.2011, принята к печати 23.05.2011.

Введение.

Ключевыми компонентами метаболического синдрома (МС) являются ожирение, гипергликемия натощак, артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия (повышение триглицеридов и снижение ЛПВП). Каждый из данных компонентов неоднократно исследовался с позиции поиска генетических маркеров, предрасполагающих к развитию заболевания. Так, например, исследование Andersen с коллегами [1] показало, что полиморфизмы генов адипонектина и его рецепторов *(ADIPOQ, ADIPOR1 ADIPOR2)* ассоциированы с развитием центрального ожирения. Наличие АГ четко ассоциировано с вариантом гена ангиотензин-превращающего фермента, в то время как полиморфизмы генов, кодирующих аполипопротеины А и С *(APOE и APOC)*, ассоциированы с дислипидемией по данным многих исследований в различных популяциях с высокой степенью репликации [2].

Однако, несмотря на все усилия, до сих пор не удалось выделить стойкой генетической ассоциации, связанной со всеми компонентами МС в исследованиях на больших популяционных выборках и в различных этнических группах. При помощи полногеномных исследований проводится изучение большой популяционной выборки с/без исследуемого заболевания с использованием одновременно очень большого количества одиночных нуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism (SNP)), распределенных равномерно по всему геному [3]. Одним из новых маркеров, идентифицированных в результате полногеномных исследований, является ген TCF7L2, стойко ассоциированный с развитием диабета 2 типа [4]. Развитие диабета 2 типа является результатом взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды, и наиболее сильный кластер генетических предикторов развития диабета 1 типа был обнаружен именно в гене TCF7L2 в результате анализа полногеномных сканов. В гене имеется несколько полиморфных маркеров и SNP, многие их которых показали стойкую связь с развитием диабета 2 типа (DG10S478, rs12253372, rs 7903146). В настоящее время наиболее сильная ассоциация показана именно для SNP rs 7903146, который и используется наиболее часто при проведении репликативных исследований. Обсуждается также связь полиморфизма TCF7L2 с нарушением секреции адипокинов и липидного обмена [6]. Данные об ассоциации полиморфизма TCF7L2 с развитием метаболического синдрома и возможными патогенетическими механизмами в настоящее время недостаточны и требуют дальнейшего изучения.

Цель – оценить взаимосвязь полиморфизма гена TCF7L2 с развитием метаболического синдрома.

Материалы и методы.

Поисковая научно-исследовательская работа проводилась в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России»

на 2009–2013 годы. Для исследования распространенности метаболического синдрома в популяции репрезентативная выборка формировалась с использованием «кустовой» выборки, включающей городское население определенного района. Случайная выборка была *стратифицированной* по полу и возрасту.

Все пациенты подписали информированное согласие. Всем пациенты были выполнены следующие исследования:

1. анкетирование (вопросник включал паспортные данные, анализ образа жизни, наследственности, сопутствующей патологии и лекарственной терапии);
2. измерение роста, массы тела, окружности талии и бедер;
3. забор крови натощак для лабораторных исследований (липидный спектр, глюкоза) на аппарате Ншефср-702, диагностические наборы Рош Диагностик;
4. измерение АД (в положении сидя с упором после 10-минутного отдыха на правой руке. Измерение АД осуществлялось три раза с интервалом в 1 минуту. Далее рассчитывалось среднее АД из двух последних измерений. Измерения АД осуществлялись до выполнения забора крови;
5. определение концентрации лептина и адипонектина с помощью иммуноферментного метода с использованием тест системы (BioVendor), фотометр Bio-Rad Model 680.

Распространенность МС определялась по следующим критериям:

I. Критерии ВОЗ (1999 г.) [7].

Сахарный диабет (СД), или нарушение толерантности к глюкозе, или гипергликемия натощак, или инсулинорезистентность (определенная методом клемпа) и, по крайней мере, два из следующих критериев:

1. ИМТ>30 кг/м^2 и/или соотношение окружности талии к окружности бедер >0,90 у мужчин и >0,85 у женщин;
2. триглицериды ≥1,7 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <0,9 ммоль/л у мужчин и <1,0 ммоль/л у женщин;
3. АД ≥140/90 мм рт. ст.;
4. микроальбуминурия – экскреция альбумина с мочой >20 мкг/мин или отношение альбумин/креатинин ≥30 мг/г.

II. Критерии NCEP- ATP III (2001 – 2005 гг.) [8-9].

Любые три или более из следующих критериев:

1. окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин;
2. триглицериды ≥1,7 ммоль/л;
3. систолическое АД ≥130 и/или диастолическое АД ≥85 мм рт. ст. или проводится антигипертензивная терапия;
4. холестерин ЛПВП <1,03 ммоль/л у мужчин и <1,29 ммоль/л у женщин;
5. глюкоза плазмы крови ≥6,1 ммоль/л (в модификации 2005 г. – ≥5,6 ммоль/л).

III. Критерии IDF (2005 г.) [10].

Абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин ≥94 см, у женщин ≥80 см) и любые два из четырех ниже перечисленных признаков:

1. триглицериды ≥1,7 ммоль/л или же проводится гиполипидемическая терапия;
2. холестерин ЛПВП <1,03 ммоль/л у мужчин и <1,29 ммоль/л у женщин;
3. систолическое АД ≥130 и/или диастолическое АД ≥85 мм рт. ст. или проводится антигипертензивная терапия;
4. уровень глюкозы в плазме крови ≥101 мг/дл (5,6 ммоль/л).

Полиморфизм анализируемых генов определялся с помощью ПЦР в режиме реального времени (РВ-ПЦР) посредством аллель-специфических зондов, позволяющих детектировать продукты ПЦР-РВ на двух каналах флуоресценции. Для проведения ПЦР в реальном времени использовались наборы реагентов “Набор реагентов для определения полиморфизма IVS3, G/T гена TCF7L2-2 (rs 7903146)

Статистическая обработка.

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Одиночные различия считались значимыми при $p<0,05$. В случаях большого количества независимых параллельных сравнений (множественные сравнения) порог был снижен до 0,005.

Результаты и обсуждение.

В исследовании приняли участие 144 пациента, которым было проведено полное обследование, включая генотипирование полиморфизма G/T гена TCF7L2-2 (rs 7903146). Выборка содержала сбалансированный половой состав – 68 женщин (47%) и 77 мужчин (53%).Средний возраст обследованных составил 51,1±14,0 лет (от 25 от 73 лет). Все участники были разделены на 3 группы в зависимости от генотипа полиморфизма G/T гена TCF7L2-2 (rs 7903146) – CC – 80 субъектов (55%), CT – 53 (36,5%) и TT – всего 12 пациентов (8,5%). Основные характеристики пациентов трех групп представлены в таблице 1.

Далее согласно применяемым в настоящее время критериям метаболического синдрома была определена распространенность МС (Рис.1), где продемонстрирована более высокая распространенность МС у пациентов монозигот по алели T вне зависимости от критериев.

При анализе по отдельным компонентам МС стоит обратить высокую распространенность ожирения во всех трех группах генотипов, однако пациенты монозиготные по алели T имели самую высокую распространенность гипергликемии по сравнению с остальными пациентами (Рис.2).

У 63 пациентов среди 144 на настоящий момент определены уровень цитокинов – адипонектина и лептина. Пациенты, монозиготные по алели T имели значимо выше уровень лептина (Рис.3).

При оценке уровня цитокинов были получены следующие данные (Таб.2), которые продемонстрировали, что повышение уровня лептина чаще выявлялось у монозигот по алели T, при этом чаще к этому были склоны женщины. С другой стороны прогностически неблагоприятное понижение уровня адипонектина встречалось чаще

Таблица 1

Клинико-лабораторные характеристики пациентов в зависимости от генотипа

Показатели	CC (n=80)	CT (53)	TT (12)	p
Рост, см	168,3±8,8	166,3±7,9	170,4±6,8	0,7
Вес, кг	84,7±14,7	79,5±15,1	85,0±10,2	0,6
ИМТ, кг/м^2	30,1±5,5	28,8±5,6	29,3±3,8	0,6
Возраст, лет	51,8±14,1	51,0±14,3	49,0±9,1	0,6
Окружность талии, см	99,4±13,2	92,4±14,1	97,9±8,7	0,5
Систолическое АД, мм рт. ст.	141,2±25,4	134,9±24,2	137,7±26,1	0,1
Диастолическое АД, мм рт. ст.	84,3±14,0	80,9±13,8	82,8±13,8	0,4
Липопротеиды холестерина высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	1,24±0,36	1,28±0,43	1,18±0,40	0,2
Триглицериды, ммоль/л	1,32±0,83	1,30±0,80	1,58±1,2	0,1
Глюкоза, ммоль/л	5,6±1,8	5,8±2,4	5,6±1,2	0,4

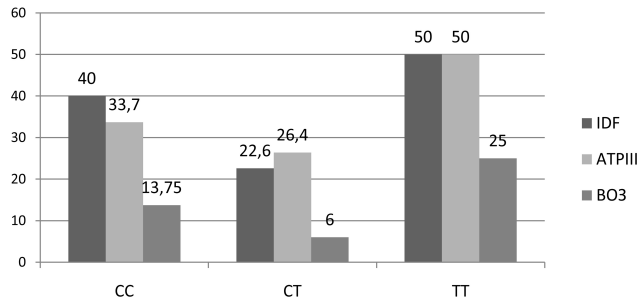


Рис. 1. Распространенность МС согласно различным критериям в зависимости от генотипа полиморфизма G/T гена TCF7L2-2 (rs 12255372).

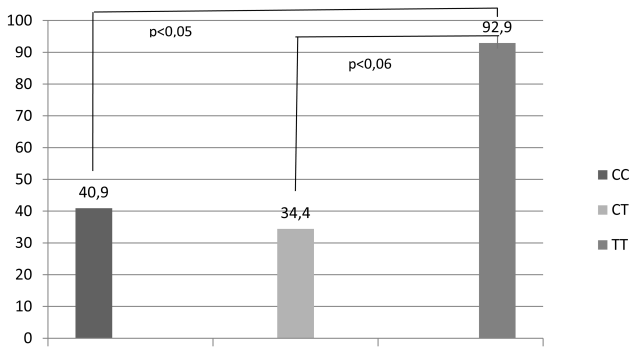


Рис. 3. Концентрация лептина в зависимости от генотипа полиморфизма G/T гена TCF7L2-2 (rs 7903146) .

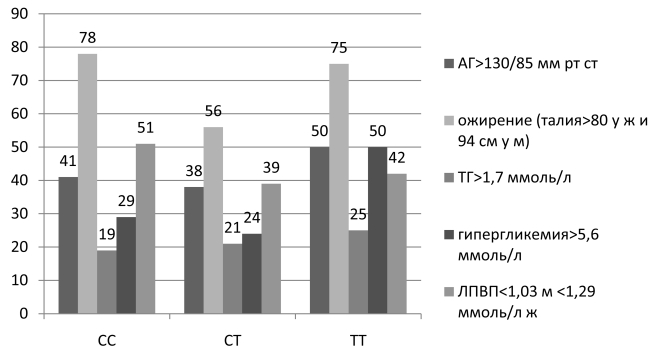


Рис. 2. Распространенность различных критериев МС в зависимости от генотипа полиморфизма G/T гена TCF7L2-2 (rs 12255372).

у субъектов, имеющих в генотипе аллель С независимо от пола.

Одним из недостатков анализа уровня цитокинов является недостаточный размер группы монозигот по алели Т, но сбор данных в этом направлении продолжается.

Предварительные выводы поисковой научно-исследовательской работы:

1. Пациенты, монозиготные по алели Т полиморфизма G/T гена TCF7L2-2 (rs 7903146), имели выше распространенность метаболического синдрома вне зависимости от применяемого критерия

2. У всех пациентов с МС вне зависимости от полиморфизма регистрировалась высокая распространенность ожирения по критерию окружности талии, а у па-

Таблица 2

Показатели лептина и адипонектина в зависимости от генотипа полиморфизма G/T гена TCF7L2-2 (rs 7903146)

Показатели	CC (n=39)		CT (n=20)		TT (n=4)		p
Адипонектин, мкг/мл	9,3±5,4		10,1±4,3		9,8±1,8		0,6
Лептин, нг/мл	40,9±14,4		34,4±14,6		92,9±15,3		<0,005
Адипонектин<8 мкг/мл у мужчин	10	25 (64%)	4	9 (45%)	1	1 (25%)	<0,05
Адипонектин<12 мкг/мл у женщин	15		5		0		
Лептин>13,8 нг/мл у мужчин	3	26 (66%)	1	11 (55%)	0	4 (100%)	<0,05
Лептин>26,6 нг/мл у женщин	23		10		4		

циентов, монозиготных по алели Т полиморфизма G/T гена TCF7L2-2 (rs 7903146), чаще встречалась гипергликемия как компонент метаболического синдрома.

3. Повышение уровня лептина чаще встречалось у пациентов, монозиготных по алели Т полиморфизма G/T гена TCF7L2-2 (rs 7903146) и преимущественно женского пола, а снижение уровня адипонектина чаще регистрировалось у пациентов носителей аллеи С независимо от пола.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Andersen C., Andersen G. et al.* Gene-enviroment interactions and obesity. Further aspects GWAS // Nutrition. - 2009. - Vol. 25. – P. 998-1003.

2. *Eichner J.E. , Dunn S.T., Perveen G. et al.* Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review // Am. J. Epidemiol. - 2002. - Vol. 155, № 6. - P. 487-95.

3. The Wellcome Trust Case Control Consortium. GWAS of 14 000 cases of 7 common diseases and 3000 shared controls // Nature. - 2007. - Vol. 447. - P. 661-678.

4. *Grant S.F., Thorleifsson G.* Variant of TCF7L2 gene confers risk of type 2 diabetes// Nature Genetics. - 2006. - № 38. - P. 320-323.

5. *Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P. et al.* Mechanisms by which common variants in TCL7L2 gene increase risk of type 2 diabetes // J. Clin. Invest. - 2007. - Vol. 117. - P. 2155-2163.

6. *Musso G., Gambino R., Pacini G. et al.* Transcription factor 7-like 2 polymorphism modulates glucose and lipid homeostasis, adipokine profile, and hepatocyte apoptosis in NASH // Hepatology. - 2009. - Vol. 49, № 2. - P. 426-35.

7. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome // [Электронный ресурс]. URS: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf (Дата обращения August 24, 2005).

8. 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. – Vol. 285. – P. 2486–2497.

9. *Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al.* Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // Circulation. – 2005. м Vol. 112. м P. 2735–2752.

10. *Козиолова Н.В., Конради А.О.* Оптимизация критериев метаболического синдрома. Российский институт метаболического синдрома – согласованная позиция // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 134–141

ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Э.В. Земцовский[1,2], Э.Г. Малев[1]

[1]ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия.
[2]Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия.

Земцовский Эдуард Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лаборатории соединительно-тканых дисплазий Института сердца и сосудов ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, заведующий кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; *Малеев Эдуард Геннадиевич* – ведущий научный сотрудник лаборатории соединительно-тканых дисплазий ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ.

Контактная информация: Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 194100. E-mail: zemtsovsky@mail.ru (Земцовский Эдуард Вениаминович).

Резюме.
В статье представлено современное состояние проблемы пролапса митрального клапана (ПМК). Рассмотрены спорные и нерешенные вопросы терминологии, характеристики различных вариантов ПМК. Приводятся современные эхокардиографические критерии диагностики ПМК, оценивается распространенность пролапса при использовании этих диагностических критериев, сравниваются результаты Фремингеймского исследования и собственные данные. Сравниваются различные подходы к стратификации риска на основе эхокардиографических и клинических данных. Описываются современные методы лечения и тактика ведения лиц с ПМК.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, эхокардиография, распространенность, системное вовлечение соединительной ткани, стратификация риска.

MITRAL VALVE PROLAPSE: MODERN APPROACH TO THE PROBLEM

E.V. Zemtsovsky[1,2], E.G. Malev[1]

[1]Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia
[2]State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: State Pediatric Medical Academy, Litovskaya st., 2, St Petersburg, Russia, 194100. E-mail: zemtsovsky@mail.ru (Eduard V. Zemtsovsky - Head of department of connective tissue disorders, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Head of department of internal disease propaedeutics, State Pediatric Medical Academy).

Abstract:
In the article presents the current state of a problem of mitral valve prolapse (MVP). Considered controversial and unresolved questions of terminology, the characteristics of different variants of MVP. Described modern echocardiographic criteria for diagnosis of MVP, estimated prevalence of prolapse with the use of these diagnostic criteria, compares the results of the Framingham Heart Study and own data. Compared different approaches to risk stratification based on echocardiographic and clinical data. Described the modern treatment methods and managment of mitral valve prolapse.

Keywords: mitral valve prolapse, echocardiography, prevalence, systemic features of connective tissue, risk stratification.

Статья поступила в редакцию: 20.04.2011, принята к печати 06.05.2011.

Пролапс митрального клапана (ПМК) представляет собой широкий спектр отклонений с разнообразными клиническими, эхокардиографическими и патологическими особенностями. Морфологически, на одном краю этого спектра – ПМК как вариант нормы, когда створки мягко пролабируют в левое предсердие, а на другом – избыточные створки, ставшие таковыми в результате миксоматозной дегенерации. Хотя ряд авторов и придерживаются оптимистичного мнения о том, что «современные технологии и здравый смысл находятся на нашей стороне и помогут в постановке диагноза, основанного на строгих критериях и здравом эпидемиологическом подходе» [1], приходится с сожалением констатировать, что в России по-прежнему отсутствуют и согласованные критерии диагностики, и здравый эпидемиологический подход, и грамотная стратификация риска развития осложнений ПМК.

Несмотря на то, что за прошедшее десятилетие появились рекомендации AHA/ACC [2] и рекомендации ESC [3,4] по вопросам лечения больных с клапанными болезнями сердца, мы продолжаем использовать устаревшие критерии диагностики и оценки степени митральной регургитации (МР). Между тем, пролапс митрального клапана является одной из наиболее частых клапанных заболеваний в индустриальных странах и основной причиной операций на митральном клапане при изолированной митральной недостаточности (МН) [2].

Целью настоящей публикации является рассмотрение спорных и нерешенных вопросов диагностики, стратификации риска и подходов к лечению и тактике ведения лиц с ПМК.

Основным методом диагностики пролапса митрального клапана в настоящее время является двухмерная эхокардиография. ПМК диагностируется при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана в парастернальной продольной позиции более чем на 2 мм [5] (рисунок 1). Использование именно парастернального продольного сечения для диагностики ПМК обусловлено особенностями формы кольца митрального клапана (рисунок 2). В горизонтальной плоскости кольцо имеет D-образную или бобовидную форму. В сагиттальной же плоскости – седловидную. Соответственно имеются более высоко и низко лежащие точки кольца митрального клапана. При использовании для диагностики ПМК эхокардиографических сечений, плоскость которых проходит через низко лежащие точки кольца (рисунок 3Б), повышается вероятность ложноположительного заключения о наличии ПМК. Так, изолированное смещение передней створки за линию кольца митрального клапана видимое в четырехкамерной верхушечной позиции является основной причиной его гипердиагностики (рисунок 4). Напротив, парастернальное продольное сечение проходит через высоко лежащие точки кольца митрального клапана (рисунки 3А и 1), и использование данного сечения повышает специфичность диагностики ПМК.

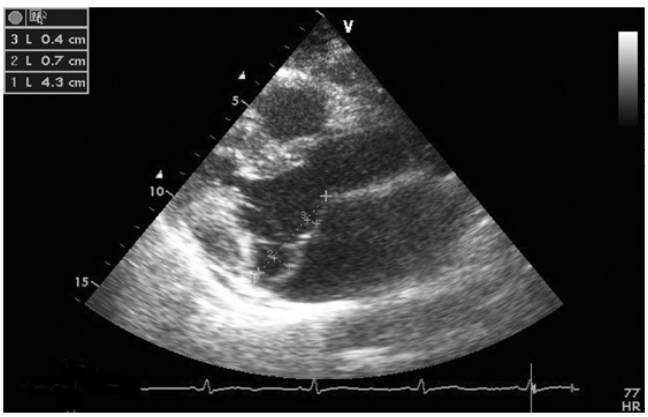


Рис. 1. Смещение створок за линию кольца митрального клапана (обозначена пунктирной линией): передней створки на 4 мм, задней створки на 7 мм.

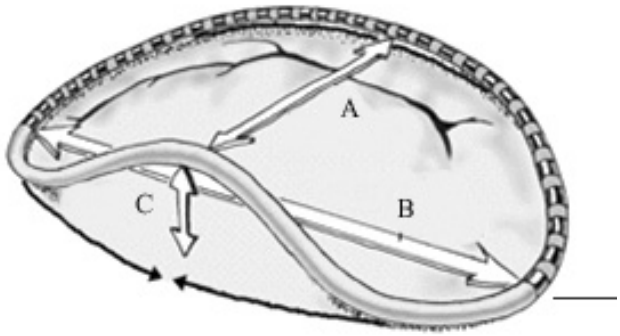


Рис. 2. Форма кольца митрального клапана (показаны расстояния между наиболее высоко- (А) и низко- (В) лежащими точками кольца и разница между самой высокой и низкой точками (С).

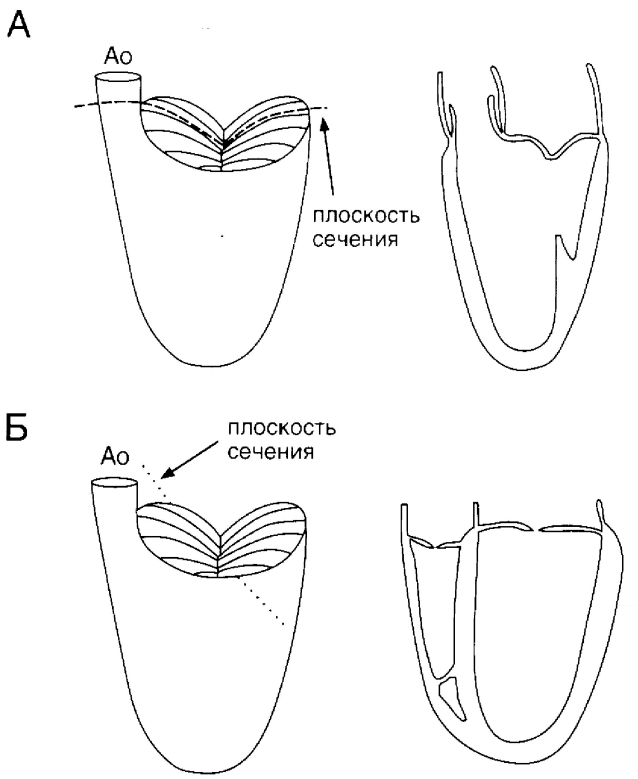


Рис. 3. А – формирование парастернального продольного и Б – верхушечного четырехкамерного эхокардиографических сечений.

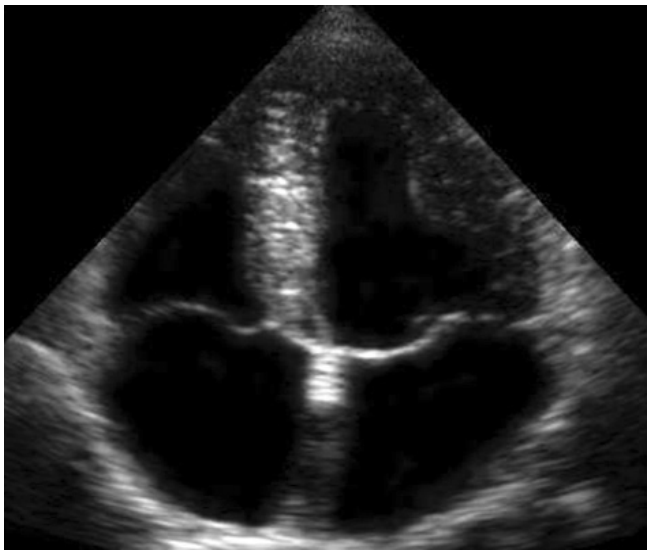


Рис. 4. Пример ложноположительной диагностики пролапса передней створки митрального клапана в верхушечном четырехкамерном сечении.

К сожалению, до настоящего времени критерии эхокардиографической диагностики ПМК остаются несогласованными полностью. Нет единого мнения о глубине минимального выбухания створок в полость ЛП необходимого для диагностики ПМК. В качестве примера такой несогласованности достаточно привести данные из рекомендаций по ведению клапанных пороков сердца AHA/ACC [2], где в качестве критерия для диагностики ПМК приведено значение 2 мм и более смещения створок за уровень кольца МК. Однако в работе Freed L.A. et al. (2020), на которую ссылаются авторы рекомендаций, в качестве критерия ПМК используется смещение створок МК >2 мм [5]. Само собой разумеется, что включение в группу ПМК всех лиц, у которых отмечается выбухание одной из створок на 2 мм существенно увеличивает данные о распространенности ПМК.

Двухмерная эхокардиография позволяет также провести ряд необходимых для диагностики ПМК измерений, в первую очередь – измерение толщины створок митрального клапана. В зависимости от толщины створки различают классический ПМК – при толщине створок в диастолу 5 мм и более (отражает наличие миксоматозной дегенерации створок) и неклассический ПМК – при толщине менее 5 мм. Измерение толщины створок производится в диастолу, в их средней части, вне зоны отхождения хорд, создающих ложное впечатление о ее утолщении (рисунок 5).

Распространенность ПМК ранее оценивалась в пределах 5-15%, в различных подгруппах до 35% [2]. При использовании современных критериев диагностикиПМК выявляется при проведении эхокардиографии в 2,4% случаев [2, 5]. Эти данные были получены в ходе обширного популяционного исследования – Framingham Heart Study (Фремингеймское исследование, ФИ). В ходе него были проанализированы эхокардиограммы, выполненные в ходе пятого этапа обследования (с 1991 по 1995 годы) второй когорты участников исследования. Лишь у 2,4% обследованных был выявлен пролапс митрального клапана: 1,3% – классический, у 1,1% – неклассический [5].

Сходные результаты были получены при оценке нами распространенности ПМК в городской российской популяции с использованием большой эхокардиографической базы данных. Нами было ретроспективно проанализировано 11.749 эхокардиограмм, выполненных в консультативно-диагностическом центре ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова с 2008 по 2010 годы включительно. Распространенность пролапса митрального клапана по данным эхокардиографии составила 1,8% (212 обследованных), что ниже, чем во ФИ (2,4%, p=0,024). У 118 (1%) лиц с ПМК был выявлен классический, у 94 (0,8%) – неклассический пролапс. Средний возраст пациентов с ПМК составил 50,1±19,5 лет, против 51,6±18,9 лет в остальной обследованной популяции ($p<0,05$) [6].

Однако, следует отметить, что в обоих исследованиях средний возраст – 56,7±1,5 лет), и следовательно оно не отражает распространенность ПМК в популяции лиц молодого возраста, у которых распространенность ПМК может оказаться выше. По результатам проводимого нами исследования РЕПЛИКА (РаспространЕнность Пролапса митраЛьного Клапана среди лиц молодого возрастА), включившего на сегодняшний день 234 практически здоровых лиц молодого возраста (средний возраст 20,1±1,6 лет, 72% девушки), ПМК (при использовании эхокардиографического критерия > 2 мм) был выявлен у 10 человек (4,3%), что достоверно не отличается от ФИ ($p<0,07$). При этом классический ПМК (с утолщением створок 5 мм и более, свидетельствующим об их миксоматозной дегенарции) выявлен лишь у трех человек (1,3%) – двух девушек и одного юноши, что полностью совпадает с данными ФИ. Неклассический ПМК (пролабирование > 2 мм без утолщения створок), встречается в обследованной нами молодой популяции чаще (7 человек, 3%) по сравнению с ФИ (1,1%, $p < 0,01$). можно предположить, что встречаемость первичного миксоматозного ПМК, который является генетически обусловленной патологией, не зависит от возраста обследуемых, в то время как неклассический пролапс более распространен в группе лиц молодого возраста [7].

