



БЮЛЛЕТЕНЬ

ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова

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

Главный редактор

Е.В. Шляхто

Editor-in-Chief

E. Shlyakhto

Зам. главного редактора

А.О. Конради

М.А. Карпенко

Vice-editors

A. Konradi

M. Karpenko

Секретарь

Н.Г. Авдонина

Secretary

N. Avdonina

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)

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.



Заместитель главного редактора,
заместитель директора ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова по на-
учно-лечебной работе,
д.м.н. Карпенко М. А.

Глубокоуважаемые читатели!

Вашему вниманию предлагается очередной номер журнала «Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», в котором обсуждаются проблемы, связанные с изучением патогенеза патологических состояний, разработкой новых методов диагностики и лечения сердечно-сосудистой и эндокринной патологии у взрослых и детей. Публикация в одном номере журнала результатов фундаментальных и клинических исследований связана с тем, что, по-прежнему, существует огромный промежуток между нашими знаниями о функционировании биологических систем и реальной клинической практикой. Объединение усилий клиницистов и ученых-экспериментаторов позволит в кратчайшие сроки внедрить результаты фундаментальных исследований в практическую деятельность врача, что сделает лечение наших пациентов более совершенным.

Редакционная коллегия благодарит всех своих читателей за поддержку и надеется, что опубликованные в номере работы заинтересуют врачей различных специальностей.

СОДЕРЖАНИЕ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА. КАРДИОЛОГИЯ. ОБЗОР

Галагудза М.М. Оглушенный (станнированный) миокард: механизмы и клиническая значимость 5

СОЕДИНИТЕЛЬНО-ТКАНЫЕ ДИСПАЗИИ

Перекальская М.А. и др. Подходы к диагностике некоторых синдромов наследуемых нарушений соединительной ткани с патологией волокнистых структур на основе международных нозологий 13

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Бабенко А.Ю. и др. Анализ вклада различных факторов в развитие и характер ремоделирования левого желудочка при тиреотоксикозе 19

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Сурма С.В. и др. Слабые низкочастотные поля в биологии и медицине 25

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В АНГИОЛОГИИ

Кузнецов С.И. и др. Активация крови как способ коррекции нарушений регионарного кровотока при критической ишемии нижних конечностей 30

КАРДИОЛОГИЯ

Трешкур Т.В. и др. Современные принципы лечения ишемических желудочковых аритмий 36

НЕОНАТОЛОГИЯ

Петренко Ю.В. и др. Оценка органной недостаточности у новорожденных 43

ОРГАНИЗАЦИЯ И ЭКОНОМИКА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Баженов А.Н., Баженова О.П. Опыт оформления и представления к регистрации новых методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации 51

НОВОЕ В БИОСТАТИСТИКЕ

Алексеева Н.П. и др. Комплексное применение методов многомерной статистики в изучении динамики структурно-функциональных соотношений у оперированных по поводу пороков митрального клапана. Сообщение 1 56

ОЧЕРКИ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

Журавлев Д.А. История болезни: три века истории 62

ОГЛУШЕННЫЙ (СТАННИРОВАННЫЙ) МИОКАРД: МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

М. М. Галагудза

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

Галагудза Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, директор Института экспериментальной медицины ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, доцент кафедры патофизиологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ», ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7 (921) 345-52-43. E-mail: galagoudza@mail.ru (Галагудза Михаил Михайлович).

Резюме.

Обзор посвящен анализу механизмов транзиторной постишемической дисфункции миокарда (станнирования). Рассматриваются свободнорадикальная и кальциевая гипотезы происхождения станнирования, приводятся данные о клинических ситуациях, сопровождающихся станнированием миокарда. В заключение обсуждаются методы диагностики и лекарственной терапии станнирования.

Ключевые слова: станнирование (оглушение) миокарда, ишемия, реперфузия, активные формы кислорода, кальций.

MYOCARDIAL STUNNING: MECHANISMS AND CLINICAL IMPLICATIONS

M. M. Galagudza

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., St Petersburg, Russia, 197341. Tel.: +7 (921) 345-52-43. E-mail: galagoudza@mail.ru (Mikhail M. Galagudza – MD, Director of the Institute of Experimental Medicine Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology, assistant professor of pathophysiology Pavlov State Medical University.).

Abstract.

This review focuses on the mechanisms of transient postischemic myocardial dysfunction (myocardial stunning). The free radical and calcium hypotheses of stunning are discussed. The evidence on clinical situations potentially associated with stunning is presented, as well as the current data on detection of stunned myocardium and its drug treatment.

Key words: myocardial stunning, ischemia, reperfusion, reactive oxygen species, calcium.

Статья поступила в редакцию: 18.03.2011, принята к печати 28.03.2011.

Введение.

Феномен оглушенного (станнированного; от англ. «stun» – оглушить, ошеломить) миокарда проявляется обратимым угнетением сократимости миокарда, сохранившего жизнеспособность после реперфузии [1, 2]. Станнирование миокарда является осложнением реперфузии и с этих позиций должно рассматриваться как одна из форм реперфузионного повреждения миокарда [3]. Сократительная дисфункция миокарда при станнировании может проявляться гипо-, а- или дискинезией левого желудочка (ЛЖ).

Термин «оглушенный миокард» был предложен E. Braunwald и R. Kloner в 1982 году [4]. Оригинальное описание этого феномена достойно упоминания. В частности, авторы воспользовались удачной метафорой, согласно которой ишемия не обязательно «убивает» миокард, но может, при небольшой продолжительности, «ударить, оглушить и убежать» («hit, stun and run»). Следует отметить, что в первые годы после открытия феномен станнирования миокарда практически не привлек внимания кардиологов, по-видимому, вследствие того, что реперфузия миокарда в те годы являлась сравнительно редким явлением. С начала 80-х и, особенно, в 90-х годах феномен оглушенного миокарда вновь становится предметом интенсивного изучения. Переосмысление значения данного феномена с клинической точки зрения произошло из-за более широкого применения реперфузионной терапии для лечения острого коронарного синдрома. Появились исследования, показывающие возможность спонтанной реперфузии ишемизированного миокарда в результате лизиса тромба или прекращения коронаророспазма.

Тяжесть станнирования миокарда зависит от целого ряда факторов [3]. Важнейшими из них являются продолжительность ишемического периода, тяжесть ишемии (полная, неполная), степень восстановления кровотока (реперфузии), которая также может быть полной или неполной, скорость восстановления коронарной перфузии, объем ишемизированного миокарда и выраженность нагрузки на сердце. Оглушенный миокард сохраняет способность к сокращению под действием положительных инотропных агентов. Показано, что сократимость оглушенного миокарда может быть восстановлена под действием добутина, дофамина, изадрина, кальция, а также в результате постэкстрасистолической потенциации (улучшения сократимости дисфункционирующего участка миокарда после компенсаторной паузы, следующей за желудочковой экстрасистолой) [5-8].

Важным признаком оглушенного миокарда является наличие несоответствия между кровотоком и функцией миокарда: в то время как коронарный кровоток полностью или почти полностью восстановлен, сохраняются нарушения сократительной функции миокарда [9]. К настоящему времени выделены различные аспекты транзиторной постишемической дисфункции миокарда, включающие, помимо локального нарушения сократимости, нарушения метаболизма миокарда [10], дисфункцию эндотелия коронарных артерий [11], электрическую нестабильность [12] и нарушения нейрогенной регуляции сердца [13].

Существенно расширились и представления об этиологии станнирования миокарда, причем, как обнаружилось, в качестве его причин могут выступать факторы, не связанные напрямую с ишемией-реперфузией миокарда. Так, например, были описаны случаи станнирования у пациентов с хронической почечной недостаточностью, длительно получающих лечение гемодиализом [14], а также у пациентов с неврологическими нарушениями (субарахноидальным кровоизлиянием, острой гидроцефалией) [15] и после химиотерапии злокачественных новообразований [16].

По сей день дискуссионным остается вопрос о том, является ли оглушение миокарда биологически негативным последствием ишемии-реперфузии, требующим коррекции, направленной на восстановление упомянутого выше несоответствия между кровотоком и функцией, или же этот феномен имеет протективное значение, и медикаментозные воздействия должны поддерживать сниженный фон сократимости до естественного ее восстановления. Первая точка зрения в настоящее время представляется более обоснованной, т. к. инотропная стимуляция оглушенного миокарда не приводит к замедлению естественного восстановления сократимости, а «поддержание» миокарда в оглушенном состоянии, например, с помощью β -блокаторов, напротив, не ускоряет возврат нормальной сократимости после отмены этого отрицательного инотропного воздействия [17, 18]. Таким образом, устранение явлений станнирования в определенных клинических ситуациях представляется оправданным и необходимым. В любом случае, выявление станнирования должно предусматривать принятие мер по ликвидации условий, способствующих его поддержанию и повторному возникновению.

Механизмы станнирования.

Для объяснения механизма станнирования было предложено множество гипотез, однако в настоящее время наиболее обоснованными представляются две их них – свободнорадикального повреждения и «кальцевая» (рис. 1).

Гипотеза свободнорадикального повреждения. Интенсивное образование АФК в первые минуты реперфузии прямо продемонстрировано с использованием метода спектроскопии электронного парамагнитного резонанса [19]. АФК при реперфузии ишемизированного миокарда образуются в результате нарушения электротранспортных цепей митохондрий, а также активации арахидонового каскада, аутоокисления катехоламинов и активации различных НАД(Ф)Н оксидаз [20]. Не исключается их образование под действием ксантиноксидазы, содержание которой в миокарде человека, впрочем, невелико [21]. Свободнорадикальная гипотеза станнирования основана на серии доказательных экспериментов, проведенных группой R. Bolli в начале 90-х годов [22]. В частности, ими было показано, что эффект оглушения миокарда на 50-70% устраняется ферментативными антиоксидантами (супероксиддисмутазой и каталазой) при их введении как до коронароокклюзии, так и непосредственно перед реперфузией [23-24]. Однако при введении антиоксидантов через одну минуту после начала ре-

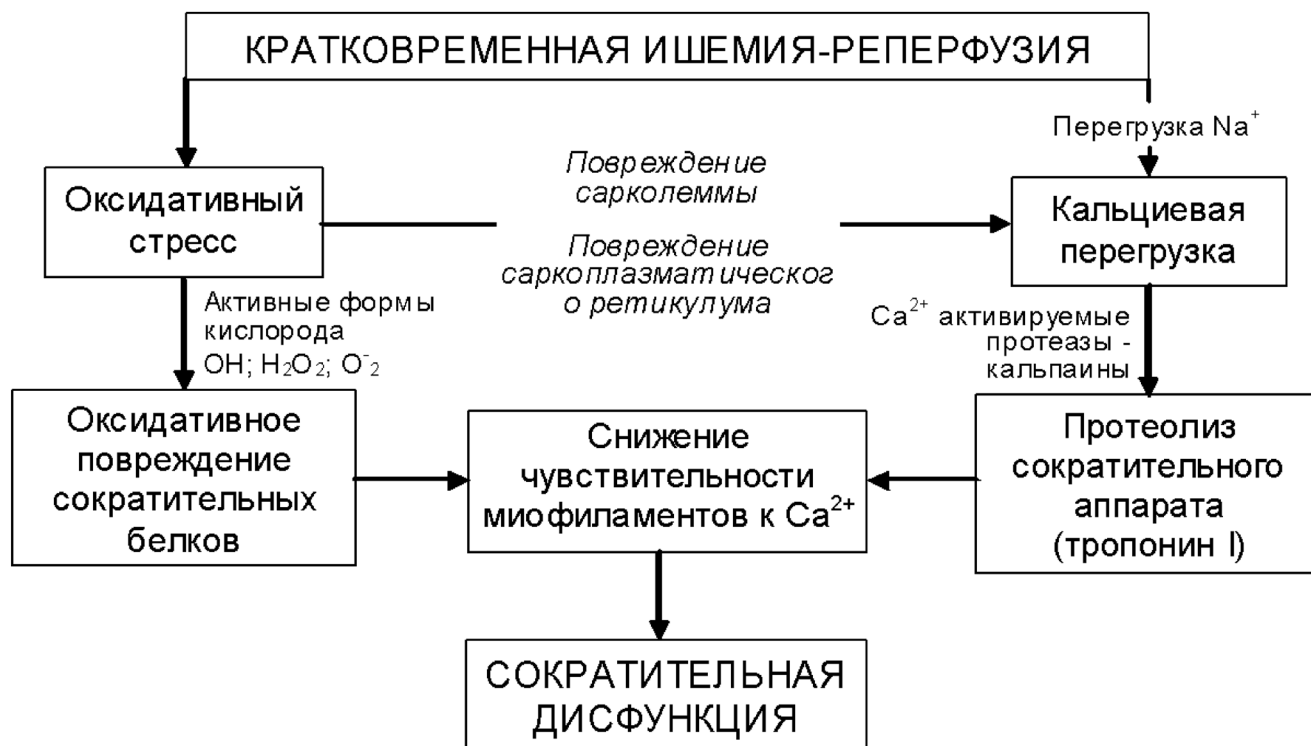


Рис. 1. Патогенез стanniрования (по R. Bolli, E. Marban, 1999 [3]).

перфузии они уже не оказывали протективного эффекта.

Активные формы кислорода (АФК) – высокореакционноспособные соединения, которые неизбирательно повреждают все без исключения компоненты клетки. По меньшей мере две группы молекул – белки и липиды – могут являться мишенями для свободнорадикальных реакций, приводящих к денатурации белков, инактивации ферментов и пероксидации полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в сарколемме [25]. Свободнорадикальное повреждение сарколеммы, по-видимому, является ключевым событием в патогенетической цепи, приводящей к стanniрованию. Показано, что АФК ингибируют Na^+/K^+ АТФазу, что приводит к перегрузке клетки натрием и активации $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника [26]. Таким образом, избыточная продукция АФК вызывает повышенное поступление кальция в клетку и, в конечном итоге, перегрузку клетки кальцием. В то же время, АФК снижают чувствительность миофиламентов к кальцию путем избирательного повреждения некоторых сократительных белков за счет окисления тиоловых групп [27]. Наконец, АФК обладают способностью повреждать функцию саркоплазматического ретикулума (СР) [28].

Кальцевая гипотеза. В широком смысле, кальцевая гипотеза постулирует, что стanniрование является результатом нарушений клеточного гомеостаза кальция [29-30]. Данная гипотеза охватывает три различных механизма: пониженную чувствительность сократительного аппарата кардиомиоцитов к кальцию, кальцевую перегрузку и нарушение электромеханического сопряжения вследствие дисфункции СР. Под чувствительностью миофиламентов к кальцию в данном контексте понимают способность сократительного аппарата кардиомиоцитов генерировать механическую силу в ответ на поступление кальция.

Механизм, лежащий в основе снижения чувствительности миофиламентов к кальцию, в настоящее время окончательно не установлен, однако имеющиеся данные указывают на структурные изменения одного или нескольких белков миофибрилл. В частности, установлено, что в стanniрованном миокарде крысы сократительный белок α -актинин [31] и регуляторный белок тропонин I [32-33] подвергаются мозаичной протеолитической деградации. Впрочем, позднее было установлено, что интенсивность протеолитической деградации тропонина I пропорциональна времени ишемии и протекает независимо от наступления реперфузии [34], т. е. факт наступления реперфузии сам по себе не является инициальным звеном повреждения белков миофибрилл. Так или иначе, изменения белков сократительного аппарата кардиомиоцитов, наступающие при непродолжительной ишемии-реперфузии, принципиально являются обратимыми. Частично лизированные сократительные белки замещаются вновь синтезированными; при этом временные рамки, необходимые для белкового синтеза *de novo* и восстановления функции оглушенного миокарда, в целом совпадают. L.K. Soei et al. [35] показали, что внутривенное введение свиньям кальцевого сенситизатора EMD 60263 приводит к более выраженному возрастанию сократимости миокарда у животных со стanniрованием миокарда по сравнению с интактными животными. С другой стороны, W.D. Gao et al. [36] обнаружили, что в оглушенном миокарде крысы скорость образования и диссоциации актомиозиновых мостиков выше, чем в обычном миокарде. Авторы связывают этот феномен, наблюдаемый при стanniровании, с более быстрым переходом актомиозинового комплекса из состояния, генерирующего силу, в состояние покоя.

В ответ на повышение внутриклеточной концентрации кальция активируется группа ферментов, объединенных общим названием кальпаины. Кальпаины широко распространены в клетках различных тканей, в т. ч. в миокарде. Эти ферменты вызывают ограниченный протеолиз, в результате которого из белков образуются крупные полипептидные фрагменты. Показано, что кальпаин-1 способен расщеплять как структурные белки сократительного аппарата, к которым относятся тайтин, α -фодрин, десмин и α -актинин, так и регуляторные белки, например, тропонин I и тропонин T [37]. Поскольку нельзя исключить, что кальций-индуцируемый протеолиз действительно играет существенную роль в патогенезе стенирования, одним из перспективных подходов к терапии огушенного миокарда может стать использование ингибиторов кальпаинов [38].

Клиническая значимость и диагностика огушения миокарда.

В настоящее время большинством исследователей признается, что в кардиологической клинической практике существует целый ряд ситуаций, которые потенциально могут сопровождаться возникновением у больных стенирования миокарда [39] (табл. 1). Между тем, изучение этого феномена у людей не обнаружило столь впечатляющих результатов, как в экспериментальных исследованиях на животных. Этому есть определенные объяснения [41]:

1. Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), являющиеся объектом исследования при изучении стенирования у человека, подвергаются исследованию в бодрствующем состоянии. В то же время известно, что одинаковые по продолжительности периоды ишемии вызывают более выраженное огушение миокарда у наркотизированных экспериментальных животных по сравнению с бодрствующими [42].

2. Ишемические эпизоды могут быть слишком короткими для того, чтобы вызвать серьезное реперфузионное повреждение. Так, баллонная ангиопластика сопровождается окклюзией коронарной артерии, как правило, в течение менее чем 60 секунд. Такая непродолжительная ишемия не вызывает длительной сократительной дисфункции. Некоторые исследователи, впрочем, отмечают нарушения диастолической функции ЛЖ в течение 10-12 минут после раздувания баллончика [43]. S.P. Hoole et al. [44] зафиксировали угнетение систолической функции ЛЖ через 30 минут после 60-секундной окклюзии коронарной артерии и высказали предположение о том, что ранее полученные данные об отсутствии стенирования после кратковременной окклюзии коронарной артерии у людей могут быть связаны с измерением функции ЛЖ сразу после реперфузии, когда эффект постишемической гиперемии частично препятствует разворачиванию сократительной дисфункции.