Если же использовать диагностический порог 2 мм и более, то признаки ПМК удается обнаружить еще у 23,1% обследованных. При этом важно отметить, что у лиц молодого возраста, имевших двухмиллиметровый ПМК ни в одном случае не было выявлено сколь-

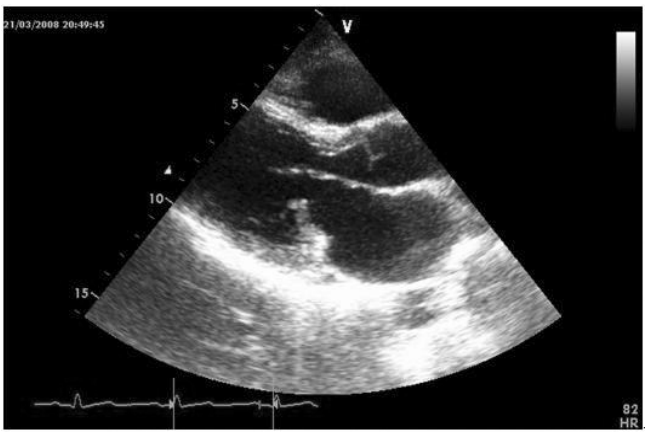


Рис. 5. Утолщение задней створки митрального клапана.

ко-нибудь значимого утолщения створок и митральной регургитации. Именно эти случаи пограничного пролабирования (2 мм) без миксоматоза и регургитации мы и предлагаем рассматривать в качестве бессимптомного эхокардиографического феномена или одной из малых аномалий сердца [8].

Отдавая себе отчет в условности избранных критериев, мы все же считаем возможным различать ПМК как вариант нормы от ПМК как МАС по наличию или отсутствию в каждом конкретном случает признаков системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) костной системы, кожи и суставов. В тех случаях, где помимо небольшого ПМК есть признаки вовлечения других систем, есть основания рассматривать ПМК как МАС. Напротив, в тех случаях, когда двухмиллиметровый ПМК выступает как изолированный ЭхоКГ феномен, его с большим основанием можно отнести к варианту нормы.

Авторы ревизии Гентских критериев диагностики синдрома Марфана предлагают для диагностики синдрома ПМК следующий алгоритм: критерий СВСТ <5 баллов, при отсутствии признаков расширения аорты и эктопии хрусталика [9]. Не ставя под сомнение правомерность такого подхода и необходимость учитывать рекомендации авторитетных экспертов, подчеркнем, что такой подход не исчерпывает множества практических вопросов, возникающих при пограничных значениях пролабирования створок, при признаках ПМК и в сочетании с СВСТ на 5 баллов и более. Поэтому с позиций клинициста правильней говорить о СПМК при сочетании признаков ПМК с характерной клинической картиной (вегетативная дисфункция, аритмии и др.) [8].

Ведение пациентов с ПМК определяется риском развития у них таких осложнений как митральная регургитация требующая хирургической коррекции, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, инфекционный эндокардит, тромбэмболический инсульт, внезапная смерть [2]. Были предложены несколько методов стратификации риска. По данным Devereux R.B. факторами риска развития осложнений являются старший возраст, мужской пол, наличие шума митральной регургитации [10]. Сторожаков Г.И. и соавторы определяют степень риска на наличии и выраженности множества факторов: аускультативной картине, степени пролапса, выраженности миксоматозной дегенерации створок, митральной регургитации, возрасте, фибрилляции предсердий, ХСН, артериальной гипертензии и т.д. [11]. Avierinos J.F. et al. выделяют основные и второстепенные факторы риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ПМК. К основным факторам риска относят умеренно-тяжелую митральную регургитацию и снижение ФВ<50%. К второстепенным факторам риска: легкую митральную регургитацию, дилатацию левого предсердия, возраст старше 50 лет и молотящую створку митрального клапана [12].

В рекомендациях по ведению пациентов с клапанными пороками сердца (ACA/AHA, 2006) предлагается простая система по стратификаци риска осложнений при ПМК, основанная на определении толщины створки митрального клапана [2]. Согласно ей, большинство пациентов с ПМК без утолщения створок могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом. Ожидаемая продолжительность жизни у них соответствует таковой в общей популяции [2].

При толщине створки 5 мм и более достоверно повышается суммарная вероятность внезапной смерти, эндокардита и церебральных эмболий ($p<0,02$), вероятность развития митральной недостаточности (26% vs. 3,1%; $p<0,001$), разрыва хорд, желудочковых нарушений ритма ($p<0,001$). Наличие утолщенных створок при ПМК повышает риск развития инфекционного эндокардита, хотя в целом его вероятность в популяции пациентов с ПМК является крайне низкой. Мозговая эмболия являются основной причиной неврологической симптоматики (транзиторные ишемические атаки и инсульты) у пациентов с ПМК, риск эмболии у них выше, чем в общей популяции. Внезапная смерть является редким осложнением ПМК (менее 2% случаев при длительном наблюдении, с ежегодной смертностью менее 1%). Основной причиной внезапной смерти при ПМК являются желудочковые тахиаритмии. Наибольшая ее частота наблюдается при семейных формах ПМК [2].

Большинству пациентов с ПМК может быть рекомендован обычный образ жизни и регулярные физические тренировки. В особенности это относится к пациентам, у которых ПМК не сопровождается клинической симптоматикой. Ограничение больших физических нагрузок или занятий соревновательным спортом рекомендовано при наличии умеренной дилатации ЛЖ, дисфункции ЛЖ, неконтролируемой тахиаритмии, удлинения интервала QT, синкопальных состояниях, расширения корня аорты. При наличии изолированного ПМК отсутствуют противопоказания для беременности [2].

Бессимптомные пациенты с ПМК и пациенты с ПМК без митральной регургитации могут клинически обследоваться каждые 3-5 лет. Повторное ЭхоКГ обследование не показано и выполняется только при выявлении признаков высокого риска при первичном ЭхоКГ обследовании, а также в случае появления симптомов, позволяющих предположить возникновение значимой митральной регургитации или иного сердечно-сосудистого заболевания. Пациенты высокого риска или имеющие умеренно выраженную или тяжелую митральную недостаточность должны обследоваться не реже одного раза в год [2].

Пациентам с тяжелой митральной недостаточностью, имеющим клиническую симптоматику или нарушение систолической функции ЛЖ показано кардиохирургическое лечение [2].

Пациенты с ПМК с жалобами, обусловленными повышением тонуса или реактивности симпатической нервной системы (сердцебиение, кардиалгии, одышка), часто положительно реагируют на терапию бета-блокаторами. В ряде случаев бывает достаточным отказ от таких стимуляторов как кофеин, алкоголь и курение. Ортостатическая симптоматика (постуральная гипотензия и сердцебиение) может быть уменьшена увеличением потребления жидкости и соли, ношением компрессионного белья, в тяжелых случаях приемом минералокортикоидов. Нарушения ритма могут потребовать дополнительного лечения [2].

Прием аспирина (75-325 мг в день) показан пациентам с ПМК с транзиторными ишемическими атаками на

синусовом ритме и без тромбов в левом предсердии. Эти пациенты должны также избегать потребления оральных контрацептивов и курения. Прием аспирина показан пациентам с МПК, перенесшим инсульт, без признаков митральной регургитации, фибрилляции предсердий, тромбов в ЛП или утолщения (5 мм и более) створок митрального клапана. При наличии этих состояний или неэффективности аспирина пациентам показан прием варфарина с целевым МНО 2,0-3,0.

Пациентам с ПМК и фибрилляцией предсердий выбор между терапией аспирином и варфарином зависит от возраста (моложе или старше 65 лет), наличия митральной регургитации, утолщения и избыточности створок митрального клапана, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности.

Использование антибиотиков для профилактики инфекционного эндокардита при всех манипуляциях сопровождающихся бактериемией показано пациентам с ПМК, в особенности при наличии митральной регургитации, утолщения створок, удлинении хорд, дилатации ЛЖ или ЛП.

Хирургическое лечение показано при наличии тяжелой митральной недостаточности в сочетании с систолической дисфункцией ЛЖ и/или клинической симптоматикой. В большинстве случаев при ПМК эффективной оказывается реконструктивная операция (в особенности при поражении задней створки), с лучшим долговременным прогнозом по сравнению с протезированием митрального клапана [2].

Планирование реконструктивной операции у пациентов с ПМК и тяжелой митральной регургитацией требует точного определения объема поражения створки. Хотя в большинстве случаев двухмерная трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография обеспечивает достаточно точную информацию относительно анатомии пораженного митрального клапана, использование трехмерной эхокардиографии в последние годы позволило добиться существенного прогресса в выявлении изменений створок при ПМК. Чреспищеводная трехмерная эхокардиография является точным и многообещающим методом диагностики [13], позволяющим выявить пораженный сегмент (гребень) створки митрального клапана (рисунок 6).

Таким образом, использование современных эхокардиографических методик и рекомендуемых позиций позволяет сделать диагностику ПМК более чувствительной и в тоже время более специфичной. Многие авторы утверждает, что необходим агрессивный хирургический подход к лечению значимой митральной недостаточности у бессимптомных пациентов и демонстрируются лучшие непосредственные и отдаленные результаты их хирургического лечения [14]. Опыт ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова подтверждает справедливость и высокую эффективность ранних реконструктивных операций у подобных больных.

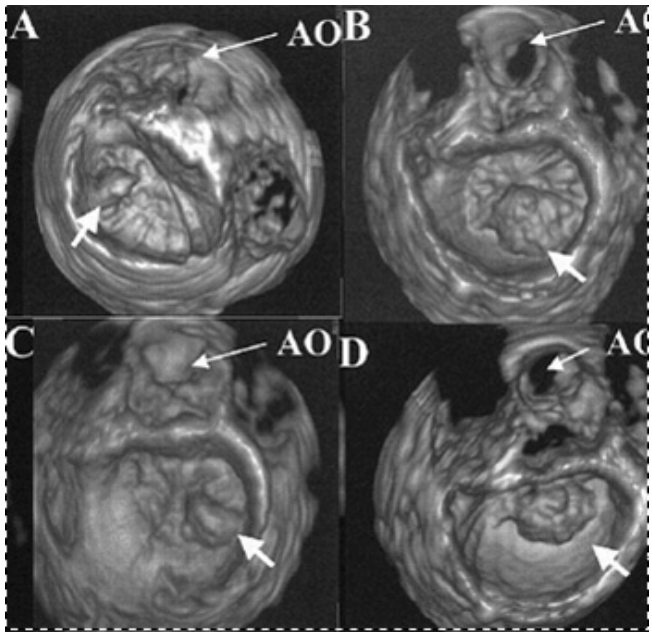


Рис. 6. Чреспищеводная трехмерная эхокардиография. АО – аорта. А - пролапс медиального гребня (Р1) задней створки митрального клапана (показан стрелкой), В – срединного гребня (Р2), С – латерального гребня (Р3), D – пролапс передней створки митрального клапана.

Заключение.

В заключение хочется еще раз подчеркнуть необходимость широкого внедрения единой терминологии для ПМК, повсеместного использования строгих методических подходов к его эхокардиографической диагностике и внедрения в клиническую практику понятий классический и неклассический ПМК. Это в свою очередь требует обязательного измерения толщины створок митрального клапана в диастолу и вынесения этих данных в эхокардиографическое заключение. Не менее важно использовать принятые AHA/ACC и ESC принципов стратификации риска осложнений ПМК, основанных, прежде всего, на данных о толщине створок МК, степени выраженности МР, оцененной современными методами, и фракции выброса.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Stefanadis C., Toutouzas P.* Mitral valve prolapse: the merchant of Venice or much ado about nothing? // European Heart Journal. – 2000. – № 21. – P. 255–258.

2. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. - № 48. – P. 1–148.

3. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2007. – № 28 (2). – P. 230–268.

4. *Шляхто Е.В. (ред.), Павлыш Е.Ф., Малев Э.Г. и др.* Руководство по ведению пациентов с пороками клапанов сердца (перевод) // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2010. - № 3.- С. 3-52.

5. *Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al.* Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. - № 40. – P. 1298–1304.

6. *Malev E.G., Zemtsovsky E.V., Reeva S.V. et al.* Prevalence of mitral valve prolapse in Russian population // Journal of Heart

Disease. – 2011. – Vol.8, №1. – P. 127.

7. *Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В.* Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста // Российский кардиологический журнал. – 2010. – №1. – С. 35–41.

8. *Земцовский Э.В.* Пролапс митрального клапана. - СПб.: Общество «Знание» Санкт–Петербурга и Ленинградской области, 2010. – 160 с.

9. *Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al.* The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // J. Med. Genet. – 2010. - № 47 (7). – P. 476–485.

10. *Devereux R.B.* Mitral valve prolapse // J. Am. Med. Womens Assoc. – 1994. - № 49(6). – P.192–197.

11. *Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В.* Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана // Сердечная недостаточность. – 2001. - № 1(6). - С. 287–290.

12. *Avierinos J.F., Gersh B.J., Melton L.J. 3rd et al.* Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 11. – P. 1355–1361.

13. *Pepi M., Tamborini G., Maltagliati A. et al.* Head–to–head comparison of two– and three–dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography in the localization of mitral valve prolapse // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006 – Vol. 48, № 12. – P. 2524–2530.

14. *Otto S.M.* Timing of surgery in mitral regurgitation // Heart.– 2003. - № 89. – P. 100–105.

СИМПАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РЕНОВАСКУЛЯРНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС С ИНТАКТНЫМИ И ДЕНЕРВИРОВАННЫМИ БАРОРЕЦЕПТОРНЫМИ ЗОНАМИ

Н.В. Кузьменко[1,2], М.Г. Плисс[1,2], Н.С. Рубанова[1]

[1]ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербурга, Россия.
[2]Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Кузьменко Наталия Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Отдела экспериментальной физиологии и фармакологии Института экспериментальной медицины ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, старший научный сотрудник Лаборатории биофизики кровообращения Института сердечно-сосудистых заболеваний Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; *Плисс Михаил Гениевич* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Отдела экспериментальной физиологии и фармакологии Института экспериментальной медицины ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, старший научный сотрудник Лаборатории биофизики кровообращения Института сердечно-сосудистых заболеваний Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; *Рубанова Наталия Сергеевна* – младший научный сотрудник Отдела экспериментальной физиологии и фармакологии Института экспериментальной медицины ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздавсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: kuzmenko@niiekf.ru (Кузьменко Наталия Владимировна).

Резюме.

В экспериментах на крысах-самцах линии Вистар с интактными и денервированными барорецепторными зонами в течение 8 недель после наложения зажима на почечную артерию на модели «2 почки – 1 зажим» наблюдали развитие реноваскулярной гипертензии, изменение величины межсистольного интервала (МСИ), изменения компонентов (НЧ-низкие частоты, ВЧ-высокие частоты, НЧ/ВЧ) вариабельности сердечного ритма.

Было установлено, что денервация основных механорецепторных зон приводит к тахикардии и резкому уменьшению НЧ и ВЧ компонента вариабельности сердечного ритма. Наложение зажима на левую почечную артерию у бародеафферентированных крыс не вызывает дальнейших изменений в величине МСИ, но достоверно увеличивает НЧ компонент спектра вариабельности сердечного ритма. Развитие реноваскулярной гипертензии у крыс с интактными барорецепторными зонами не сопровождается существенными изменениями величины МСИ и вариабельности сердечного ритма.

Был сделан вывод, что как НЧ, так и ВЧ компоненты связаны с функционированием барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты. Развитие реноваскулярной гипертензии сопровождается усилением активности симпатической нервной системы.

Ключевые слова: реноваскулярная гипертензия, барорецепторный рефлекс, активность симпатической нервной системы, вариабельность сердечного ритма.

SYMPATHETIC ACTIVITY AND HEAT RATE VARIABILITY DURING EXPERIMENTAL RENOVASCULAR HYPERTENSION IN INTACT AND SINO-AORTIC DENERVATED RATS

N.V. Kuzmenko[1,2], M.G. Pliss[1,2], N.S. Rubanova[1]

[1]Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.
[2]Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: kuzmenko@niiekf.ru (Natalia V. Kuzmenko – PhD, senior researcher at the Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Institute of Experimental Medicine Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, senior researcher at the Laboratory of Biophysics of Circulation, Institute of Cardiovascular Diseases Pavlov State Medical University of St.Petersburg).

Abstract:

In intact and barodenervated Wistar male rats, through 8 weeks of renal hypertention (the model «two kidneys – one clip») we controlled the development of hypertension, alterations of value of heart beat-to-beat interval and changes of heat rate variability (low (LF) and high (HF) frequency components, LF/HF).

Sino-aortic denervation caused tachycardia and significant decrease of heat rate variability LF and HF components. The renal artery clipping in barodenervated rats did not cause supplementary alterations of beat-to-beat interval, but significantly increased the LF components. In intact rats the evaluation of renovascular hypertension did not cause significant alterations of beat-to-beat interval value and heat rate variability.

We conclude, that both and LF and HF frequency components are bind with the sino-aortic baroreflex. We found out that the rise of sympathetic activity accompany the development of the renovascular hypertension.

Key words: renovascular hypertension, baroreflex, sympathetic activity, heat rate variability.

Статья поступила в редакцию: 12.02.2011, принята к печати 28.04.2011.

Введение.

Известно, что поддержание реноваскулярной гипертензии связывают, в частности, с повышенной активностью симпатической нервной системы [1].

Активация ренин-ангиотензиновой системы, возникающая при ишемии почки, приводит к увеличению концентрации ангиотензина II в плазме крови. Помимо прямого вазоконстрикторного действия на стенку сосуда, ангиотензин II активирует ангиотензин II рецепторы нейронов, расположенных в ядре солитарного тракта, в ростральных и каудальных областях вентролатеральной медуллы [2-5]. Это приводит к угнетению барорефлекса и ослаблению симпатоингибирования при развитии реноваскулярной гипертензии.

В соответствии с рекомендациями American Heart Association (1996 г) при анализе состояния вегетативной нервной системы используются математические методы анализа спектра вариабельности сердечного ритма, позволяющие косвенно оценить симпато-вагусный баланс [11]. При данном методе анализа низкие частоты спектра связывают с симпатической активностью, а высокие частоты – с парасимпатической. Однако в настоящее время все больше исследователей придерживаются мнения, что низкочастотный компонент спектра связан не только с симпатической, но и вагусной активностью [6].

Целью нашей работы было проанализировать изменения межсистольного интервала и на основе результатов спектрального анализа вариабельности ритма сделать вывод об изменениях активности симпатической нервной системы в динамике развития реноваскулярной гипертензии по схеме «2 почки - 1 зажим», а также о взаимосвязи компонентов спектра с состоянием артериального барорефлекса.

Материалы и методы.

Работа была проведена на лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 200-250 г. Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде.

Исследование реноваскулярной гипертензии проводилось на модели «две почки - один зажим». Контролем служила группа ложно-оперированных крыс. Операция по клипированию левой почечной артерии (установке зажима калибром 0,30 мм (Kent Scientific Corporation) на левую почечную артерию) и ложно-оперативное вмешательство проводились по стандартной методике [7]. Доступ к левой почке осуществлялся через разрез, произведенный на спине наркотизированной крысы (комбинированный наркоз: оксибутират Na 1-1,5 г/кг внутрибрюшинно и ингаляция эфира) левее и параллельно позвоночнику вниз от начала реберной дуги. Почка и

ее сосудистый пучок аккуратно освобождались от прилегающих тканей, выделялась почечная артерия, затем на нее ставился зажим, рана обрабатывалась порошком бицилина-5 (ОАО «Синтез») и послойно зашивались. Ложно-оперативное вмешательство проводилось аналогично, но без постановки зажима. Зажим на левую почку был поставлен 23 крысам (клипированные крысы), ложно-оперированная группа включала 8 животных.

В отдельной серии опытов 7 крысам проводилась двусторонняя сино-каротидно-аортальная бародеафферентация. Аортальные барорецеторы денервировались при пересечении шейного симпатического ствола на уровне С2 и аортального нерва на уровне С3. Каротидные барорецепторы денервировались обработкой бифуркации насыщенным раствором фенола (600 мг фенола на 10 мл физиологического раствора). Через неделю после проведения бародеафферентации крысам на левую почечную артерию устанавливался зажим (0,30 мм).

Контроль за развитием гипертензии у бодрствующих животных проходил каждую неделю в течение двух месяцев с использованием компьютерной программы Chart на NIBP системе неинвазивного измерения кровяного давления (ADInstruments), включающей ML125 NIBP контроллер, MLT125R датчик пульса и хвостовую манжетку для крыс. Данная система позволяет регистрировать систолическое артериальное давление (АДсист.)на хвостовой артерии крысы, а также межсистольный интервал (МСИ).

Через два месяца всем крысам в условиях свободного поведения проводилась прямая регистрация среднего артериального давления (АДср.) и МСИ с использованием автоматической установки и программы Kardio plus [8]. Для этого наркотизированной крысе (комбинированный наркоз: оксибутират Na 1-1,5 г/кг внутрибрюшинно и ингаляция эфира) через продольный разрез на бедре в бедренную артерию вживляли катетер из полиэтилена высокого давления диаметром 0,5-0,6 мм, заполненный раствором гепарина (Гедеон Рихтер) в концентрации 500 ме/мл. Дистальный конец катетера проводился под кожей и выводился наружу через ранку на коже между ушами животного. Раны на бедре и между ушами обрабатывались бицилином-5 (ОАО «Синтез») и зашивались.

По ходу прямых измерений параметров гемодинамики всем животным проводилось тестирование кардиохронотропного компонента артериального барорецепторного рефлекса (БР) путем регистрации изменения МСИ при однократном внутривенном введении мезатона в дозе 0,03-0,1 мг/кг, вызывающем кратковременное повышение АД на 30-50 мм рт. ст. Величина БР измерялась в области, соответствующей линейному участку кривой, описывающей изменения МСИ при искусственном подъеме АД [9]. Вычисления величины БР как коэффициента линейной регрессии между скоростями изменения МСИ и подъема АД осуществляли исходя из скоростей изменения соответствующих показателей. Коэффициент регрессии, представляющий собой тангенс угла наклона прямой к оси абсцисс, отражал количественное значение величины БР [10].

Каждую неделю (в течение 8 недель) для оценки вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с помощью программы Chart (ADInstruments) проводился спектральный анализ вариабельности сердечного ритма. С помощью математических методов, принятых Североамериканским Обществом Электростимуляции и Электрофизиологии [11], проводился расчет в мс^2/Гц низкочастотной части спектра (НЧ: 0,15 – 0,8 ГЦ), используемой как маркер активности симпатической нервной системы, и высокочастотной части спектра (ВЧ: 0,8 – 2,5 Гц), характеризующей вагусную (парасимпатическую) активность. Также рассчитывалась общая спектральная плотность мощности (НЧ+ВЧ). По соотношению НЧ/ВЧ делался вывод о симпато-вагусном балансе в регуляции работы сердца.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Excel.

Результаты.

Исходное АДсист. и МСИ, измеряемые на хвосте, составили 122,4±7,2 мм рт.ст. и 173,7±6,0 мс в группе крыс, предназначенных для ложно-оперативного вмешательства, 121,3±7,9 мм рт.ст. и 182,2±8,5 мс в группе крыс с интактными мехнорецепторными зонами, которым впоследствии ставили зажим, и 128,0±10,2 мм рт.ст. и 178,4±13,3 мс у крыс, которые до постановки зажима подвергались денервации основных механорецепторных зон. Так же не было существенных различий между группами в исходных характеристиках вариабельности сердечного ритма (НЧ, ВЧ, НЧ+ВЧ и НЧ/ВЧ) (рис. 1, 2).

У крыс с интактными механорецепторными зонами после постановки зажима на почечную артерию АД начинало повышаться через 1-4 недели. К 6-8 недели стабильная реноваскулярная гипертензия (АДсист. – 174,6±18,7 мм рт.ст.) развивалась у 43,5% животных (рис. 1).

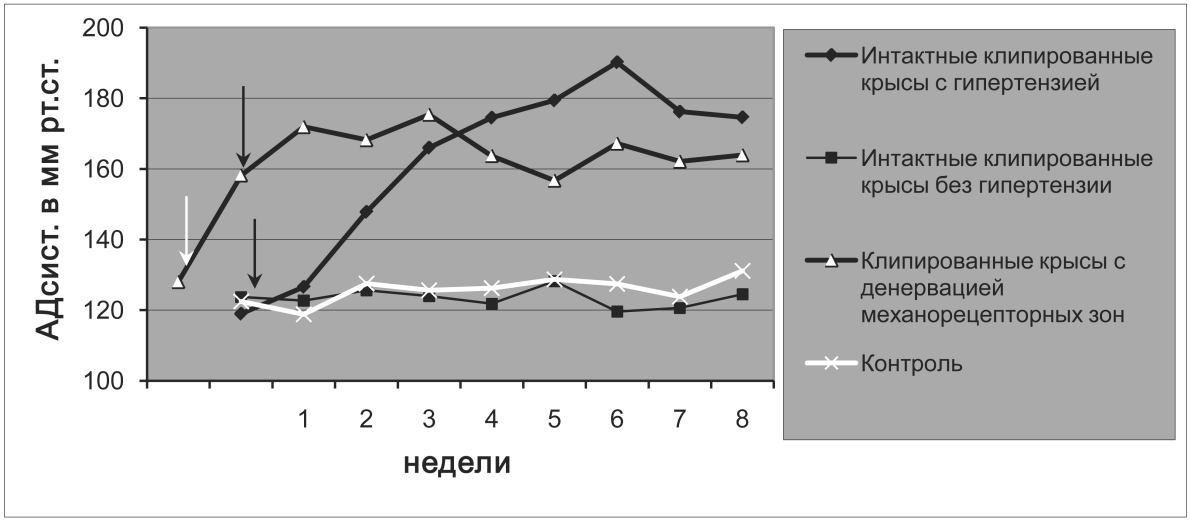
После денервации основных механорецепторных зон и постановки зажима на почечную артерию у 100 % крыс наблюдалось значительное повышение АД уже через 1 неделю после наложения зажима. К 6-8 недели наблюдения стойкая гипертензия сохранялась у всех бародеафферентированных животных (АДсист. – 163,9±14,9 мм рт.ст.) (рис. 1).

Наши наблюдения показали, что у крыс с интактными механорецепторными зонами изменения величины МСИ в течение 8 недель после наложения зажима существенно не отличались от контроля (рис. 1).

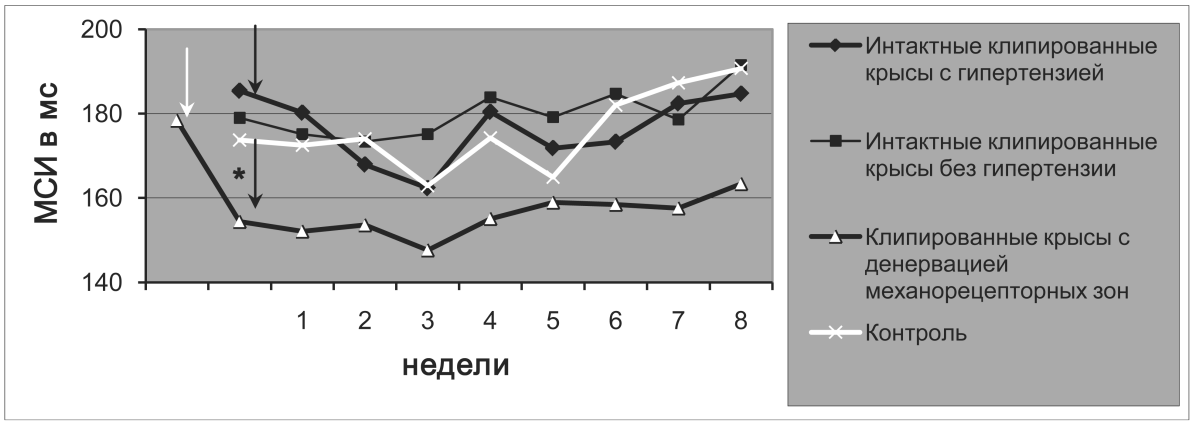
У крыс с денервацией механорецепторных зон наблюдалась существенное укорочение МСИ ($p<0,05$) сразу после денервации и сохранение, но не усиление, тахикардии в течение 8 недель наблюдения после наложения зажима (рис. 1).

У всех крыс с гипертензией к концу наблюдений отмечалось значительное ($p<0,05$) угнетение БР по сравнению с контролем. В группе клипированных крыс с денервацией основных механорецепторных зон к 8 недели наблюдения БР частично восстанавливался и существенно не отличался по величине от БР в группе клипированных крыс с интактными ме-

1) Динамика систолического артериального давления



2) Динамика межсистольного интервала



3) Динамика вегетативного баланса

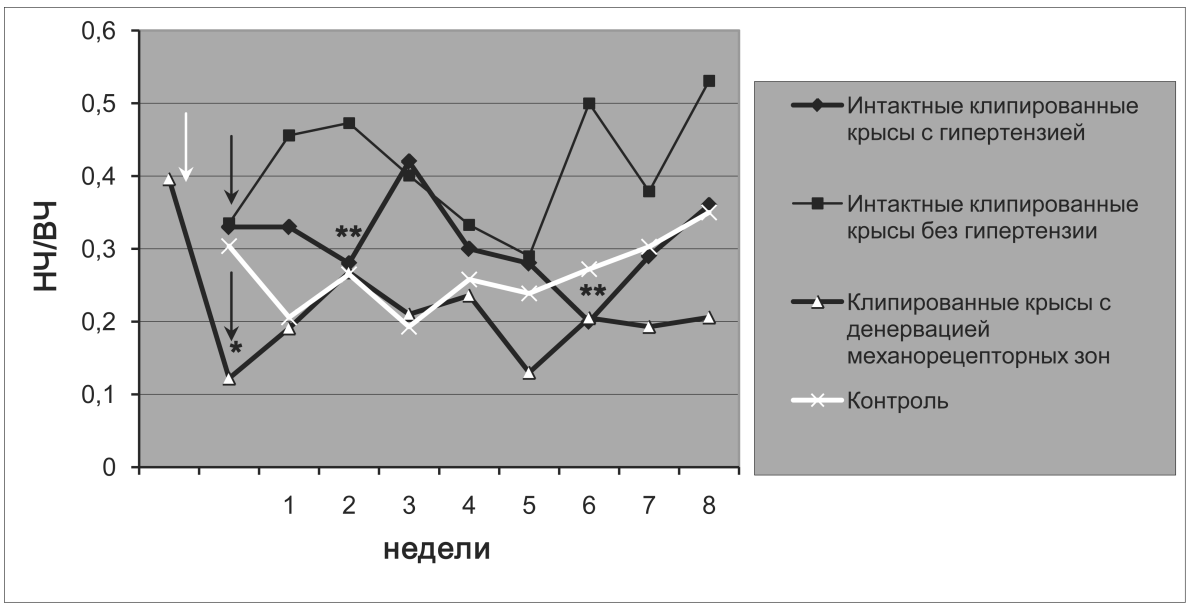


Рис. 1. Динамика изменения артериального давления, межсистольного интервала и вегетативного баланса в течение 8 недель после наложения зажима на левую почечную артерию.

Примечание: черная стрелка – момент постановки зажима, белая стрелка – момент бароденервации;

* - $p < 0,05$ достоверность относительно исходного значения;

** - $p < 0,05$ достоверность относительно значения после денервации механорецепторных зон.

ханорецепторными зонами и стабильной гипертензией. В то же время, у клипированных крыс с интактными барорецепторами, но без гипертензии, величина БР существенно не отличалась от контроля (табл. 1).

Спектральный анализ сердечного ритма показал, что после денервации основных механорецепторных зон наблюдалось существенное снижение НЧ (в среднем на 82 %), ВЧ (в среднем на 40 %), НЧ+ВЧ (в среднем на 52 %), а также НЧ/ВЧ (в среднем в 3 раза). Последующее наложение зажима на почечную артерию вызывало ко 2-ой недели достоверное увеличение НЧ (в среднем на 72 %) и НЧ/ВЧ (в среднем в 2 раза) (рис. 1, 2, 3). Все спектральные характеристики вариабельности ритма крыс с денервацией основных механорецепторных зон оставались ниже исходных в течение всех 8 недель наблюдения (рис. 2).

Изменения в спектральных характеристиках ритма у крыс интактными барорецепторами после наложения зажима существенно не отличались от контроля. У клипированных интактных животных без гипертензии наблюдалась только тенденция к смещению вегетативного баланса в сторону усиления симпатической активности. В этой же группе крыс на 8-ой неделе мы наблюдали резкое увеличение общей спектральной плотности мощности. Аналогичное явление было зарегистрировано на 8-ой неделе и у ложно-оперированных животных (рис. 2). При этом в обеих группах данные изменения сопровождались урежением сердечного ритма (рис. 1).

Не было выявлено очевидной зависимости спектральных характеристик ритма (НЧ, ВЧ, НЧ+ВЧ, НЧ/ВЧ) от величины БР или средней величины МСИ у крыс с интактными механорецепторами.

Обсуждение.

Нами было установлено, что при интактных барорецепторах после наложении зажима на почечную артерию при сохранении 2-х почек устойчивая реноваскулярная гипертензия развивается к 1-4 неделям только у 43% крыс. У этих животных отмечалось существенное угнетение величины БР, но при этом не было значительных изменений в величине МСИ и в спектральных характеристиках вариабельности ритма.

У крыс с денервированными барорефлекторными зонами реноваскулярная гипертензия развивалась уже через 1 неделю после наложения зажима у всех животных.

Денервация основных механорецепторных зон приводила к значительному укорочению МСИ. При этом отмечалось резкое уменьшение как низкочастотного, так и высокочастотного компонентов спектра вариабельности сердечного ритма. Наши данные согласуются с исследованиями Di Rienzo M. и соавт., которые в опытах на анестезированных котах после синоаортальной денервации наблюдали резкое уменьшение мощности всего спектра вариабельности сердечного ритма, включая и низкочастотный компонент [12]. Данный факт свидетельствует о том, что как НЧ, так и ВЧ компоненты связаны с функционированием барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты и отражают активность блуждающего нерва.

В 1995 г. Irigoven и соавт. в опытах с внутривенным введением мезатона наблюдали существенное уменьшение симпатоингибирования у крыс с острой и хронической синоаортальной денервацией [13]. В 2004 г. Shan Z.Z. и соавт., измеряя в покое и при стрессе крысам с хронической синоаортальной денервацией уровни норадреналина, ангиотензина II, бета-эндорфина, леу-энкефалина, аргинина и вазопрессина, пришли к выводу, что длительное угнетение артериального барорефлекса приводит к хронической активации центральных норадренергических нейронов и тканевой ренин-ангиотензиновой системы [14].

В нашей работе денервация основных механорецепторных зон вызывала не только уменьшение всех компонентов спектра вариабельности ритма, но также и резкое снижение соотношения НЧ/ВЧ. Однако, по нашему мнению, это не может свидетельствовать о снижении у бароденервированных крыс активности симпатической нервной системы, поскольку НЧ компонент связан не только с симпатической, но и с вагусной активностью.

Через 2-4 недели после наложение зажима на левую почечную артерию у крыс с предварительной бародеафферентацией наблюдалось достоверное увеличение НЧ

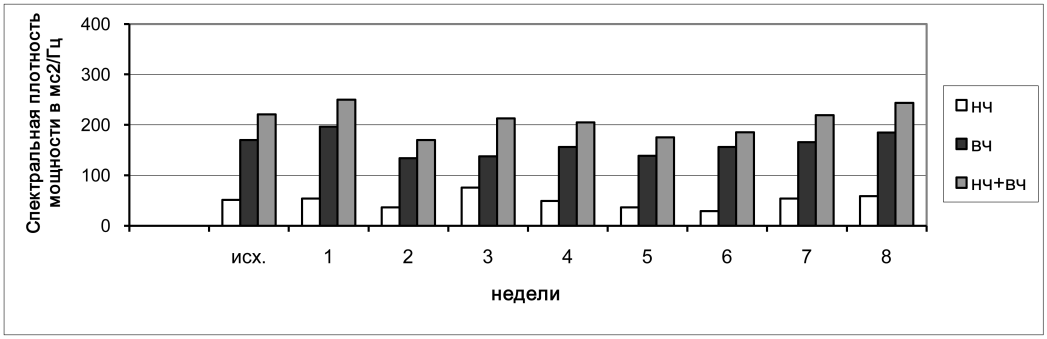
Таблица 1

Показатели гемодинамики и вегетативного баланса через 8 недель после наложения зажима на левую почечную артерию крысам линии Wistar с интактными и денервированными механорецепторными зонами

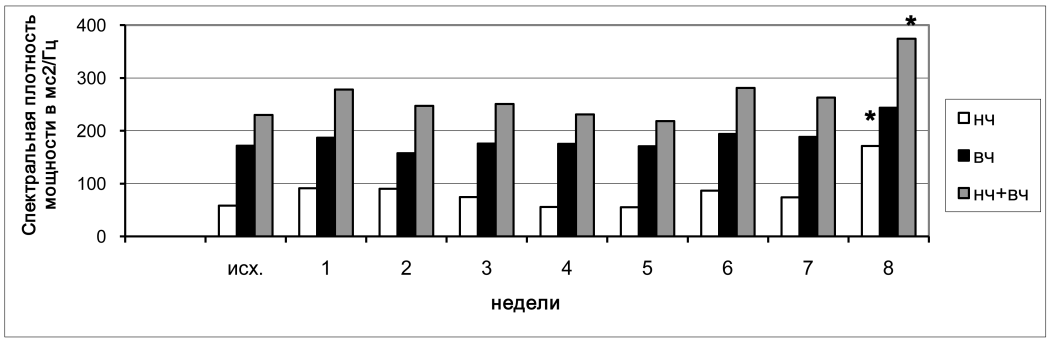
параметры	контроль	клипированные крысы		
		интактные без гипертензии	интактные с гипертензией	с денервацией механорецеп-торных зон
АДср. (мм рт.ст.)	117,8 ± 7,9	125,7 ± 6,8	170,1 ± 18,6*	152,7 ± 14,4*
МСИ (мс)	190,7 ± 7,3	191,5 ± 10,6	184,7 ± 13,8	163,3 ± 10,1*
БР (мс/мм рт.ст.)	0,860 ± 0,325	0,780 ± 0,179	0,348 ± 0,128*	0,314 ± 0,075*
НЧ (мс2/Гц)	56,99 ± 18,73	171,16 ± 115,30	58,64 ± 27,33	22,28 ± 12,06*
ВЧ ($мс^2$/Гц)	208,63 ± 54,93	299,82 ± 142,24	184,83 ± 64,54	107,46 ± 10,46*
НЧ+ВЧ ($мс^2$/Гц)	265,62 ± 52,53	470,97 ± 210,19	243,48 ± 82,56	129,74 ± 20,01*
НЧ/ВЧ	0,350 ± 0,150	0,665 ± 0,449	0,356 ± 0,145	0,206 ± 0,108

Примечание: * – $p < 0,05$ достоверность относительно контроля.

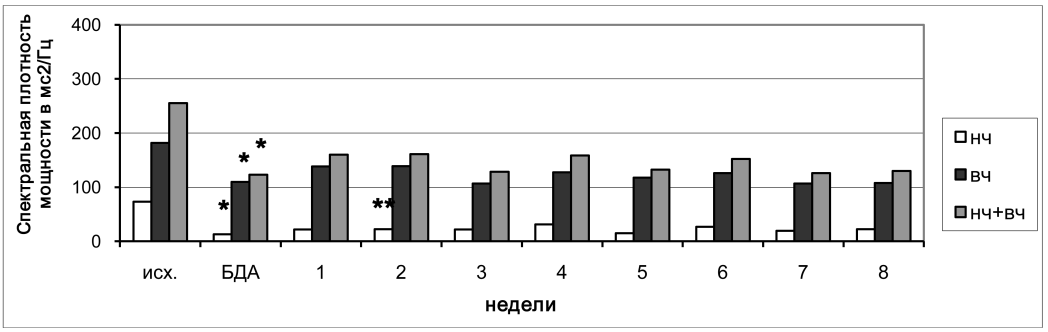
1) Крысы с интактными механорецепторными зонами, у которых после наложения зажима на левую почечную артерию развилась гипертензия



2) Крысы с интактными механорецепторными зонами, у которых после наложения зажима на левую почечную артерию не развилась гипертензия



3) Крысы, у которых перед постановкой зажима на левую почечную артерию проводилась предварительная денервация механорецепторных зон



4) Контроль

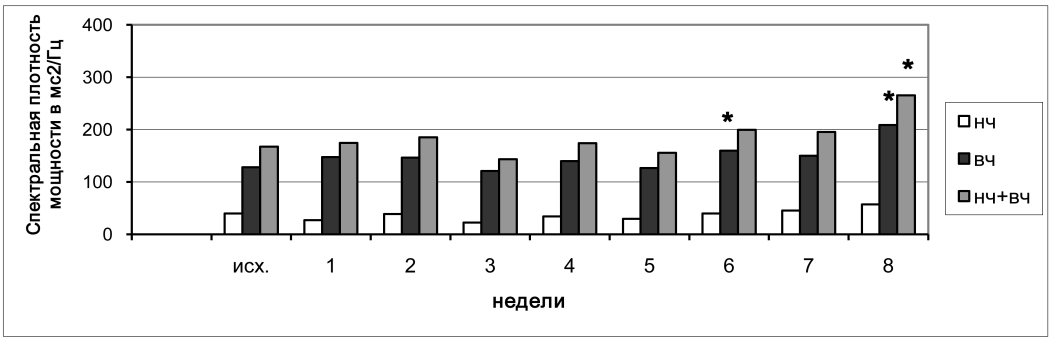


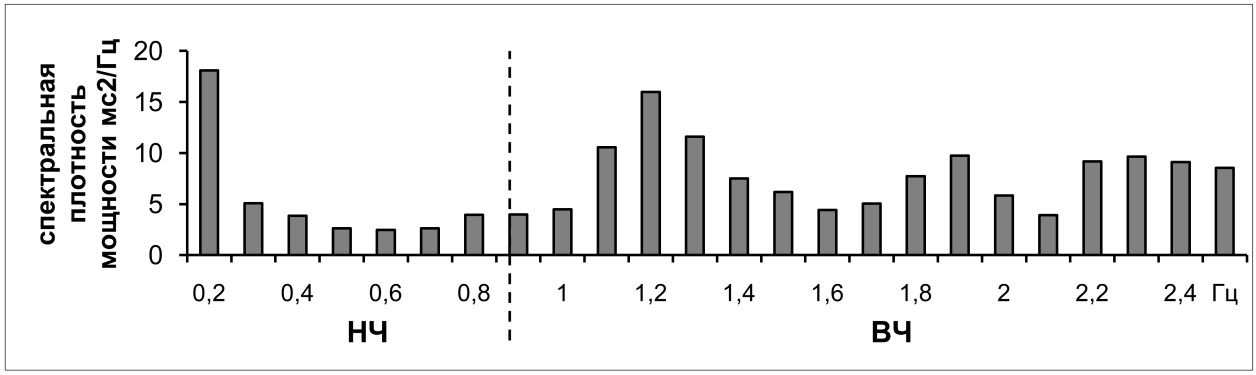
Рис. 2. Динамика изменения компонентов вариабельности сердечного ритма в течение 8 недель после наложения зажима на левую почечную артерию.

Примечание: * - $p < 0,05$ достоверность относительно исходного значения;

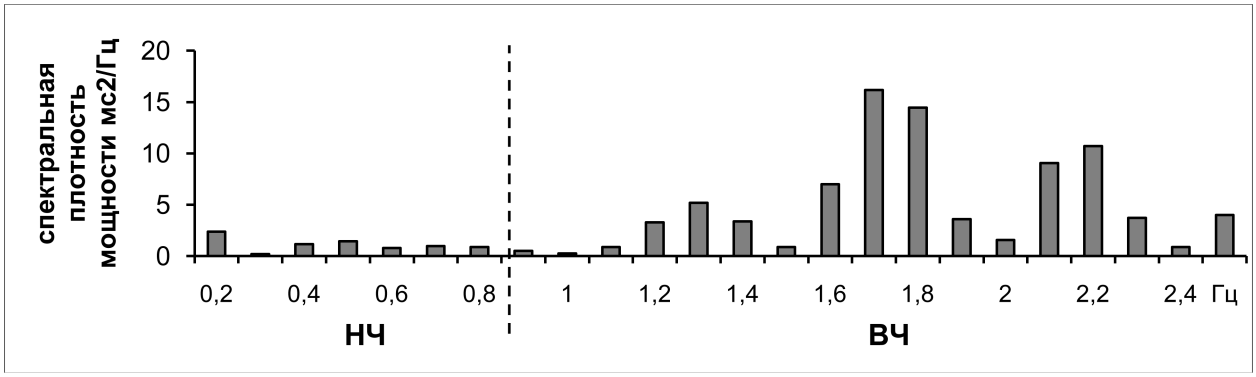
** - $p < 0,05$ достоверность относительно значения после денервации механорецепторных зон;

исх. – исходные значения; БДА – значения после денервации механорецепторных зон.

1) Вариабельность сердечного ритма у крысы с интактными механорецепторными зонами



2) Вариабельность сердечного ритма у крысы после денервации механорецепторных зон



3) Вариабельность сердечного ритма у крысы с денервацией механорецепторных зон через 2 недели после наложения зажима на левую почечную артерию

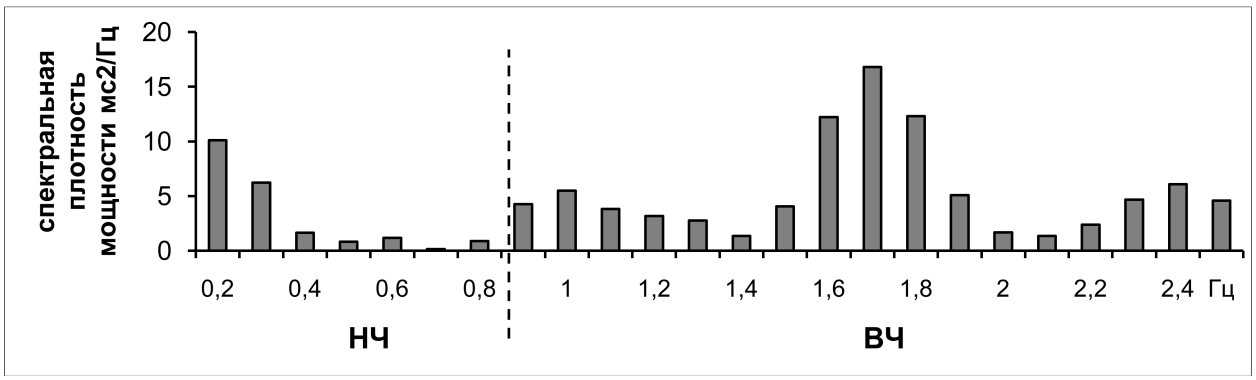


Рис. 3. Влияние денервации механорецепторных зон и наложения зажима на левую почечную артерию на изменение вариабельности сердечного ритма у нормотензивной крысы.

компонента спектра вариабельности ритма. Вероятно, после бароденервации НЧ компонент отражает только симпатическую активность. Следовательно, развитие реноваскулярной гипертензии сопровождается усилением активности симпатической нервной системы.

Известно, что пациенты с реноваскулярной гипертензией имеют повышенный уровень норадреналина в плазме крови и моче, а также демонстрируют депрессорную реакцию на введение симпатолитических препаратов центрального действия. Исследования, проведенные Oparil S. еще в 1986 г., показали, что обратные ингибиторы энзимов снижают давление у пациентов с реноваскулярной гипертензией до нормальных величин [15]. Это подтверждает участие ангиотензина в активации симпатической нервной системы. В экспериментах с введением норадреналина и антагониста ангиотензин II рецепторов было установлено, что увеличение васкулярной реакции брыжеечной артерии на симпатическую нервную стимуляцию периартериального нерва у крыс с реноваскулярной гипертензией (2 почки - 1 зажим) связано со способностью ангиотензина II облегчать выделение норадреналина [7].

В наших исследованиях при анализе вариабельности ритма у клипированных животных с интактными барорецепторными зонами мы не наблюдали существенного усиления активности симпатической нервной системы.

Мы предполагаем, что у крыс с интактными барорецепторами по анализу вариабельности ритма сложнее установить усиление активности симпатической нервной системы при развитии реноваскулярной гипертензии, т.к. у этих животных НЧ компонент может увеличиваться не только за счет роста симпатической активности, но и за счет активации блуждающего нерва в ответ на подъем артериального давления.

Результаты наших исследований позволяют сделать вывод о том, что при анализе вариабельности сердечного ритма НЧ компонент связан не только с активностью симпатической нервной системы, но и с функционированием барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты и отражает вместе с ВЧ компонентом вагусную активность. Поэтому у бародененервированных животных при развитии реноваскулярной гипертензии увеличение НЧ компонента, лишенного барорефлекторного влияния, свидетельствует о повышении активности симпатической нервной системы. Однако при интактных барорецепторных зонах по спектральному анализу вариабельности ритма сложно сделать вывод о симпато-вагусном балансе.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А.* Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. – СПб: ООО «Медицинское издательство», 2008. - 312 с.

2. *Allen A.M., MacGregor D.P., McKinley M.J. et al.* Angiotensin II receptors in the human brain // Regul. Pept. – 1999. – V. 79. – P. 1-7.

3. *Dampney R.A., Fontes M.A., Hirooka Y. et al.* Role of angiotensin II receptors in the regulation of vasomotor neurons in the ventrolateral medulla // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2002. – V. 29, № 5-6. – P. 467-72.

4. *Grisk O., Rettig R.* Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension // Cardiovasc. Res. – 2004. – V. 61, №2. – P. 238-246.

5. *Rodrigues M.C., Campagnole-Santos M.J., Machado R.P. et al.* Evidence for a role of AT(2) receptors at the CVLM in the cardiovascular changes induced by low-intensity physical activity in renovascular hypertensive rats // Peptides. – 2007. – V. 28, №7. – P. 1375-1382.

6. *Lanfranchi P.A. Somers V.K.* Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. –2002. - V. 283, №4. – P. 815-826.

7. *Zimmerman J.B., Robertson D., Jackson E.K.* Angiotensin II-noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats // J. Clin. Invest. – 1987. – V. 80. – P. 443-457.

8. *Королев Д.В., Александров И.В., Сонин Д.Л. и др.* Программный комплекс для исследования зависимости артериального, перфузионного давления и сигнала ЭКГ от различных воздействий // Труды международной научной конференции «Математические методы в технике и технологиях ММТТ – XV». – Тамбов: Тамбовский государственный технический университет, 2002. – Т. 7. – С. 155-156.

9. *Бравков М.Ф.,Бершадский Б.Г.* Роль барорецепторов в регуляции сердечного ритма у бодрствующих животных // Физиол. журн. СССР. – 1978. – Т. 64. – С. 475-482

10. *Smyth H.S., Sleight P.S., Pickering G.W.* Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man // Circulat. Res. – 1969. - Vol. 24. - P. 109-121.

11. American Heart Association. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. - 1996. – V.93. – P. 1043-1065.

12. *Di Rienzo M., Parati G., Castiglioni P. et al.* Role of sinoaortic afferents in modulating BP and pulse-interval spectral characteristics in unanesthetized cats // Am. J. Physiol. –1991. - V. 261, № 2. - P. 1811-1818.

13. *Irigoven M.C., Moreira E.D., Ida F. et al.* Changes of renal sympathetic activity in acute and chronic conscious sinoaortic denervated rats// Hyperttension. – 1995. – V. 26, №6(2). – P. 1111-1116.

14. *Shan Z.Z., Dai S.M., Fang F., Su D.F.* Changes of central norepinephrine, beta-endorphin, ley-enkephalin, peripheral arginine-vasopressin, and angiotensin II levels in acute and chronic phases of sino-aortic denervation in rats // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2004. – V. 43, №2. – P. 234-241.

15. *Oparil S.* The sympathetic nervous system in clinical and experimental hypertesion// Kidney Int. – 1986. – V. 30, №3. – P. 437-452.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Н.С. Щербак[1,2], М.М. Галагудза[1,2]

[1]ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия.
[2]Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Щербак Наталия Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии Института сердечно-сосудистых заболеваний СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ведущий научный сотрудник НИЛ нанотехнологий Института экспериментальной медицины ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Галагудза Михаил Михайлович* – доктор медицинских наук, руководитель Института экспериментальной медицины ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, доцент кафедры патофизиологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Контактная информация: «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: ShcherbakNS@yandex.ru (Щербак Наталия Сергеевна).

Резюме.
Обзор посвящен систематизации существующих в настоящее время экспериментальных моделей ишемического инсульта у грызунов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, экспериментальная модель, грызуны.

EXPERIMENTAL MODELS OF ISCHEMIC STROKE

N.S. Shcherbak, M.M. Galagudza

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.
Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: ShcherbakNS@yandex.ru (Natalia S. Shcherbak – PhD, senior researcher of Laboratory of the Institute of Cardiology emergency cardiovascular Pavlov State Medical University of St.Petersberg, a leading researcher of nanotechnology research laboratory of the Institute of Experimental Medicine Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology).

Abstract:
Systematic review considers currently available experimental models of ischemic stroke in rodents.

Key words: ischemic stroke, experimental models, rodents.

Статья поступила в редакцию: 23.04.2011, принята к печати 06.05.2011.

Введение.

Ишемический инсульт занимает ведущее место среди причин инвалидизации и смертности в мире. Актуальность поиска новых способов лечения, мер профилактики, а также углубленное изучение фундаментальных механизмов ишемического повреждения головного мозга (ГМ) не вызывает сомнения. Важным условием для решения этих задач является наличие адекватных экспериментальных моделей ишемии ГМ, наиболее полно отражающих особенности формирования ишемического повреждения ГМ у человека и позволяющих в дальнейшем использовать полученные результаты для разработки схем терапии ишемического инсульта.

Экспериментальные модели ишемии ГМ можно классифицировать по объему ишемии (фокальная и глобальная ишемия), по ее обратимости (перманентная ишемия и ишемия с реперфузией), а также по способу индукции ишемии (перевязка или коагуляция артерии, эмболизация артериального русла, эндоваскулярная окклюзия и фототромбоз) (рис.1) [1]. Для моделирования ишемии ГМ используются различные виды животных, причем в некоторых случаях выбор того или иного вида предопределяется уникальными особенностями кровоснабжения ГМ, сформировавшимися в эволюции. В данном обзоре будут рассмотрены наиболее часто используемые экспериментальные модели ишемического инсульта у мелких лабораторных животных. При описании моделей ишемии проводятся параллели с клиническими ситуациями.