3. Значительное число пациентов с ИБС имеют достаточно хорошо развитые коллатерали, что ослабляет глубину ишемии в ходе ишемического эпизода.

Таблица 1

Клинические ситуации, потенциально сопровождающиеся возникновением стенирования миокарда
(по R. Kloner, R. Jennings, 2001 [40], с дополнениями).

Ситуация	Комментарий
После чрескожных коронарных вмешательств при ОКС	Диагностируется при вентрикулографии и радионуклидном исследовании
Нестабильная стенокардия	Диагностируется при эхокардиографии
Стенокардия напряжения/стресс-тесты	Продemonстрировано при эхокардиографии и МРТ
Реперфузия при инфаркте миокарда (тромбозис)	Выявляется при эхокардиографии, вентрикулографии, радионуклидных исследованиях
После аорто-коронарного шунтирования; трансплантация сердца	Замедленное восстановление сократимости, часто требуется инотропная поддержка
После успешной сердечно-легочной реанимации по поводу внезапной остановки сердца	Выраженность зависит от продолжительности остановки сердца
После кардиоверсии: стенирование миокарда предсердий	Истинного стенирования, вызванного ишемией-реперфузией, не происходит. Вероятно, представляет собой индуцированную тахикардией миопатию предсердий

4. Многие пациенты получают терапию антиишемическими препаратами, ослабляющими «ишемический» компонент стanniрования.

5. Из-за наличия значимого стеноза коронарной артерии образование свободных радикалов в миокарде пациентов с ИБС при реперфузии может быть менее интенсивным, поскольку восстановление кровотока происходит не так быстро.

6. Предполагается, что у пациентов короткие эпизоды ишемии могут ослаблять стanniрование за счет эффекта прекодиционирования.

Одной из важных клинических ситуаций, при которой возникает оглушение миокарда, является реперфузия при инфаркте миокарда. При этом следует иметь в виду, что ишемизированный участок миокарда к моменту реперфузии включает как обратимо поврежденную ткань, так и некротизированный миокард, не способный испытывать реперфузионное повреждение (стanniрование).

Наиболее существенное клиническое значение стanniрование имеет в кардиохирургической практике при выполнении операций в условиях искусственного кровообращения [45]. Послеоперационная сократительная дисфункция миокарда в той или иной степени возникает во всех случаях, однако при длительной аноксии или при неоптимальных характеристиках кардиоплегических растворов в период реоксигенации может развиваться тяжелое тотальное нарушение насосной функции сердца. В этом случае речь может идти не о стanniровании, а о необратимом ишемическом/реперфузионном повреждении миокарда. При большом объеме поражения стanniрование может вносить свой вклад в происхождение недостаточности левого желудочка.

Отдельную разновидность стanniрования представляет собой дисфункция миокарда после успешной сердечно-легочной реанимации по поводу внезапной остановки сердца [46]. Основными факторами, определяющими выраженность дисфункции миокарда при этом состоянии, являются степень ишемической контрактуры и возникновение феномена невосстановления кровотока.

Диагностика оглушенного миокарда затруднена, его трудно отличить от безболевого ишемии, субэндокардиального инфаркта и гибернации. Единственный идеальный путь распознавания оглушенного миокарда – одновременное измерение регионарной сократимости и регионарного кровотока, что вряд ли осуществимо в повседневной клинической практике.

Сократительная дисфункция, которая может проявляться гипо-, а- или дискинезией, достаточно легко выявляется методом рутинной эхокардиографии (ЭхоКГ). Перфузия миокарда в дисфункционирующих участках может быть оценена с помощью сцинтиграфии миокарда или позитронно-эмиссионной томографии с одним из перфузионных агентов [47]. Классическим признаком стanniрования является нормальная или почти нормальная перфузия в участках миокарда с нарушенной сократимостью.

Стресс-ЭхоКГ с добутамином и другие ее разновидности широко используются для диагностики жизнеспособного миокарда, но не позволяют с точностью разли-

чить стanniрование и гибернацию [48]. Сцинтиграфия с таллием в покое также используется достаточно широко, но, опять же, не позволяет надежно дифференцировать стanniрование и гибернацию из-за невозможности измерить абсолютный кровоток. Е. Gerbaud и соавт. [49] сообщили о возможности детекции стanniрования через 4 дня после реваскуляризации миокарда с помощью видеозаписи МРТ сердца на фоне введения низкой дозы добутамина, которое вызывало усиление сократимости миокарда в области передней стенки и верхушки ЛЖ.

Лечение оглушенного миокарда.

Исходя из патогенеза стanniрования, существенное место в котором занимает свободнорадикальное повреждение, наиболее перспективным подходом к лечению оглушенного миокарда представляется антиоксидантная терапия [50]. Использование супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в экспериментальных работах существенным образом ослабляло стanniрование. Кроме того, генная терапия внеклеточной СОД с помощью аденовирусного вектора ослабляла проявления постишемической сократительной дисфункции у кроликов [51]. Тем не менее, применение рекомбинантной формы СОД у пациентов, получавших реперфузионную терапию по поводу инфаркта миокарда, не приводило ни к улучшению прогноза, ни к восстановлению регионарной и глобальной сократимости [52]. Имелся лишь некоторый антиаритмический эффект в реперфузионном периоде. Имеется несколько возможных объяснений отсутствия эффекта СОД в этой ситуации. Во-первых, инфаркт миокарда может представлять собой слишком серьезное повреждение миокарда для того, чтобы проявился значительный протективный эффект антиоксидантов. В сущности, ткань миокарда в зоне инфаркта представляет смесь погибших и жизнеспособных кардиомиоцитов в различных соотношениях и уже поэтому не является «чистой» моделью стanniрования. Во-вторых, СОД не проникает через клеточную мембрану и, возможно, для того, чтобы продемонстрировать значимый эффект, необходимо использование более сильных антиоксидантов, проходящих через сарколемму (таких, например, как N-2-меркаптопропионил глицин).

Следующий подход к терапии оглушенного миокарда – использование блокаторов кальциевых каналов. Использование субгипотензивных доз блокаторов кальциевых каналов, вводимых экспериментальным животным интракоронарно, существенно улучшает сократительную функцию оглушенного миокарда [53]. Следовательно, эффект блокаторов кальциевых каналов не сводится к простому уменьшению постнагрузки или индукции гиперемии. Скорее всего, эффективность этой группы препаратов объясняется ограничением поступления кальция в сохранившие жизнеспособность кардиомиоциты в период реперфузии. С другой стороны, применение антагониста кальция азелнидипина у собак с регионарной ишемией-реперфузией миокарда сопровождалось не только улучшением регионарной сократимости в постишемическом периоде, но и более высоким уровнем коронарного кровотока по сравнению с контролем и группой, получавшей амлодипин [54]. В клинических условиях

введение пациентам в ходе коронарной ангиопластики нисолдипина приводило к значительному снижению станнирования на 15 минуте после 5 минутной коронароокклюзии и к полному отсутствию станнирования через 24 часа после ишемии-реперфузии [55].

Перспективным способом терапии оглушенного миокарда может быть использование блокаторов $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ противобменника. Их использование в данной ситуации обосновывается ограничением поступления кальция в кардиомиоциты в ходе реперфузии и, следовательно, уменьшением внутриклеточной кальциевой перегрузки. В экспериментальных исследованиях применение селективного ингибитора обратного варианта работы $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника KB-R7943 приводило к ослаблению проявлений станнирования [56, 57], а сайленсинг гена $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника с помощью интерферирующей РНК предотвращал наступление кальциевой перегрузки кардиомиоцитов после реоксигенации [58].

Патогенетически обоснованным методом лечения станнирования является использование кальциевых сенситизаторов. В эксперименте введение кальциевого сенситизатора левосимендана, а также блокатора Na^+/H^+ насоса карипориды ослабляло проявления постишемической дисфункции ЛЖ [59]. Применение левосимендана показало хороший клинический эффект у пациентов с различными формами острой сердечной недостаточности, включая тяжелые формы постишемической дисфункции [60]. Примечательно, что левосимендан оказывает положительный эффект даже у пациентов с тяжелой степенью дисфункции ЛЖ после кардиохирургических вмешательств и резистентностью к катехоламинам [61].

Оглушенный миокард отвечает на инотропную стимуляцию, и хотя этот подход не является в строгом смысле слова лечебным, он зачастую используется на практике у больных после аорто-коронарного шунтирования, а также у пациентов с персистирующей левожелудочковой дисфункцией и тяжелой сердечной недостаточностью после успешной и своевременной реперфузии. Относительно механизма действия препаратов с положительным инотропным эффектом при станнировании высказывается следующее предположение: при этом достигается преодоление десенситизации миофиламентов к кальцию за счет увеличения его доступности.

В клинической практике при отсутствии выраженных нарушений глобальной сократимости ЛЖ специальных мероприятий, ускоряющих выход из станнирования, как правило, не применяется. Восстановление регионарной сократимости происходит спонтанно в течение нескольких дней, реже – недель. Между тем, даже если станнирование и не требует лечения, факт его выявления у больных с ИБС требует оценки причины его появления и может рассматриваться как индикатор «коронарного неблагополучия», требующего более активной врачебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Соколова Р.И., Жданов В.С. Механизмы развития и проявления «гибернации» и «станнинга» миокарда // Кардиология. - 2005. - № 9. - С. 71–78.
2. Борисенко В.Г., Губарева Е.А., Каде А.Х. Реакции миокарда на ишемию // Терапевтический архив. - 2010. - Т. 82, № 3. - С. 64–67.
3. Bolli R., Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning // Physiological Reviews. - 1999. - Vol. 79, № 2. - P. 609–634.
4. Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction // Circulation. - 1982. - Vol. 66, № 6. - P. 1146–1149.
5. Schlack W., Ebel D., Thamer V. Effect of inotropic stimulation on the synchrony of left ventricular wall motion in a dog model of myocardial stunning // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. - 1996. - Vol. 40, № 5. - P. 621–630.
6. Hoffmeister H.M., Schaper J., Beyer M.E. et al. Effects of positive inotropic stimulation on postischemic myocardium with graded dysfunction // Cardiovascular Research. - 1997. - Vol. 33, № 2. - P. 332–340.
7. Hoffmeister H.M., Ströbele M., Beyer M.E. et al. Inotropic response of stunned hypertrophied myocardium: responsiveness of hypertrophied and normal postischemic isolated rat hearts to calcium and dopamine stimulation // Cardiovascular Research. - 1998. - Vol. 38, № 1. - P. 149–157.
8. Schad H., Heimisch W., Eising G.P., Mendler N. Effect of dopamine and atrial pacing on stunned myocardium // European Journal of Cardiothoracic Surgery. - 1998. - Vol. 13, № 6. - P. 710–717.
9. Heusch G., Schulz R. Perfusion-contraction match and mismatch // Basic Research in Cardiology. - 2001. - Vol. 96, № 1. - P. 1–10.
10. Schipke J.D., Korbacher B., Schwanke U. et al. Basal metabolism does not account for high O_2 consumption in stunned myocardium // American Journal of Physiology. - 1998. - Vol. 274. - P. H743–H746.
11. Nicklas J.M., Gips S.J. Decreased coronary flow reserve after transient myocardial ischemia in dogs // Journal of the American College of Cardiology. - 1989. - Vol. 13. - P. 195–199.
12. Holman W.L. Electrical instability during reperfusion // Annals of Thoracic Surgery. - 1992. - Vol. 54, № 6. - P. 1245–1246.
13. Burgdorf C., Richardt D., Kurz T. et al. Adenosine inhibits norepinephrine release in the postischemic rat heart: the mechanism of neuronal stunning // Cardiovascular Research. - 2001. - Vol. 49. - P. 713–720.
14. Dorairajan S., Chockalingam A., Misra M. Myocardial stunning in hemodialysis: what is the overall message? // Hemodialysis International. - 2010. - Vol. 14, № 4. - P. 447–450.
15. Nguyen H., Zaroff J.G. Neurogenic stunned myocardium // Current Neurology and Neuroscience Reports. - 2009. - Vol. 9, № 6. - P. 486–491.
16. Bhakta S., Flick S.M., Cooney M.M. et al. Myocardial stunning following combined modality combretastatin-based chemotherapy: two case reports and review of the literature // Clinical Cardiology. - 2009. - Vol. 32, № 12. - P. E80–84.
17. Przyklenk K., Kloner R.A. Is «stunned myocardium» a protective mechanism? Effect of acute recruitment and acute beta-blockade on recovery of contractile function and high-energy phosphate stores at 1 day post-reperfusion // American Heart Journal. - 1989. - Vol. 118, № 3. - P. 480–489.
18. Heusch G., Schulz R. Characterization of hibernating and stunned myocardium // European Heart Journal. - 1997. - Vol. 18, Suppl. D. - P. D102–D110.
19. Bolli R., McCay P.B. Use of spin traps in intact animals undergoing myocardial ischemia/reperfusion: a new approach to

assessing the role of oxygen radicals in myocardial «stunning» // Free Radicals Research Communication. - 1990. - Vol. 9, № 3–6. - P. 169–180.

20. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview // Cardiovascular Drugs Therapy. - 1991. - Vol. 5. - Suppl. 2. - P. 249–268.

21. de Jong J.W., van der Meer P., Nieukoop A.S. et al. Xanthine oxidoreductase activity in perfused hearts of various species, including humans // Circulation Research. - 1990. - Vol. 67, № 3. - P. 770–773.

22. Sekili S., McCay P.B., Li X.Y. et al. Direct evidence that the hydroxyl radical plays a pathogenetic role in myocardial «stunning» in the conscious dog and demonstration that stunning can be markedly attenuated without subsequent adverse effects // Circulation Research. - 1993. - Vol. 73, № 4. - P. 705–723.

23. Bolli R., Jeroudi M.O., Patel B.S. et al. Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. - 1989. - Vol. 86, № 12. - P. 4695–4699.

24. Jeroudi M.O., Triana F.J., Patel B.S., Bolli R. Effect of superoxide dismutase and catalase, given separately, on myocardial «stunning» // American Journal of Physiology. - 1990. - Vol. 259, № 3. - P. H889–H901.

25. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с.

26. Меерсон Ф.З., Сазонтова Т.Г., Казан В.Е. и соавт. Роль перекисного окисления липидов в ингибировании Na,K-АТФазы сердца при стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1983. - Т. 96, № 12. - С. 42–44.

27. Gao W.D., Liu Y., Marban E. Selective effects of oxygen free radicals on excitation-contraction coupling in ventricular muscle. Implications for the mechanism of stunned myocardium // Circulation. - 1996. - Vol. 94, № 10. - P. 2597–2604.

28. Anzai K., Ogawa K., Ozawa T., Yamamoto H. Oxidative modification of ion channel activity of ryanodine receptor // Antioxidants Redox Signaling. - 2000. - Vol. 2, № 1. - P. 35–40.

29. Marban E. Pathogenetic role for calcium in stunning? // Cardiovascular Drugs Therapy. - 1991. - Vol. 5, № 5. - P. 891–893.

30. Opie L.H., du Toit E.F. Postischemic stunning: the two-phase model for the role of calcium as pathogen // Journal of Cardiovascular Pharmacology. - 1992. - Vol. 20, Suppl. 5. - P. S1–S4.

31. Matsumura Y., Saeki E., Inoue M. et al. Inhomogeneous disappearance of myofilament-related cytoskeletal proteins in stunned myocardium of guinea pig // Circulation Research. - 1996. - Vol. 79, № 3. - P. 447–454.

32. McDonough J.L., Arrell D.K., Van Eyk J.E. Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury // Circulation Research. - 1999. - Vol. 84, № 1. - P. 9–20.

33. Gao W.D., Atar D., Liu Y. et al. Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium // Circulation Research. - 1997. - Vol. 80, № 3. - P. 393–399.

34. Palmer B.S., Klawitter P.F., Reiser P.J., Angelos M.G. Degradation of rat cardiac troponin I during ischemia independent of reperfusion // American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology. - 2004. - Vol. 287, № 3. - P. H1269–H1275.

35. Soei L.K., Sassen L.M., Fan D.S. et al. Myofibrillar Ca²⁺ sensitization predominantly enhances function and mechanical efficiency of stunned myocardium // Circulation. - 1994. - Vol. 90, № 2. - P. 959–969.

36. Gao W.D., Dai T., Nyhan D. Increased cross-bridge cycling rate in stunned myocardium // American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology. - 2006. - Vol. 290, № 2. - P. H886–H893.

37. Barta J., Tóth A., Edes I. et al. Calpain-1-sensitive

myofibrillar proteins of the human myocardium // Molecular and Cellular Biochemistry. - 2005. - Vol. 278, № 1–2. - P. 1–8.

38. Yoshikawa Y., Hagiwara H., Ohga Y. et al. Calpain inhibitor-1 protects the rat heart from ischemia-reperfusion injury: analysis by mechanical work and energetics // American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology. - 2005. - Vol. 288, № 4. - P. H1690–H1698.

39. Pomblum V.J., Korbacher B., Cleveland S. et al. Cardiac stunning in the clinic: the full picture // Interactive Cardiovascular Thoracic Surgery. - 2010. - Vol. 10, № 1. - P. 86–91.

40. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1 // Circulation. - 2001. - Vol. 104, № 24. - P. 2981–2989.

41. Bolli R., Hartley C.J., Rabinovitz R.S. Clinical relevance of myocardial «stunning» // Cardiovascular Drugs Therapy. - 1991. - Vol. 5, № 5. - P. 877–890.

42. Triana J.F., Li X.Y., Jamaluddin U. et al. Postischemic myocardial «stunning». Identification of major differences between the open-chest and the conscious dog and evaluation of the oxygen radical hypothesis in the conscious dog // Circulation Research. - 1991. - Vol. 69, № 3. - P. 731–747.

43. Wijns W., Serruys P.W., Slager C.J. et al. Effect of coronary occlusion during percutaneous transluminal angioplasty in humans on left ventricular chamber stiffness and regional diastolic pressure-radius relations // Journal of the American College of Cardiology. - 1986. - Vol. 7. - P. 455–463.

44. Hoole S.P., Heck P.M., White P.A. et al. Stunning and cumulative left ventricular dysfunction occurs late after coronary balloon occlusion in humans insights from simultaneous coronary and left ventricular hemodynamic assessment // JACC Cardiovascular Interventions. - 2010. - Vol. 3, № 4. - P. 412–418.

45. Anselmi A., Abbate A., Girola F. et al. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence // European Journal of Cardiothoracic Surgery. - 2004. - Vol. 25, № 3. - P. 304–311.

46. Chalkias A., Xanthos T. Pathophysiology and pathogenesis of post-resuscitation myocardial stunning // Heart Failure Reviews. - 2011 (in press).

47. Camici P.G., Prasad S.K., Rimoldi O.E. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability // Circulation. - 2008. - Vol. 117, № 1. - P. 103–114.

48. Nixdorff U. Stress echocardiography: basics and noninvasive assessment of myocardial viability // Journal of Interventional Cardiology. - 2004. - Vol. 17, № 6. - P. 349–355.

49. Gerbaud E., Montaudon M., Coste P. Early detection of myocardial stunning using low-dose dobutamine magnetic resonance imaging // Archives of Cardiovascular Diseases. - 2011. - Vol. 104, № 2. - P. 134–137.

50. Przyklenk K. Pharmacologic treatment of the stunned myocardium: the concepts and the challenges // Coronary Artery Disease. - 2001. - Vol. 12. - P. 363–369.

51. Li Q., Bolli R., Qiu Y. et al. Gene therapy with extracellular superoxide dismutase attenuates myocardial stunning in conscious rabbits // Circulation. - 1998. - Vol. 98, № 14. - P. 1438–1448.

52. Flaherty J.T., Pitt B., Gruber J.W. et al. Recombinant human superoxide dismutase (h-SOD) fails to improve recovery of ventricular function in patients undergoing coronary angioplasty for acute myocardial infarction // Circulation. - 1994. - Vol. 89, № 5. - P. 1982–1991.

53. Ehring T., Heusch G. Dihydropyridine calcium antagonists: beneficial or adverse effects in the setting of myocardial ischaemia/reperfusion? // Cardiology. - 1997. - Vol. 88, Suppl. 1. - P. 3–14.

54. Kano S., Ichihara K., Komatsu K., Satoh K. Comparative effects of azelnidipine and amlodipine on myocardial function and mortality after ischemia/reperfusion in dogs // Journal of Pharmacological Sciences. - 2011. - Vol. 116, № 2. - P. 181–187.

55. Sheiban I., Tonni S., Benussi P. et al. Left ventricular

dysfunction following transient ischaemia induced by transluminal coronary angioplasty. Beneficial effects of calcium antagonists against post-ischaemic myocardial stunning // *European Heart Journal*. - 1993. - Vol. 14, Suppl. A. - P. 14–21.

56. Hagihara H., Yoshikawa Y., Ohga Y. *et al.* Na⁺/Ca²⁺ exchange inhibition protects the rat heart from ischemia-reperfusion injury by blocking energy-wasting processes // *American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology*. - 2005. - Vol. 288, № 4. - P. H1699–H1707.

57. Wei G.Z., Zhou J.J., Wang B. *et al.* Diastolic Ca²⁺ overload caused by Na⁺/Ca²⁺ exchanger during the first minutes of reperfusion results in continued myocardial stunning // *European Journal of Pharmacology*. - 2007. - Vol. 572, № 1. - P. 1–11.

58. Maddaford T.G., Dibrov E., Hurtado C., Pierce G.N. Reduced expression of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger in adult cardiomyocytes via adenovirally delivered shRNA results in resistance to simulated ischemic injury // *American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology*. - 2010. - V. 298, № 2. - P. H360–H366.

59. Brendt P., Behrends M., Peters J. Myocardial stunning following no flow ischaemia is diminished by levosimendan or cariporide, without benefits of combined administration // *Resuscitation*. - 2008. - Vol. 76, № 1. - P. 95–102.

60. Kurt I.H. Use of levosimendan in patients with ischemic heart disease following mechanical reperfusion // *Surgery Today*. - 2009. - Vol. 39, № 5. - P. 381–386.

61. Meyer K., Klocke R.C., Schipke J.D. *et al.* Ca²⁺ sensitizer superior to catecholamine during myocardial stunning? *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. - 2008. - Vol. 34, № 2. - P. 326–331.

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ НЕКОТОРЫХ СИНДРОМОВ НАСЛЕДУЕМЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ С ПАТОЛОГИЕЙ ВОЛОКНИСТЫХ СТРУКТУР НА ОСНОВЕ МЕЖДУНАРОДНЫХ НОЗОЛОГИЙ

*М.А. Перекальская¹, Л.И. Макарова¹, Д.А. Махмудян¹, Ю.О. Останина¹, И.И. Волкова²,
Е.Б. Лукаш², Г.А. Киселева³, И.И. Семенова¹*

*¹ГОУ ВПО Новосибирский Государственный Медицинский Университет
Минздравсоцразвития России, Новосибирск, Россия.*

*²ГБУЗ НСО Государственный Новосибирский Областной Клинический Диагностический Центр,
Новосибирск, Россия.*

*³ФГУ Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
Минздравсоцразвития РФ, Новосибирск, Россия.*

Перекальская М.А. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней ГОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития России; Макарова Л.И. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ГОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития России; Махмудян Д.А. – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней ГОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития России; Останина Ю.О. – клинический ординатор кафедры внутренних болезней ГОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития России; Волкова И.И. – к.м.н., заведующий отделом функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ НСО ГНОКДЦ; Лукаш Е.Б. – к.м.н., заведующий отделением кардиологических и сосудистых методов исследования ГБУЗ НСО ГНОКДЦ; Киселева Г.А. – врач ультразвуковой диагностики ФГУ НИИТО; Семенова И.И. – ассистент кафедры терапевтической стоматологии ГОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития России.

Контактная информация: 630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль 2, кв. 159; телефон – +7 (383) 341-10-56. E-mail: mariansk@yandex.ru (Перекальская Мария Александровна).

Резюме.

С целью изучения особенностей диагностики наиболее распространенных синдромов из группы наследуемых нарушений соединительной ткани с патологией волокнистых структур (ННСТсПВС), выявленных на основе международных нозологий, обследовано 254 человека в возрасте от 18 до 26 лет. Признаки ННСТсПВС найдены у 43 (17,0%) обследованных, при посиндромной дифференциации критериям мягкого варианта классического типа синдрома Элерса-Данло удовлетворяли 7 человек (2,8%), гипермобильного типа – 6 человек (2,4%), синдрома пролапса митрального клапана (ПМК) – 7 человек (4,7% от лиц в возрасте 20 лет и старше). У 22 человек (8,7% от общего количества обследованных и 51,2% от имеющих признаки ННСТсПВС) обнаружен неклассический ПМК без каких-либо особенностей при отдельных синдромах.

Ключевые слова: наследуемые нарушения соединительной ткани, пролапс митрального клапана, синдром Элерса-Данло, MASS фенотип, диагностические критерии.

APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF HERITABLE DISORDERS OF CONNECTIVE TISSUE ON THE BASIS OF THE INTERNATIONAL NOSOLOGIES

*M.A. Perekalskaya¹, L.I. Makarova¹, D.A. Mahmudyan¹, Yu.O. Ostanina¹, I.I. Volkova²,
E.B. Luksha², G.A. Kiseleva³, I.I. Semenova¹*

¹*Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.*

²*Novosibirsk State Regional Clinical Diagnostic Center, Novosibirsk, Russia.*

³*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk, Russia.*

Corresponding author: 630004, Novosibirsk, 2 Vokzalnaya Magistral Str., apt. 159; Phone – 3411056; e-mail: mariansk@yandex.ru (Perekalskaya Maria – M.D., professor Head of the Department of Internal Medicine of Novosibirsk State Medical University)

Abstract.

The study investigates the approaches to the diagnosis of heritable disorders of connective tissue (HDCT) on the basis of international nosologies. Total examined 254 people aged 18 to 26 years. Signs of HDCT were found in 43 patients (17.0%). Criteria for mild variant of the classical Ehlers-Danlos syndrome (EDS) identified in 7 patients (2,8%), for hypermobility type of EDS – in 6 (2,4%), for of mitral valve prolapse (MVP) syndrome – in 7 (4,7% of persons aged 20 years and older). In 22 persons (8,7% of the total examined and 51,2% of the patients with signs of HDCT) discovered non-classical MVP without any special features in different syndromes.

Keywords: heritable disorders of connective tissue, mitral valve prolapse syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, MASS phenotype, diagnostic criteria.

Статья поступила в редакцию: 13.01.2011, принята к печати 26.04.2011.

Введение.

Наследуемые нарушения соединительной ткани с патологией волокнистых структур (ННСТсПВС) - часто встречающаяся патология, исследующаяся уже достаточно давно, однако до сих пор имеющая целый ряд нерешенных диагностических проблем. Она представлена большим разнообразием синдромов, составляющих, по нашему представлению, непрерывный, недискретный континуум [1]. Это затрудняет диагностику и способствует тому, что в отечественной литературе различные состояния объединяются общим термином «дисплазия соединительной ткани». В то же время имеющиеся международные нозологии позволяют диагностировать отдельные синдромы, что важно для ведения этих пациентов и определения прогноза.

Наиболее распространенными, по данным литературы, в группе ННСТсПВС являются синдром пролапса митрального клапана (СПМК) [2, 3], гипермобильный тип и мягкий вариант классического типа синдрома Элерса-Данло (СЭД) [4, 5, 6], MASS фенотип [7]. СЭД – одно из самых фенотипически вариабельных состояний [4]. Основные критерии СЭД представлены в пересмотренной Виллефраншской нозологии [8]. Самый частый тип - классический - включает до 90% всех больных с СЭД [4]. Он распространен достаточно широко, есть сообщения о том, что частота его мягкого варианта достигает 9% [6], но в связи с мягкостью симптоматики у большинства остается нераспознанным [5]. Клиниче-

ские границы СПМК и MASS фенотипа до последнего времени не были четко очерчены. Впервые критерии диагностики СПМК и MASS фенотипа у взрослых (≥ 20 лет) были представлены недавно в пересмотренной в 2010 г. Гентской нозологии для синдрома Марфана (СМ) [9], в связи с чем перед исследователями встают задачи их практической апробации и изучения частоты диагностируемых на основе этих критериев синдромов.

Цель исследования – изучить особенности диагностики и частоту наиболее распространенных синдромов из группы ННСТсПВС, выявленных на основе международных нозологий у лиц молодого возраста.

Материал и методы исследования.

Всего обследовано 254 человека (220 женщин и 34 мужчины) в возрасте от 18 до 26 лет, средний возраст $22,3 \pm 1,5$ года. Выяснялись жалобы, собирался анамнез, включая семейный. Больные консультировались офтальмологом, ортопедом-травматологом. При осмотре и дальнейшем обследовании выявлялось наличие признаков, характерных для ННСТсПВС, перечисленных в пересмотренной Виллефраншской нозологии для диагностики СЭД [8] и пересмотренной Гентской нозологии для диагностики СМ [9]. Гиперэластичность кожи определялась по ее гиперрастяжимости в области ладонной поверхности предплечья $> 1,5$ см [10,11], атрофическими считали широкие рубцы с дряблой, поперечно исчерченной поверхностью. Гипермобильность суставов (ГМС)

определялась по критериям Р. Н. Beighton [12], её диагностировали при наборе ≥ 5 баллов из 9 возможных [10, 11]. Всем пациентам проведена эхокардиография с доплерографией в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации эхокардиографии и Американского общества по эхокардиографии (2005 г.). Измерения диаметра корня аорты (Ao) проводились от переднего края передней стенки аорты до переднего края задней стенки Ao. Наибольший из определенных по крайней мере трижды показателей, скорректированный по возрасту и площади поверхности тела, был использован для оценки диаметра Ao по Z шкале [13, 14]. Характерным проявлением различных вариантов ННСТсПВС является пролапс створок митрального клапана (ПМК). Он хорошо изучен [15], однако литературных данных о том, существуют ли особенности ПМК при различных синдромах, недостаточно. Критерием ультразвуковой диагностики ПМК в данном исследовании являлось систолическое провисание створки клапана > 2 мм в парастеральной позиции.

Согласно пересмотренной Виллефраншской нозологии для СЭД [8], основные критерии классического типа включают гиперэластичность кожи, гипермобильность суставов, широкие атрофические рубцы, при этом наличие одного из признаков может быть достаточным для диагностики [4]. Мягкий вариант классического СЭД характеризуется умеренной гиперэластичностью и хрупкостью кожи, а ГМС может быть ограничена только суставами кистей и стоп [4]. В отсутствие четких общепринятых сценариев диагностики СЭД во избежание его гипердиагностики (при ограниченной возможности проведения семейных исследований и генетического тестирования) критерием классического СЭД в данной работе было принято сочетание не менее 2 основных признаков (обязательно ГМС + один из кожных признаков) и 2-3 дополнительных, определяемых согласно Виллефраншской нозологии. Гипермобильный тип СЭД диагностировался при наличии ГМС ($\geq 5/9$ баллов по шкале Р. Н. Beighton) в сочетании с наличием мягкой, бархатистой

кожи при возможной её гиперэластичности и отсутствующей хрупкости [8]. В случае наличия признаков СЭД, не удовлетворяющих вышеперечисленным критериям, диагностировался элерсподобный фенотип.

В пересмотренной Гентской нозологии для диагностики СМ (2010 г.) критерии для СПМК и MASS фенотипа учитывают диаметр корня Ao, оцененный по Z шкале, включают наличие ряда системных признаков и отсутствие эктопии хрусталика (ЭХ). Для лиц моложе 20 лет с клинической картиной, не позволяющей вынести однозначный диагноз СМ по системным признакам (< 7 баллов), и/или имеющих пограничные показатели размера корня Ao ($Z < 3$), и в отсутствие мутации гена FBN1 (кодирующего фибриллин 1) предложен термин «неспецифическое нарушение соединительной ткани» (НСНСТ) (табл. 1).

Результаты исследования.

Признаки, характерные для ННСТсПВС, обнаружены у 43 человек (17,0%) - 16 мужчин (47,1%) и 27 женщин (12,3%). Ни один из обследованных не набрал критериев для диагностики СМ, редких типов СЭД. Также ни у кого из пациентов моложе 20 лет не диагностировано НСНСТ, так как не выявлено пограничное расширение корня Ao.

Основные признаки ННСТсПВС, найденные при обследовании 43 пациентов, представлены в табл. 2. При проведении ЭхоКГ диаметр Ao $Z < 2$ был отмечен у всех пациентов ≥ 20 лет, Ao $Z < 3$ – у всех моложе 20 лет. Из 43 пациентов ПМК I степени (систолическое провисание передней створки клапана > 2 мм и < 6 мм в парастеральной позиции) был выявлен у 22 человек (8,7% от всех обследованных и 51,2% от имеющих признаки ННСТсПВС) – 12 женщин (5,5% от всех и 44,4% от имеющих признаки ННСТсПВС) и 10 мужчин (29,4% от всех и 62,5% от имеющих признаки ННСТсПВС). Степень пролабирования в апикальной позиции не превышала 4,8 мм, в парастеральной – 4,2 мм. Толщина ство-

Таблица 1

Критерии диагноза НСНСТ для пациентов < 20 лет и альтернативных диагнозов для пациентов ≥ 20 лет в отсутствие СМ в семье (по материалам пересмотренной Гентской нозологии для диагностики СМ, 2010 г.)

Диагноз	Критерии
< 20 лет	
НСНСТ	недостаточно системных признаков (< 7 баллов) и/или пограничный размер корня Ao ($Z < 3$) нет мутации FBN1
≥ 20 лет	
MASS фенотип	Ao $Z < 2$ (+) системные признаки ≥ 5 баллов, из них по крайней мере 1 скелетный (-) ЭХ
СПМК	ПМК (+) Ao $Z < 2$ (+) системные признаки < 5 баллов (-) ЭХ

СМ – синдром Марфана.

НСНСТ – неспецифическое нарушение соединительной ткани.

СПМК – синдром пролапса митрального клапана.

Ao – аорта.

Таблица 2

Признаки ННСТсПВС, выявленные при обследовании 43 пациентов

Признаки	мужчины (16)	женщины (27)	всего (43)
килевидная грудная клетка	-	1	1
воронкообразная грудная клетка	8	13	21
плоскостопие	13	21	34
плосковальгусная деформация стоп	3	6	9
сколиоз или тораколюмбальный кифоз	9	12	21
гипермобильность суставов	2	15	17
стрии	10	17	27
гиперэластичность кожи	3	6	9
атрофические рубцы	3	11	14
миопия > 3 диоптрий	2	2	4
ПМК	10	12	22

ННСТсПВС – наследуемые нарушения соединительной ткани с патологией волокнистых структур.

ПМК – пролапс митрального клапана.

рок составила 1,7–4,2 мм, то есть у всех пациентов ПМК был неклассическим. У 5 человек найдены врожденные пороки сердца: ДМПП – у 1 женщины, аневризма межпредсердной перегородки – у 2 женщин, фистула коронарной артерии – у 1 мужчины, двухстворчатый аортальный клапан – у 1 мужчины, который имел также ПМК I степени, миопию, астигматизм, гиперэластичность кожи, воронкообразную деформацию грудной клетки, стрии, плоскостопие, варикозное расширение вен нижних конечностей.

ГМС обнаружена у 17 человек: 9 баллов – у 2 женщин, 6–8 баллов – у 9 (8 женщин и 1 мужчина), 5 баллов – у 6 (5 женщин, 1 мужчина). Чаще всего отмечено приведение большого пальца кисти к предплечью – у 13 (11 женщин, 2 мужчин), гипермобильность локтевых суставов – у 12 (10 женщин, 2 мужчин) и мизинца – у 11 (10 женщин, 1 мужчина). Реже встретились

гипермобильность позвоночника – у 6 человек (5 женщин, 1 мужчина) и коленных суставов – у 7 (6 женщин, 1 мужчина).