Основоположником изучения ишемического повреждения ГМ на грызунах принято считать S. Levine (1960), предложившего модель гипоксии в сочетании с односторонней окклюзией сонной артерии у крыс [2]. В середине 1960-х годов данная модель была адаптирована A. W. Brown и J. B. Brierly и было начато систематическое применение грызунов в исследованиях ишемического повреждения головного мозга [3, 4].

Модели фокальной ишемии.

В клинической практике очаговое ишемическое повреждение ГМ вследствие атеротромбоза или эмболии мозговых артерий встречается наиболее часто, поэтому модели для изучения фокальной ишемии ГМ являют-

Рис. 1. Основные виды экспериментальных моделей ишемического инсульта по Liu F. and McCullough L.D., 2011 [1] Обозначения: ООСА – окклюзия общей сонной артерии; ОСМА – окклюзия средней мозговой артерии.

ся самыми востребованными. Наиболее часто для этой цели используется модель перевязки средней мозговой артерии (СМА) у крыс через трепанационное окно [5]. Для уменьшения коллатерального кровотока окклюзию СМА нередко дополняют постоянной окклюзией ипсилатеральной общей сонной артерии (ОСА) и временной окклюзией контралатеральной ОСА [6]. При этом образуется очаг повреждения, в центре которого мозговой кровоток равен или близок к нулю, а по периферии располагается область пенумбры с различным уровнем кровотока. Именно пенумбра является мишенью для протективных воздействий и изучения их эффективности при экспериментальных исследованиях. В зависимости от уровня перевязки СМА возможно выполнение окклюзии проксимального участка или дистального сегмента СМА (т. н. корковой ветви). Во втором случае ишемическому повреждению подвергается только кора головного мозга, а базальные ганглии оказываются неповрежденными. Окклюзию проводят перевязкой либо коагуляцией корковой ветви СМА [7, 8]. Недостатком этих моделей является то, что при перевязке СМА необходимо проводить дополнительные исследования мозгового кровотока, а при коагуляции возможно дополнительное термическое повреждение ГМ. Кроме того, у некоторых линий крыс возможны различные анатомические варианты строения дистального сегмента СМА, а именно, магистральный, рассыпной и смешанный [9]. В нашем исследовании было показано, что размер формирующегося инфаркта ГМ существенно зависит от анатомического варианта корковой ветви СМА [10]. В частности, размер инфаркта при рассыпном варианте строения СМА был достоверно ниже, чем при магистральном и смешанном вариантах. Этот факт необходимо учитывать при проведении исследований нейропротективных воздействий на данной модели, поскольку преобладание в экспериментальной группе животных с рассыпным типом строения СМА может привести к получению ложноположительного результата.

Учитывая высокую распространенность тромботической и тромбоэмболической этиологии ишемического инсульта, ряд экспериментальных моделей ишемии ГМ предусматривает введение в артериальное русло ГМ заранее сформированных эмболов либо индукцию локального тромбоза артерий ГМ за счет внешнего воздействия.

Модель эмболического инсульта была впервые предложена M. Kudo и соавт. (1982) [11] и D. Kaneko и соавт. (1985) [12]. При этом во внутреннюю сонную артерию крыс вводилась суспензия сгустков аутологичной крови. Для создания эмболических моделей ишемии ГМ в разное время применялись сгустки ауто- или гетерологичной крови, полиэтиленовые микросферы с диаметром 50 мкм, поливинилсилоксан, вязкое силиконовое масло, латексные микросферы и керамические макросферы, которые вводились в ОСА или в СМА. Отличительной особенностью эмболических моделей ишемии ГМ является мультифокальность поражения. Так, микроскопические очаги повреждения ГМ при введении тромбоэмболов в СМА наблюдались, кроме бассейна СМА, в бассейне передней и задней мозговой артерии (25%) и даже в противоположном полушарии (8%) [11]. Эти модели с известной долей приближения воспроизводят клинические ситуации, возникающие при множественной эмболии артерий ГМ мелкими тромбоэмболами, отрывающимися от створок митрального и аортального клапана, в особенности при инфекционном эндокардите. Множественная эмболия артерий ГМ может также возникать при сепсисе и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. Модели множественной тромбоэмболии дают возможность изучить эффективность антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов при ишемическом инсульте. К недостаткам данных моделей относится низкая воспроизводимость локализации и объема повреждения ГМ.

Другими авторами предпринимались попытки вызвать окклюзию СМА с помощью одиночных крупных сгустков крови. Так, Z. Zhang и соавт. (1997) разработали модель окклюзии устья СМА сгустком крови, вводимым через внутреннюю сонную артерию (ВСА) [13]. Эта методика была дополнительно усовершенствована путем введения в ВСА небольшого количества тромбоэмболов среднего размера [14].

Еще одна методика создания фокальной ишемии ГМ основана на принципе фотодинамического воздействия. При этом введенный в кровоток фотосенсибилизатор при локальном воздействии света определенной длины волны переходит из основного состояния в возбужденное, что сопровождается массивным образованием синглетного кислорода и свободных радикалов, происходящим вследствие взаимодействия активированного фотосенсибилизатора с кислородом. Локальное повышение концентрации свободных радикалов приводит к повреждению эндотелия и формированию тромба. Модель фототромбоза была впервые предложена Watson B. D. и соавт. в 1985 г. [15]. При этом очаг некроза в коре ГМ был вызван транскраниальным локальным воздействием света от дуговой лампы после внутривенного введения крысам фотосенсибилизатора бенгальского розового. Позднее была разработана модель фототромбоза СМА, для чего проводилось ее локальное облучение сфокусированным аргоновым лазером через трепанационное окно после внутривенного введения бенгальского розового [16]. Большой интерес представляет модификация методики фототромбоза, которая позволяет создавать инфаркт ГМ с известным объемом зоны пенумбры. Для этого после введения фотосенсибилизатора осуществляется воздействие на череп крысы пучком лазера, имеющим форму кольца с внутренним диаметром 5 мм и шириной ободка 0,5 мм [17]. При этом в состоянии ишемии фактически оказывается объем ткани, находящийся внутри кольца. Несомненное преимущество данного подхода состоит в фиксированном объеме зоны ишемии, тогда как все прочие модели фокальной ишемии не позволяют столь точно стандартизировать размер зоны риска, что связано с индивидуальными особенностями кровоснабжения ГМ.

В некоторых исследованиях применялся фототромбоз ОСА, что приводило к формированию эмболического мультифокального инсульта. Так, облучение ОСА сфокусированным аргоновым лазером после предварительного системного введения фотосенсибилизатора сопровождалось формированием множественных инфарктов, имеющих размер от 0,1 до 1,7 мм [18].

Широко используемый метод проксимальной окклюзии СМА, позволяющий моделировать обратимое ишемическое повреждение, заключается во введении монофиламентного волокна во внутреннюю сонную артерию с последующим продвижением по места отхождения СМА [19]. Позднее методика была усовершенствована E. Z. Longa и соавт. (1989) [20] и L. Belayev и соавт. (1997) [21]. В частности, для достижения более воспроизводимых результатов было предложено покрывать волокно поли-L-лизином, что обеспечивает лучшую адгезию волокна к сосудистой стенке. При таком варианте окклюзии коэффициент вариации размеров пораженного участка ГМ составляет примерно 8% [21]. Главное преимущество этой модели заключается в том, что есть возможность проводить обратимую ишемию, т. е. изучать ишемическое и реперфузионное повреждение ГМ. Недостатком этой модели является то, что реперфузия ГМ не является полноценной, т. к. в просвете ВСА находится монофиламентная нить и она частично окклюзирует просвет сосуда [21]. Кроме того, повторные движения волокна в просвете артерии могут приводить к повреждению эндотелия и повышенному риску тромбообразования [22].

Своеобразным вариантом моделирования фокальной ишемии ГМ, весьма близким по патогенезу к ишемическому инсульту у человека, является спонтанный инсульт у крыс инбредной линии SHR-SP [23]. У 80% самцов данной линии наблюдается спонтанное развитие ишемического и геморрагического инсульта, причем преимущественной локализацией поражения является переднемедиальная и затылочная зоны коры ГМ и базальные ганглии. Кроме того, известно, что окклюзия СМА у крыс линии SHR-SP приводит к формированию более обширных инфарктов ГМ, чем у нормотензивных крыс [24]. Трудно предсказуемые объем и локализация поражения ГМ при спонтанных инсультах у крыс линии SHR-SP затрудняют применение этой модели в экспериментальных исследованиях. В то же время, крысы линии SHR-SP широко используются для изучения функциональных и морфологических изменений сосудистой стенки, предшествующих наступлению ишемического и/или геморрагического инсульта.

Таким образом, основные модели фокальной ишемии ГМ включают транскраниальную окклюзию СМА, эмболию артериального русла ГМ, фототромбоз СМА или ОСА и эндоваскулярную окклюзию СМА с помощью монофиламентной нити.

Модели глобальной ишемии.

Глобальное ишемическое-реперфузионное повреждение ГМ возникает при выполнении реанимационных мероприятий после внезапной остановки сердца, при перинатальной гипоксии, при проведении операции эндартерэктомии сонных артерий, а также нередко сопутствует выполнению кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. Модели глобальной ишемии ГМ у грызунов могут воспроизводить полную и неполную глобальную ишемию. В первом случае происходит абсолютное прекращение поступления крови ко всем отделам ГМ. Полная глобальная ишемия ГМ возникает при декапитации, наложении турникета на шею животного, а также при моделировании остановки сердца или клинической смерти с последующей реанимацией. Особой разновидностью полной глобальной ишемии является билатеральная окклюзия ОСА у монгольских песчанок. При неполной глобальной ишемии возможно сохранение определенного уровня мозгового кровотока за счет естественных коллатералей. Кроме того, неполная глобальная ишемия может сопровождаться неравномерным снижением кровотока в различных анатомических отделах ГМ. Модели неполной глобальной ишемии включают двухсосудистую ишемию (билатеральная окклюзия ОСА) с гипотонией, трехсосудистую ишемию (билатеральная окклюзия ОСА и окклюзия базилярной артерии), четырехсосудистую ишемию (билатеральная окклюзия ОСА и позвоночных артерий), также модель интракраниальной гипертензии с односторонней окклюзией ОСА.

Общей особенностью всех моделей глобальной ишемии ГМ является диффузный характер повреждения с преимущественной гибелью нейронов в высокочувствительных к ишемии отделах ГМ, а именно: пирамидных нейронов зоны СА1 гиппокампа, мелких нейронов стриатума и базальных ганглиев, а также нейронов слоев 3, 5 и 6 неокортекса. Ниже дается более подробное описание моделей неполной и полной глобальной ишемии ГМ.

Сегодня наиболее широко используются две модели неполной глобальной ишемии ГМ у крыс – это двухсосудистая модель с гипотонией и четырехсосудистая модель. При выполнении двухсосудистой модели осуществляют билатеральную обратимую окклюзию ОСА с одновременным уменьшением артериального давления (АД) до 50 мм рт. ст. путем управляемого кровопускания или введения гипотензивных препаратов [25]. Получение воспроизводимых результатов с использованием данной модели во многом зависит от точности, с которой осуществляется поддержание артериальной гипотонии на заданном уровне, поскольку даже небольшие отклонения этого параметра могут существенно повлиять на исход эксперимента [26]. Однако, данная модель имеет существенный недостаток – системная гипотензия приводит к генерализованным метаболическим нарушениям в жизненно важных органах, включая ГМ [27]. Следует отметить, что билатеральная перманентная окклюзия ОСА также может использоваться для моделирования хронической гипоперфузии ГМ [28]. Последовательность фаз хронической гипоперфузии, индуцированной постоянной окклюзией ОСА представлена на рисунке 2 (рис.2). Фазы определяются теоретически от степени мозговой перфузии, метаболического статуса и от электрофизиологичеких изменений ГМ. Существенным недостатком модели является высокая смертность животных в острую фазу ишемии [28].

В 1979 г. была предложена четырехсосудистая модель глобальной ишемии ГМ у крыс, формируемая за счет окклюзии обеих ОСА и обеих позвоночных артерий [29]. Формирование глобальной ишемии при четырехсосудистой модели проводилось в два этапа: в первый день проводилась постоянная окклюзия обеих вертебральных артерий путем их электрокоагуляции через *for. alare* первого шейного позвонка. На следующий

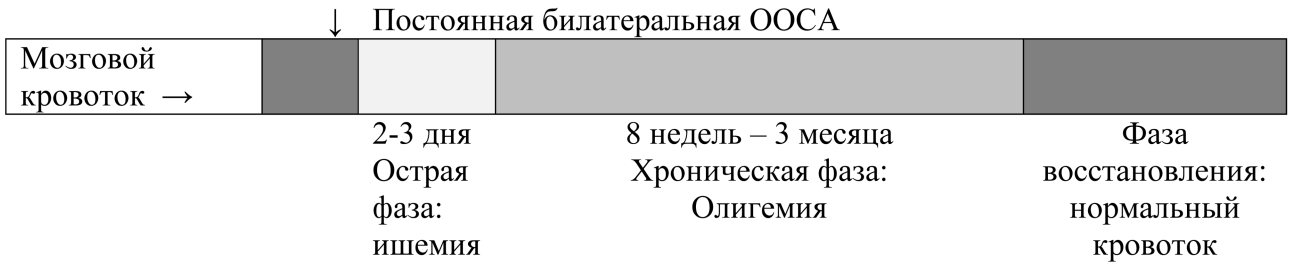


Рис. 1. Основные виды экспериментальных моделей ишемического инсульта по Liu F. and McCullough L.D., 2011 [1] Обозначения: ООСА – окклюзия общей сонной артерии; ОСМА – окклюзия средней мозговой артерии.

день или через день проводилась окклюзия двух ОСА. Критерием наличия глобальной ишемии мозга служила потеря установочного рефлекса в течение 15-30 секунд после окклюзии двух ОСА. При применении данной модели удавалось получить ишемическое повреждение в центральных районах ГМ. Наиболее уязвимыми к ишемическому повреждению при данной модели были: H1, H3-5 и парамедианная зоны гиппокампа, слои 3, 5 и 6 заднего неокортекса и полосатое тело. Четырехсосудистая модель имеет ряд существенных недостатков, а именно: 1) электрокоагуляция позвоночных артерий через *for. alare* первого шейного позвонка требует выполнения глубокого и травматичного хирургического доступа, сопряженного со значительным повреждением мышечной ткани; 2) при коагуляции позвоночных артерий возможна их неполная окклюзия; 3) у большинства животных после коагуляции позвоночных артерий наблюдается массивное кровотечение; 4) диаметр *for. alare* первого шейного позвонка имеет большую вариабельность и часто оказывается менее 1 мм, что не позволяет полноценно провести электрокоагуляцию; 5) моделирование ишемии проводится в течение двух дней [30-32]. Кроме того, потеря установочного рефлекса, являющаяся критерием наличия глобальной ишемии при выполнении данной модели, была отмечена только у 77% животных. Это связано с большой вариабельностью коллатерального кровообращения ГМ у крыс инбредных линий [33]. В 1988 году K. Sugio и соавт. модифицировали данную методику и предложили коагулировать позвоночные артерии между первым и вторым шейными позвонками [34]. Однако существовал главный недостаток модифицированной модели, препятствующий ее широкому использованию – это выраженное кровотечение при коагуляции вертебральных артерий [33]. Существует также модифицированная четырехсосудистая модель, позволяющая контролировать возможный коллатеральный кровоток. Для этого через 24 часа после коагуляции позвоночных артерий проводили окклюзию двух общих сонных артерий и затем проводили компрессию передней мышцы шеи и паравертебральных мышц с целью окклюзии коллатеральных сосудов, через которые может поступать кровь к голове [33]. Это дополнение к модели позволило увеличить долю животных, демонстрирующих потерю установочного рефлекса, до 90%, при сохранении вышеперечисленных недостатков. К вышеуказанным недостаткам четырехсосудистой модели можно добавить следующее: при коагуляции вертебральных артерий исчезает возможность исследовать обратимое ишемическое и реперфузионное повреждение задних отделов ГМ, кровоснабжающихся в основном из вертебробазилярного бассейна. В то же время, в реальной клинической ситуации, например, при внезапной остановке сердца, имеет место именно глобальная ишемия ГМ, затрагивающая все его отделы, с последующей реперфузией. Экспериментальные модели глобальной ишемии ГМ широко используются для изучения механизмов эндогенной нейропротекции, а именно, ишемического пре- и посткондиционирования. Описанная выше четырехсосудистая модель дает возможность подвергнуть ишемическому посткондиционированию только передние отделы ГМ, кровоснабжающиеся из ОСА, поскольку кратковременные ишемические стимулы не могут быть выполнены в вертебробазилярном бассейне в силу перманентной коагуляции позвоночных артерий [35]. Кроме того, при использовании четырехсосудистой модели перед формированием глобальной ишемии ГМ в течение суток кровоснабжается только за счет ОСА и, следовательно, находится в состоянии гипоперфузии, что может влиять на интерпретацию результатов, полученных при оценке эффективности различных нейропротективных воздействий. Многие недостатки модели W. A. Pulsinelli и J. B. Brierley были устранены, когда в 2005 г. M. Yamaguchi и соавт. предложили модель одноэтапной билатеральной окклюзии ОСА и позвоночных артерий. При этом с использованием переднего хирургического доступа осуществляется наложение микрососудистых зажимов на обе ОСА и на позвоночные артерии между поперечными отростками 2 и 3 шейных позвонков [36].

Помимо описанной выше четырехсосудистой модели глобальной ишемии ГМ описана т. н. трехсосудистая модель. При выполнении трехсосудистой модели вместо коагуляции обеих позвоночных артерий производят необратимую окклюзию базилярной артерии [37]. Одним из недостатков данного метода, помимо указанных выше для четырехсосудистой модели W. A. Pulsinelli и J. B. Brierley, является сложный хирургический доступ к базилярной артерии в основании черепа крысы.

Нами был разработан новый способ моделирования глобальной ишемии-реперфузии ГМ крысы путем обратимой окклюзии магистральных сосудов, отходящих от дуги аорты и кровоснабжающих головной мозг [38]. При этом в условиях искусственной вентиляции легких в течение 15-20 минут проводится наложение микрохирургических зажимов на плечеголовной ствол, левую подключичную и левую общую сонную артерии. Модель позволяет воспроизводить ишемическое и реперфузи-

онное повреждение тканей ГМ, верифицированное как в эксперименте in vivo, так и с помощью гистологического анализа. Разработанная модель характеризуется воспроизводимостью, достаточно высокой выживаемостью животных после хирургического вмешательства, а также дает возможность проводить эксперименты на различных линиях крыс и на животных с различной массой. Предложенный способ позволяет расширить представления о механизмах глобальной ишемии ГМ, определить зоны и структуры ГМ, подвергающиеся наибольшему повреждению при глобальной ишемии, а также зоны гипоперфузии, формирующиеся при восстановлении кровотока после периода глобальной ишемии. Модель позволяет изучить механизмы нейропротекции, включая ишемическое пре- и посткондиционирование, и дать рекомендации для применения данных подходов в клинической практике. К недостаткам разработанной модели можно отнести необходимость выполнения инвазивного хирургического вмешательства в условиях искусственной вентиляции легких и возникновение кратковременной ишемии передних конечностей животного параллельно с ишемией ГМ вследствие прекращения кровотока по подключичным артериям.

Неполная глобальная ишемия ГМ возникает при создании модели «гипоксии-ишемии», предложенной S. Levine (1960) [2]. Для этого у крыс осуществляют одностороннюю окклюзию ОСА, после чего через 24 часа животных подвергают воздействию нарастающей нормобарической гипоксии. При этом были обнаружены диффузные изменения в сером и белом веществе ГМ, максимально выраженные в гиппокампе. Позднее эта модель была более детально охарактеризована с точки зрения возникающих физиологических и биохимических изменений. Так, сама по себе односторонняя окклюзия ОСА не сопровождается какими-либо изменениями метаболизма ГМ, но ее сочетание с гипоксией приводит к развитию лактоацидоза и истощению высокоэнергетических фосфатов в ткани ГМ, преимущественно на стороне окклюзии. Некоторую трудность при работе с моделью S. Levine может представлять поддержание АД на стабильном уровне в ходе гипоксии, т. к. в этом периоде нередко развивается вторичная гипотензия различной выраженности, затрудняющая интерпретацию результатов. Модель «гипоксии-ишемии» технически проста и может использоваться для изучения метаболических нарушений, возникающих в поврежденном полушарии ГМ в сравнении с неповрежденным полушарием у одного и того же животного.

Отдельную разновидность моделей глобальной ишемии ГМ представляют собой модели с повышением давления цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), которые могут сопровождаться развитием как полной, так и неполной ишемии ГМ. Для этого осуществляют введение искусственной ЦСЖ в большую цистерну ГМ под контролем давления ЦСЖ с сопутствующим понижением АД до 50-60 мм рт. ст. и билатеральной окклюзией ОСА [39]. Если давление ЦСЖ при этом превышает систолическое АД и достигает 90-130 мм рт. ст., происходит наступление полной глобальной ишемии ГМ; если же давление ЦСЖ повышается до 10-15 мм рт. ст., можно констатировать неполную ишемию ГМ. Градуальная неполная ишемия одного из полушарий ГМ воспроизводится путем временной односторонней окклюзии ОСА с сопутствующим повышением давления ЦСЖ до 40-45 мм рт. ст. и поддержанием АД на уровне 100-110 мм рт. ст. [40]. При этом кровоток в дорзолатеральном и латеральном неокортексе, а также в гиппокампе на стороне окклюзии ОСА постепенно снижается на 85-90%.

Среди моделей полной глобальной ишемии ГМ наибольшее распространение получила модель клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс, разработанная в 1982 г. В. Г. Корпачевым с соавт [41]. Клинической смерти добивались, применив полное пережатие сосудистого пучка сердца внутриторакально без вскрытия грудной клетки и без пневмоторакса с помощью металлического крючка специальной конструкции. Реанимацию животных проводили с помощью наружного массажа сердца и искусственной вентиляции легких. У крыс фиксировали появление первого вдоха, самостоятельного дыхания, восстановление роговичного рефлекса. Используя данную модель, нельзя стандартизировать длительность умирания и продолжительность реанимационных действий, что не позволяет применять и изучать механизмы ишемического пре- и посткондиционирования. Кроме того, при воспроизведении модели клинической смерти глобальная ишемия наступает во всех органах и тканях организма. Позднее было установлено, что после 10-минутной клинической смерти восстановление деятельности сердца происходит только у 52% животных [42]. Другим вариантом моделирования клинической смерти является временное выключение искусственной вентиляции легких у наркотизированного и интубированного животного с предварительным введением миорелаксантов [43]. Таким образом, модель клинической смерти, при которой возникает полная глобальная ишемия-реперфузия ГМ, характеризуется низкой выживаемостью животных, а также не позволяет изучить механизмы ишемического повреждения ГМ изолированно от других системных нарушений.

Для оценки антиишемической активности лекарственных препаратов иногда используется декапитационная модель полной ишемии ГМ [44, 45]. С этой целью после декапитации на уровне 1 шейного позвонка определяется продолжительность и частота агонального дыхания (гаспинга). Кроме того, при условии поддержания температуры ГМ после декапитации на уровне 37ºС с использованием данной модели могут проводиться исследования метаболических изменений в ГМ в разные сроки после декапитации. Полная ишемия ГМ может быть воспроизведена с помощью турникета или манжеты, накладываемой на шею животного [46]. Резкое повышение давления в манжете до 600-700 мм рт. ст. приводит к уменьшению мозгового кровотока до 1% от исходного уровня. При этом АД поддерживается на уровне 60 мм рт. ст. с помощью контролируемого кровопускания. При использовании данной модели происходит компрессия как артерий, так и вен ГМ. Кроме того, сильное сдавление приводит к выраженному повреждению других анатомических структур шеи, в первую очередь, трахеи и пищевода.

Особое место среди способов моделирования глобальной ишемии ГМ занимает использование для этой

цели монгольских песчанок *(Meriones unguiculatus)*. Известно, что у всех млекопитающих кровоснабжение ГМ осуществляется посредством двух коллатеральных систем: виллизиева круга (больший объем кровоснабжения) и лептоменингеальных анастомозов. Монгольские песчанки имеют уникальную видовую особенность – незамкнутый виллизиев круг, поэтому при окклюзии ОСА кровоснабжение переднего мозга у этих животных полностью прекращается. Впервые использование монгольских песчанок для моделирования ишемии ГМ было предложено в 1966 г. [47]. К недостаткам модели можно отнести то, что индивидуальная устойчивость песчанок к острой ишемии может определяться не только общим состоянием организма до ишемии, но и индивидуальной вариабельностью передних и задних коммуникантных артерий и анастомозами между ними. Необходимо отметить, что вклад задних коммуникантных артерий в кровоснабжение переднего мозга при окклюзии ОСА у монгольских песчанок значителен и может приводить к существенной вариабельности результатов [48]. Данная модель позволяет создать обратимую ишемию переднего мозга и воспроизводит ситуацию резкого общего снижения перфузии ГМ, наблюдаемую, в частности, при асфиксии новорожденных, которая занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и является одной из главных причин перинатальных поражений центральной нервной системы плода и новорожденного. Глобальная ишемия мозга может развиваться при операциях на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения. Риск глубокой продолжительной ишемии повышен и у больных с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов ГМ.

Особенность кровоснабжения ГМ песчанок позволяет также моделировать изолированное повреждение участков ГМ, кровоснабжающихся за счет позвоночных артерий. В этой модели проводят вскрытие грудной полости и производят обратимую или необратимую окклюзию позвоночных артерий в месте их вхождения в позвоночный канал, образованный отверстиями в поперечных отростках шейных позвонков [27].

Заключение.