Признаки, характерные для СЭД, найдены у 29 человек. Встретившиеся 3 варианта диагностики СЭД, когда больные удовлетворяли критериям данного диагноза, и 4 варианта диагностики элерсоподобного фенотипа, когда критериев для диагностики СЭД было недостаточно, представлены в табл. 3. Кроме диагностически значимых, у 7 больных с мягким вариантом классического типа СЭД найден целый ряд других проявлений ННСТсПВС, представленных в табл. 4. Гипермобильный СЭД диагностирован у 6 женщин (2,4%). Они имели суставную гипермобильность ≥ 5 баллам и мягкую, бархатистую кожу. Также у них отмечен сколиоз (у 4), «прямая спина» (у 2), воронкообразная деформация грудной клетки (у 4), плоскостопие (у 5), варикозное расширение

Таблица 3

Варианты диагностики СЭД и элерсоподобного фенотипа

Критерии	N
классический тип СЭД:	7
ГМС $\geq 5/9$ баллов + растяжимость кожи > 1,5 см + атрофические рубцы	3
ГМС $\geq 5/9$ баллов + атрофические рубцы	4
гипермобильный тип СЭД:	6
ГМС $\geq 5/9$ баллов + мягкая, бархатистая кожа	
элерсоподобные фенотипы:	16
растяжимость кожи > 1,5 см	5
ГМС $\geq 5/9$ баллов	4
атрофические рубцы	6
растяжимость кожи > 1,5 см + атрофические рубцы	1

СЭД – синдром Элерса-Данло

ГМС – гипермобильность суставов

Таблица 4

**Дополнительные проявления патологии соединительной ткани у пациентов
с мягким вариантом классического СЭД**

Признаки	мужчины (1)	женщины (6)	всего (7)
миопия	-	1	1
тонкая, прозрачная кожа	1	2	3
бархатистая кожа	1	-	1
фолликулярный гиперкератоз	-	1	1
стрии	1	5	6
мягкая, тестоватая консистенция тканей	-	4	4
воронкообразная грудная клетка	1	5	6
сколиоз	1	2	3
плоскостопие	1	3	4
эквиноварусная деформация стоп	-	1	1
варикозное расширение вен	1	4	5
грыжи	-	1	1
ПМК	1	4	5
аневризма межпредсердной перегородки	-	1	1

СЭД – синдром Элерса-Данло

ние вен голени (у 5). У одной женщины при ЭхоКГ обнаружена аневризма межпредсердной перегородки, у другой – ДМПП, еще у двух – ПМК.

В подгруппе из 16 человек с элерсоподобным фенотипом только гиперэластичность кожи > 1,5 см встретились у 5 пациентов, только ГМС – у 4, только атрофические рубцы – у 6, сочетание гиперрастяжимости кожи и атрофических рубцов – у 1.

Один пациент удовлетворял критериям диагноза MASS фенотипа. Это был мужчина 22 лет с астенической конституцией, ПМК, кожными стриями, воронкообразной деформацией грудной клетки, плоскостопием, ско-

лиозом, диаметром Ao Z < 2.

Критериям СПМК удовлетворяли 12 человек, но 5 из них были моложе 20 лет, что, согласно Гентской нозологии, не позволяет отнести этих пациентов к данной группе, в связи с чем мы объединили их в «фенотип с ПМК». Таким образом, СПМК диагностирован у 7 (4,7% от тех, кому было 20 лет и больше), фенотип с ПМК – у 5 (4,8% от лиц, моложе 20 лет). Системные проявления у пациентов с СПМК и фенотипом с ПМК представлены в табл. 5, из которой видно, что данные фенотипы практически идентичны.

Таблица 5

Системные признаки у пациентов с СПМК и фенотипом с ПМК

Признаки	СПМК (≥ 20 лет)			фенотип с ПМК (< 20 лет)		
	м (5)	ж (2)	всего (7)	м (2)	ж (3)	всего (5)
сколиоз	2	-	2	1	-	1
воронкообразная грудная клетка	2	-	2	1	3	4
стрии	5	1	6	-	1	1
плоскостопие	4	2	6	1	3	4
плосковальгусная деформация стоп	2	1	3	-	2	2
миопия	-	-	-	1	-	1

ПМК – пролапс митрального клапана

СПМК – синдром пролапса митрального клапана

м – мужчины, ж – женщины

Обсуждение.

Из обследованных 254 человек признаки ННСТсПВС выявлены у 43, что составило 17,0%, причем у мужчин достоверно чаще, чем у женщин (47,1% и 12,3% соответственно, $p < 0,001$). Мужчины чаще имели деформации позвоночника (26,5% и 2,7%, $p < 0,001$) и ПМК (29,4% и 5,5%, $p < 0,001$). При посиндромной дифференциации у 2,8% обследованных были найдены признаки, достаточные для диагностики мягкого варианта классического типа СЭД, у 2,4% – гипермобильного типа СЭД, у 4,7% (от числа лиц 20 лет и старше) – СПМК, у 0,4% – MASS фенотипа. Основным среди оставшихся фенотипов оказался элерсopodobный (6,3%). У 4,8% лиц моложе 20 лет найден фенотип, удовлетворяющий критериям СПМК по Гентской нозологии, практически идентичный фенотипу взрослых с СПМК. Частота отдельных синдромов у мужчин и женщин различалась: только у женщин выявлялся гипермобильный тип СЭД, у мужчин чаще, чем у женщин, выявлялся СПМК (14,7% и 0,9% соответственно, $p < 0,001$) и элерсopodobный фенотип (14,7% и 5,0% соответственно).

При MASS фенотипе отсутствовал такой признак, как миопия, а теоретически, согласно пересмотренной Гентской нозологии, может отсутствовать и ПМК, хотя ранее MASS рассматривался как синдром с митральным пролабированием.

ПМК обнаружен у 22 человек, его частота составила 8,7% от общего количества обследованных и 51,2% от имеющих признаки ННСТсПВС. При мягком варианте классического типа СЭД ПМК диагностирован у 5 пациентов из 7, при гипермобильном типе – у 2 из 6. Каких-либо его особенностей при каждом из выявленных синдромов не найдено.

Таким образом, имеющиеся международные нозологии позволяют в большинстве случаев диагностировать отдельные синдромы и фенотипы, хотя ряд проблем диагностики еще ждет своего решения. Так, например, на наш взгляд, остается открытым вопрос о четких клинических критериях классического СЭД, о диагностике СПМК у лиц моложе 20 лет в отсутствие критериев ННСТ, о нозологическом классифицировании пациентов с элерсopodobным фенотипом.

Выводы:

1. Признаки системных ННСТсПВС выявлены у 17,0% обследованных, причем у мужчин достоверно чаще, чем у женщин.

2. При посиндромной дифференциации на основании международных нозологий мягкий вариант классического типа СЭД диагностирован у 2,8%, гипермобильный тип СЭД – у 2,4%, СПМК – у 4,7%, MASS фенотип – у 0,4%.

3. Фенотипами, не уложившимися в принятые критерии, оказался элерсopodobный (6,3%), а также фенотип с ПМК, удовлетворяющий критериям СПМК по Гентской нозологии, встретившийся у 4,8% лиц моложе 20 лет.

4. У 8,7% от общего количества обследованных и 51,2% от имеющих признаки ННСТсПВС найден неклассический ПМК 1 степени, причем каких-либо его

особенностей при отдельных синдромах не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Перекальская М.А. Наследуемые нарушения соединительной ткани с патологией волокнистых структур экстрацеллюлярного матрикса и недифференцированная дисплазия: некоторые вопросы классификации и диагностики // Артериальная гипертензия. – 2009. – том 15, № 4. – С. 481-484.
2. Darsee J.R., Mikolich J.R., Nicoloff N.B. et al. Prevalence of mitral valve prolapse in presumably healthy young men // Circulation. – 1979. – Vol. 59, № 4. – P. 619-622.
3. Procacci P.M., Savran S.V., Schreiter S.L. et al. Prevalence of clinical mitral valve prolapse in 1169 young women // N. Engl. J. Med. – 1976. – Vol. 294. – P. 1086-1088.
4. Steinmann B., Royce P.M., Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos Syndrome. In: Connective Tissue and Its Heritable Disorders. Molecular, genetic and medical aspects / Royce P.M., Steinmann B. eds. – New York, 2002. – P. 431-523.
5. McKusick V.A. The Ehlers-Danlos Syndrome. In: Heritable Disorders of Connective Tissue. – 4th ed. – St. Louis: Mosby, 1972. – P. 292-371.
6. Holzberg M., Hewan-Lowe K. O., Olansky A. J. The Ehlers-Danlos syndrome: Recognition, characterization, and importance of milder variant of the classic form // J. Am. Acad. Dermatol. – 1988. – Vol. 19. – P. 656-666.
7. Pyeritz R.E., Dietz H.C. The Marfan Syndrome and Other Microfibrillar Disorders. In: Connective Tissue and Its Heritable Disorders. Molecular, genetic and medical aspects / Royce P.M., Steinmann B. eds. – New York, 2002. – P. 585 - 626.
8. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndrome: Revised nosology, Villefranche, 1997 // Am. J. Med. Genet. – Vol. 77. – P. 31-37.
9. Loeys B.L., Dietz H. C., Braverman A.C., et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // J. Med. Genet. – 2010. – Vol. 47. – P. 476-485.
10. Levy H. P. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type // [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1279/>
11. Wenstrup R., De Paepe A., Ehlers-Danlos Syndrome, Classical Type. Includes: Ehlers-Danlos Syndrome Type I, Ehlers-Danlos Syndrome Type II // [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1244/>
12. Beighton P., Grahame R., Bird H. Clinical features of hypermobility. In: Hypermobility of joints / Grahame R. ed. – London: Springer-Verlag London Limited, 1999. – P. 53-80.
13. Roman M.J., Devereux R.B., Kramer-Fox R. et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults // Am. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 64. – P. 507-512.
14. Peterson M.D., Wei Du, Skeens M.E., Humes R.A. Regression equations for calculation of Z scores of cardiac structures in large cohort of healthy infants, children, and adolescents. An echocardiographic study // J. Am. Soc. Echocardiography. – 2008. – Vol. 21. – P. 922-934.
15. Земцовский Э.В. Проплап митрального клапана. – СПб.: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2010. – 160 с.

АНАЛИЗ ВКЛАДА РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИЕ И ХАРАКТЕР РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ

А.Ю. Бабенко, Е.Н. Гринева, В.Н. Солнцев

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

Бабенко Алина Юрьевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ Эндокринологии ФГУ «ФЦ СКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; Гринева Елена Николаевна – д.м.н., профессор, директор НИИ Эндокринологии ФГУ «ФЦ СКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; Солнцев Владислав Николаевич – старший научный сотрудник лаборатории математического моделирования ФГУ «ФЦ СКЭ 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. Факс: +7 (812) 702-55-95. E-mail: alina_babenko@mail.ru (Бабенко Алина Юрьевна).

Резюме.

Цель: В настоящем исследовании проведен анализ характера ремоделирования левого желудочка при тиреотоксикозе и факторов, определяющих его развитие и сохранение после устранения тиреотоксикоза. **Материалы и методы:** у 254 пациентов с тиреотоксикозом до начала лечения и через год терапии проведено ЭхоКГ обследование. **Результаты:** типичным вариантом патологического ремоделирования левого желудочка при тиреотоксикозе является эксцентрическая гипертрофия. Наибольшее влияние на развитие ремоделирования и его характер оказывали пол (мужской), длительность тиреотоксикоза, возраст, развитие фибрилляции предсердий и систолическое АД. **Выводы:** мужчинам следует рекомендовать раннее радикальное лечение, так как у них высок риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: ремоделирование левого желудочка, гипертрофия левого желудочка, ЭхоКГ, тиреотоксикоз.

ANALYSIS OF CONTRIBUTION OF VARIOUS FACTORS IN DEVELOPMENT AND TYPE OF REMODELING LEFT VENTRICLE AT THYREOTOXICOSIS

A.Y. Babenko, E.N. Grineva, V.N. Solncev

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St.Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St.Petersburg, Russia, 197341. Fax: +7 (812) 702-55-95. E-mail: alina_babenko@mail.ru (Alina Y. Babenko – PhD, Senior Research of the Endocrinology Institute, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

Objective: In our study the type of remodeling of left ventricle at thyrotoxicosis and factors influencing on its development and preservation after restoration euthyrosis are analysed. **Design and methods:** 254 patients with thyrotoxicosis were studied of EchoCG before treatment and after one year treatment. **Results:** Typical variant of left ventricular remodeling

at thyrotoxicosis was eccentric hypertrophy. The left ventricular remodeling was influenced by gender (male), duration of thyrotoxicosis, age, atrial fibrillation and systolic BP.

Key words: remodeling of left ventricle, left ventricular hypertrophy, EchoCG, thyrotoxicosis.

Статья поступила в редакцию: 31.01.2011, принята к печати 27.02.2011.

В настоящее время накоплены данные о том, что у людей, перенесших тиреотоксикоз, даже при радикальном излечении, повышена смертность от сердечно-сосудистых причин по сравнению с остальной популяцией [1-3].

Наиболее вероятной причиной повышения смертности является тиреотоксическая кардиомиопатия (ТКМП), формирование которой происходит в период тиреотоксикоза. Этим термином определяют поражение миокарда, обусловленное токсическим воздействием на него избытка тиреоидных гормонов (ТГ) [4].

Наиболее типичными проявлениями ТКМП являются дилатация левого предсердия (ДЛП), нередко осложняющаяся развитием фибрилляции предсердий (ФП) [5] и, реже — гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [6, 7], дилатация левого желудочка и других полостей сердца с развитием дилатационной тиреотоксической кардиомиопатии (ТКМП) и сердечной недостаточности (СН) [8], легочная гипертензия [9], диастолическая дисфункция [10].

В последние годы также появились данные, подвергающие сомнению обратимость данных изменений, что согласуется с представлением о повышенной смертности у радикально пролеченных пациентов [11]. В указанной работе анализировалась обратимость изменений левого предсердия (ЛП) [11] и было продемонстрировано, что у людей моложе 40 лет ДЛП и ФП развиваются гораздо реже и практически всегда носят нестойкий характер. В возрастной группе старше 40 лет при развитии ФП увеличение ЛП сохранялось у 94% больных, а сама фибрилляция у 38% [11]. Marcisz С. и соавторы [12] отметили сохранение ГЛЖ у пациентов, пролеченных от тиреотоксикоза спустя 9 месяцев после установления стойкого эутиреоза.

Проводя аналогию с исследованиями пациентов с ГЛЖ, обусловленной кардиоваскулярными болезнями, например с гипертонической болезнью (ГБ), следует отметить, что ГЛЖ, особенно концентрическая, является самостоятельным фактором, в высокой степени определяющим сердечно-сосудистый прогноз [14, 15]. В тоже время характер ремоделирования ЛЖ при тиреотоксикозе изучен недостаточно — в литературе имеются сообщения о развитии как эксцентрической [12], так и концентрической ГЛЖ [13]. В связи с этим, представляется важным уточнить характер ремоделирования ЛЖ при тиреотоксикозе и вклад различных факторов в его формирование и в развитие таких осложнений, как дилатационная кардиомиопатия и СН. Также необходимо уточнить обратимость этих изменений и факторы, которые ее определяют.

Материалы и методы.

В настоящем исследовании было обследовано 252 пациента с клиническим тиреотоксикозом (болезнью Грейвса — 238 и токсической аденомой щитовидной железы — 14) в возрасте от 15 до 55 лет. Большинство пациентов были женщины (216 человек, средний возраст 42,8 лет) и 36 мужчин (средний возраст 40,5 лет). Длительность тиреотоксикоза варьировала от 1 месяца до 10 лет. Все обследованные больные отвечали следующим критериям: доказанный тиреотоксикоз на момент первого обследования; отсутствие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, способных вызвать стойкие изменения ЭхоКГ параметров. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Повторно пациенты были обследованы через год от начала терапии. В анализ были включены пациенты, сохранявшие эутиреоз в период всего указанного периода.

Спектр используемых методик включал определение уровня тиреоидных гормонов: свободный трийодтиронин (сТ3), свободный тироксин (сТ4) и ТТГ в сыворотке крови иммуноферментным методом (норма: сТ3 — 2,23–5,35 пмоль/л, сТ4 — 9,14–23,81 пмоль/л, ТТГ — 0,47–4,64 мМЕ/л). ЭхоКГ выполнялось на аппарате Sonoline GGOS (Siemens), датчик 3,15 МГц сканирование структур сердца проводилось в стандартных эхокардиографических позициях. Толщины стенок ЛЖ и размеры полости определялись в парастеральном продольном сечении левого желудочка в М-режиме. Все измерения осуществлялись на протяжении не менее 3-х сердечных циклов, а затем усреднялись. В исследование не включались больные, имеющие сегментарные нарушения сократимости. Масса миокарда вычислялась по формуле ОАЭ (2005) [16]:

$$МЛЖ = 0,8 * 1,04 (\{ ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДРЛЖ \}^3) - \{ КДРЛЖ \}^3 + 0,6 \text{ г},$$

где МЛЖ — масса левого желудочка, 1,04 — коэффициент плотности сердечной мышцы, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, КДРЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка. Индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ — площадь поверхности тела, определяемая по формуле Mosteller (1987). Согласно критериям ASE 2005 г. за ГЛЖ принимаются значения ИМЛЖ более 96 г/м² у женщин, более 115 г/м² — у мужчин. Относительная толщина стенок (ОТС) левого желудочка определялась следующим способом: ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДРЛЖ; Для выделения типов геометрии ЛЖ использовалась классификация G. Ganau 1992 года (коррекция ОАЭ (2005) [16]) согласно которой выделяют 4 варианта ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия (НГ) — нет гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ),

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных лиц с тиреотоксикозом до лечения и через год на фоне тиреостатической терапии (2 обследование)

Параметр	М±σ/число больных, n=252	Пределы колебаний
Возраст, годы	42,4±0,59	19-55
< 24	14	
25-34	46	
35-44	82	
45-55	110	
Мужчины/женщины	36/216	
Длительность клинического тиреотоксикоза, мес.	19,2±1,51	4-120
АД, мм рт.ст.	130,5±1,17/77,1±0,67	150/90-90/60
АД (2е обследование), мм рт.ст.	119,7±1,97/70,9±1,18	140/80-90/60
ЧСС, уд. в минуту	98,7±1,44	61-200
ЧСС (2е обследование), уд. в минуту	75,5±3,18	63-81
Курение	31	
Своб.Т3, пмоль/л	15,4±1,05	3,5-50
Своб.Т3 (2е обследование), пмоль/л	2,7±0,54	1,47-3,5
Своб.Т4, пмоль/л	43,3±2,17	13,2-114,3
Своб.Т4 (2е обследование), пмоль/л	14,1±1,69	1,7-20,5
ТТГ, мМЕ/л	0,04±0,004	0-0,2
ТТГ ((2е обследование), мМЕ/л	2,18±0,38	0,33-6,2

ОТС<0,42; эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ) — есть ГЛЖ, ОТС<0,42; концентрическое ремоделирование (КР) — нет ГЛЖ, ОТС>0,42; концентрическая гипертрофия (КГЛЖ) — есть ГЛЖ, ОТС>0,42.

Первичная статистическая обработка, корреляционный, нелинейный регрессионный и дисперсионный анализ данных выполнялись с использованием программы Statistica, v6.0. Большинство показателей характеризуются их средними значениями и стандартными отклонениями (в виде: ср. ± СО), длительность заболевания описывалась через медиану и квантили.

Результаты.

У пациентов с тиреотоксикозом частота ГЛЖ составила 22,7% (54 пациента, из них 43 женщины, 21,3% и 11 мужчин, 30,6%); при этом (из тех, у кого была точно измерена ОТС ЛЖ) у 42 пациентов (18,2%) имелась эксцентрическая ГЛЖ и лишь у 10 (4,3%) — концентрическая ГЛЖ. У 17 больных (7,4%) отмечено концентрическое ремоделирование ЛЖ. В целом по группе частота развития ГЛЖ у мужчин незначимо выше, чем у женщин (ОШ=1,7; ДИ [0,8; 3,6]; p=0,15).

Была выявлена статистически значимая корреляция между значением ИМЛЖ и возрастом в общей выборке (r=0,22, p=0,0007); однако она обусловлена сильно значимой корреляцией среди женщин (r=0,27, p=0,0002), в то время как у мужчин она статистически незначима (r=0,10, p=0,58). Более детальное изучение зависимости ИМЛЖ от возраста показало, что эта зависимость нелинейна, с возрастом растет вариабельность ИМЛЖ.

Изучение этой зависимости с помощью нелинейного регрессионного анализа показало, что существует довольно четкая возрастная граница, 44 года, до которой ИМЛЖ практически не увеличивается, а после нее довольно резко возрастает более чем на 10 г/м². У женщин этот рост существенно заметнее: если до 44 лет ИМЛЖ он составляет в среднем 79±16 г/м², то после он равен в среднем 91±20 г/м². При этом доля ГЛЖ возрастает с 11 до 31% (ОШ=3,5; ДИ [1,7; 7,3] p<0,0001). У мужчин рост также происходит, с 100±22 г/м² до 106±28 г/м², но из-за большей вариабельности ИМЛЖ (и их меньшей численности) он статистически незначим, а доля ГЛЖ даже несколько уменьшается, с 33 до 27%, но статистически не значимо (p=0,48)(рис.1). В общей группе были получены сильно значимые (p<0,0001) изменения средних с 82±18 г/м² до 93±22 г/м². Диаграмма рассеяния, иллюстрирующая полученный результат, приведена на Рис.2.

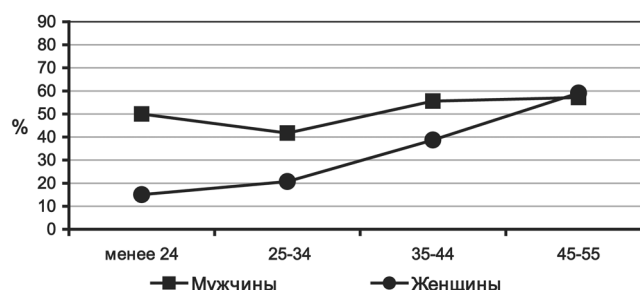


Рис. 1. Связь частоты выявления гипертрофии левого желудочка у больных тиреотоксикозом с возрастом и полом.

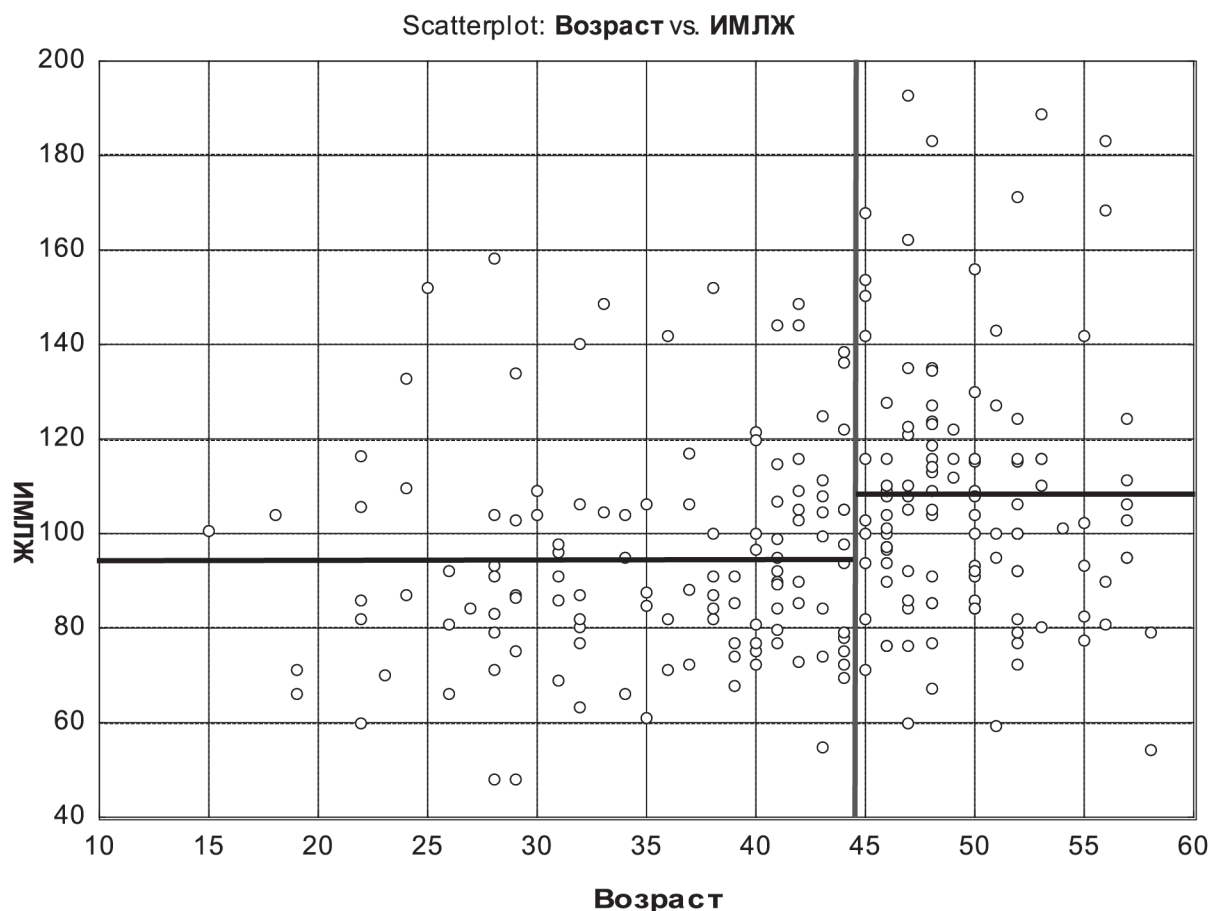


Рис. 2. Зависимость частоты ГЛЖ от возраста в обследованной группе.

Выраженная корреляционная связь была выявлена между ИМЛЖ и длительностью тиреотоксикоза, она была значима как для всей выборки в целом ($r=0,31$, $p<0,001$), так и отдельно для мужчин ($r=0,39$, $p=0,02$) и женщин ($r=0,33$, $p<0,001$). Уровень АД был значим только для женщин (для АДс — $r=0,41$, $p<0,001$, для АДд — $r=0,35$, $p<0,001$), но не для мужчин ($r=0,00$ и $r=0,04$, соответственно, $p>0,8$). Если сравнивать подгруппы пациентов с наличием ГЛЖ и без нее, то общие соотношения средних значений в подгруппах у мужчин и женщин примерно одинаковы, но у женщин различия оказываются сильно значимыми, у мужчин из-за большего разброса показателей и меньшей численности подгрупп — незначимыми. Так, длительность тиреотоксикоза у женщин без ГЛЖ имеет медиану 10 мес. и квартили (6; 16), а у мужчин — 10 и (6; 15), соответственно, в то время как с ГЛЖ у женщин медиана 20 мес. и квартили (9; 40) с $p=0,006$, а у мужчин — 19 и (12; 30) с $p=0,09$. АД у женщин без ГЛЖ равно: АДс=126±15 мм рт.ст., АДд=75±9 мм рт.ст., а с ГЛЖ: АДс=139±15 мм рт.ст., АДд=81±7 мм рт.ст. (в обоих случаях $p<0,001$); у мужчин без ГЛЖ равно: АДс=136±14 мм рт.ст., АДд=79±7 мм рт.ст., а с ГЛЖ: АДс=142±24 мм рт.ст., АДд=83±14 мм рт.ст. (в обоих случаях $p>0,3$).

Поскольку показатели возраста и длительности заболевания были связаны между собой ($r=0,24$, $p<0,001$), то в данной системе был проведен анализ частных корреляций для исключения взаимного влияния признаков. Его результаты продемонстрировали, что и возраст, и

длительность заболевания являются самостоятельными предикторами выраженности ГЛЖ.

Еще одним фактором, влияющим на ГЛЖ, является ФП, наличие которой статистически связано как с наличием ГЛЖ (коэффициенты корреляции Кендалла и Спирмана равны 0,27, $p<0,001$), так и с ее выраженностью (с ИМЛЖ): (ИМЛЖ у пациентов без ФП равен 84 ± 18 г/м², а у пациентов с ФП — 106 ± 25 г/м², $p<0,0001$).

Также был проведен анализ частоты развития различных вариантов ремоделирования ЛЖ при тиреотоксикозе. Рис. 3 иллюстрирует частоту различных вариантов ремоделирования левого желудочка в целом по группе, а также в зависимости от пола. При анализе распределения больных по группам ремоделирования отчетливо видно, что среди лиц мужского пола патологические варианты ремоделирования встречались примерно в 2 раза чаще, чем у женщин (52,8% против 25,6%, $p=0,001$). При этом различия в частоте развития концентрической ГЛЖ у мужчин и женщин были недостоверны (4,6% против 2,8%, соответственно, $p=0,6$), а эксцентрическая ГЛЖ встречалась у мужчин чаще (27,8% против 16,4%, $p=0,08$). Наиболее значимыми были различия по частоте КР ЛЖ, которое встречалось у мужчин в 22,2%, а у женщин только в 4,6% ($p=0,0004$).

Через год от начала терапии эутиреоз сохранялся у 60 пациентов. В этой подгруппе при 1-м обследовании ГЛЖ была у 13 (22%) пациента, при годовом контроле у 9 (15%). Был выполнен анализ статистических связей ГЛЖ и факторов, способствующих ее сохранению. Было

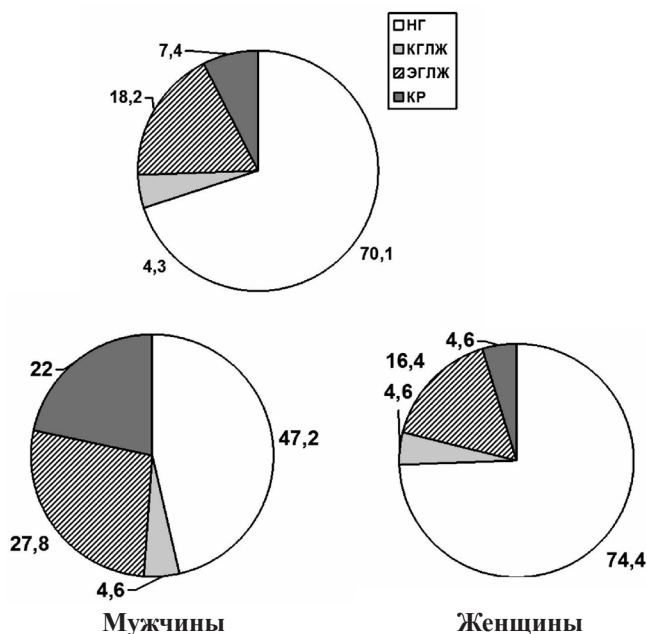


Рис. 3. Распределение больных в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка.

выявлено, что имеется значимая ($p=0,02$) статистическая связь ГЛЖ при годовом контроле с наличием ФП: если у пациентов без ГЛЖ только у 4 (9%) имелась ФП, то у пациентов с ГЛЖ ФП имелась у 5 пациентов (но это уже 38%). Значима связь с длительностью тиреотоксикоза до начала обследования (у пациентов с ГЛЖ медиана равна 30 мес., квартили (14; 50), а у пациентов без ГЛЖ, соответственно, 10 (6; 20), $p=0,02$).

Также сохранялась значимая зависимость от возраста пациентов: возраст пациентов без ГЛЖ — 41 ± 9 лет, а пациентов с ГЛЖ — 49 ± 3 года ($p=0,01$) и систолического АД (118 ± 12 и 135 ± 5 мм рт.ст., соответственно, $p=0,003$). Были выявлены корреляционные связи выраженности ГЛЖ (величины ИМЛЖ): с возрастом ($r=0,34$, $p=0,009$), систолическим ($r=0,67$, $p<0,0001$) и диастолическим АД ($r=0,44$, $p=0,003$).

Обсуждение.

В ходе проведенной работы получены следующие результаты: у женщин зависимость ИМЛЖ от возраста более выражена и пик роста распространенности ГЛЖ приходится на возрастной диапазон старше 45 лет. У мужчин распространенность ГЛЖ незначительно колеблется в разных возрастных группах и статистически значимо не коррелирует с возрастом. Соответственно, в юношеском и молодом возрасте ГЛЖ чаще встречается у мужчин.

Наиболее характерным для тиреотоксикоза патологическим вариантом ремоделирования ЛЖ является эксцентрическая ГЛЖ. У мужчин в возрастных группах до 45 лет по сравнению с женщинами поражение сердца встречается чаще и протекает более тяжело. Развитие концентрического ремоделирования ассоциировано с мужским полом. Большая длительность тиреотоксикоза и наличие ФП увеличивают риск ГЛЖ независимо от пола. У женщин, помимо указанных, важными фактора-

ми, способствующими развитию ГЛЖ являются повышение АД, прежде всего систолического, на фоне тиреотоксикоза.

Для сохранения ГЛЖ после устранения тиреотоксикоза фактически имеют значение те же факторы: длительность тиреотоксикоза, возраст пациента, повышение систолического АД на фоне тиреотоксикоза и наличие фибрилляции предсердий. При анализе колебаний длительности тиреотоксикоза в подгруппах с ГЛЖ и без ГЛЖ отмечено, что при длительности до 10 месяцев ГЛЖ обычно не развивается и всегда носит не стойкий характер, большая длительность тиреотоксикоза ассоциирована не только с достоверным увеличением риска развития ГЛЖ, но и с сохранением ГЛЖ после устранения тиреотоксикоза. Учет этих факторов при определении показаний к радикальному лечению позволит минимизировать развитие сердечно-сосудистых осложнений и улучшить жизненный прогноз у больных с тиреотоксикозом.

Учитывая, что, как гипертрофия левого желудочка в целом [14], так и концентрический ее вариант — в наибольшей степени [15], являются фактором сердечно-сосудистого риска, представляется важным минимизировать риск ее развития и сохранения у пациентов с тиреотоксикозом. С учетом полученных данных целесообразно рекомендовать ранее радикальное лечение (при длительности заболевания не более года) всем пациентам мужского пола, всем пациентам с ФП, женщинам старше 44 лет и/или уровнем АД выше нормы с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Osman F., Daykin J., Sheppard M. et al. Cardiac rhythm abnormalities in thyrotoxicosis—the explanation for excess vascular mortality // J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 164. — P. 321.
2. Franklyn J.A., Sheppard M.C., Maisonneuve P. Thyroid Function and Mortality in Patients Treated for Hyperthyroidism // JAMA. — 2005. — Vol. 294(1). — P. 71–80.
3. Flynn R. W. V., MacDonald T. M., Jung R. T. et al. Mortality and Vascular Outcomes in Patients Treated for Thyroid Dysfunction // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91(6). — P. 2159–2164.
4. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 841–842.
5. Frost L., Vestergaard P., Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study // Arch. Intern. Med. — 2004. — Vol. 164. — P. 1675–1678.
6. Ching G.W., Franklyn J.A., Stallard T.J. et al. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis // Heart. — 1996. — Vol. 75. — P. 363–368.
7. Dörr M., Wolff B., Robinson D.M. et al. The Association of Thyroid Function with Cardiac Mass and Left Ventricular Hypertrophy // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, No. 2. — P. 673–677.
8. Chung-Wah Siu, Chun-Yip Yeung, Chu-Pak Lau et al. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism // Heart. — 2007. — Vol. 93. — P. 483–487.
9. Armigliato M., Paolini R., Aggio S. Hyperthyroidism as a cause of pulmonary arterial hypertension: a prospective study // Angiol. — 2006. — Vol. 57(5). — P. 600–606.
10. Fazio S., Biondi B., Carella C. et al. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy

with levo-thyroxine: beneficial effect of beta-blockade // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1995. – Vol. 80. – P. 2222–2226.

11. *Iwasaki T, Naka M, Hiramatsu K.* Echocardiographic studies on the relationship between atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with hyperthyroidism of Graves' disease // Cardiology. – 1989. – Vol. 76(1). – P. 10–17.

12. *Marcisz C., Jonderko G, Wróblewski T. et al.* Left ventricular mass in patients with hyperthyroidism // Med. Sci Monit. - 2006. - 12(11) - P. 481-486.

13. *Donatelli M., Assennato P., Abbadi V. et al.* Cardiac changes in subclinical and overt hyperthyroid women: retrospective study // Int. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 90. – P. 159–164.

14. *Casale P.N., Devereux R.B., Milner M. et al.* Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men // Ann. Intern. Med. – 1986. – Vol. 105. – P. 173–178.

15. *De Simone G.* Concentric or Eccentric Hypertrophy: How Clinically Relevant Is the Difference? // Hypertens. – 2004. – Vol. 43(4). – P. 714–715.

16. *Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al.* Recommendations for chamber quantification // Eur. J. Echocardiography. – 2006. – Vol. 7. – P. 79-108.

СЛАБЫЕ НИЗКОЧАСТОТНЫЕ МАГНИТНЫЕ ПОЛЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

С.В. Сурма¹, Б.Ф. Щеголев^{1,2}, О.В. Васильева³, Н.С. Рубанова², В.А. Цырлин²

¹Учреждение РАН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», Санкт-Петербург, Россия.

²ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия.