Для экспериментального воспроизведения ишемического повреждения ГМ предложено множество различных моделей, которые отличаются по объему создаваемой ишемии, ее глубине и обратимости. Каждая экспериментальная модель имеет определенные клинические параллели. Так, модель обратимой дистальной окклюзии СМА считается наиболее близкой к клинической ситуации, имеющей место у пациентов с ишемическим инсультом и тромболитической терапией. Модели эмболического инсульта, создаваемые путем введения в артерии ГМ калиброванных сгустков крови или иных частиц, приближаются к множественной парадоксальной эмболии артерий ГМ у пациентов с дефектом межпредсердной или межжелудочковой перегородки, а также при инфекционном эндокардите клапанов левых отделов сердца и сепсисе. Наконец, модели полной и неполной глобальной ишемии ГМ позволяют изучать изменения, возникающие при внезапной остановке сердца и перинатальной гипоксии. Каждой модели ишемии ГМ присущи определенные недостатки, затрудняющие экстраполяцию полученных данных на клиническую практику. В то же время, совершенствование методических аспектов моделирования ишемии ГМ, несомненно, необходимо для успешной разработки и внедрения в клинику новых технологий профилактики и лечения ишемического инсульта.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Liu F., McCullough L.D.* // *J. Biomed.* Biotechnol. – 2011. – P. 464-701.
2. *Levine S.* Anoxic-ischemic encephalopathy in rats // Am. J. Pathol. – 1960. - № 36. – P. 1–17.
3. *Brown A.W., Brierly J.B.* The nature, distribution and earliest stages of anoxic-ischemic nerve cell damage in the rat brain as defined by the optical microscope // Br. J. Exp. Pathol. – 1968. - № 49. – P. 78–106.
4. *Mcgee-Russell S.M., Brown A.W., Brierly J.B.* A combined light and electron microscope study of early anoxicischemic cell change in rat brain // Brain Res. – 1970. - № 20. – P. 193–200.
5. *Tamura A., Graham D.I., Teasdale G.M. et al.* Focal cerebral ischemia in the rat. I. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1981. - № 1. – P. 53–60.
6. *Brint N.T., Jacewicz M., Kiessling M. et al.* Focal brain ischemia in rat: methods for reproducible neocortical infarction using tandem occlusion of the distal middle cerebral and ipsilateral common carotid arteries // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1988. - № 8. – P. 474–485.
7. *Chen S.T., Hsu C.Y., Hogan E.L. et al.* A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction // Stroke. – 1986. – Vol. 17, № 4. – P. 738-743.
8. *Самойленкова Н.С., Гаврилова С.А., Дубина А.И. и др.* Роль АТФ-зависимых калиевых каналов в процессе гипоксического и ишемического прекондиционирования у крыс с фокальной ишемией мозга // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. - Т. 6, № 4. – С. 68–77.
9. *Herz R.C., Jonker M., Verheul H.B. et al.* Middle cerebral artery occlusion in Wistar and Fischer-344 rats: functional and morphological assessment of the model // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1996. – Vol. 16, № 2. – P. 296-302.
10. *Щербак Н.С., Поповецкий М.А., Галагудза М.М. и соавт.* Нейропротективный эффект ишемического посткондиционирования при фокальной ишемии головного мозга у крыс // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. - № 4. - (в печати).
11. *Kudo M., Aoyama A., Ichimori S. et al.* An animal model of cerebral infarction. Homologous blood clot emboli in rats // Stroke. – 1982. – Vol. 13, № 4. – P. 505-508.
12. *Kaneko D., Nakamura N., Ogawa T.* Cerebral infarction in rats using homologous blood emboli: development of a new experimental model // Stroke. - 1985. – Vol. 16, № 1. – P. 76-84.
13. *Zhang R.L., Chopp M., Zhang Z.G. et al.* A rat model of focal embolic cerebral ischemia // Brain Res. – 1997. – Vol. 766, № 1-2. – P. 83-92.
14. *Busch E., Krüger K., Hossmann K.A.* Improved model of thromboembolic stroke and rt-PA induced reperfusion in the rat // Brain Res. – 1997. – Vol. 778, № 1. – P. 16-24.
15. *Watson B.D., Dietrich W.D., Busto R. et al.* Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis // Ann. Neurol. – 1985. – Vol. 17, № 5. – P. 497-504.
16. *Dietrich W.D., Prado R., Watson B.D. et al.* Middle cerebral artery thrombosis: acute blood-brain barrier consequences

// J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 1988. – Vol. 47, № 4. – P. 443-451.

17. *Wester P., Watson B.D., Prado R. et al.* A photothrombotic 'ring' model of rat stroke-in-evolution displaying putative penumbral inversion // Stroke. – 1995. – Vol. 26, № 3. – P. 444-450.

18. *Futrell N., Watson B.D., Dietrich W.D. et al.* A new model of embolic stroke produced by photochemical injury to the carotid artery in the rat // Ann. Neurol. – 1988. – Vol. 23, № 3. – P. 251-257.

19. *Koizumi J., Yoshida Y., Nakazawa T. et al.* Experimental studies of ischemic brain edema. I. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area // Jpn. J. Stroke. – 1986. - № 8. – P. 1–8.

20. *Longa E.Z., Weinstein P.R., Carlson S. et al.* Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats // Stroke. – 1989. – Vol. 20, № 1. – P. 84-91.

21. *Belayev V., L., Zhao W., Busto R. et al.* Transient middle cerebral artery occlusion by intraluminal suture. I. Three-dimensional autoradiographic image analysis of local cerebral glucose metabolism-blood flow interrelationships during ischemia and early recirculation // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1997. - № 17. – P. 1266–1280.

22. *Nishigaya K., Yoshida Y., Sasuga M. et al.* Effect of recirculation on exacerbation of ischemic vascular lesions in rat brain // Stroke. – 1991. – Vol. 22, № 5. – P. 635-642.

23. *Okamoto K., Yamori Y., Nosaka S. et al.* Studies on hypertension in spontaneously hypertensive rats // Clin. Sci. Mol. Med. Suppl. – 1973. - № 45. – P. 11-14.

24. *Coyle P., Jokelainen P.T., Coyle P. et al.* Differential outcome to middle cerebral artery occlusion in spontaneously hypertensive stroke-prone rats (SHRSP) and Wistar Kyoto (WKY) rats // Stroke. – 1983. – Vol. 14, № 4. – P. 605-611.

25. *Smith M.L., Bendek G., Dahlgren N. et al.* Models for studying long-term recovery following forebrain ischemia in the rat. 2. A 2-vessel occlusion model // Acta Neurol. Scand. – 1984. – Vol. 69, № 6. – P. 385-401.

26. *Ginsberg M.D., Busto R.* Rodent models of cerebral ischemia // Stroke. – 1989. – Vol. 20, № 12. – P. 1627-1642.

27. *Hata R., Matsumoto M., Kitagawa K. et al.* A new gerbil model of hindbrain ischemia by extracranial occlusion of the bilateral vertebral arteries // J. Neurol. Sci. – 1994. – Vol. 121, № 1. – P. 79-89.

28. *Farkas E., Luiten P. G.M., Bari F.* Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: A model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases // Brain research reviews. – 2007. - № 54. – P. 162-180.

29. *Pulsinelli W.A., Brierley J.B.* A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat - Stroke. – 1979. Vol. 10, № 3. – P. 267-272.

30. *Furlow T.W. Jr.* Cerebral ischemia produced by four-vessel occlusion in the rat: A quantitative evaluation of cerebral blood flow // Stroke. – 1982. - № 3. – P. 852-855.

31. *Kameyama K., Suzuki J., Shirane R.et al.* A new model of bilateral hemispheric ischemia in the rat—Three vessel occlusion model // Stroke. - 1985. - № 16. – P. 489-493.

32. *Todd N.V., Picozzi P., Crockard H.A. et al.* Recirculation after cerebral ischemia. Simultaneous measurement of cerebral blood flow, brain edema, cerebrovascular permeability and cortical EEG in the rat // Ada Neurol. Scand. – 1986. - № 74. – P. 269-278.

33. *Pulsinelli W.A. Buchan A.M.* The four-vessel occlusion rat model: method for complete occlusion of vertebral arteries and control of collateral circulation // Stroke. – 1988. - № 19. – P. 913-914.

34. *Sugio K., Horigome N., Sakaguchi T. et al.* A model of bilateral hemispheric ischemia--modified four-vessel occlusion in rats // Stroke. – 1988. – Vol. 19, № 7. – P. 922.

35. *Wang J.Y., Shen J., Gao Q. et al.* Ischemic postconditioning protects against global cerebral ischemia/reperfusion-induced injury in rats // Stroke. – 2008. – Vol. 39, № 3. – P. 983-990.

36. *Yamaguchi M., Calvert J.W., Kusaka G. et al.* One-stage anterior approach for four-vessel occlusion in rat // Stroke. – 2005. – Vol. 36, № 10. – P. 2212-2214.

37. *Kameyama M., Suzuki J, Shirane R. et al.* A new model of bilateral hemispheric ischemia in the rat--three vessel occlusion model // Stroke. – 1985. – Vol. 16, № 3. – P. 489-493.

38. *Щербак Н.С., Галагудза М.М., Кузьменков А.Н. и др.* Новый способ моделирования обратимой глобальной ишемии головного мозга у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. - № 9. - (в печати).

39. *Yoshida S., Ikeda M., Busto R. et al.* Cerebral phosphoinositide, triacylglycerol, and energy metabolism in reversible ischemia: origin and fate of free fatty acids // J. Neurochem. – 1986. – Vol. 47, № 3. – P. 744-757.

40. *Busto R., Ginsberg M.D.* Graded focal cerebral ischemia in the rat by unilateral carotid artery occlusion and elevated intracranial pressure: hemodynamic and biochemical characterization // Stroke. – 1985. – Vol. 16, № 3. – P. 466-476.

41. *Корпачев В.Г., Лысенков С.П., Тель Л.З.* Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс // Патол. физиол. и эксп. тер. – 1982. - № 3. – С. 78-80.

42. *Pluta R., Lossinsky A.S., Mossakowski M.J. et al.* Reassessment of a new model of complete cerebral ischemia in rats. Method of induction of clinical death, pathophysiology and cerebrovascular pathology // Acta Neuropathol. – 1991. – Vol. 83, № 1. – P. 1-11.

43. *Katz L.M., Lotocki G., Wang Y. et al.* Regulation of caspases and XIAP in the brain after asphyxial cardiac arrest in rats // Neuroreport. – 2001. – Vol. 12, № 17. – P. 3751-3754.

44. *Lowry O.H., Passonneau J.V., Haselberger F.X. et al.* Effect of Ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain // J. Biol. Chem. – 1964. - № 239. – P. 18-30.

45. *Gozal D., Torres J.E.* Brainstem nitric oxide tissue levels correlate with anoxia-induced gasping activity in the developing rat // Biol. Neonate. – 2001. – Vol. 79, № 2. – P. 122-130.

46. *Levine S., Payan H.* Effects of ischemia and other procedures on the brain and retina of the gerbil (Meriones unguiculatus) // Exp. Neurol. – 1966. – Vol. 16, № 3. – P. 255-262.

47. *Seala J.B., Buchhb B.N., Marks J.D.* New variability in cerebrovascular anatomy determines severity of hippocampal injury following forebrain ischemia in the Mongolian gerbil // Brain Res. – 2006. – PP. 1073-1074: 451–459.

СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Ю.А.Думанская, И.Е.Зазерская

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Думанская Юлия Анатольевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродукции и здоровья женщины научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Зазерская Ирина Евгеньевна* – д.м.н., заведующая НИЛ репродукции и здоровья женщины НИИ перинатологии и педиатрии ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: Julia_vgmu@mail.ru (Думанская Юлия Анатольевна), zazera@mail.ru (Зазерская Ирина Евгеньевна).

Резюме.

В настоящем обзоре суммированы современные представления о специфических особенностях минерального обмена костной ткани в возрастном аспекте. Представлены механизмы патогенеза остеопенического синдрома у девочек-подростков с нарушением менструальной функции. По данным литературы гормональные изменения, лежащие в основе данной патологии, оказывают негативное влияние на метаболизм костной ткани и костную плотность. Особое внимание обращено на необходимость изучения влияния гормонального дисбаланса при нарушении менструальной функции в пубертатном возрасте на состояние костной системы.

Ключевые слова: плотность костной ткани, остеопения, остеопороз, нарушение менструальной функции, подростки.

BONE STATUS IN ADOLESCENT GIRLS WITH INFRINGEMENTS OF MENSTRUAL FUNCTION

J.A. Dumanskaya, I.E. Zazerskaya

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: Julia_vgmu@mail.ru (Juliya. A. Dumanskaya – PhD, Researcher Research Laboratory of Reproduction and Women's Health Care Research Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

In the present review modern concepts about specific features of mineral exchange of a bone fabric in age aspect are summarized. Pathogenetic mechanism of osteopenic syndrome at girls-teenagers with infringement of menstruation function are presented. According to the literature the hormonal changes underlying of this pathology, render negative influence of metabolism of a bone fabric and bone density. The special attention is turned of necessity of studying of influence hormonal disbalance in the period of impairment of menstruation functions in teenagers on a condition of bone system.

Key words: bone density, osteopenia, osteoporosis, impairment of menstruation functions, teenagers.

Статья поступи в редакцию: 23.04.2011, принята к печати 07.05.2011.

При различных эндокринных заболеваниях наблюдаются единичные или чаще комбинированные патологические процессы в скелете, поражающие как структуру, так и форму костей. Эти процессы могут иметь различную локализацию и распространение [1, 2].

На протяжении многих лет остеопороз рассматривался как заболевание пожилых людей или даже элемент физиологического старения [3], однако в последнее время установлено, что в его развитии существенную роль играют наследственные факторы и метаболические нарушения, проявляющиеся уже в детском возрасте [4].

Глубокое всестороннее изучение данной патологии сформировало у клиницистов новый взгляд на остеопороз как на педиатрическую проблему. Недостаточное накопление костной массы в периоды детства и юношества признано фактором предрасположения к развитию остеопороза во взрослом периоде жизни [4].

Установлено, что подростковый период играет основную роль в нарастании костной массы. Прирост костной массы в период полового созревания является главной детерминантой пиковой костной массы и остеопоротических переломов, возникающих в зрелом возрасте. Именно в это время может быть обеспечена эффективная первичная профилактика остеопороза [4].

Пиковая костная масса имеет важное значение, так как наряду с физиологической потерей костной ткани, она является одним из основных факторов, определяющих впоследствии величину костной массы [5], устойчивость и предрасположенность к переломам [6].

Данные многочисленных исследований свидетельствуют об увеличении среди детского населения частоты малой вертеброгенной патологии, переломов костей, вызванных неадекватно малой травмой с удлинением срока заживления в 2-2,5 раза, заболеваемости дистрофической патологией опорно-двигательного аппарата, ранним остеохондрозом. У 70 % детей и подростков отмечаются замедление темпов созревания скелета, недостаточная минерализация костной ткани, 29-59,3 % школьников имеют низкие значения минеральной плотности костной ткани (МПК) [7].

Учитывая, что у подростков по частоте преобладает вторичный остеопороз, всегда следует помнить о вероятности его развития и возможном наличии при самой разной патологии, и в основном – эндокринной. В таких случаях клиника остеопороза будет завуалирована симптоматикой основного эндокринного заболевания [8], примером чего может служить нарушение менструального цикла (НМЦ) как самое частое проявление патологического состояния репродуктивной системы в период ее созревания, наблюдается у 40 – 54 % подростков с гинекологическими заболеваниями [9].

В период полового созревания вместе с появлением вторичных половых признаков ускоряется линейный рост детей. В это время происходят значительные метаболические изменения в костной ткани, приводящие к росту кости в длину, увеличению её диаметра, нарастанию костной массы [10].

Регуляция роста кости в длину осуществляется путём изменения скорости пролиферации хондроцитов в хрящевых колонках. В растущем организме последняя поддерживается на необходимом уровне благодаря сбалансированному комплексу регуляторных сигналов, в частности гормональных. В процессе роста длинных трубчатых костей пролиферирующие хондроциты эпифизарной ростовой пластинки формируют хрящевую матрицу, которая в последующем подвергается дегенерации и замещается костной тканью по направлению к метафизу. Эпифизарная пластинка представляет собой хрящевую структуру, располагающуюся между окостеневшим эпифизом и костью метафиза. Ширина эпифизарной ростовой пластинки обычно пропорциональна интенсивности деления клеток и скорости продольного роста кости. На конечной стадии клетки претерпевают дегенеративные изменения в гипертрофической зоне и зоне кальцификации и инкорпорируются в кость метафиза [3].

Метаболические преобразования в костной ткани подростков нарушаются под влиянием изменений на уровне гормонов, в том числе – половых, дисбаланс которых может приводить к различным нарушениям менструальной функции. Клинический спектр последних весьма широк и включает большую группу заболеваний как функционального, так и органического генеза [9].

Однако именно функциональные расстройства занимают основное место среди причин НМЦ. Это является следствием неустойчивости регуляторных взаимосвязей в репродуктивной системе и ее высокой чувствительности к воздействию неблагоприятных факторов как экзогенного, так и эндогенного происхождения. Расстройства менструаций в 2004 году были выявлены у 5054,8 на 100 000 населения соответствующего возраста, в их числе 3901 девочка 15–18 лет. Самым неблагоприятным является увеличение распространенности одной из наиболее тяжелых форм нарушения менструальной функции – маточных кровотечений пубертатного периода (МКПП) [11].

К истинным МКПП относятся дисфункциональные маточные кровотечения, возникающие в период становления менструальной функции, то есть кровотечения, в основе патогенеза которых лежит нарушение гормонального гомеостаза и отсутствуют первоначальные органические изменения половой сферы [12].

Частота МКПП в структуре гинекологических заболеваний колеблется от 10 до 37,3 %. Более того, прослеживается отчетливая тенденция к затяжному течению данной патологии с частыми рецидивами. К тому же эта проблема имеет большое социальное значение, поскольку МКПП сказываются на будущей репродуктивной способности пациенток [11].

Основой патогенеза ювенильных кровотечений чаще всего является нарушение нейроэндокринной регуляции менструального цикла вследствие неполноценности координирующего воздействия гипоталамо-гипофизарной системы или незрелость нервно-рецепторного аппарата яичников и матки [11].

Концентрация прогестерона у пациенток с МКПП в пубертатном возрасте снижена, в 14-16 лет отмечено существенное уменьшение его уровня по сравнению со здоровыми девушками того же возраста, что может свидетельствовать о снижении функциональной активности яичников. Выделяют две группы девочек с МКПП: 1-я группа – страдающие МКПП пациентки с высоким ко-

эффициентом соотношения фолликулостимулирующего гормона к лютеинизирующему гормону (ФСГ/ЛГ). Для этой группы характерным является то, что гипофиз вырабатывает больше ФСГ, чем ЛГ. Фолликулы яичника начинают персистировать, синтезируя большее количество эстрогенов, что приводит к состоянию гиперэстрогении при недостаточной выработке прогестерона (недостаточность функции желтого тела). У пациенток 2-й группы пониженный по сравнению со здоровыми сверстницами коэффициент ФСГ/ЛГ, результатом которого является пониженное соотношение эстрадиол/прогестерон и, соответственно – гипоэстрогения [13].

НМЦ могут выражаться и в виде гипоменструального синдрома. Гипоменструальный синдром, являясь следствием различных нарушений в системе регуляции менструального цикла, характеризуется скудными (гипоменорея), непродолжительными – менее трех суток (олигоменорея), редкими – реже, чем через 35 суток, приходящими регулярно (опсоменорея) менструациями. Крайней выраженностью гипоменструального синдрома является аменорея [11].

Под аменореей у девушек подразумевают отсутствие менструации в течение 6 месяцев и более. Аменорея бывает первичной – отсутствие менструальной функции у девушек после 15-16 лет и вторичной – прекращение менструаций после установления менструальной функции [11].

В основе всех форм вторичной аменореи лежит нарушение нормального взаимодействия различных звеньев репродуктивной системы. Патогенетические механизмы развития вторичной аменореи центрального генеза связаны преимущественно с нарушением нейромедиаторного обмена в центральной нервной системе и уменьшением выделения гонадолиберина ЛГ-рилизинг гормона (ЛГ-РГ). Определённую роль играет уменьшение количества жировой ткани (основного источника эстрогенов внегонадного происхождения) [11].

Таким образом, в основе гипоменструального синдрома лежит гипоэстрогения различной степени выраженности, которая также может приводить к другому патологическому состоянию – задержке полового развития (ЗПР).

ЗПР, или генитальный инфантилизм, выявляется только в период полового созревания, когда яичники начинают продуцировать половые гормоны. При ЗПР центрального генеза задерживается развитие центральных механизмов регуляции функции яичников, и секреция гонадотропных гормонов остается низкой [12].

В зависимости от уровня поражения структур центральной нервной системы ЗПР подразделяются на гипоталамические и гипофизарные формы.

Общим патогенетическим признаком для всех форм гонадной ЗПР является высокий уровень гонадотропинов, особенно ФСГ, при низком содержании эстрогенов [12]. Данный гормональный фон оказывает выраженное негативное воздействие на костный метаболизм и способствует развитию остеопении и остеопороза.

По данным литературы, при таком патологическом состоянии как преждевременная недостаточность яичников у женщин репродуктивного возраста, где гипоэстрогения также является ведущим звеном патогенеза, у каждой второй женщины отмечается снижение МПК [11]. Однако работ, посвященных оценке костного метаболизма у подростков с патологией становления репродуктивной системы, нам встретить не удалось. В связи с этим заслуживает внимания изучение состояния МПК при нарушениях менструальной функции, сопровождающихся гипоэстрогенией в пубертатном возрасте.

Механизм воздействия эстрогенов на костную ткань многогранен и еще недостаточно изучен. В 1988 году были обнаружены высокоспецифические рецепторы к эстрогенам на остеобластах и остеокластах. Считая костную ткань органом-мишенью для половых гормонов, одни авторы говорят о прямом воздействии эстрогенов на скелет [14], другие – одновременно о прямом и опосредованном влиянии [15]. Существует также мнение, что убедительных данных о прямом влиянии эстрогенов на костную ткань нет [16]. Поскольку эстрогенные рецепторы присутствуют и на остеобластах, и остеокластах, механизм, посредством которого эстрогены влияют на костное ремоделирование, остается не до конца ясным. Эстрогены стимулируют активность остеобластов, в условиях дефицита эстрогенов наблюдается как замедленное формирование новой кости, так и ускоренная костная резорбция. Дефицит эстрогенов способствует продукции фактора остеобластов, стимулирующего активность остеокластов и их дифференцировку, что обусловливает повышенную резорбцию кости. Защитный эффект эстрогенов в отношении костной ткани реализуется через активацию кальцитонина, оказывающего ингибирующее действие на остеокласты, а также через снижение чувствительности рецепторов костной ткани к паратиреоидному гормону, который оказывает стимулирующее действие на остеокласты. Эстрогенная недостаточность способствует повышению чувствительности кости к резорбтивному действию паратиреоидного гормона и снижению секреции кальцитонина [17].

Эстрогены воздействуют и на кальциевый гомеостаз. Полагают, что эстрогены оказывают прямое влияние на $1,25(OH)_2D_3$, который ответственен за абсорбцию кальция из кишечника и реабсорбцию его в почках. От уровня эстрогенов зависит активность почечной 1α-гидроксилазы [18]. В условиях дефицита эстрогенов торможение образования кальцитриола имеет следствием увеличение выделения кальция из костей повышения его концентрации в плазме крови и соответственно подавление образования паратиреоидного гормона, но скелетная чувствительность к резорбтивному действия последнего повышается. Таким образом, наблюдается снижение уровня двух важнейших факторов активации образования $1,25(OH)_2D_3$ – эстрогенов и паратиреоидного гормона, что является причиной мальабсорбции кальция, ускоренной экскреции кальция с мочой и подавлением других D-гормонально зависимых реакций в костной и других системах организма. Кроме того, наблюдается снижение количества и активности рецепторов в органах-мишенях для $1,25(OH)_2D_3$ – в кишечнике, почках и костях, экспрессию которых относят к функции женских половых гормонов [15].

Таким образом, одной из основных причин снижения минерализации костей и развития остеопении при МКПП второго типа, гипоменструальном синдроме и

ЗПР является эстрогенный дефицит. Но, известно, что в костной ткани имеются рецепторы и к другим половым стероидам: прогестерону и андрогенам [19].

Традиционно считалось, что основной причиной остеопороза служит гипоэстрогения, а роль прогестерона недооценивалась. В последнее время активно изучается влияние гестагенов на костную ткань. Установлено наличие прогестероновых рецепторов на остеобластах, имеются сообщения об эффективности монотерапии гестагенами при сниженной костной плотности [19].

Дефицит эстрогенов и прогестерона не единственный фактор потери кости, андрогены также играют важную роль в костной формации. Для нормального роста скелета в пубертатном периоде необходимы как эстрогены, прогестерон, так и андрогены, способствующие вместе с гормоном роста и инсулиноподобными факторами роста набору пиковой костной массы [20].

Доказано, что в хондроцитах имеются рецепторы к андрогенам и эстрогенам. Причем хондроциты детей, находящихся на ранней стадии пубертата, наиболее чувствительны in vitro к воздействию половых стероидов [14]. Эстрогены и андрогены оказывают также большое влияние на формирование кости и костный метаболизм. Эстрогены играют ведущую роль в регуляции костной резорбции. Рецепторы к эстрогенам обнаружены на остеокластах и остеоцитах [14]. Эстрогены подавляют активность остеокластов наиболее вероятно в стадии ранней их дифференцировки. Андрогенные рецепторы также были обнаружены на человеческих остеобластоподобных клетках in vitro [17]. Андрогены оказывают анаболическое действие на костную ткань путём прямого влияния на остеобласты, являясь стимуляторами костеобразования и оказывая непрямое действие на костную резорбцию путем увеличения кальциевой абсорбции и снижения активности паратиреоидного гормона [10].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является той патологией, которая имеет в основе своего патогенеза и гипоэстрогению, и гиперандрогению, встречается у 7,5 % девушек [12].

Для полноценного фолликулогенеза и овуляции необходимо четко определенное соотношение гонадотропинов (ЛГ/ФСГ) в условиях нормального менструального цикла, не превышающее 2,5. При СПКЯ соотношение ЛГ/ФСГ превышает 2,5 и может достигать 5 и даже 6 при первичных формах или синдроме Штейна-Левенталя. Подобное изменение соотношения гонадотропных гормонов ведет к нарушению на уровне органов-мишеней – в яичниках. Увеличенное соотношение ЛГ/ФСГ способствует неадекватной стимуляции яичников, следствием которой является нарушение стероидогенеза. Клетки theca intema фолликула, на мембране которых есть рецепторы к ЛГ, в условиях повышенной секреции последнего начинают синтезировать большее, чем в норме количество андрогенов. Клетки же гранулезы, имеющие рецепторы к ФСГ, испытывают на себе дефицит влияния последнего и оказываются не в состоянии метаболизировать избыточное количество андрогенов в эстрогены, вследствие чего снижается количество эстрадиола, устанавливается стойкая гиперандрогения, столь характерная для СПКЯ [12].

С другой стороны, дефицит ФСГ замедляет рост и созревание фолликулов, которые не проходят последовательно все этапы своего развития. Тормозят фолликулогенез и андрогены, уровень которых в крови, как было указано выше, может достигать довольно высоких цифр. В условиях недостатка ФСГ и избытка андрогенов фолликулы длительно персистируют, а затем подвергаются атрезии. Овуляции при этом не происходит, устанавливается ановуляция. Описанные нарушения фолликулогенеза называются кистозной атрезией. Кистозно-атретические изменения в яичниках являются облигатным признаком СПКЯ и выявляются практически в 100% случаев [13].

Кистозно-атретические фолликулы являются сами источником повышенной секреции андрогенов, которые, в свою очередь способствуют кистозной атрезии и блокируют овуляцию (устанавливается хроническая ановуляция). Замыкается порочный круг, на этом этапе патогенеза патологический процесс становится способным поддерживать сам себя [12].

Описанные изменения на уровне гипоталамуса, гипофиза и яичников ведут к нарушению фолликуло – и стероидогенеза, что клинически проявляется НМЦ, как правило, по типу олигоменореи. У 10-17% девушек, страдающих СПКЯ, отмечаются ациклические маточные кровотечения [12].

СПКЯ нередко развивается при пубертатной форме адреногенитального синдрома. Врожденный дефект 21-гидроксилазы коры надпочечников – фермента, переводящего 17-ОН-прогестерон в кортизол – приводит к переключению метаболизма на путь синтеза андрогенов. Недостаток кортизола в крови повышает уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ), который стимулирует секрецию надпочечниками глюкокортикоидов, а в условиях ферментативной недостаточности уровень кортизола не растет. При этом имеет место надпочечниковая гиперандрогения, которая подавляет фолликулогенез, овуляцию и запускает развитие СПКЯ. К надпочечниковой гиперандрогении присоединяется овариальная гиперандрогения, имеющая вторичный характер. При адреногенительном синдроме развивается смешанная форма заболевания [12, 13].

При нейрообменно-эндокринном синдроме заболевание развивается вслед за центральными нарушениями. Под термином гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) понимают заболевание, характеризующееся эндокринной дисрегуляцией с нарушением в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системе с первичным изменением межуточного мозга, которое встречается в возрасте 11-18 лет. Начало заболевания регистрируется спустя 1-3 года после менархе [12, 13].

При ГСПП наблюдается избыточная функциональная активность центральных отделов симпато-адреналовой системы, сопровождающаяся повышенной секрецией катехоламинов и серотонина. Эти вещества возбуждают ядра гипоталамуса, ответственные за эндокринную и репродуктивную функции организма. Избыточная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой оси происходит за счет повышения уровня ЛГ, пролактина, АКТГ и ФСГ (во II фазе цикла) [12].

Примерно через 3 года наблюдается истощение ка-

техоламин- и серотонин-продуцирующих структур. Это приводит к снижению активности гипоталамуса и соподчиненных звеньев эндокринной системы. Снижается уровень АКТГ, кортизола, альдостерона, нарушается суточная секреция ФСГ, прогестерона, тестостерона, альдостерона, пролактина, эстрадиола. Наблюдается гиперинсулинизм. На первый план выступают нейро-вегетативные симптомы [12].

Давно изучается роль ожирения в патогенезе заболевания. Около 40 % пациенток с поликистозными яичниками имеют повышенную массу тела. Ведущим эндокринным нарушением при ожирении является резистентность тканей к инсулину. Следствием этого является повышение уровня инсулина в крови, развивается состояние гиперинсулинемии. В настоящее время установлено, что тека-клетки яичника имеют рецепторы к инсулину, который стимулирует синтез в них андрогенов, т.е. способствует поддержанию гиперандрогении [20]. Таким образом, гиперинсулинемия при ожирении усугубляет гиперандрогению, которая является одним из факторов риска снижения МПК.

Примерно 80 % случаев ГСПП у девочек сопровождается СПКЯ. При гипоталамическом синдроме нарушения цирхорального ритма РГ ЛГ носит первичный характер, запуская всю цепочку патогенеза развития поликистозных яичников [12].

Следует предположить, что данное патологическое состояние в пубертатном возрасте может сопровождаться риском развития остеопении, т.к. проведенные исследования М.М.Байдак доказали снижение МПК у женщин репродуктивного возраста при нейрообменно-эндокринном синдроме [16]. Изучению влияния функциональной гиперандрогении у данной возрастной категории посвящены работы Н.А.Дицель (2006). Автором установлено снижение МПК и нарушение костного метаболизма как при СПКЯ, так и при гиперандрогении надпочечникового генеза. Причем в первом случае изменения были значительнее, что объяснялось более выраженными гормональными и метаболическими нарушениями. Несомненный интерес вызывает влияние гормональных нарушений на состояние МПК у девочек-подростков с гиперандрогенией.

Исследованиями последних лет установлено, что гиперпролактинемия оказывает негативное влияние на состояние костной системы, обусловливая ускоренную потерю костной ткани, предопределяющую развитие остеопороза. По данным Sanfillipo JS [21] у пациентов с гиперпролактинемией в 45% случаев наблюдается развитие остеопенического синдрома.

В литературе достаточно много работ, подтверждающих снижение МПК при гиперпролактинемии [22]. Но увеличение уровня пролактина само по себе вряд ли способно оказывать непосредственное негативное влияние на костную ткань, поскольку ни один из типов клеток, участвующих в костном ремоделировании, не несет к нему специфических рецепторов [23]. Тем не менее, именно гиперпролактинемия и обусловленное ею нарушение синтеза половых стероидов являются пусковыми факторами, вызывающими в конечном итоге нарушения костного метаболизма. Это объясняется тем, что связанная с повышенными концентрациями пролактина гипофункция яичников сопровождается уменьшением продукции эстрогенов и прогестерона, оказывающих прямое костно-протективное влияние [24].

Таким образом, доказано, что пациенты с гиперпролактинемией являются группой риска в отношении развития остеопении [25, 26]. Потеря костных минеральных компонентов и дальнейшее изменение костной ткани при гиперпролактинемии у девочек в пубертатном возрасте остаётся невыясненной проблемой. Данный гормональный дисбаланс часто ведет к нарушению менструальной функции вследствие того, что повышенный уровень пролактина тормозит влияние гонадотропинов на яичники, конкурентно связываясь с рецепторами, ингибирует стероидогенез, подавляет цирхоральный ритм секреции РГ ЛГ [12].

Таким образом, значение эстрогенов, андрогенов и прогестерона в регуляции костного ремоделирования заключается в модуляции уровня гормонов, регулирующих кальциевый баланс, и прямом действии на рецепторы клеток-мишеней в костной ткани [19, 20].

Исходя из литературных данных, следует, что при вышеуказанных гормональных нарушениях менструальной функции наблюдаются выраженные изменения кальций-фосфорного, D-витаминного обмена и костного метаболизма [27, 28]. Этот контингент больных нуждается в диспансерном наблюдении [29], включающем тщательное проведение мер, предупреждающих развитие остеопенического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА:

1. National osteoporosis foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis // [Электронный ресурс]. URS: http://www.nof.org/professionals/NOFCliniciansGuide.pdf (дата обращения 06.09.2009).

2. *Ohisson C., Isgaard J., Toernell J. et al.* Endocrine regulation of longitudinal bone growth // Acta Paediart. – 1993. – № 39. – P.33 – 40.

3. *Mosekilde L., Vestergaard P., Langdahl B.* Fracture prevention in postmenopausal women // BMJ Clin. Evid. – 2008. – Vol. 1.–P. 1109-1134 – epub ahead of print.

4. *Lindsay R and Meunier P.J.* Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectivness analysis // Osteoporosis International. - 1998. - Vol. 8 (Suppl. 4). - P. 1 – 88.

5. *Hui S. L., Slemenda C. W., Johnston C. C. Jr.* The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis // Osteoporosis Int. – 1990. – № 1. – P. 30 – 34.

6. *Короткова Т.А.* Минеральная плотность костной ткани у подростков // Остеопороз и остеопатии. – 2004. – № 2. – С. 30 – 34.

7. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 5th edition, July 2006 // [Электронный ресурс]. URS: http://www.icsi.org (дата обращения 28.03.2011).

8. *Кузнецова М.Н.* Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М.Вихляевой. – М., 1997. – С. 214 – 343.

9. *Кузнецова И.В., Евстигнеева Е.Е., Санта-Мари Фернандес Д.О.* Эффективность дюфастона в терапии нарушений менструального цикла на фоне ожирения у подростков // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 6. – С. 39 – 43.

10. *Семичева Т.В., Баканова Т.Д.* Особенности формирования костной ткани в период пубертата // Остеопороз и остеопатии. – 2002. м № 1. – С. 28 – 30.

11. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. / Под ред. *В.И.Кулакова, В.Н.Прилепской, В.Е.Радзинского* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 1029 с.

12. *Гуркин Ю.А.* Гинекология подростков: Руководство для врачей. – СПб: Фолиант, 2000. – 574с.

13. *Василевская Л.Н., Грищенко В.И., Щербина Н.А., Юровская В.П.* Гинекология. – Ростов н/Д: Феникс, 2002. – С. 449 – 462.

14. *Щербавская Э.А., Гельцер Б.И.* Лактация и состояние костной ткани // Проблемы репродукции. – 2002. – № 6. – С. 21 – 25.

15. *Riggs B.L.* Mechanism of action of estrogen on bone cells. In: Abstracts. World Congress on Osteoporosis. - Amsterdam, 1996. – P. 91.

16. *Байдак М.М.* Состояние минеральной плотности костной ткани у женщин репродуктивного возраста при нейрообменно-эндокринном синдроме // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 2. – С. 33 – 36.

17. *Turner R.T., Riggs B.L., Spelsberg T.C.* Skeletal effects of estrogen // Endocrinol. Rev. – 1994. – Vol. 15 (Suppl. 3). – P. 275 – 300.

18. Scottish Intercollegiate guidelined Network. Management of osteoporosis. A national guideline, June 2003 // [Электронный ресурс] URS: http://www.Sign.ac.uk (дата обращения 11.08.2011).

19. *Rapuri P.B., Gallagher J.C., Knezetic J.A. et al.* Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with changes in bone remodeling markers and treatment response to estrogen // Maturitas. – 2006. – Vol. 53(4). – P. 371-379.

20. *Abu E.O., Horner A., Kusec J.T. et al.* The localization of androgen receptors in human bone // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1997. – № 82. – P. 3493 – 3497.

21. *Sanfilippo JS.* Implications of not treating hyperprolactinemia // J. Reprod. Med. м 1999. – Dec: Vol. 44 (Suppl. 12). – P. 1111-1115.

22. *Тотров И.Н., Габараева Л.Н., Мосин Л.М. и др.* Пролактин и некоторые биохимические маркеры ремоделирования костной ткани у больных ревматоидным артритом // Остеопороз и остеопатии. м 2006. – № 1. – С. 6 – 8.

23. Osteoporosis. Guide to prevention, diagnosis and treatment. 2003 recommendations of the National Osteoporosis Foundation (NOF) // [Электронный ресурс]. URS: http://is.partners.org/handbook/guarkfiles/osteo_print.asp.

24. *Лоренс Риггз Б., Джозеф Мелтон Ш.Л.* Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. – М: БИНОМ, 2000. – 558 с.

25. *Мокрышева Н.Г., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. и др.* Состояние костного метаболизма у пациентов с гиперпролактинемией // Остеопороз и остеопатии. – 2002. – № 1. – С. 20 – 23.

26. *Cauley J.A., Robbins J., Chen Z. et al.* Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. WHI randomized trial // JAMA.– 2003.– Vol. 290. – P. 1699-1708.

27. *Burger H. G.* Hormone therapy in the WHI era // Aust. N Z J Obstet. Gynaecol. – 2006. – Vol. 46(2). – P. 84-91.

28. Osteoporosis: prevention and treatment. Guidelines for clinical care. University of Michigan Health System 2005 // [Электронный ресурс]. URS: http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/osteoporosis05.pdf.

29. *Fleurence R.L., Iglesias C.P, Torgerson D.J.* Economic evaluations of interventions for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature // Osteoporos Int. – 2006. – Vol. 17 (1). – P. 29-40.

ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ СРЕДОСТЕНИЯ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Н.А. Митрофанов[2], Л.Б. Митрофанова[1], А.В. Пахомов[1,2], Т.Н. Макушкина[1], Е.В. Грехов[1]

[1]ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия.
[2]Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

Митрофанов Н.А. – кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики СПбГМА им. И.И. Мечникова, доцент кафедры «Лучевой диагностики и лучевой терапии» СПбГМА им. И.И. Мечникова, врач отделения МРТ ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития; *Митрофанова Л.Б.* – доктор медицинских наук, заведущая НИЛ Патоморфологии ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития; *Пахомов А.В.* – кандидат медицинских наук, заведующий отделением МРТ ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития, доцент кафедры «Лучевой диагностики и лучевой терапии» СПбГМА им. И.И. Мечникова; *Макушкина Т.Н.* – врач-кардиолог ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития; *Грехов Е.В.* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы детская кардиохирургия ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Ст.-Петерубрг, Россия, 197341. E-mail: pakhomov@almazovcentre.ru (Пахомов Артем Вечеславович).

Резюме.
Статья посвящена трудностям дифференциальной диагностики патологических образований сердца и средостения.

Ключевые слова: МРТ, тератома, средостение.

DIAGNOSTIC OF PATHOLOGICAL CHANGES IN THE MEDIASTINUM. CASE REPORT

N.A. Mitrofanov[2], L.B. Mitrofanova[1], A.V. Pakhomov[1,2], T.N. Makushkina[1], E.V. Grekhov[1]

[1]Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.
[2]Saint Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: pakhomov@almazovcentre.ru (Artem V. Pakhomov – PhD, Chief of the MRI Department, MRI Specialist, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre; Associate professor, Radiology Department, St. Petersburg Mechnikov State Medical Academy).

Abstract.
The article is dedicated to the difficultes of the differential diagnostics of changes in the heart and mediastinum.

Key words: MRI, teratoma, mediastinum.

Статья поступила в редакцию:15.05.2011, принята к печати 25.05.2011.

Новообразования средостения (опухоли и кисты) в структуре всех онкологических заболеваний составляют 3-7%. Около 80% выявленных новообразований средостения относятся к доброкачественным, а 20%-к злокачественным. Чаще всего новообразования средостения выявляются у лиц 20-40 лет, т. е. у наиболее активной в социальном плане части населения. Таким образом, правильная и своевременная диагностика таких образований имеет, весьма важное, значение.

Образования средостения могут быть как первичными, так и вторичными. К первичным относятся: опухоли из тканей собственно средостения; из тканей, дистопированных в средостение; из тканей, ограничивающих средостение. Ко вторичным относятся метастатические опухоли и опухоли, исходящие из трахеи и пищевода.

Соответственно морфогенезу первичные опухоли и кисты могут возникать из нервной, соединительной, лимфоретикулярной тканей, вилочковой железы и из тканей, дистопированных в средостение.

Опухоли средостения – разнообразная группа образований и составляет от 0,55 до 3% опухолей всех локализаций, встречаются у мужчин и женщин с одинаковой частотой.

Среди первичных новообразований преобладают (60%) доброкачественные; (40%) – злокачественные. К доброкачественным относятся кисты средостения (бронхогенные, целомические, эзофагеальные), неврогенные опухоли, тератодермоидные образования, реже тимомы, сосудистые опухоли, загрудинный и внутригрудной зоб. Реже встречаются фибромы, остеомы, хондромы. Из первичных опухолей преобладают опухоли из лимфоидной и ретикулярной ткани – лимфогранулематоз и лимфоретикулосаркома. Реже возникают злокачественные тимомы, тератобластомы, ангиосаркомы, нейробластомы, фибросаркомы.

Кисты представляют собой тонкостенные, округлые образования с жидким содержимым. Различают бронхиальные и перикардиальные. При нагноении содержимое становится сливкообразным. Стенки бронхиальной кисты выстланы мерцательным эпителием, перикардиальной – мезотелием.

Чаще встречаются опухоли из нервной ткани: из элементов межреберных нервов, симпатических и парасимпатических нервных стволов, оболочек спинного мозга. Опухоль округлой формы, в капсуле различного диаметра. По гистологической картине – невриномы, нейрофибромы, ганглионевромы.

Второе место занимают тератодермоидные опухоли: эпидермоидные и дермоидные кисты – тератомы. Эпидермоидные кисты образуются путем погружения в средостение во время эмбрионального развития элементов эпидермиса; дермоидные – вследствие отщепления и погружения в средостение частиц эктодермы. Эти образования состоят из нескольких тканей – соединительной, эпителия, волос, сальных желез, чем и объясняется состав содержимого полости кисты. Тератомы – неправильно развивающийся участок ткани зародыша, состоящий из 2 или 3 зародышевых листков, поэтому могут включать в себя не только различные ткани, но и зачатки органов, мышцы, хрящи, зубы и прочее. Различают зрелые (из зрелых компонентов тканей), незрелые (из тканей с незаконченной дифференцировкой) и тератомы со злокачественной трансформацией. Последние, представляют собой саркому, плоскоклеточный рак, аденокарциному или карциноид. Прогноз опухоли считается непредсказуемым, так как в 30% случаев, даже при диагнозе зрелой тератомы, опухоль может метастазировать. Этот факт связывает с нетщательным исследованием первичной опухоли. При незрелой тератоме живут более 2 лет только 28% заболевших. Существенную помощь в дифференциальной диагностике зрелой и незрелой тератомы и их сочетаний со злокачественными герминогенными опухолями может оказать реакция Абелева – Татаринова на α-фетопротеин (при сочетании с различными видами эмбрионального рака) и определение титра хорионического гонадотропина (при сочетании с хорионэпителиомой). В последнее время появились исследования о прогностическом значении герцептина HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека – 2) [Mandoky L., Geczi L., Bodrogi I. et al. 2004]. Гиперэкспрессия этого антигена в опухоли свидетельствует о плохом прогнозе с повышенным риском рецидива и метастазирования. В настоящее время антиген активно используется для определения степени агрессивности роста рака молочной железы.

Пациент М, 16 лет, поступил в ФГУ «ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития» 27.07.2011 в плановом порядке. На момент осмотра пациент жалоб не предъявлял.

По данным инструментального обследования (ЭХО КГ) визуализируется во всех позициях образование округлой формы с четкими контурами, заполненное жидкостью. Размеры образования 6,8х8,2 см. Образование прилежит к правому предсердию и компримирует передне-верхнюю стенку правого предсердия (ПП). Так же отмечается умеренное сдавление верхней полой вены (ВПВ). Нижняя полая вена (НПВ) не заинтересована. ЛЖ 46 мм. Левое предсердие (ЛП) 34 мм. Тслж 10 мм. Тмжп 9,5 мм. ФВ 62 %. КДО 99 мл. ПЖ 23 мм. Расчетное давление в ПЖ 23 мм. рт. ст. ЛА 21 мм. Скорость в ЛА 1,1 м/сек. Ао 20 мм. АК N. Скорость в Ао 1,4 м/сек. Скорость в нисх. Ао 1,7 м/сек. Передняя створка митрального клапана (МК) в систолу пролабирует в ЛП. Прогиб не более 2,5 мм. Регургитация на МК минимальная, приклапанная. Структурных изменений на ТК нет. Регургитация на трикуспидальном клапане (ТК) приклапанная. МЖП без дефектов. Межпредсердная перегородка (МПП) интактна. Дополнительная хорда в полости ЛЖ.

Рентгенограмма органов грудной клетки – по правому контуру нижнего средостения определяется дополнительная тень, с четким наружным контуром, прилежащая к дуге правого предсердия, диаметром 8,5 см – киста? Корни легких структурны, не расширены. Аорта не изменена. Диафрагма четкая, синусы свободны.

Биохимические онкомаркеры крови и маркеры повреждения миокарда в пределах нормы.

Пациенту поставлен диагноз доброкачественное новообразование соединительной и других мягких тканей грудной клетки. Генез образования оставался неясным, что потребовало проведение МРТ обследования.

МРТ грудной полости выполнено на магнитно-резонансном томографе GE Signa HD с напряженностью

магнитного поля 1,5 Тл. Положение пациента в туннеле томографа – лежа на спине, головой вперед. Исследование синхронизировано с ЭКГ. Все этапы сканирования провели при задержке дыхания пациентом на вдохе. Длительность задержки дыхания составляла 12-14 сек.

Протокол МРТ исследования пациента включал исследование грудной полости в поперечной и продольных проекциях с использованием программ в режиме черной крови – Double IR (T1 взвешенные изображения), Triple IR (с эффектом жироподавления) и FIESTA, которая имеет Т2 подобные сигнальные характеристики от жидкости. Функциональное исследование сердца производилось в стандартных сердечных (двухкамерная, четырехкамерная, по короткой оси) проекциях, а так же в различных косых плоскостях с использованием последовательности с белой кровью FIESTA в режиме КИНО.

При МРТ исследовании справа от сердца выявляется образование размерами 8,6х7,6 см правильной формы, без признаков пульсации. Образование инкапсулировано, капсула – 0,3 см, выявляются внутренние разрастания капсулы до 0,9-1,5 см. Содержимое – с высокоинтенсивным сигналом на Т2 ВИ и повышенным МР сигналом на Т1 ВИ (за счет высокого содержания белка) без снижения сигнала при жироподавлении. ПП значительно сдавлено (ширина просвета 0,8-0,9 см). ВПВ незначительно сдавлена в устье, НПВ – интактна. В полости перикарда визуализировано небольшое количество жидкости. Данных за увеличение внутригрудных узлов нет. Заключение: МРТ картина кистовидного образования средостения (тератома?) с небольшим количеством выпота в полости перикарда. Отмечается снижение сократительной функции ПЖ. Начальные проявления гипертрофии ЛЖ (Рис. 1, 2, 3).

02.08.2011 пациенту выполнена операция: удаление образования средостения. В условиях эндотрахеального наркоза выполнена передне-боковая торакотомия в 5 межреберье. При ревизии определяется округлое образование 9х12 см по переднее-латеральной поверхности перикарда в проекции устья верхней полой вены и правого предсердия, частично сдавливающее их. Образование пальпаторно плотно-эластической консистенции, с гладкой поверхностью, рыхло спаянное с прилежащей поверхностью перикарда. Образование тупым и острым путем отделено от перикарда. Отмечается более плотное сращение образования с правой долей тимуса, вместе с ней объемное образование удалено (отправлены на гистологическое исследование). Близлежащие лимфоузлы пальпаторно не изменены. Дренаж в правую плевральную полость.

При макроскопическом исследовании образование представляло собой кисту диаметром 8см с гноевидным сливкообразным серовато-зеленым содержимым с бугристой плотно-эластичной серой стенкой. При гистологическом исследовании стенка кисты была покрыта мезотелием, местами призматическим многорядным реснитчатым эпителием, переходным эпителием, местами многослойным плоским эпителием, под которыми находились зрелые сальные (рис. 5), потовые железы, волосяные фолликулы, многочисленные железы и кисты, выстланные многорядным реснитчатым призматическим эпителием (рис. 7), кишечным эпителием с

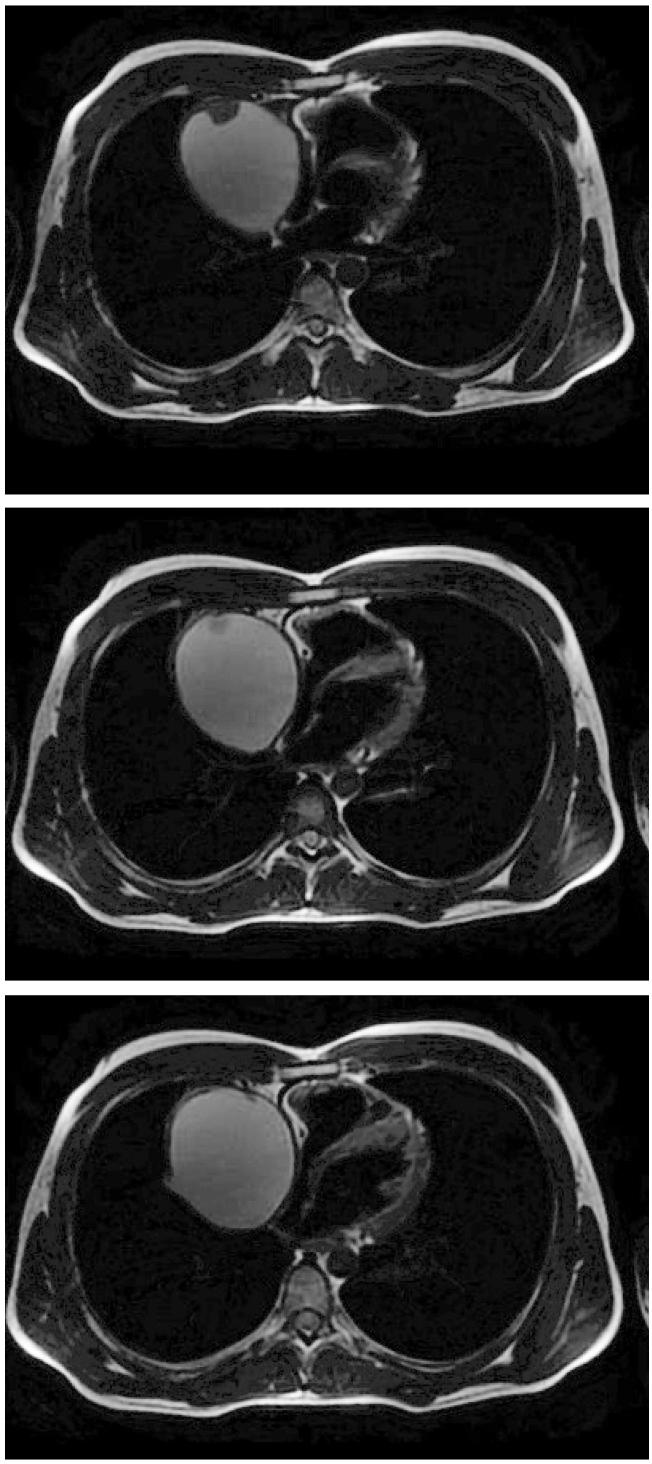


Рис. 1. Серия аксиальных Т1 взвешенных МР томограмм грудной полости, выполненных в последовательности Double IR. Справа от сердца визуализируется округлое образование имеющее капсулу с внутренними разрастаниями. Содержимое однородное с повышенным сигналом. Правое предсердие значительно сдавлено без признаков инвазии.

многочисленными бокаловидными клетками, ткань поджелудочной железы с островками Лангерганса (рис. 6), многочисленные сосуды, миксоматозная, зрелая фиброзная, жировая ткань, гладкие мышцы. В одном поле зрения при х100 были обнаружены структуры с клетками примитивной мезенхимы (рис. 4). Иммуногистохими-

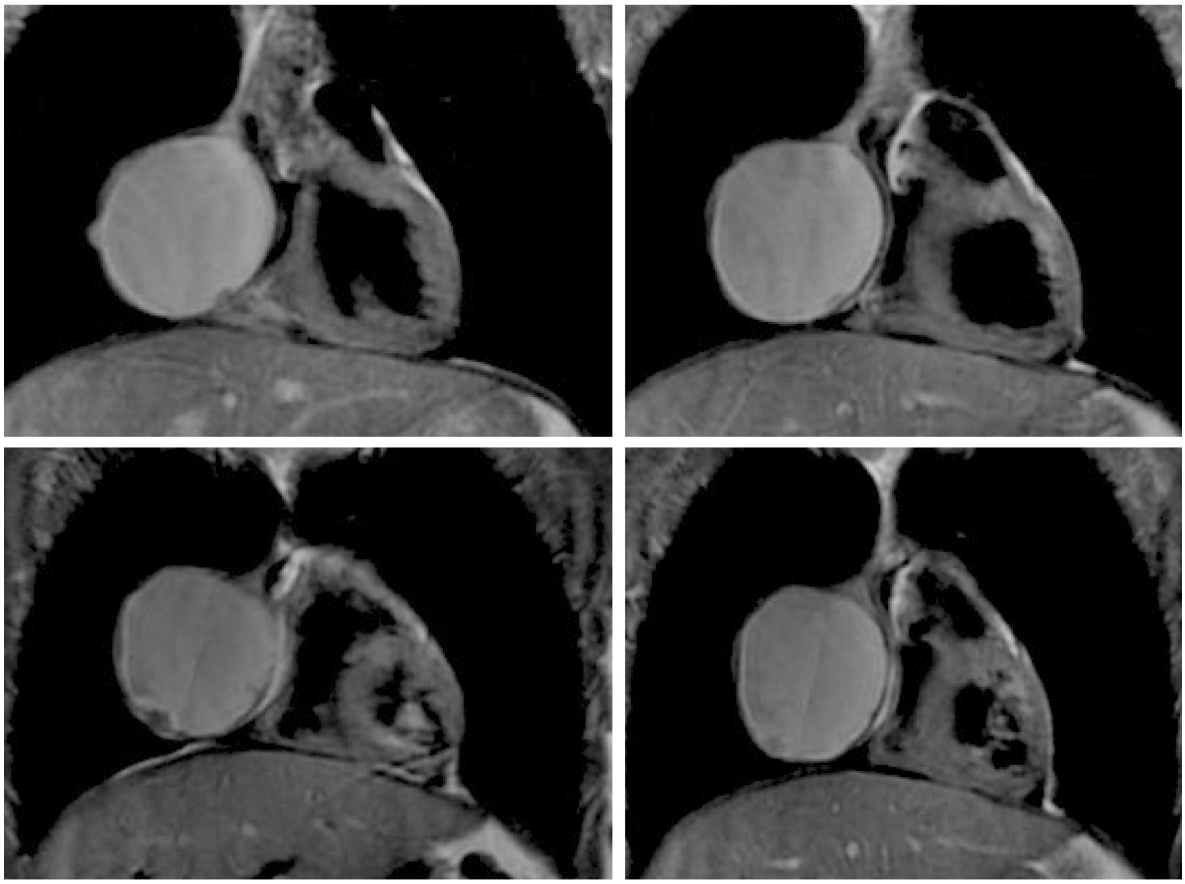


Рис. 2. Серия МР томограмм сердца в коронарной проекции выполненных в последовательности Triple IR с эффектом жироподавления. Округлое образование справа от сердца имеет содержимое без снижения сигнала.