³ФГУП ЦНИИ КМ «Прометей», Санкт-Петербург, Россия.

Сурма Сергей Викторович – к.т.н., с.н.с. Учреждение РАН «Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН»; *Щеголев Борис Федорович* – к.х.н., с.н.с. Учреждение РАН «Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН», н.с. ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Васильева Ольга Вячеславовна* – к.т.н., с.н.с. ФГУП ЦНИИ КМ «Прометей»; *Рубанова Наталия Сергеевна* – м.н.с. ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Цырлин Виталий Александрович* – д.м.н., зав. отделом экспериментальной физиологии и фармакологии, ФГУ «ФЦСКЭ 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. Тел: +7 (812) 6642787. E-mail: shcheg@mail.ru (Щеголев Борис Федорович).

Резюме.

Рассмотрены особенности воздействия слабых низкочастотных магнитных полей на биологические объекты. Показано, что высокая проникающая способность в биологические среды и неинвазивный характер воздействия вызывают магнитобиологические эффекты, которые могут быть использованы в практической медицине.

Ключевые слова: слабые низкочастотные магнитные поля, проникающая способность, клеточные линии, грибы, дрозофилы, лабораторные крысы.

WEAK LOW-FREQUENCY MAGNETIC FIELDS IN BIOLOGY AND MEDICINE

S.V. Surma¹, B.F. Shchegolev^{1,2}, O.V. Vasilieva³, N.S. Rubanova², V.A. Tsyrlin²

¹Pavlov Institute of physiology RAS, St. Petersburg, Russia.

²Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St. Petersburg, Russia.

³Federal Construction Materials Institute, St. Petersburg, Russia.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russia, 197341. Tel.: +7 (812) 664-27-87. E-mail: shcheg@mail.ru (Boris F. Shchegolev – PhD, Senior Researcher Pavlov Institute of physiology RAS, Researcher Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract:

The effects of faint low intensity magnetic fields on biological objects were studied. It was shown that their high penetrability into biological environments and non-invasive character of action produced magneto-biological effects which are to be used in practical medicine.

Key words: faint low intensity magnetic fields, penetrability, cell lines, mushrooms, drosophila, lab rats.

Статья поступила в редакцию: 08.02.2011, принята к печати 28.03.2011.

Введение.

Изучение воздействия слабых низкочастотных магнитных полей (МП) на биологические объекты различной степени сложности занимает особое место среди исследований влияния различных внешних воздействий. Такая особенность обусловлена двумя основными причинами: во-первых, – актуальностью этих исследований, и, во-вторых, сложностью их проведения. К факторам актуальности исследований следует отнести пересечение характеристик таких полей с характеристиками МП Земли как основного внешнего фактора, определяющего зарождение, развитие и существование жизни на Земле, а также определенную похожесть результатов естественного воздействия геомагнитного поля (ГМП) на биологические объекты и его физического моделирования. Наибольший интерес вызывает возможность осуществления структурно-функциональных изменений биологического объекта практически любой сложности внешним неинвазивным фактором – МП. К сложности организации и проведения указанных исследований в первую очередь стоит отнести трудности физического моделирования слабых и сверхслабых МП, а также отсутствие общепринятых теоретических предпосылок, объясняющих эффект воздействия в области сверхслабых энергий.

Исследования влияния слабых МП на биологические объекты начались достаточно давно [1-5], гораздо раньше, чем исследование влияния сильных МП, но носили они, в основном, эпизодический и описательный характер. Уже тогда в народную медицину вошли приемы лечения различных заболеваний прикладыванием естественных, а затем и искусственных магнитов к «больным местам», что можно рассматривать как первые шаги использования МП в практической медицине. Однако, несмотря на многочисленные и уже не вызывающие сомнений в достоверности и эффективности примеры практического использования МП в медицине, сложности в описании МП и понимания возможных механизмов их воздействия на биологические объекты значительно затрудняли становление и развитие магнитобиологии как науки, которая лишь во второй половине 20-го века получила официальное признание [6,7].

Свойства магнитных полей и их проникающая способность.

Физические свойства МП, определенные по результатам экспериментальных исследований, в первую очередь Ампера [8] и Фарадея [9], а также сформулированные в форме математических уравнений стараниями Максвелла [10], широко известны и используются достаточно давно, сделав электродинамику классической наукой. Однако попытки применения классической электродинамики к слабым МП с целью определения возможных механизмов их действия на биологические объекты испытывают определенные трудности. В первую очередь, это связано с определением величины силы, действующей на отдельные заряды или их совокупности. Например, величины силы Лоренца, определенной для условий слабых и тем более сверхслабых, т.е. на несколько порядков слабее ГМП, магнитных по-

лей явно недостаточно для оказания эффективного воздействия на траекторию движения заряженной частицы.

Были предприняты попытки анализа и выхода из создавшейся ситуации. Так, в дополнение к векторной составляющей МП предлагалось введение и использование его скалярной составляющей [11,12], что позволило бы объяснить многие парадоксы и противоречия в классической электродинамике. Возможно, имеет право на жизнь и использование понятия «эфира» применительно к электромагнитным полям (ЭМП), тем более что и Фарадей, и Максвелл использовали его в своих работах [13, 14]. Понятие эфира применял и Н.Тесла в своих исследованиях [15].

При использовании МП в практических или экспериментальных целях основное внимание уделяется проникающей способности МП в конкретную среду. В общем случае значение проникающей способности обуславливается интенсивностью МП и его частотными характеристиками, а также свойствами самой среды. С увеличением частоты увеличивается энергия МП, но уменьшается его проникающая способность. С уменьшением частоты МП картина меняется на противоположную. При переходе в область низких, сверхнизких или «нулевых» частот, проникающая способность МП применительно к биологическим объектам становится практически неограниченной, но энергетическая характеристика такого поля становится много меньше уровня теплового движения молекул. Такая ситуация, однако, не мешает слабым МП вызывать магнитобиологические эффекты, т.е. явно выраженную реакцию биологических объектов на данное внешнее воздействие.

Способы получения слабых магнитных полей и их отличия.

Принято считать, что слабые МП могут быть получены двумя основными способами: экранированием и компенсацией. В первом случае некоторая область пространства ограничивается средой или материалами, величина магнитной проницаемости которых намного выше по сравнению с окружающей средой, т.е. воздухом. Такая конструкция или экранирующая камера, будучи помещенной в некоторое внешнее МП, будет взаимодействовать с магнитно-силовыми линиями, отклоняя их в области повышенной магнитной проницаемости, т.е. в стенки экранирующей камеры, тем самым заставляя магнитные силовые линии огибать рабочий объем камеры. При этом внутри камеры плотность магнитных силовых линий уменьшается, что соответствует уменьшению величины магнитного потока или интенсивности МП. Во втором случае создается дополнительное МП, равное по величине, но противоположное по направлению тому полю, которое необходимо ослабить. Считается, что суперпозиция таких полей создаст «нулевое» МП. Каждому из указанных способов ослабления МП свойственны свои достоинства и недостатки.

Экранирование считается более эффективным, но и более дорогостоящим способом, за счет использования специализированных материалов, обладающих огромной магнитной проницаемостью. В наибольшей степени этому соответствуют современные аморфные магнито-

мягкие сплавы, которые после термической обработки в диапазоне от температуры Кюри до температуры начала кристаллизации с появлением в аморфной матрице нанокристаллических включений, обладают более высокими значениями магнитной проницаемости по сравнению с другими материалами, применяемыми для систем магнитного и электромагнитного экранирования [16]. Компенсация считается более дешевым, но и менее эффективным способом моделирования слабых полей, поскольку оставляет исследуемый биологический объект открытым для множества внешних полей (техногенные поля, высокочастотные наводки и т.д.) и неизвестного характера их проявлений. Следует отметить, что явление компенсации основано на суперпозиции векторных МП. Однако если считать, что понятие суперпозиции это только математический прием, позволяющий обобщить некоторую множественность действий и облегчить понимание сложных процессов, то ее результатом не будет физическое «взаимоуничтожение» двух встречных магнитных потоков. Поскольку сразу возникает вопрос об энергиях этих потоков. Кроме того, предполагаемое уничтожение магнитного потока повлекло бы за собой нарушение непрерывности магнитных силовых линий. Ссылки на «нулевые» показания магнитометров в таких областях вряд ли можно считать доказательством вследствие особенности их датчиков, которые не могут выделять и регистрировать одиночные магнитные потоки. Кроме того, эксперименты на лабораторных крысах показали различие их реакций на действие экранированных и скомпенсированных магнитных полей [17-19].

Сказанное позволяет сделать вывод о целесообразности использования в работе с биологическими объектами слабых МП, полученных преимущественно экранированием.

Воздействие слабых магнитных полей на биологические объекты.

Несмотря на трудности технического характера были поставлены эксперименты по моделированию и исследованию влияния на биологические объекты сверхслабых МП. Так, при степени экранировки ГМП в $10^4 - 10^6$ раз было обнаружено, что биологические объекты, помещенные в такие условия, начинают проявлять повышенную резистентность к внешним экстремальным факторам [20-22]. Учитывая важность полученных результатов для практической медицины, такое сверхслабое по отношению к геомагнитному фону МП было условно названо «магнитным вакуумом».

Чувствительность биологических объектов к слабым и сверхслабым МП в определенной степени зависит не только от текущего состояния объекта, но и от степени сложности его организации. Эксперименты показывают, что более сложноорганизованные биологические объекты обладают большей магниточувствительностью, чем более простые в структурно-функциональном отношении биологические объекты. И, хотя массовые исследования в этой области еще только разворачиваются и общепринятых подходов к объяснению возможных механизмов действия слабых ЭМП на биологические объекты пока нет, можно только предположить, что именно

такая разница в магниточувствительности обуславливает зависимость сохранения сложных биологических видов на Земле от колебаний планетарных характеристик, и в первую очередь, от геомагнитного фона. Обладая большой проникающей способностью и не оказывая прямого теплового воздействия, слабые низкочастотные МП непосредственно влияют на структурные образования всех иерархических уровней биологического объекта [23].

В лаборатории радиационной цитологии Института цитологии РАН И.М. Спивак с сотр. на двух клеточных линиях: эпителиоидной карциномы HeLa и первичных фибробластах человека VH-10 в предположении, что растущие в условиях нормального ГМП клетки будут воспринимать экранированное МП Земли как стрессорное воздействие, и, возможно, демонстрировать классический клеточный ответ на повреждение, были выполнены эксперименты по анализу реакции клетки – исследование Р-53 статуса и митохондриальной сети на экранированное ($\kappa=250$) МП Земли (48мкТл на широте С.Петербурга).

Было показано, что через 1 ч после экспозиции клеток в экранированных условиях как в клетках линии HeLa, так и VH-10 в ядрах выявляется яркое специфическое зеленое свечение, соответствующее появлению детектируемых количеств белка Р-53. Это свидетельствует о стабилизации белка Р-53 в ядре клетки и показывает, что Р-53 и опосредуемые им сигнальные пути активно вовлечены в адаптацию клетки к условиям уменьшения ГМП.

Во всех клетках, экспонированных на 1 ч и 3 ч в условиях экранирования, наблюдалась реорганизация митохондриальной сети, которая в норме упорядочена и располагается преимущественно вокруг ядра. Уже через час после помещения клеток в измененные условия, митохондриальная сеть распадалась, образуя как одиночные скопления, так и крупные нерегулярные конгломераты в цитоплазме клетки, при этом количество клеток с такой реорганизованной сетью росло с увеличением времени экспозиции [24, 25].

Эксперименты, проведенные в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова (ИЭФБ РАН) Г.Б. Белостоцкой с сотр. на скелетных мышечных клетках в условиях усиленного (120-160 мкТл) постоянного магнитного поля (ПМП) и ослабленного экранированием ($\kappa=160$) МП Земли впервые выявили: 1) стимулирующий эффект ПМП и тормозящий эффект экранирования на пролиферацию и дифференцировку скелетных мышечных клеток и 2) тормозящее влияние ПМП на частоту сокращений сформированных скелетных миотрубок новорожденной крысы в первичной культуре. Кроме того, было обнаружено, что в основе физиологического действия ПМП микротеслового диапазона лежит индуцируемое им нарастание внутриклеточной концентрации кальция – $[Ca^{2+}]_i$ [26, 27].

На Биолого-почвенном факультете СПбГУ с использованием колоний мицелиальных грибов *Ulocladium consortiale* (Thüm.) Simmons (*Deuteromycota*, *Hyphomycetes*) и *Neurospora crassa* Shear & B.O. Dodge штамм F-872 BKM (*Ascomycota*, *Sordariomycetes*), помещенных в экранирующую камеру ($\kappa=24$), Л.К. Паниной с сотр. были достоверно показаны изменения в процессах спороношения колоний и морфологии клеток у исследуемых видов грибов [28].

После завершения программы «геном человека» было выяснено, что нуклеотидные последовательности белков человека и дрозофилы обладают высокой степенью гомологии. Поэтому полученные на дрозофиле результаты можно экстраполировать на млекопитающих. В настоящее время активно проводится выявление последовательностей ДНК дрозофилы, гомологичных генам болезней человека (Fortini2000-HumanDiseaseGenesInDros) (Reiter2001-HumanDiseasesDrosophila). Существуют мутантные линии дрозофилы, несущие нарушения в генах, гомологичных генам нейродегенеративных заболеваний у человека. Особи подобных линий демонстрируют характерные для нейродегенеративных болезней прогрессирующие нарушения функционирования нервной системы, и могут использоваться в качестве адекватных моделей нейродегенеративных расстройств человека.

В связи с этим, в лаборатории нейрогенетики Института физиологии им. И.П. Павлова РАН Е.В. Савватеевой-Поповой с сотр. на личинках дрозофилы при регистрации ее локомоторной поведенческой активности был проведен цикл экспериментов по исследованию влияния МП на развитие нейродегенерации в линии *agn^{ts3}*, несущей мутацию по локусу *agnostic* кодирующему ген LIMK1. Было высказано предположение, согласно которому сигнальный каскад ремоделирования актина может быть вовлечен в развитие нейродегенерации, обусловленной влиянием МП Земли.

Было показано, что нахождение личинок в экранирующем поле приводит к существенному изменению их поведения. После нахождения в ослабленном ($\kappa=70$) МП в течение 12 часов наблюдается резкое увеличение всех параметров локомоторной активности. Возрастает среднее время, проведенное в движении, средняя скорость перемещения и частота побегов. Увеличение подвижности зафиксировано для обеих исследуемых линий *CS* и *agn^{ts3}*. Особенно интересным является различное действие ослабленного МП на личинок линий *CS* и *agn^{ts3}* в течение 1 ч. У линии дикого типа *CS* это воздействие приводит лишь к незначительному возрастанию подвижности, в то время как у личинок линии *agn^{ts3}* оно приближается по силе к 12 часовому. Большая чувствительность к действию ослабленного МП по сравнению с линией *CS*, возможно, указывает на участие системы ремоделирования актина в развитии ответа на экранированное ГМП [29].

Следует отметить, что магнитобиологические эффекты, вызываемые изменением ГМП, порой превышают таковые от сильных ЭМП. Примером могут служить геомагнитные или просто магнитные бури. Имея интенсивность порядка сотни нТл на фоне геомагнитного поля в диапазоне 35-70 мкТл (области экватора и полюсов), т.е. меньше одного процента, они вызывают магнитобиологические эффекты почти у всех представителей биосферы Земли. В практической медицине появилось даже такое выражение как «метеозависимость». Особенно остро ее чувствуют пожилые люди и больные различными заболеваниями, в первую очередь, сердечнососудистыми.

При исследованиях возможных способов защиты от магнитных бурь или точнее от слабых ЭМП были испробованы и так называемые «магнитные экраны», которые действительно облегчали состояния метеозависимых

людей. Одним из первых, опробовавших такой подход в практической медицине, был А.Л. Чижевский, который создал «магнитную палату», степень экранировки которой составляла всего 3-5 раз. Так впервые было исследовано влияние более слабых ЭМП, чем ГМП, на человека.

Эксперименты, проведенные в ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» Р.С. Хрусталева на лабораторных крысах, показали зависимость артериального давления и частоты сердечных сокращений исследуемых животных от параметров внешнего МП [17, 19].

Другие примеры воздействия слабых МП на биологические объекты различной степени сложности можно найти в литературе [30-35].

Применение слабых низкочастотных магнитных полей в практической медицине.

Многочисленные эксперименты показывают, что слабые низкочастотные МП являются внешним фактором прямого действия, способным вызывать структурные и функциональные изменения в биологических объектах практически любой сложности. Такой внешний неинвазивный фактор воздействия на биологические объекты можно и целесообразно применять в практической медицине как в качестве самостоятельного, так и совместно с другими способами лечения, например, медикаментозным, способствуя уменьшению их дозировки и увеличению эффективности воздействия последних.

Поскольку интенсивность энергетического воздействия внешнего слабого низкочастотного МП чрезвычайно мала, его можно отнести к группе физиотерапевтических средств. Дозируя время и интенсивность воздействия низкочастотным МП, можно добиться максимальной эффективности лечения, что особенно актуально в критических ситуациях, например, во время хирургических операций.

Заключение.

Слабые низкочастотные магнитные поля являются внешним физическим фактором, который без нарушения целостности биологического объекта способен оказывать на него воздействия, приводящие к структурно-функциональным изменениям как всего объекта в целом, так и его подсистем. Возможность управления таким фактором позволяет отнести его к наиболее эффективным способам воздействия, которые целесообразно применять в практической медицине.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Пресман А.С. Электромагнитные поля и живая природа. - М.: Наука, 1968. - 288 с.
2. Сорохтин О.Г., Ушаков С.А. Развитие Земли. - М.: Изд-во МГУ, 2002. - 506 с.
3. Карцев В.П. Магнит за три тысячелетия. 4-е изд., перераб. и доп. - М.: Энергоатомиздат, 1988. - 190 с.
4. Дубров А.П. Геомагнитное поле и жизнь. - Л.: Гидрометеоиздат, 1974. - 175с.
5. Холодов Ю. А. Магнетизм в биологии. - М., 1970. - 97 с.
6. Bioengineering and biophysical aspects of electromagnetic

fields. Ed. by F.S.Barnes, B. Dreenebaum. – London, N.-Y.: Taylor and Francis Group, LLC, 2007. – 440 p.

7. Binhi V.N. Magnetobiology: Underlying Physical Problems. – San Diego: Academic Press, 2002. – 473 p. ISBN 0-12-100071-0

8. Ампер А.М. Электродинамика. – М.: Изд-во АН СССР, 1954. – 492 с.