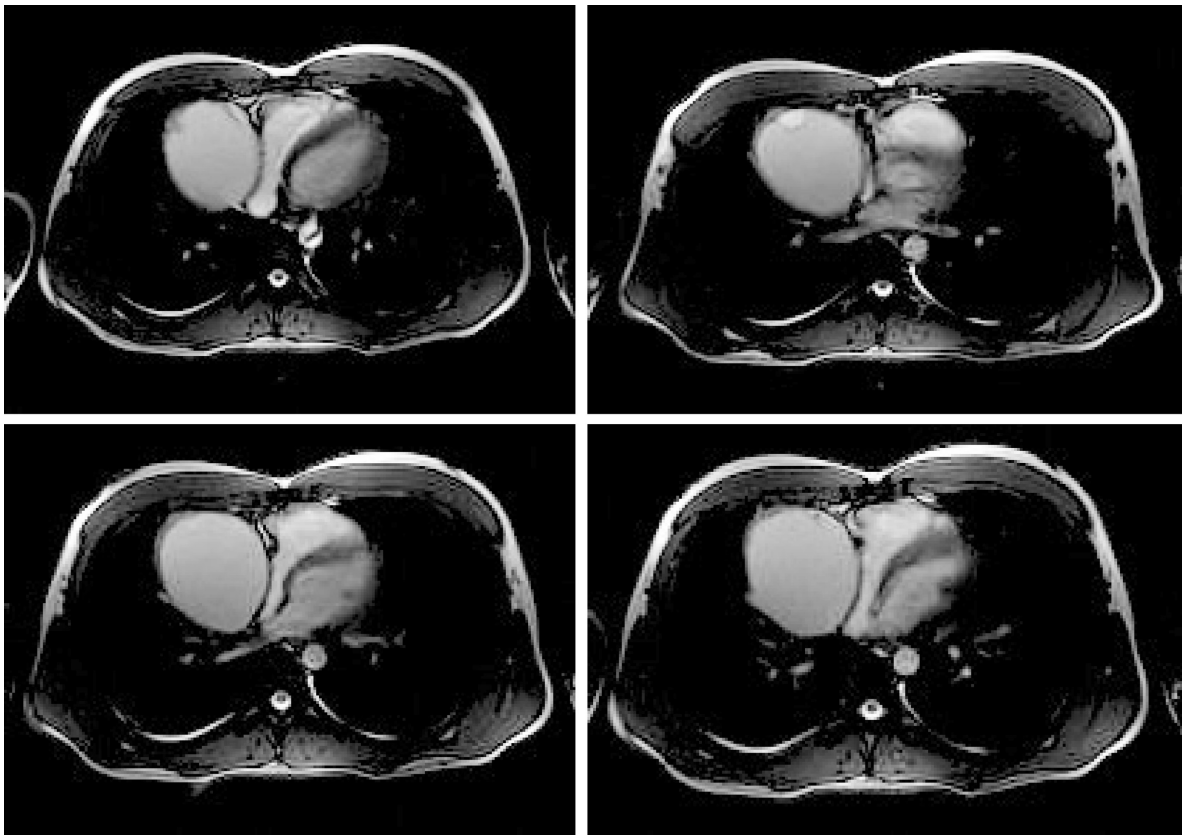


Рис. 3. На серии МР томограмм, выполненных в программе FIESTA в режиме КИНО, в аксиальной плоскости образование справа от сердца без признаков пульсации и инвазивного роста. Содержимое имеет равномерный высокоинтенсивный сигнал.

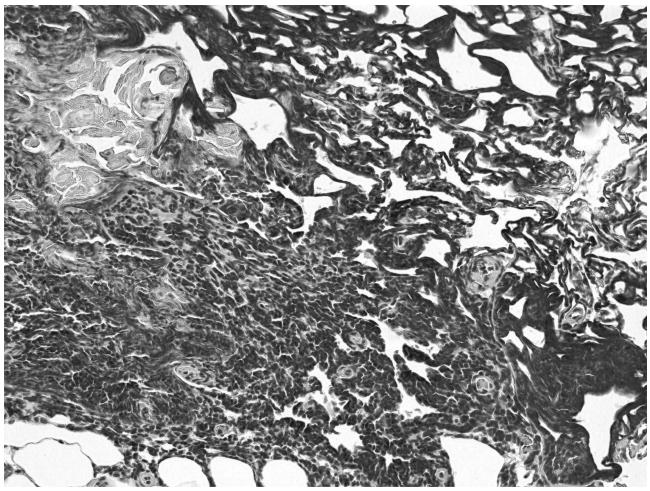


Рис. 4. Тератома. Незрелая мезенхимная ткань в одном поле зрения. Гематоксилин-эозин, х200.

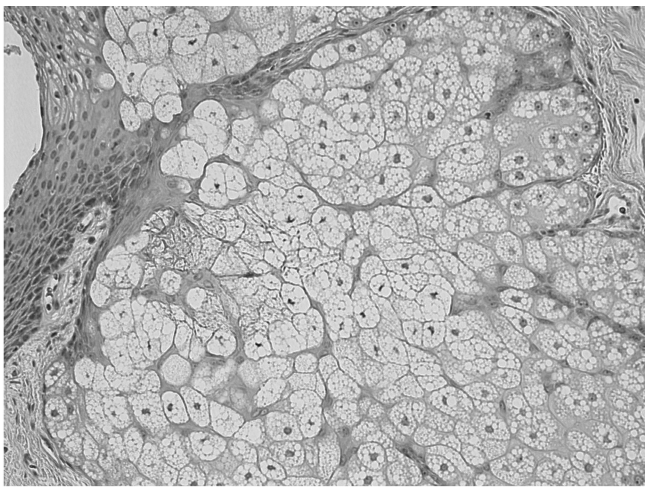


Рис. 5. Тератома. Многослойный плоский эпителий, сальная железа. Гематоксилин-эозин, х200.

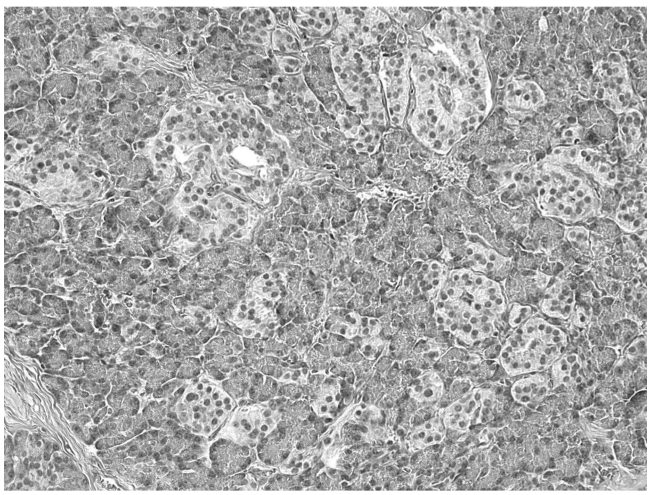


Рис. 6. Тератома. Зрелая ткань поджелудочной железы с островками Лангерганса. Гематоксилин-эозин, х200.

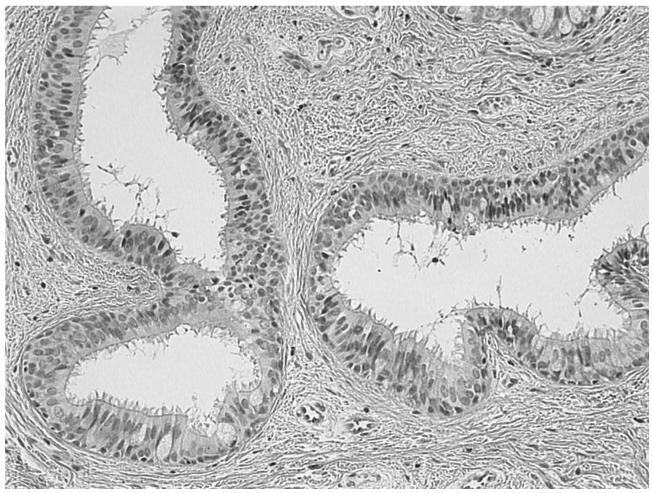


Рис. 7. Тератома. Железы выстланы зрелым бронхиальным многорядным призматическим реснитчатым эпителием. Гематоксилин-эозин, х200.

Рис. 8. Тератома. Железы с экспрессией антигена цитокератина AE1/AE3 (DAKO), х200.

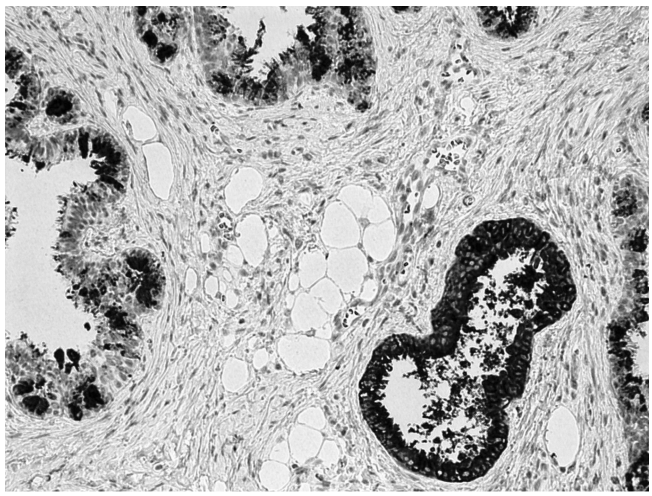


Рис. 9. Тератома. Железы с экспрессией антигена сурфактанта (Novocastra), х200.

ческое исследование продемонстрировало, что клетки большей части желез и кист опухоли экспрессируют цитокератин AE1/AE3, сурфактант (рис. 8, 9), TTF1 (фактор транскрипции щитовидной железы), с единичными Ki-67+(маркер митоза) ядрами в поле зрения при х100, то есть являются зрелыми структурами респираторного эпителия. Меньшая часть желез экспрессировала цитокератин AE1/AE3 и цитокератин-20, с экспрессией Ki-67

в единичных ядрах клеток, то есть являлась зрелым эпителием толстой кишки. Клетки островков Лангерганса в зрелых структурах поджелудочной железы экспрессировали NSE (нейрон-специфическую энолазу) и хромогранин А. Антиген герцептина HER2 не экспрессировался ни в одной из клеток опухоли. После тщательного исследования 12 фрагментов опухоли был поставлен диагноз незрелой тератомы, Grade 1 (примитивная мезенхима в 1 поле зрения). Тем не менее, отсутствие экспрессии HER2 свидетельствует о благоприятном прогнозе опухоли.

Таким образом, окончательный диагноз пациенту, был сформулирован как доброкачественное образование средостения – тератома. Мы решили описать данный клинический случай как иллюстрацию возможностей магнитно-резонансной томографии, учитывая ее высокую тканевую специфичность, в дифференциальной диагностике различных патологических образований средостения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Беленков Ю.Н., Терновой С.К. Синицын В.Е.* Магнитно резонансная томография сердца и сосудов. – М.: Видар, 1997. – 144 с.

2. *Warren J. Manning.* Atlas of Cardiovascular Magnetic Resonance. – Springer, 2009. – 308 c.

3. *John D. Grizzard, Robert M. Judd, Raymond J. Kim.* Cardiovascular MRI in Practice. – Springer, 2009. – 308 c.

4. *Mandoky L., Geczi L., Bodrogi I. et al.* Clinical relevance of HER-2/neu expression in germ-cell testicular tumors // Anticancer Res. – 2004. – Vol. 24. – P. 2219 – 2224.

АНАЛИЗ ПОВТОРНЫХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ С ПРОПУСКАМИ НА ОСНОВЕ ЭРГОДИЧЕСКОЙ ЦЕНТРАЛИЗАЦИИ МОДЕЛИ

Н.П. Алексеева[1,2], А.А. Татаринова[2], А.В. Гурщенков[2], А.Э. Кутузова[2], Л.А. Белякова[2], П.В. Грачева[1], Б.Б. Бондаренко[2]

[1]Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, Россия.
[2]ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Алексеева Нина Петровна – кандидат физико-математических наук, доцент математико-механического факультета СПбГУ, ведущий научный сотрудник лаборатории математического моделирования ИЭМ ФГУ «Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»; *Татаринова Анна Андреевна* - аспирантка лаборатории физиологии кровообращения ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им.В.А.Алмазова»; *Гурщенков Александр Викторович* – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник НИЛ хирургического лечения ишемической болезни и пороков сердца ФГУ «Федеральный центр сердца крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»; *Кутузова Александра Эмильевна* – доктор медицинских наук, доцент Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник НИО спортивной медицины ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»; *Белякова Людмила Анатольевна* – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории математического моделирования ИЭМ ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»; *Грачева Полина Валерьевна* – аспирантка Санкт-Петербургского Государственного Университета, лаборант НИЛ хирургического лечения ишемической болезни и пороков сердца ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»; *Бондаренко Борис Борисович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИЛ профилактической кардиологии ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: Санкт-Петербургский Государственный Университет, Математико-Механический факультет, Библиотечная пл., д. 2., Санкт-Петербург, Петродворец, Россия, 1988904. E-mail: nalexeyeva@statmod.ru (Алексеева Нина Петровна).

Резюме.

Статья посвящена проблеме обобщения дисперсионного анализа для зависимых выборок в условиях неполных данных, основанного на эргодической централизации модели и обладающего рядом преимуществ по сравнению со способом удаления неполных данных или искусственного заполнения пропусков. Метод применен в кардиологии для исследования влияния реабилитационного вмешательства на качество жизни больных ХСН, для изучения динамики структурно-функциональных соотношений у оперированных по поводу пороков митрального клапана, для сравнения показателей электрической нестабильности миокарда и изменения желудочковых аритмий больных ИБС.

Ключевые слова: лонгитюдный анализ, неполные данные, качество жизни, порок митрального клапана, сердечный ритм.

ANALYSIS OF REPEATED MEASURES WITH MISSING DATA ON THE BASIS OF ERGODIC MODEL CENTRALIZATION IN CARDIOLOGY

N.P. Alexeyeva[1,2], A.A. Tatarinova[2], A.V. Gurschenkov[2], A.E. Kutuzova[2], L.A. Belyakova[2], P.V. Gracheva[1], B.B. Bondarenko[2]

[1]St.-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia.
[2]Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author: St.Petersburg State University, Department of Math. and Mech., 2 Bibliotechnaya sq., Petrodvorets, St.Petersburg, Russia, 198904. E-mail: nalexeyeva@statmod.ru (Nina P. Alexeyeva - associate professor, the Mathematics and Mechanics Department, St.-Petersburg State University; leading researcher, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.
This article is devoted to the generalization of the ANOVA repeated measures with missing data which is based on ergodic centralization of the split-plot designs and has some advantages in comparison with a moving of all incomplete data or filling of missing data by the simulation. The method is applied in cardiology for research of influence of rehabilitation intervention on the life quality of patients with cardiac failure, for dynamics of echocardiography of patients before and after mitral valve surgery, for comparison of parameters of electric myocardial instability and change of ventricular arrhythmia.

Key words: longitude analysis, missing data, life quality, mitral valve disease, cardiac rhythm.

Статья поступила в редакцию: 21.04.2011, принята к печати 10.05.2011.

Введение.

При анализе повторных наблюдений нередко возникает объективная проблема неполноты данных: или по каким-то причинам пропускаются визиты больного, или оказывается недоступной ретроспективная информация. Для выявления факторов, влияющих на динамику клинических данных, используется метод дисперсионного анализа, известный в литературе [1] как ANOVA Repeated measures (ANOVA RM). Однако при наличии пропущенных данных в обработке остаются только те индивиды, у которых есть наблюдения во всех временных точках, что приводит к сокращению выборки, иногда катастрофическому. В статье рассматривается обобщение этого метода, позволяющее, с одной стороны, максимальным образом использовать всю имеющуюся информацию, а, с другой, не увеличивать число степеней свободы, как это происходит при заполнении пропусков искусственными данными.

Материалы и методы.

Предположим, что в T точках (например, до операции, сразу после операции, через месяц, через год) имеются наблюдения признака X, которые за счет одного или нескольких факторов подразделяются на r групп. Обозначим через M_{it} множество индивидов i-й группы в t-й момент времени, через mit соответствующий объем выборок, и через X_{ijt} значение X признака у j-го индивида из i-й группы в момент времени t. Влияние факторов группы, повторения (времени) и их взаимодействия выразим в виде следующей модели: $X_{ijt}=\mu+\alpha_i+e_{ij}^{\,1}+\beta_t+\gamma_{it}+e_{ijt}$, где представлены генеральное среднее μ, дифференциальные эффекты α_i фактора группы, β_t фактора повторения (времени), взаимодействия γ_{it} факторов группы и времени, а также ошибка $e_{ij}^{\,1}$, вызванная изменчивостью индивида и общая ошибка наблюдения e_{ijt}, $i=1,...,r$; $t=1,...,T$, $j \in M_{it}$. Ошибки предполагаются независимыми нормально распределенными с нулевыми средними значениями и соответственными дисперсиями σ^2 и $\sigma_1^{\,2}$. Для оценки параметров модели используется разбиение на две компоненты $X_{ijt}=Z_{ij}+Y_{ijt}$, одна из которых зависит от времени, а другая нет. В случае полных данных используется выражение $Z_{ij}=X_{ij*}$, где X_{ij*} средние значения признака у каждого индивида по всем временным точкам. В случае неполных данных для этих целей X_{ij*} не может быть использовано, так как оно зависит от того, по каким временным точкам это среднее было вычислено. Например, если имеет место убывающий тренд, а индивид наблюдался только в начале эксперимента, то его среднее значение будет неоправданно высоким. Для устранения этого недостатка вычисляется смещение H_{ij} такое, что математические ожидания компонент модели равны соответственно $\boldsymbol{E}Z_{ij}=X_{ij*}-H_{ij}=\mu+\alpha_i$ и $\boldsymbol{E}Y_{ijt}=X_{ijt}-X_{ij*}+H_{ij}=\beta_t+\gamma_{it}$. В [2] смещение H_{ij} выражается через линейный оператор, представляющий собой бесконечную сходящуюся последовательность степеней стохастической матрицы перекрестных усреднений, левый собственный вектор которой называется эргодическим. Следствием этой поправки является, с одной стороны, необходимая эргодичность системы, с другой, коррелированность ошибок. Но ковариационные матрицы ошибок могут быть вычислены [2], после чего для оценки параметров и проверки значимостей влияния разнообразных факторов появляется возможность привлечения стандартных методов. При этом не требуется

искусственного наращивания основного вектора наблюдений, как это имеет место при замещении пропусков, которое приводит к необоснованному увеличению числа степеней свободы. Переход к большему числу факторов носит уже технический характер. В качестве примеров приводятся данные, в которых исследуются: влияние реабилитационного вмешательства [3] на рост показателей теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН); динамика эхокардиографии у оперированных по поводу пороков митрального клапана [4]; изменение желудочковых аритмий и показателей электрической нестабильности миокарда у больных ИБС.

Результаты и обсуждения.

В качестве первой иллюстрации применения метода эргодической централизации модели рассмотрим динамику ТШХ у больных ХСН IV-го функционального класса (NYHA) в трех временных точках: 1 – при поступлении в стационар, 2 – при выписке, 3 – через полгода после выписки. Один из вопросов исследования был связан с оценкой влияния лечебной физкультуры (ЛФ) на ТШХ. Поскольку мужчины имеют как правило более высокие результаты ТШХ, то, помимо фактора ЛФ, учитывается влияние фактора пола. На основе роста ТШХ оценивалась и эффективность лечения в стационаре.

Анализируя значимости эффектов в табл. 1, получаем, что ТШХ у мужчин существенно выше, чем у женщин ($p<10^{-4}$, фактор пола). Лечебной физкультурой занимаются больные с более высокими результатами ТШХ (p=0.02, фактор ЛФ). Лечение в стационаре сказалось положительно на увеличении результатов ТШХ ($p<10^{-5}$, фактор времени). Динамика в случае ЛФ оказалась более выраженной (p=0.07, фактор взаимодействия ЛФ*Время). Незначимый вклад (p=0.62) эффекта взаимодействия Пол*Время указывает на то, что динамика ТШХ от пола не зависит (рис. 1). Структуры p-значений, полученные по двум и по трем временным точкам, идентичны. Применение стандартного метода для трех точек из-за сокращения выборки практически не возможно.

В качестве следующей иллюстрации рассмотрим

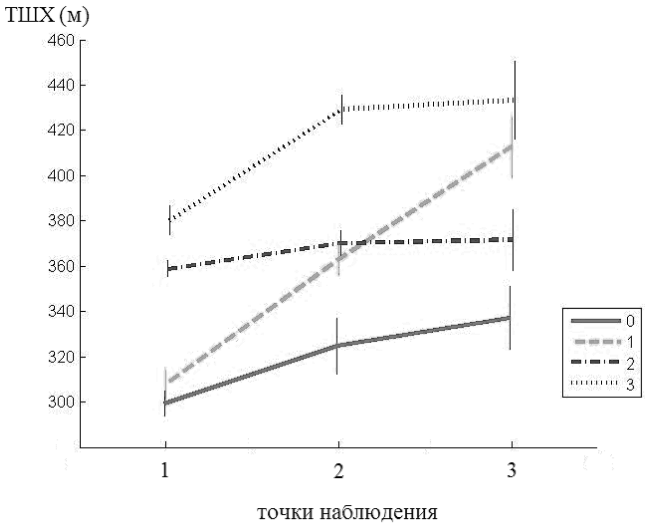


Рис. 1. Динамика ТШХ у больных ХСН: 0 и 1 – женщины, контрольная группа и группа ЛФ, 2 и 3 мужчины, контрольная группа и группа ЛФ. Точки наблюдения: 1 – при поступлении в стационар, 2 – при выписке, 3 – через полгода после выписки.

значимости эффектов (табл. 2), влияющих на изменение размера левого предсердия (ЛП) у больных, оперированных по поводу пороков митрального клапана (МК). Имеются три временные точки: 1 – до операции, 2 – через 7 дней после операции, 3 – в отдаленном периоде (через год). Уменьшение размеров ЛП в непосредственном послеоперационном периоде было значимым ($p<10^{-5}$) для всех больных. В течение всего периода наблюдения размеры ЛП у больных, которым была выполнена редукция полости ЛП при хирургической коррекции порока МК, были больше ($p<10^{-4}$), чем у больных с протезированием МК (рис.2). У больных ХСН с IV ФК без редукции ЛП имела место тенденция к увеличению ЛП в отдаленном периоде (значимость эффекта взаимодействия p=0.17). Структуры p-значений, полученные для разного числа временных наблюдений, идентичны, и снижение объема выборки в данном случае не привело к существенному искажению результатов.

Таблица 1

Доверительные уровни вероятностей эффектов факторов и их взаимодействий, влияющих на результаты теста шестиминутной ходьбы

Факторы	Модель	
	с неполными данными 3 точки	с удалением пропусков 2 точки
Пол	0,00	0,00
ЛФ	0,02	0,00
Пол*ЛФ	0,57	0,87
Время	0,00	0,00
Пол*Время	0,62	0,52
ЛФ*Время	0,07	0,08
Пол*ЛФ*Время	0,98	0,81

Таблица 2

Доверительные уровни вероятностей эффектов факторов и их взаимодействий, влияющих размер левого предсердия

Факторы	Модель	
	с неполными данными 3 точки	с полными данными 2 точки
пластика	0	0,0004
ХСН	0,55	0,557
пластика*ХСН	0,51	0,399
Время	0	0,000
Время*пластика	0,44	0,234
Время*ХСН	0,74	0,507
Время*пластика*ХСН	0,32	0,208

Наконец, третий пример связан с исследованием динамики показателей электрической нестабильности миокарда и особенностей желудочковых аритмий (ЖА) у больных ишемической болезнью сердца до и после реваскуляризации миокарда (РМ). В исследование было включено 84 больных ИБС и ЖА высоких градаций. Плановые визиты осуществлялись до коронароангиографии (КАГ) и реваскуляризации миокарда (РМ) и в послеоперационном периоде: через 2-3 недели, 6 и 12 месяцев. В I-ю группу вошли больные с ишемическим генезом ЖА: с нарастанием градаций ЖА, сопровождающих ангинозный синдром и ишемические изменения сегмента ST в ходе нагрузки или в раннем восстановительном периоде (ВП), или с положительной пробой с нитроглицерином при отсутствии депрессии сегмента ST и болевого синдрома. II-ю группу составили пациенты с неишемическим генезом ЖА, у которых, несмотря на появление ишемических изменений сегмента ST в ходе нагрузки, отсутствовала или исчезала динамика ЖА или имела место отрицательная проба с нитроглицерином в случаях, когда ЖА являлись единственным критерием прекращения нагрузочной пробы. При холтеровском мониторировании (ХМ) ЭКГ наблюдалось равномерное распределение аритмий в течение суток. 61 пациенту было выполнено оперативное вмешательство, из них 34 больным проводилась ангиопластика со стентированием (ЧКВ), 27 – коронарное шунтирование (КШ). У 23 человек на момент включения в исследование после выполнения коронарографии было решено воздержаться от операции.

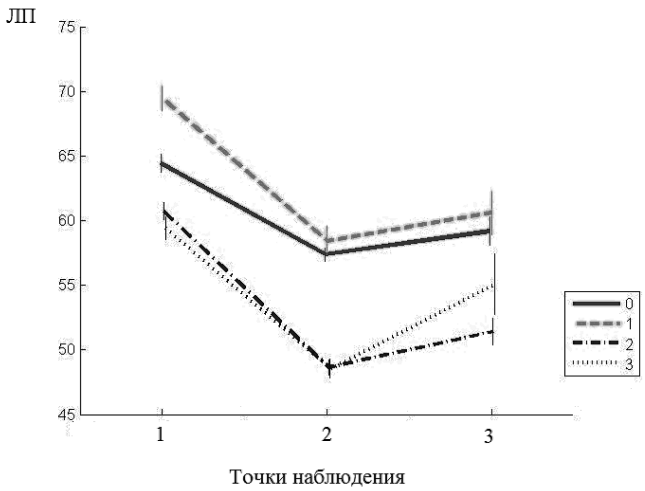


Рис. 2. Динамика размера левого предсердия:
0 и 1 – больные с ХСН III и IV ФК соответственно, которым выполнена редукция полости ЛП при хирургической коррекции порока МК, 2 и 3 – больные с ХСН III и IV ФК, которым выполнено протезирование МК.
Точки наблюдения: 1 – до операции, 2 – ранний послеоперационный период, 3 – через год после операции.

Выявлены значимые влияния типа оперативного вмешательства на динамику турбулентности сердечного ритма после одиночных желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК), сочетания генеза ЖА и полноты РМ на число парных ЖЭК и сочетания генеза ЖА с оперативным и неоперативным лечением на вариабельность сердечного ритма (ВСР), в частности, на параметр SDNN. По типу генеза ЖА существенного различия параметров TO и TS, соответствующих началу и наклону турбулентности, выявлено не было. Для параметра TO изменение во времени и различие по типу лечения оказалось не существенно (рис.3), однако выявлена высокая значимость (p=0.01) эффекта взаимодействия факторов времени и способа лечения, соответствующая разнообразию динамики TO: у больных после ЧКВ параметр TO постепенно снижался; в контрольной группе постепенно увеличивался; у больных, перенесших КШ, в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано значимое нарастание значений TO (до -0,1±1,7% при исходных -2,6±2,4%), затем постепенное снижение к 6 месяцам (-1,5±1,9) и 1 году до значений, близких к исходным. Со значимостью p=0.17 имеет место соответствующая TO структура динамики параметра TS: после ЧКВ рост, а после КШ при резком падении параметра TS в раннем послеоперационном периоде восстановление до исходного уровня. В целом, наблюдается увели-

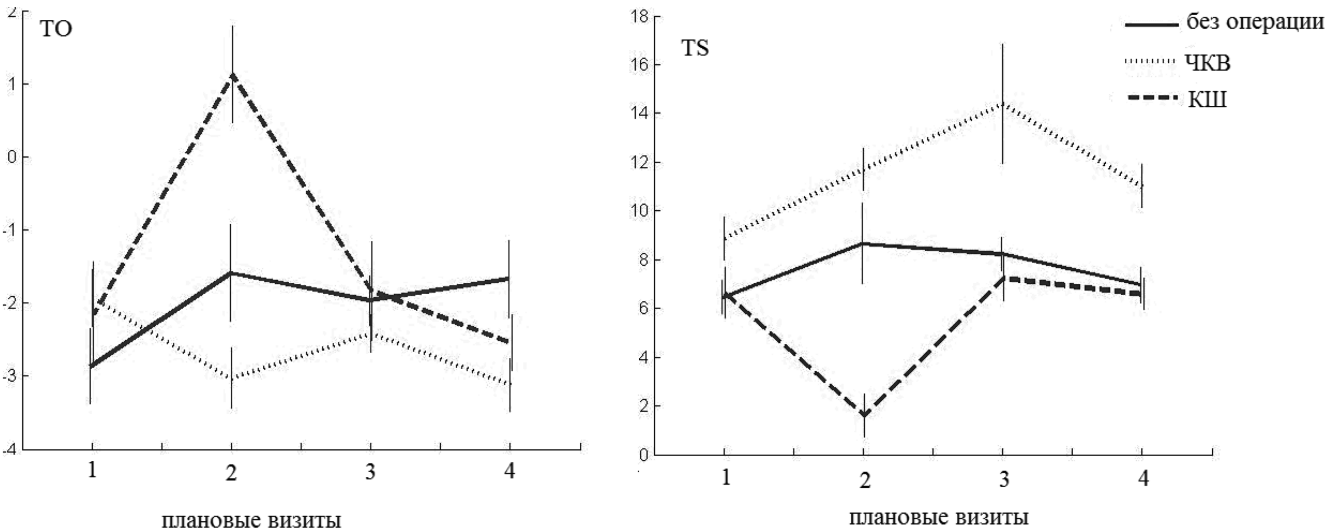


Рис. 3. Динамика показателей турбулентности сердечного ритма TO и TS после одиночных желудочковых эктопических комплексов до и после реваскуляризации миокарда с учетом ее характера. Плановые визиты: 1 – до РМ, 2 – через 2-3 недели после РМ, 3 – через 6 месяцев, 4 – через год.

чение значений TS в раннем послеоперационном периоде (p=0.09). Значимость эффекта лечения равна p=0.001, значения TS после ЧКВ в среднем равны 11.4±0.13, после КШ 5.74±0.14, а у не оперированных больных 7.2±0.17. При уменьшении выборки с 55 до 16, которое возникло при использовании стандартного метода, этих эффектов выявить не удалось.

В случаях неполной РМ отмечается значимое увеличение числа парных ЖЭК в раннем послеоперационном периоде у больных с ЖА неишемического генеза (p=0.003). Для преодоления большого разброса данных было использовано преобразование ln(x+1), относительно которого инвариантны нулевые значения. Для этих данных стандартный метод привел к аналогичным результатам, поскольку при уменьшении выборки с 60 больных до 41 ее презентабельность сохранилась.

Значения SDNN (одного из параметров ВСР, равного среднеквадратичному отклонению интервалов RR) различаются (p=0.01) в зависимости от генеза ЖА: у больных с ЖА неишемического генеза SDNN равен 117±0.25 (мс), а у больных с ЖА ишемического генеза – 134±0.22 (мс). Кроме того, имеет место значимый эффект взаимодействия факторов времени и способа лечения (p=0.01) – наблюдается снижение ВСР через 2-3 недели после КШ с последующим восстановлением значений SDNN через полгода, при этом, на фоне медикаментозного лечения ВСР к 6 месяцам наблюдения, наоборот, ухудшается. Такой же результат может быть получен при помощи метода ANOVA RM, несмотря на сокращение выборки с 66 до 23 индивидов.

Заключение.

Обзор результатов обработки данных свидетельствует о высокой продуктивности метода, основанного на эргодической централизации модели. Особую актуальность метод приобретает при объективном характере пропусков и при недопустимости исключения неполных данных. Использование нового метода обеспечивает получение более надежных выводов о динамических наблюдениях.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Vonesh E. F., Chinchilli V. G.* Linear and Nonlinear Models for the Analysis of Repeated Measurements. – London: Chapman and Hall, 1997. – 560 p.

2. *Алексеева Н.П.* (2010). Эргодический метод компенсации пропусков для планов с расщепленными блоками с приложением в лонгитюдных исследованиях // Математические модели. Теория и приложения. – СПб: изд-во СПбГУ. – С. 35-52.

3. *А.Э.Кутузова, Н.Н.Бурова, Н.П.Алексеева, Н.Н.Петрова.* Психический статус и качество жизни больных с синдромом слабости синусового узла и хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии // Российский кардиологический журнал. – 2005. – №6 (56). – С. 16-20.

4. *Алексеева Н.П., Грачева П.В., Гурщенков А.В. и др.* Комплексное применение методов многомерной статистики в изучении динамики структурно-функциональных соотношений у оперированных по поводу пороков митрального клапана // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т.15, приложение №2. – С. 6.

ВЛАДИМИР АНДРЕЕВИЧ ОППЕЛЬ: «САМООТВЕРЖЕННАЯ ПРЕДАННОСТЬ ХИРУРГИИ»

Д.А. Журавлев

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Журавлев Дмитрий Алексеевич – ведущий научный сотрудник научно-исследовательского сектора истории медицины ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: demetrio_s@mail.ru (Журавлев Д.А.).

Резюме.

Статья посвящена жизни и основным вехам деятельности выдающегося отечественного хирурга Владимира Андреевича Оппеля (1872-1932), внесшего значительный вклад в развитие мировой науки и практики, основателя крупной школы советских хирургов.

Ключевые слова: хирургия, наука, военная медицина, школа.

VLADIMIR ANDREYEVITCH OPPEL: «SELFLESS DEVOTION TO SURGERY»

D.A. Zhuravlev

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: demetrio_s@mail.ru (Dmitry A. Zhuravlev - Senior Researcher of the Scientific Research the history of medicine sector Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract:

This article describes the life and the main steps of professional activity of an outstanding surgeon Vladimir Andreyevitch Oppel (1872-1932); he considerably improved world science and practice in his field and founded a great school of soviet surgeons.

Key words: surgery, science, military medicine, fellows.

Статья поступила в редакцию: 06.05.2011, принята к печати 28.05.2011.

Владимир Андреевич Оппель являлся выдающимся клиницистом, прирожденным хирургом, владевшим, по свидетельству современников, блестящей хирургической техникой и, как принято говорить среди хирургов, обладал великолепным «хирургическим туше» [1]. И сегодня его имя хорошо известно не только в медицинских кругах, но и широкой общественности, а многое из того, что успел сделать этот талантливый человек, востребовано и пользуется заслуженным уважением. Возможно, наиболее удачно и лаконично охарактеризовали деятельность В.А. Оппеля его ученики в юбилейном сборнике к 30-летию его врачебно-научной деятельности: «Владимир Андреевич 30 лет работает для облегчения страданий больного человека, работает над созданием новых поколений хирургов. Он не знает усталости, он постоянно в искании новых путей, он горит самоотверженной преданностью хирургии» [2].

Владимир Андреевич Оппель родился 11 (23) декабря 1872 года в Санкт-Петербурге, в семье известного столичного музыканта и композитора, Андрея Алексеевича Оппеля. Прадед Владимира, Христофор Оппель, выходец из Германии, был врачом, участником Отечественной войны 1812 года, проявившим мужество и героизм, оказывая раненым и больным медицинскую помощь. Х. Оппель выполнял свой профессиональный долг невзирая на опасность и оставался со страждущими даже в Москве, занятой неприятелем. Его перу принадлежит одно из первых изданных на русском языке в 1822 году «Руководство, как ходить за больными».

Первые годы учебы в 3-й Санкт-Петербургской гимназии были непростыми для будущего ученого: юный Владимир довольно часто подвергался наказаниям, вплоть до карцера, успеваемость также оставляла желать лучшего. Вместе с тем, одаренность Оппеля начинает брать верх над необузданным характером и в 1891 году он оканчивает гимназию с серебряной медалью. В тот же год он поступает в Военно-медицинскую академию, которую через пять лет заканчивает с блестящими результатами. В начале учебы он проявил большой интерес к анатомии и общей патологии. Вместе со своим другом К.В. Парским, он подробно записывает лекции по анатомии, читавшиеся профессором А.И. Таренецким и издает их. На протяжении многих лет они служили учебником как для студентов, так и для врачей. Вместе с тем, на пятом курсе он всерьез занялся хирургией, посещая клинику профессора В.А. Ратимова. Особое влияние на формирование В.А. Оппеля как будущего талантливого врача, выдающегося ученого, оказали, оказавших входили такие известные профессора как И.П. Павлов, П.М. Альбицкий, К.Н. Виноградов, М.В. Яновский, В.М. Бехтерев и другие.

После окончания академии (за успехи он был удостоен поощрительной именной премии Пальцева) В.А. Оппеля оставляют для усовершенствования при госпитальной хирургической клинике профессора В.А. Ратимова и через 3 года, в 1899 году, Владимир Андреевич успешно защищает диссертацию на тему «Лимфангиомы». В этот же период им были выполнены работы о ранениях внутренней яремной вены и о переломах тазового кольца.

Защитив диссертацию, В.А. Оппель отправляется на 2 года в заграничную командировку в Европу. Здесь он знакомится с ведущими европейскими специалистами в области медицины, впитывая последние достижения науки и практики: слушает лекции Бергмана в Берлине, Микулича – в Бреславе, Кохера – в Берне; проходит курсы ушных операций, курсы операций брюшной полости на собаках, курсы бактериологии; занимается патологической анатомией, слушает курсы цистоскопии и катеризации у Нитце; работает у Р. Вирхова и в Институте Пастера у И.И. Мечникова, изучая влияние наркоза на иммунитет. В Париже он посещает лекции Тюфье, Гюйона и др., в Лозанне посещает клинику Ру.

В 1902 году, после возвращения, Владимир Андреевич продолжает работать в госпитальной хирургической клинике Военно-медицинской академии. В тот же год он в звании приват-доцента занимает должность ассистента кафедры клинической хирургии, которую возглавил С.П. Федоров. В.А. Оппель проработал здесь шесть лет, опубликовав за это время 20 научных работ. Уже здесь раскрывается его яркий педагогический талант. Во время Русско-японской войны 1904 – 1905 гг. он не только широко оперирует, разрабатывает вопросы неотложной хирургии, занимается научной работой, но и руководит курсами по подготовке сестер милосердия, читая лекции и проводя практические занятия. Убедившись в несомненных организационных способностях В.А. Оппеля, Хирургическое общество поручает ему организовать и вторые курсы для сестер.

В марте 1908 года В.А. Оппель был избран профессором кафедры хирургической патологии и терапии, и руководит ею в течение десяти лет. В этот период он успешно разрабатывает проблемы коллатерального или редуцированного кровообращения, спонтанной гангрены, обезболивания при операциях, руководит работой большого коллектива. Увенчались успехом экспериментальные исследования В.А. Оппеля и его учеников по разработке артериального обезболивания.

Возглавив кафедру хирургической патологии и терапии, Владимир Андреевич стремился улучшить систему преподавания, оставаясь вместе с тем, приверженцем отечественной системы подготовки врачей. Лекции Владимира Андреевича, построенные с блестящим мастерством, эмоциональные и демонстрирующие большую эрудицию, неизменно собирали большую аудиторию и нередко заканчивались аплодисментами. Его выступления охватывали всегда довольно широкие вопросы: «Приближение хирургической помощи населению», «Организация хирургической помощи в деревне», «О смертности и порождающих ее причинах» и т. п.

Хирургическую практику В.А. Оппель на протяжении всей своей жизни связывал неразрывно с научной работой. В своей монографии «Организация и работа в хирургическом отделении», выпущенной в 1926 году, он писал: «Размах научных исследований может быть, конечно, различный, но без научной работы, без научных подходов к больным, хирургическое отделение превращается в ремесленное учреждение, исполняющее задачу лечения без интереса к делу. Раз есть интерес, появляется мысль: раз появилась мысль, она не останавливается, а ведет к усовершенствованию. В науке говорят, должен быть свой метод исследования; в хирургии такими методами являются операции, перевязки и иные способы

лечения… Одним словом, хирургическое отделение родит научную мысль, это стоит вне всякого сомнения» [3].

В.А. Оппель имел нетривиальные взгляды относительно осуществления научной работы. Он замечал в частности: «Научная работа составляется из собирания фактов – это, прежде всего; затем – из объяснения этих фактов… Научная мысль не может работать без фантазии! Вопрос иной, - удачна ли та или иная фантазия?... Если она удачна, то она, из области фантазии, постепенно переходит в область гипотезы и, наконец, претворяется в научную теорию. Чем больше фактического материала, подтверждающего «фантазию», тем более она приближается к научной теории и обратно» [4].

На XII съезде русских хирургов В.А. Оппель в своем докладе «О редуцированном кровообращении» подвел итог циклу экспериментальных и клинических наблюдений, открыв тем самым новую главу хирургии. Его учение о редуцированном кровообращении и другие работы, приносят Владимиру Андреевичу заслуженную славу, и в 1913 году он избирается почетным членом Королевского хирургического общества Англии. На том же съезде выступают и ученики В.А. Оппеля, из которых наиболее многообещающим было выступление С.С. Гирголава «О сосудосуживающих веществах в сыворотке крови самопроизвольных гангреников».

Своими трудами и работами своих учеников В.А. Оппель охватывает изучение эндокринного аппарата. Вместе с тем, его исследования на первом этапе не всегда находили положительный отклик со стороны коллег: основные положения этих работ оспаривались, однако, учитывая их солидный фундамент, в конечном итоге, они стали ведущими в данной области.

Значительный интерес вызывают со стороны Владимира Андреевича вопросы травматизма, как мирного, так и военного времени. Уже в 1899 году выходит его фундаментальная статья «По поводу механизма и классификации переломов тазового кольца».

Довольно часто в своих работах В.А. Оппель обращался к истории отечественной хирургии. В своем капитальном труде «История русской хирургии», вышедшем в 1923 году, и построенном на богатой источниковой базе, с привлечением обширных литературных материалов, он дает широкую ретроспективу достижений отечественных хирургов, внесших особый вклад в развитие медицины. Владимир Андреевич подчеркивал самобытность русской хирурги, опровергая мнение отдельных исследователей, преувеличивавших роль зарубежных врачей в развитии отечественной хирургии. Глубокое уважение вызывали у Владимира Андреевича выдающиеся хирурги прошлого – Амбруаз Паре, И.В. Буяльский, Н.И. Пирогов, Фарабеф, Лисфранк.

В августе 1914 г., вскоре после начала Первой мировой войны 1914 – 1918 гг., В.А. Оппель в качестве хирурга-консультанта от ГУ РОКК (Главное управление Российского общества Красного Креста), как и многие преподаватели Военно-медицинской академии, отправляется вначале на Северо-Западный, а затем на Кавказский и Юго-Западный фронты, где организовывает помощь раненым и занимается практической военно-полевой хирургией а госпиталях. В 1914 г. он возглавляет Управление санитарной частью Северного фронта. Поддерживая тесную связь с Главным управлением общества Красного Креста, В.А. Оппель организует медицинские отряды Общества, оказывает большую консультативную помощь в их работе, составляет отчеты о состоянии санитарного дела на фронте, проводит врачебные совещания [5].

В период боевых действий Владимир Андреевич являлся примером профессионализма и служению страждущим. Бывали дни, когда при большом поступлении раненых он работал, не отходя от операционного стола в течение многих часов. В частности, в июле 1916 г. в госпитале под Ригой он за одну неделю произвел 325 операции [6].

Невзирая на большую занятость, В.А. Оппель в соответствии со своими представлениями о долге и чести, выполнял благородную задачу – заботился, насколько мог, о судьбе русских пленных врачей. Во время Первой мировой войны 1914 – 1918 гг. существовала возможность выкупать пленных, используя ее Владимир Андреевич, вносил собственные средства для возвращения на родину своих соотечественников.

Во время Первой мировой войны В.А. Оппель ставит основной задачей в лечении раненых разрешение организационных вопросов. В этот период выходят такие его основополагающие работы, как «Основания сортировки раненых с лечебной точки зрения» (Военно-медицинский журнал, 1915), «Большая хирургия в передовом лечебном поясе действующей армии» («Русский врач», 1916), «Организация хирургической помощи в дальнем и ближнем тылу действующей армии» («Русский врач», 1916), «Хирургическая тактика» («Известия Западного фронта», 1917). Обобщение итогов лечения раненых в годы войны происходит в его обширном труде «Организационные вопросы передового хирургического пояса действующей армии» (1917).

Особое внимание Владимир Андреевич уделял вопросу этапного лечения раненых. Развивая учение своего великого предшественника, Николая Ивановича Пирогова, основателя военно-полевой хирургии, В.А. Оппель впервые создает учение об этапном лечении, зарекомендовав себя высокоодаренным военным хирургом. Сущность указанной системы заключалась в следующем: «Раненый получает такое хирургическое пособие, тогда и там, где и когда в таком пособии обнаружена необходимость. Раненый эвакуируется на такое расстояние от линии боя, какое наиболее выгодно для здоровья. Лечение раненых, связанное с эвакуацией, я назвал “этапным лечением”» [7]. «Под этапным я понимаю такое лечение, писал он, - которое не нарушается эвакуацией и в которое она входит как непременная слагаемая часть. С точки зрения этапного лечения раненый получает хирургическое пособие там, где в этом пособии оказалась надобность. Раненый эвакуируется тотчас же, как только это позволяет его здоровье» [8].

В трудах Владимира Андреевича Оппеля высказывался также целый ряд оригинальных идей по вопросам организации медицинской помощи, которые впоследствии были учтены и реализованы на практике военно-медицинской службой Красной армии. В частности, в «Уставе военно-санитарной службы» (1933), «Руководстве по санитарной эвакуации в РККА» (1929) и ряде

других важнейших документов медицинской службы. Впоследствии взгляды В.А. Оппеля получили дальнейшее творческое развитие в трудах известных советских врачей – Б.К. Леонардова, Е.И. Смирнова. О том, что идеи, выдвинутые Владимиром Андреевичем Оппелем, являются чрезвычайно важными, может свидетельствовать тот факт, что многие положения, выдвинутые в области военной медицины, и сегодня не потеряли своего значения.

После февральской революции В.А. Оппель становится председателем Военно-санитарного комитета. В начале 1918 г. В.А. Оппель избирается профессором академической (факультетской) клиники Военно-медицинской академии, которой руководит 13 лет. В то же время он является консультантом хирургического отделения Железнодорожной больницы, работает в хирургическом отделении Рентгено-радиологического института. Отличаясь поразительной работо-способностью, В.А. Оппель успевал оперировать, вести научную работу и сплачивать вокруг себя коллектив молодых хирургов, где бы ни приходилось ему трудиться.

В 1919 г. В.А. Оппель организовывает летучие отряды из состава сотрудников академии для отправки их на фронт. В 1920 г. он выезжает на Южный фронт с группой хирургов для ознакомления с организа¬цией хирургической помощи раненым.

В 1924 году Владимир Андреевич Оппель приступил к ответственному заданию – восстановлению одной из крупнейших больниц Ленинграда – больницы имени Мечникова (ныне больница имени Петра Великого). Ему с успехом удалось выполнить поставленную задачу, «воскресив» это известное лечебное учреждение. С большим вниманием Владимир Андреевич относится к созданному им хирургическому отделению больницы, ставшему одним из лучших не только в городе, но и в стране. Оппель выступил с предложением о «цветных операционных», которое позднее нашло поддержку в нашей стране и за рубежом. В эти годы Владимир Андреевич вместе со своими сотрудниками и учениками разрабатывает вопросы хирургической эндокринологии, широко используя в научных исследованиях и в диагностике заболеваний достижения биологической химии. В 1926 г. он организовал Ленинградское отделение Российского эндокринологического общества.

В 1928 на базе клиники при больнице Мечникова В.А. Оппель организует кафедру Института усовершенствования врачей. Это позволяет ему богато иллюстрировать свои лекции. Здесь он проводит занятия и для слушателей IV курса Военно-медицинской академии.

Весом вклад В.А. Оппеля в развитие академии в наиболее тяжелый для нее период, время революционных потрясений и гражданской войны. Став первым ее президентом после Февральской революции, Владимир Андреевич использовал весь свой авторитет, знания и опыт для того, чтобы не только сохранить этот уникальный центр подготовки кадров, но и перестроить его работу в соответствии с требованиями изменившейся обстановки. В 1931 году он организует первую в стране кафедру военно-полевой хирургии, которой руководил до своей кончины. Тогда же, пересмотрев свои взгляды, с учетом приобретенного опыта, он приступает к написанию одного из основополагающих своих трудов «Очерки хирургии войны», многие положения которого представляли особую актуальность в последующий период. Под влиянием научных работ В.А. Оппеля шло становление и развитие теории и практики медицинского обеспечения войск Красной армии в предвоенный период, а также во время Великой Отечественной войны 1941 – 1945 гг. Под влиянием идей В.А. Оппеля стала складываться советская военно-медицинская доктрина в области военно-полевой хирургии, творческая разработка которой осуществлялась коллективом талантливых ученых – медиков, объединенных в ученом медицинском совете при начальнике Санитарного управления Красной армии.

Велики заслуги В.А. Оппеля как ученого, выдающегося последователя Н.И. Пирогова в области военно-полевой хирургии. Вместе с тем, для своей фундаментальной монографии Владимир Андреевич выбрал название «Очерки хирургии войны», таким образом, он отказался от термина «военно-полевая хирургия», мотивируя это тем, что полевая хирургия является лишь «слагаемым всей хирургии войны» [9]. Исходя из основных принципов военно-полевой хирургии, В.А. Оппель выдвинул тезис о необходимости наличия в армии двух типов госпиталей. В число первых должны входить полевые подвижные госпитали, сопровождающие наступающие войска. Сравнительно неподвижные госпитали, составляющие «хирургическую базу», были необходимы для лечения тяжелораненых и их временной госпитализации.

В.А. Оппелем разработан ряд новых оригинальных операций. Одним из первых в стране он выполнил резекцию шейного отдела пищевода по поводу рака, предложил модификацию резекции поджелудочной железы, фиксации печени при ее опущении и т.д. Он являлся председателем хирургического общества Н.И. Пирогова, почетным членом Королевского хирургического общества Англии. В.А. Оппель был избран почетным членом Русского хирургического общества Н.И. Пирогова, Хирургического общества им. Чернышевского в Саратове, Русского хирургического общества в Москве. Он состоял членом обществ физиологов, патологов, урологов и эндокринологов. В 1926 г. он организовал Ленинградское отделение Российского эндокринологического общества и был бессменным его председателем. В.А. Оппель - автор более 240 научных работ, охватывающих широкий круг вопросов по общей и военно-полевой хирургии, клинической и оперативной эндокринологии, организации и тактике медицинской службы, методике преподавания, истории медицины, опубликованных на русском и иностранных языках. В разные годы своей жизни В.А. Оппель входил в состав редколлегий многих медицинских журналов и ряда периодических изданий, таких как «Вестник хирургии и пограничных областей», «Новая хирургия», «Вестник эндокринологии», «Врачебное дело», «Врачебная газета».

Вместе с тем, тяготы революционного времени и гражданской войны, большой объем выполняемой работы, сильно отразились на здоровье ученого – у него начинает развиваться истощение и сильный тремор рук. Последние годы жизни были нелегкими для Владимира Андреевича, страдавшего тяжелым недугом, операцион-

ное вмешательство не дало желанного облегчения. Как и его предшественник, Н.И. Пирогов, В.А. Оппель смог самостоятельно поставить себе диагноз – абсцесс мозга. Вместе с тем, даже борясь с болезнью, он не останавливал свою деятельность. Не желая оставлять хирургическую практику, он произвел несколько больших операций с завязанным глазом.

Владимир Андреевич Оппель скончался 7 октября 1932 года. Он похоронен в городе на Неве на академическом участке Богословского кладбища. Его сердце и мозг, согласно завещанию, хранятся в Оппелевской клинике при больнице имени Петра Великого.

Даже в самые тяжелые, последние дни своей жизни Владимир Андреевич не отступал от начатого дела, стремясь передать накопленные знания и опыт своим последователям, всем, кто жаждал новых знаний, стремился усовершенствовать свои навыки. В данной связи уместно вспомнить слова, сказанные самим В.А. Оппелем о Н.А. Вельяминове: «Умирая, он продолжает учить хирургическое потомство, ибо, умирая пишет сочинения» [10].

По мнению Владимира Андреевича, научная деятельность должна выражаться не только в работе самого профессора, но и его учеников. Руководствуясь этим принципом, он с особым вниманием подходил к работе с молодыми хирургами, мудро направляя их в первых шагах в выбранной профессии, поощряя их научные изыскания. В.А. Оппелем была подготовлена целая плеяда выдающихся профессоров, чьи имена являются достоянием не только отечественной, но и мировой медицинской науки: П.С. Иконников, С.Р. Миротворцев, М.Н. Ахутин, С.И. Банайтис, И.А. Клюсс, Н.Н. Петров и другие. Таким образом, идеи талантливого хирурга, выдающегося ученого, замечательного педагога и общественного деятеля продолжили свою жизнь и на долгие годы вперед сохраняют свое значение, воплотившись в трудах, учениках, благодарной памяти потомков.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Долинин В.А., Леонов И.Т.* Владимир Андреевич Оппель. – Л., 1973. – С. 13.
2. Современная хирургия / Под ред. В.А. Оппеля, Н.Н. Петрова, С.С. Гирголава. – Л., 1926. – С. 2.
3. *Оппель В.А.* Организация и работа в хирургическом отделении. – Л., 1926. – С. 38.
4. *Оппель В.А.* Эндокринологические хирургические наблюдения. – Л., 1926. – С. 6.
5. Оппель Владимир Андреевич (1872 – 1932). Каталог персонального фонда и библиографический указатель. – СПб., 1997. – С. 6.
6. *Трунин М.А., Елизаров В.А.* В.А. Оппель. – М., 1973– С. 45.
7. *Оппель В.А.* Организационные вопросы передового хирургического пояса действующей армии. – Петроград, 1917. – С. 29.
8. Цит по: *Долинин В.А., Леонов И.Т.* Указ. соч. – С. 23.
9. *Оппель В.А.* Очерки хирургии войны / Под ред. И.А. Клюсса. – Л., 1940. – С. 15.
10. Цит. по: *Трунин М.А., Елизаров В.А.* Указ. соч. – С. 45.