9. Фарадей М. Экспериментальные исследования по электричеству. Т.3. – М.: Изд-во АН СССР, 1959. – 831 с.

10. Максвелл Дж.К. Трактат об электричестве и магнетизме. В 2-х томах. – М.: Наука, 1989.

11. Николаев Г.В. Современная электродинамика и причины ее парадоксальности. Перспективы построения непротиворечивой электродинамики. Книга 1. – Томск: Изд-во «Твердыня», 2003. – 149 с.

12. Томилин А.К. Обобщенная электродинамика. – Усть-Каменогорск: ВКГТУ, 2009. – 68 с.

13. Уиттекер Э. История теории эфира и электричества. – Москва – Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2001. – 512 с.

14. Лорентц Г.А. Теории и модели эфира. – М.: ОНТИ НКТП СССР, 1936. – 68 с.

15. Тесла Н. Лекции. Статьи. – М.: Tesla Print, 2003. – 386 с.

16. Кузнецов П.А., Фармаковский Б.В., Аскинази А.Ю. и соавт. Патент РФ №2324989 «Композиционный материал для защиты от электромагнитного излучения», (Россия). №2006121842/28(023712); заявл. 19.06.06, положительное решение от 20.05.08.

17. Хрусталева Р.С., Фармаковский Б.В., Кузнецов П.А. и соавт. Применение новых магнитных наноматериалов для защиты биологических объектов от влияния электромагнитного излучения / Сборник науч. трудов: Нанотехнологии в биологии и медицине. Под ред. Е.В. Шляхто. – Редакция «Любавич», СПб, 2009. – С. 183-194.

18. Сурма С.В., Щеголев Б.Ф., Бочков В.В. и соавт. Особенности влияния магнитных полей сверхнизкочастотного диапазона на биологические объекты / Материалы науч.-практ. конф.: Научные исследования и инновационная деятельность. – СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2008. – С.175-178.

19. Сурма С.В., Хрусталева Р.С., Черепанов А.С. и соавт. Воздействие геомагнитного поля на биологические объекты // Радиопизика, электроника, информационные технологии: Труды СПбГПУ. – № 507. – 2008. – С.132-141.

20. Воронин А.Ю., Куликов В.Ю., Гайдюль К.В. Влияние гипогеомагнитного поля на устойчивость организмов к ионизирующей радиации // Сибирский консилиум. – 2004. – № 1(31) – С. 49-51; Авторское свидетельство N 1662042, зарегистрированное 8 марта 1991 г. «Способ противолучевой защиты».

21. Колмаков В.М., Куликов В.Ю., Воронин А.Ю. и соавт., Оценка влияния глубокого геомагнитного воздействия на скорость роста и антибиотико-чувствительность Escherichia Coli // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. – 2002. – № 3. – С. 68-70.

22. Воронин А.Ю., Куликов В.Ю. Регуляция пролиферативной и колониеобразующей активности кроветворных клеток костного мозга ослабленными геомагнитными полями // Вестник МНИИКА. – Новосибирск, 2003. – Выпуск 10. – С. 86-93.

23. Сурма С.В., Стефанов В.Е., Щеголев Б.Ф. Отражение иерархии биологических объектов в особенностях влияния на них электромагнитных полей // Вестн. С.-Петерб. ун-та. – 2007. – Сер. 4, вып. 2. – С. 43-47.

24. Куранова М.Л., Павлов А.Е., Щеголев Б.Ф. и соавт. Реакция митохондриальной сети на временное экранирование геомагнитного поля / Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине: Сб. тезисов V Международного Конгресса; 29.06.2009-03.07.2009. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 83.

25. Куранова М.Л., Павлов А.Е., Спивак И.М. и соавт. Воздействие гипомангнитного поля на живые системы // Вестн. С.-Петерб. ун-та. – 2010. – Сер. 3, вып. 4. – С. 99-107.

26. Елдашев И.С., Щеголев Б.Ф., Сурма С.В. и соавт. Влияние слабых магнитных полей на развитие сателлитных клеток новорожденной крысы в первичной культуре // Биофизика. – 2010. – Т. 55, вып. 5. – С. 868-874.

27. Белостоцкая Г.Б., Голованова Т.А., Елдашев И.С. и соавт. Уровень внутриклеточного кальция как показатель физиологического состояния мышечных клеток / Сборник трудов первой международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине». Т.3. – СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2010. – С. 191-198.

28. Быстрова Е.Ю., Богомолова Е.В., Гаврилов Ю.М. и соавт. Исследование влияния постоянного магнитного и экранированного геомагнитного полей на развитие колоний микромикетов // Микология и фитопатология. – 2009. – Т. 43, вып. 5. – С. 70 – 78.

29. G.A.Zakharov, T.L.Payalina, N.G.Kamyshev et al. Heat shock and hypomagnetic field: comparison of stress effects on larval locomotor behavior in drosophila / Simple Nervous Systems, IX East European Conference of the International Society for Invertebrate Neurobiology. – St. Petersburg, Russia, 2009. – P. 116-117.

30. Гурфинкель Ю.И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность. – М.: ИИКЦ «Эльф-3», 2004. – 170 с.

31. Гурфинкель Ю.И., Любимов В.В. Опыт экранирования пациентов с ишемической болезнью сердца и организация службы слежения за геомагнитной обстановкой в условиях клиники. Препринт No. 1 (1097). – М.: ИЗМИРАН, 1997. – 30 с.

32. Копанев В.И., Шакула А.В. Влияние гипогеомагнитного поля на биологические объекты. – Л., 1985. – 72 с.

33. Штенькова В.Н., Никольская К.А., Герштейн Л.М. Реакция нейронов сенсомоторной коры крыс линии Вистар на слабое возмущение магнитного поля; Цитохимическое исследование // Биофизика. – 2000. – Т. 45, вып. 1. – С. 137-143.

34. Ачкасова Ю.Н. Избирательная чувствительность бактерий к инфранизкочастотному магнитному полю. Электромагнитные поля в биосфере. Т.2. – М.: Наука, 1984. – С.72-73.

35. Новиков В.В., Кувичкин В.В., Фесенко Е.Е. Влияние слабых комбинированных постоянного и переменного низкочастотного магнитных полей на собственную флуоресценцию ряда белков в водных растворах // Биофизика. – 1999. – Т. 44, вып. 2. – С. 224-230.

АКТИВАЦИЯ КРОВИ КАК СПОСОБ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ РЕГИОНАРНОГО КРОВОТОКА ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

С.И. Кузнецов¹, Н.В. Буркова², С.П. Нохрин³

¹ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия.

²ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Санкт-Петербург, Россия.

³ГУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия.

Кузнецов С.И. - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ системного кровообращения ИЭМ ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»; Буркова Н.В. - кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патологии ГОУ ВПО «СПб государственная химико-фармацевтическая академия»; Нохрин С.П. - заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии ГУ НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе.

Контактная информация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», ул. Профессора Попова, 14, Санкт-Петербург, Россия, 197376. Тел.: (812) 234-19-42, факс: +7(812)234-60-44. E-mail: n.burk@list.ru.

Резюме.

Кровь, активированную на сорбенте, вводили в бассейн бедренной артерии больных критической ишемией нижних конечностей. Курс лечения приводил к улучшению кровоснабжения в пораженной конечности. Усиление кровотока в тканях было связано с активацией индуцибельной NO-синтазы, повышением концентрации активных форм кислорода в плазме, а также цитокинов, обладающих противовоспалительным эффектом. Целевая малообъемная гемоперфузии в комплексной терапии больных с критической ишемией нижних конечностей уменьшает количество высоких ампутаций с 67,5% до 34,1% в течение 6 месяцев после лечения и снижает летальность в отдаленные сроки на 14,6%.

Ключевые слова: малообъемная гемоперфузия, критическая ишемия нижних конечностей.

CORRECTION OF REGIONAL BLOOD FLOW DISTURBANCES BY THE METHOD OF SPECIAL SMALL VOLUME HEMOPERFUSION IN THE PATINETS WITH CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER EXTREMITIES

S.I. Kuznetsov¹, N.V. Burkova², S.P. Nohrin³

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology, Saint-Petersburg, Russia.

²State Chemical-Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russia.

³Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author: State Chemical-Pharmaceutical Academy, 14 Professor Popov str., St Petersburg, Russia, 197376. Tel.: (812) 234-19-42, Fax: +7(812)234-60-44. E-mail: n.burk@list.ru (Natalja V. Burkova – PhD, assistant professor of physiology and pathology of the St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy).

Abstract.

The blood activated on sorbent SKT-6A-VCH (СКТ-6А-ВЧ) was injected into the basin of the femoral artery in the patients with critical ischemia of the lower extremities. The therapeutic course resulted in the improvement of the blood supply in the affected region. The intensification of blood flow in the tissues is connected with activation of inducible NO-synthase, increased concentration of oxygen active forms in plasma and also cytokines having an anti-inflammatory effect. Special small volume hemoperfusion used in the complex therapy of the patients with critical ischemia of the lower extremities decreases the number of high amputations from 67.5 % to 34.1% during the period of 6 months after the treatment and lowers the remote lethality by 14.6%.

Key words: special small volume hemoperfusion, critical ischemia of the lower extremities.

Статья поступила в редакцию: 14.03.2011, принята к печати 30.03.2011.

Введение.

В настоящее время доказана высокая эффективность гемосорбции как метода активного удаления из крови различных токсических продуктов путем контакта крови с сорбентом вне организма. Но при гемосорбции происходит не только детоксикация, но и активация клеточных элементов крови как непосредственно при их контакте с поверхностью гранул сорбента, так и опосредованно через воздействие гуморальных факторов. С этих позиций логично предположить, что местные и системные механизмы повышения резистентности организма при различных видах патологии можно инициировать перфузией через сорбенты малого объема крови, а выраженность активации гуморальных и клеточных систем крови будет определяться физико-химическими свойствами твердофазных препаратов с одной стороны, и реакцией клеток и систем организма – с другой. Для достижения наибольшего лечебного эффекта активированную контактным способом кровь целесообразно направлять непосредственно в регион, где расположены патологически измененные органы и ткани. Оптимальной для этого формой терапии может быть применение малообъемной гемоперфузии [1–4].

При лечении больных в стадии критической ишемии оптимальным принято считать адекватно проведенную реконструкцию поражённого сегмента артерии. Однако, не всегда удаётся провести оптимальную реваскуляризирующую операцию [5,6]. У больных с III-IV степенью ишемии нижних конечностей (по классификации Фонтена-Покровского) отдалённые положительные результаты после простой реваскуляризации составляют не более 25%. Консервативная терапия в этой стадии заболевания мало эффективна. Консервативные методы лечения, включают внутривенные инфузии вазоактивных препаратов (реополиглукин, пентоксифиллин, никотиновая кислота, солкосерил, простагландины и др.), внутримышечное и пероральное введение антиоксидантов, антисклеротических средств и т.п. эффективны лишь на ранних стадиях данного заболевания [7–13].

Целью настоящего исследования являлось повышение результативности лечения больных критической ишемией нижних конечностей за счет применения метода целевой малообъемной гемоперфузии.

Материалы и методы исследования.

В исследование включен 131 пациент, находившийся на обследовании и лечении отделения сердечно-сосудистой хирургии ГУ СПб НИИСП им. И.И.Джанелидзе. Все пациенты были разделены на основную и контрольную группу. Длительность заболевания в обеих группах составила $4,8 \pm 1,09$ года, возраст – от 35 до 83 лет. Критериями включения в группы исследования стали облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии. В контрольную группу вошли 75 больных с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) на фоне облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, сахарного диабета, эндартериита, которые получали лишь «базисную» терапию: антикоагулянты, антиагреганты, декстраны (реополиглукин), никотиновую кислоту, пентоксифиллин. Основную группу составили 56 человек, которым помимо «базисной» терапии проводили курс целевой малообъемной гемоперфузии (ЦМОГ) для обеспечения адресной доставки активированных элементов крови в зону патологического процесса. Методика целевой малообъемной гемоперфузии (ЦМОГ) заключалась в пункции бедренной артерии пораженной конечности, заборе крови в специальную колонку с гемоконтактным препаратом (СКТ-6А-ВЧ), активации крови путём ротации колонки и возврате активированной крови через ту же пункционную иглу. Процедура занимала 3–5 мин. Объём перфузируемой крови – до 50 мл. Курс лечения включал 3–4 процедуры ЦМОГ с интервалом 1–2 дня.

Перед каждой процедурой ЦМОГ исследовали спонтанную и индуцированную хемилюминесценцию крови (LKB-Wallac 1251, Швеция). Определяли содержание нитратов и нитритов в плазме крови методом Грисса. Исследование уровня цитокинов в крови проводили с помощью тест-систем (НИИОЧБ, СПб) «сэндвич-методом» твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Гемодинамический эффект ЦМОГ оценивали доплерографически («Angiodin-PC» фирмы «Биосс»), рассчитывали лодыжечно-плечевой индекс, а также измеряли температуру кожи в различных точках перфузированной и интактной нижних конечностей [14].

Ближайшие результаты лечения оценивали по време-

ни, в течение которого пациентам с критической ишемией нижних конечностей удавалось сохранить пораженную конечность, и отдаленные – по уровню летальности в течение 5 лет после лечения.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента с помощью стандартного пакета прикладных программ Statistica for Windows v.6.0. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Опыт применения целевой малообъемной гемоперфузии у больных с окклюзирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии показал, что данная процедура вызывает стабильный терапевтический эффект. У всех пациентов отмечали уменьшение интенсивности боли в покое, уменьшение воспалительного отека голени и стопы, отграничение очагов некроза, отторжение некротизированных тканей и эпителизацию язв на стопе. Исследование кровотока пораженной конечности выявило, что после курса ЦМОГ кровоснабжение тканей ишемизированного сосудистого региона возрастало. По результатам ультразвуковой доплерографии в основной группе после курса ЦМОГ линейная скорость дистального кровотока увеличилась на 77%, величина лодыжечно-плечевого индекса по сравнению с исходными значениями возросла на 45%. В контрольной группе подобной динамики регионарного кровотока выявлено не было (табл.1).

Известно, что улучшение кровоснабжения тканей сопровождается увеличением кожной температуры. На графике (Рис.1) представлена динамика повышения температуры кожи пораженной и контралатеральной конечностей после целевой малообъемной гемоперфузии. Установлено, что через 30 мин после процедуры температура кожи стопы ишемизированной конечности повышалась на $0,25^{\circ}\text{C}$, в то время как температура интактной – снижалась на $0,5^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$). Увеличение температуры кожи бедра в перфузируемой конечности сочеталось с тенденцией к повышению температуры противоположной конечности.

Исследование возможных механизмов, опосредующих усиление кровотока в тканях после малообъемной

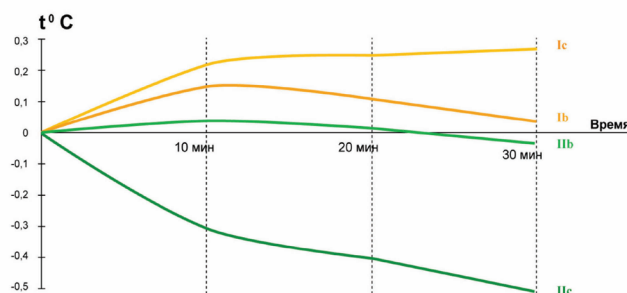


Рис. 1. Динамика изменений температуры нижних конечностей после гемоперфузии.

I – перфузируемая конечность.

II – интактная конечность.

c – стопа.

b – бедро.

гемоперфузии, показало, что через 30 мин после процедуры в венозной крови пациентов суммарная концентрация нитратов и нитритов увеличивалась на 67% (табл.2).

При исследовании динамики спонтанной и индуцированной хемилюминесценции крови у больных с критической ишемией нижних конечностей до и после малообъемной гемоперфузии показано, что контакт крови с сорбентом увеличивал величину этих показателей в гемоконтактной колонке в 2 раза. Введение в артерию крови, активированной гемоконтактной процедурой, не меняло значений индуцированной хемилюминесценции оттекающей от пораженного региона крови, но приводило к увеличению спонтанной хемилюминесценции на 25% (рис.2.).

Анализ динамики содержания провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-8 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 проводили в пробах крови из локтевой вены до начала применения ЦМОГ у больных с критической ишемией нижних конечностей и после завершения данного курса (табл.3). После курса целевой малообъемной гемоперфузии у больных с критической ишемией нижних конечностей отмечали общую тенденцию к снижению концентрации провоспалительных цитокинов, регистрируемых в сыворотке венозной крови: ИЛ-8 – 1,2 раза; ИЛ-1 β – в 1,5 раза; ИФН- γ – в 4 раза. Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 увеличилась в 2 раза.

Таблица 1

Гемодинамические показатели по данным ультразвуковой доплерографии

Показатели измерения	Норма	До лечения, $M \pm m$	Контроль	После лечения, $M1 \pm m1$	Контроль
		Основная группа		Основная группа	
Vs (см/с)	27,9 – 57,9	11,6 $\pm$ 0,06 n=21	12,4 $\pm$ 3,71 n=12	20,5 $\pm$ 2,43* n=21	18,3 $\pm$ 2,89 n=12
ЛПИ (усл.ед.)	0,9 – 1,2	0,31 $\pm$ 0,02 n=36	0,29 $\pm$ 0,01 n=51	0,45 $\pm$ 0,02* n=36	0,50 $\pm$ 0,04* n=51

Примечание: Vs – линейная скорость дистального кровотока больной конечности.

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.

* Различия достоверны по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2

**Содержание нитратов и нитритов в плазме крови перфузированной конечности
до и после процедуры (усл. ед)**

Определяемые соединения	Колонка	Артерия	Вена	Вена-1
Нитраты и нитриты	18,9 ± 2,07 n=28	24,7 ± 2,41 n=28	29,8 ± 2,51 n=28	44,3 ± 3,23* n=26

Примечание: Вена – проба до ЦМОГ.

Вена-1 – проба через 30 мин после ЦМОГ.

* Различия достоверны по сравнению с пробой Вена, (p<0,05).

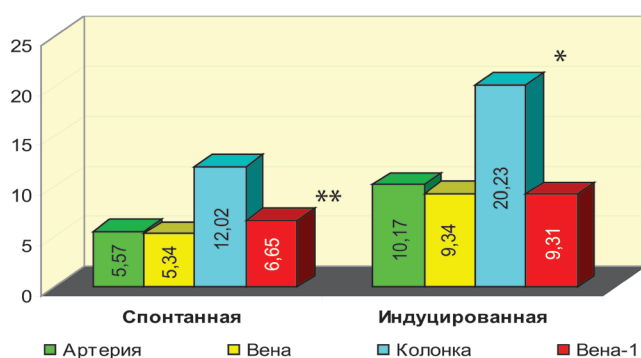


Рис. 2. Удельная хемилюминесценция крови больных с критической ишемией нижних конечностей до и после ЦМОГ (усл. ед).

Примечание:

Колонка – пробы крови с гемоконтактной колонки;
Артерия – пробы крови из бедренной артерии до ЦМОГ.

Вена – пробы крови из бедренной вены до ЦМОГ.

Вена-1 – пробы крови из бедренной вены через 30 мин после ЦМОГ.

* Различия достоверны (p<0,05).

Анализ отдаленных результатов проведения процедуры малообъемной гемоперфузии показал, что в контрольной группе больных с критической ишемией нижних конечностей в сроки до 6 месяцев от момента выписки процент высоких ампутаций составил 67,5%, а в основной группе пациентов, в схему терапии которой включали курс целевой малообъемной гемоперфузии, – 34,14% (рис. 3).

Сравнительный анализ причин смерти и летальности в более отдаленные сроки данных групп показал, что уровень летальности в группе пациентов, которым на

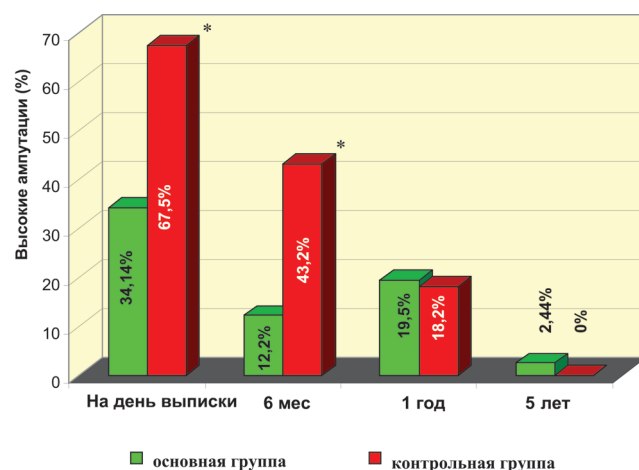


Рис. 3. Сохранность пораженной конечности пациентов основной и контрольной групп в отдаленные сроки наблюдения.

фоне традиционного лечения проводили курс малообъемной гемоперфузии, уменьшился на 14,6% (табл.4).

Таким образом, применение метода малообъемной гемоперфузии в комплексной терапии больных с критической ишемией нижних конечностей позволило снизить количество высоких ампутаций с 67,5% до 34,1% в течение 6 месяцев после лечения и привело к уменьшению летальности в отдаленные сроки на 14,6%.

В основе метода малообъемной гемоперфузии лежит феномен твёрдофазной контактной гемомодуляции, в результате которой происходит активация гуморальных ферментативных каскадов и образуются разнообразные промежуточные и конечные продукты, обладающие выраженным биологическим действием и обеспечивающие

Таблица 3

Динамика концентраций цитокинов при целевой малообъемной гемоперфузии

Показатели	ИЛ-1 β (пг/мл)			ФНО-α (пг/мл)		
	Спонтанная	Индукционная	Сыворотка	Спонтанная	Индукционная	Сыворотка
Норма	0-50	1000-5000	30-50	0-50	500-1500	30-50
До лечения	267,8±39,30 n=18	1215,8±122,44 n=18	47,4±11,82 n=18	546,3±17,92 n=18	1852,8±32,09 n=18	67,1±4,53 n=18
После лечения	219,1±2,21 n=19	625,2±114,71* n=18	32,5±10,36 n=19	265,8±25,02* n=18	805,8±65,62* n=19	72,5±3,57 n=19

Продолжение таблицы 3

Показатели	ИФН- γ (пг/мл)			ИЛ-10 (пг/мл)			ИЛ-8 (пг/мл)
	Спонанная	Индукциро- ванная	Сыворотка	Спонанная	Индукциро- ванная	Сыворотка	Сыворотка
Норма	30-50	1000-5000	0-50	0-50	1000-5000	0-50	0-50
До лечения	130,6 $\pm$ 21,91 n=18	962,4 $\pm$ 57,49 n=18	96,9 $\pm$ 2,66 n=18	529,1 $\pm$ 74,07 n=18	621,3 $\pm$ 32,09 n=18	7,0 $\pm$ 0,91 n=18	3,9 $\pm$ 0,89 n=10
После лечения	78,1 $\pm$ 18,69 n=19	381,6 $\pm$ 41,42* n=18	23,6 $\pm$ 2,62* n=19	413,3 $\pm$ 52,02* n=19	663,7 $\pm$ 48,02* n=19	14,4 $\pm$ 1,90 n=19	3,3 $\pm$ 1,31 n=10

* Различия достоверны по сравнению с показателями до ЦМОГ (p<0,05)

Таблица 4

Причины смерти пациентов и уровень летальности в отдаленные сроки наблюдения

Причины и сроки летальных исходов	Опытная группа (n = 41)	Контрольная группа (n = 44)
Острый инфаркт миокарда	1	5
Сердечно-сосудистая недостаточность	5	6
Легочно-сердечная недостаточность	1	—
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	1
Сепсис на почве гангрены	—	2
Всего	8 (19,5%)	15 (34,1%)
Через 1 год	1	12
Через 2 года	3	3
Через 3 года	3	—
Через 4 года	1	—

опосредованную активацию клеток крови и кровеносных сосудов. В активированных клетках включаются синтетические процессы, которые приводят к изменениям общего эффекторно-регуляторного потенциала крови и опосредуют сдвиги сложившегося в зоне ишемии равновесия между деструктивными и регенеративными процессами в сторону последних [1]. Метод целевой малообъемной гемоперфузии может быть рекомендован для включения в комплексную терапию больных с критической ишемией нижних конечностей.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Кузнецов С.И. Эффекторные механизмы гемоперфузии // Эффекторная терапия. – 1998. – Т. 4, № 4. – С. 28–31.
2. Кузнецов С.И., Тюкавин А.И., Буркова Н.В. и др. Реакции органного и тканевого кровотока на гемоперфузию через сорбенты // Эфферентная терапия. – 1999. – Т. 5, № 3. – С. 27–32.
3. Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Тюкавин А.И., Эйсмонт Ю.А. Способ улучшения кровоснабжения тканей активированными гуморальными и клеточными элементами крови. / Патент РФ № 2203098. Приоритет от 19.11.2001 г.
4. Кузнецов С.И., Нохрин С.П., Буркова Н.В. и др. Метод

целевой малообъемной гемоперфузии в комплексном лечении больных с критической ишемией нижних конечностей // Медицинский академический журнал. – 2003. – Т. 3, № 2 (прилож. 3). – С. 170–171.

5. Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В., Тарковский А.А. Критическая ишемия нижних конечностей: определение и гемодинамическая характеристика // Ангиол. и сосуд. хир. – 1996. – № 3. – С. 89

6. Белов Ю.В. Хроническая критическая ишемия конечностей // Сб. Трудов науч. конф. – М. – Тула. – 1994. – С. 3–6.

7. Бурлева Е.П., Смирнов О.А. Размышления по поводу хронической критической ишемии конечностей // Ангиол. и сосуд. хир. – 1999. – № 1. – С. 17–23.

8. Белов Ю.В., Косенков А.Н., Баяндин Н.Л. и др. Тактика хирургического лечения больных с диффузным поражением артерий нижних конечностей // Хирургия. – 1999. – № 4. – С. 4–9.

9. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия нижних конечностей. – М.: Медицина, 1997. – 160 с.

10. Кохан Е.П., Пинчук О.В. Критерий эффективности поясничной симпатэктоми при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей // Грудн. и серд. сосуд. хир. – 1996. – № 6. – С. 255.

11. Покровский А.В., Чупин А.В. Определение степени на-

рушения регионарной микроциркуляции нижних конечностей // Врач. – 1994. – № 1. – С. 28–29.

12. Казанчан П.О., Попов В.А., Белкин А.А., Дебелый Ю.В. Хроническая критическая ишемия нижних конечностей, результаты реконструктивных операций и реваскуляризирующей остеотрепанации // Груд. и серд. сосуд. хир. – 1996. – № 6. – С. 316–317.

13. Гуч А.А., Клименко И.Т., Влайков Г.Г., Шувалова И.Н. Изменения регионарной гемодинамики и микроциркуляции в тканях нижних конечностей у больных с облитерирующим атеросклерозом в I–II стадии // Клин. хирургия. – 2003. – № 6. – С. 25–27.

14. Крецер И.В., Нохрин С.П., Кузнецов С.И. и др. Диагностические возможности метода многоточечной термометрии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей // Науч. Конф. «Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике». – СПб, 2004. – С. 127–129.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ

Т.В. Трешкур, А.А. Татаринова, Е.В. Пармон, Д.В. Рыжкова

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

Трешкур Татьяна Васильевна – к.м.н., заведующая лабораторией электрофизиологии сердца ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития, доцент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; *Татаринова Анна Андреевна* – научный сотрудник лаборатории электрофизиологии сердца ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Пармон Елена Валерьевна* – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории электрофизиологии сердца, директор научно-образовательного Центра ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Рыжкова Дарья Викторовна* – д.м.н., заведующая НИЛ ядерной кардиологии ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, врач-радиолог отделения ПЭТ ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий 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: meinetvt@mail.ru (Трешкур Татьяна Васильевна).

Резюме.

Введение. Современные принципы лечения пациентов с желудочковыми аритмиями (ЖА) при ишемической болезни сердца (ИБС) должны иметь в первую очередь этио- и патогенетическую направленность, поэтому изучение антиаритмической (АА) эффективности улучшения кровоснабжения и метаболизма миокарда легли в основу настоящего исследования. **Цель.** Оценить АА эффективность реваскуляризации миокарда и метаболической терапии мексикором в комплексном лечении больных ИБС и ишемическими ЖА высоких градаций. **Материалы и методы.** Обследовано 54 пациента с ИБС, стенокардией напряжения II и III функционального класса (ф.к.) и ЖА высоких градаций ишемического генеза с помощью холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, нагрузочных проб и радионуклидных методов. **Результаты.** I группе пациентов выполнена операция реваскуляризации миокарда (РМ), после которой отмечалось снижение комплексности ЖА, в ряде случаев было отмечено полное подавление желудочковой эктопической активности. Во II группе больных, получивших двухмесячный курс мексикора, был замечен статистически значимый АА эффект. **Выводы.** Улучшение миокардиального кровообращения и метаболизма достоверно приводят к АА эффекту.

Ключевые слова: желудочковые аритмии, антиаритмический, реваскуляризация, мексикор.

MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF ISCHEMIC VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

T.V. Treshkur, A.A. Tatarinova, E.V. Parmon, D.V. Ryzhkova

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

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: meinetvt@mail.ru (Tatjana V. Treshkur – PhD, the Chief of the Laboratory of Heart Electrophysiology, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Resume.

Introduction: modern principles of treatment of patients with ventricular arrhythmias (VA) and cardiac artery disease (CAD) should have etio – and a pathogenetic orientation first of all. So studying of antiarrhythmic (AA) efficiency of improvement of blood supply and a myocardium metabolism was a basis of the present research. **The purpose:** to estimate AA efficiency of revascularization of a myocardium and metabolic therapy of Mexicor in a complex treatment of patients with CAD and ischemic VA high gradation. **Materials and methods:** 54 patients with CAD are studied. Ischemic genesis of VA high gradation was estimated with Holter monitoring electrocardiogram, exercise training tests and radionuclide methods. **Results:** to I-st group of patients operation of revascularization was performed with subsequent decrease of VA complexity, full suppression of ventricular ectopy activity in some cases has been noted. In II-nd group patients received a two-month course of Mexicor and it has been noticed statistically significant AA effect. **Conclusions:** improvement of myocardial blood circulation and metabolism leads to significant AA effect.

Keywords: ventricular arrhythmias, antiarrhythmic, revascularization, Mexicor.

Статья поступила в редакцию: 19.03.2011, принята к печати 28.03.2011.

Введение.

Несмотря на значительный прогресс в медикаментозном и хирургическом лечении, ИБС остается ведущей причиной внезапной аритмической смерти (ВАС). Это обусловлено тем, что одним из наиболее опасных осложнений ИБС являются ЖА, которые при определенных условиях могут трансформироваться в фибрилляцию желудочков (ФЖ). ЖА высоких градаций (частые одиночные, парные желудочковые эктопические комплексы (ЖЭК) и неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ)) представляют собой важнейший маркер (и проявление) электрической нестабильности миокарда (ЭНМ) [1-3], хотя до сих пор общепринятого определения электрической нестабильности нет. Вероятность развития ВАС в общей популяции составляет 0,1-0,2%, а при сопутствующей ЖА ишемии миокарда риск ВАС возрастает в десятки раз [4-6], однако степень риска ВАС у больных ИБС с ЖА неодинакова.

Основываясь на результатах проводимых исследований, наиболее изученными являются ЖА при остром инфаркте миокарда (ИМ). В то же время вопрос о прогностической роли ЖА при хронических формах ИБС и сохранной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) остается и по настоящее время открытым.

Для возникновения ЖА требуется сочетание нескольких причин, предрасполагающих к ЭНМ: наличие субстрата (участки гибернирующего миокарда, рубцовые изменения, диффузный кардиосклероз) и триггерного фактора (дисфункция автономной нервной системы, транзиторная ишемия миокарда) [7]. В ишемизированном миокарде снижение рН менее 6,0, увеличение интерстициального содержания калия и интрацеллюлярного кальция в сочетании с нейрогуморальными изменениями (локальная аккумуляция катехоламинов) способствуют возникновению электрофизиологических изменений, характеризующихся замедленным проведением, сниженной возбудимостью, пролонгированной рефрактерностью, клеточным разобщением и генерацией спонтанной электрической активности [8,9]. Другие метаболические изменения – накопление свободных жирных кислот (ЖК), образование лизофосфолипидов, снижение глюкозы в миокарде, также может приводить к ЭНМ и развитию нарушений ритма [10].

За последние 50 лет предложено немало классификаций аритмий, в большинстве которых ЖА характеризуются лишь морфо-количественными признаками без связи с клинической ситуацией [11-15]. Так сложилось, что все ЖА при ИБС многими исследователями «а priori» относят к «ишемическим», несмотря на то, что этиопатогенез ЖА носит многофакторный характер. Поэтому есть и особое мнение – считать истинно ишемическими те ЖА, где доказана четкая временная зависимость возникновения желудочковой эктопии от транзиторной (или обратимой) ишемии миокарда [16,17]. Доказательством того, что именно эти аритмии прогностически неблагоприятны, может послужить факт почти 20% случаев ВАС в группе пациентов ИБС и ишемическими ЖА, не получавших адекватной терапии [5, 18]. Другие исследователи также обнаружили, что у больных ИБС и нагрузочными ЖА летальность была в 3 раза выше, чем у больных без аритмий при физической нагрузке (ФН) [4]. В то же время есть исследования, в которых не было получено убедительных данных о роли транзиторных эпизодов ишемии миокарда в аритмогенезе у больных ИБС [19].

Современные принципы лечения пациентов с ЖА при ИБС, в первую очередь направленные на препятствие прогрессирования структурного заболевания миокарда, лежащего в основе ЖА, включают в себя медикаментозную, в том числе, антиаритмическую (АА) терапию, хирургическую РМ, радиочастотную катетерную абляцию и имплантацию кардиовертера-дефибриллятора.

К сожалению АА терапия (ни I, ни III класс ААП) не воздействует на причину аритмий, вследствие чего АА препараты не продемонстрировали снижение общей и внезапной смертности у пациентов с высоким риском [20-22]. Именно поэтому все большее внимание уделяется так называемой upstream-терапии, или терапии, воздействующей на первопричину аритмии.

Так как причина истинно ишемических ЖА у больных ИБС в первую очередь обусловлена каскадом нарушений метаболизма, связанных с ишемией миокарда, то оправданно предполагать, что оптимизация метаболизма кардиомиоцитов, находящихся в условиях гипоксии и образующих очаг аритмогенеза, может привести к изменению его электрофизиологических функций. Одним из немногих метаболических цитопротекторов,

показавших АА активность в условиях экспериментальной острой ишемии миокарда, является отечественный препарат Мексикор [23-25]. Входящий в его состав эмоксипин проявляет мощное антиоксидантное и цитопротекторное действие в отношении клеток миокарда. В митохондриальном матриксе сукцинат вступает в цикл Крэбса и, таким образом, Мексикор способствует поддержанию выработки АТФ в процессе окислительного фосфорилирования даже в отсутствие необходимого количества ацетил-КоА, недостаток которого развивается при ишемии. То есть сукцинат придает препарату выраженную антигипоксическую активность, «переключая» кардиомиоциты при нарушениях оксигенации с кислородозатратного глюкозного пути энергообеспечения на более экономный, жирнокислотный режим. Кроме того, препятствуя дегенерации NO (благодаря эмоксипину), Мексикор повышает эффективность фармакотерапии стенокардии при сочетанном назначении с нитратами и ингибиторами АПФ.

С точки зрения патогенетического воздействия на заболевание в настоящее время прочные позиции заняло хирургическое лечение больных ИБС: коронарное шунтирование (КШ) и чрескожные коронарные вмешательства (транскатетерная баллонная коронарная ангиопластика, стентирование) (ЧКВ) [26-28]. Вполне обосновано ожидать, что РМ посредством улучшения коронарного кровотока, уменьшения или устранения миокардиальной ишемии и восстановления функции ЛЖ может иметь благоприятный АА эффект, что уже отмечено в ряде работ – снижение частоты и комплексности ЖА, а у некоторых пациентов вплоть до их полного исчезновения после РМ [7, 29-31].

Тем не менее, влияние РМ на субстрат и триггер аритмии ишемического генеза, АА эффективность РМ и факторы, на нее действующие, до сих пор дискуссионны. Следует обратить внимание на то, что контролируемые клинические исследования с оценкой эффекта РМ на ЖТ и ФЖ не проводились, и в нашем распоряжении находятся лишь противоречивые результаты когортных и пилотных исследований, что подпитывает актуальность дальнейших работ в этом направлении. Так, Verntsen R.F. и сотр. и Manolis A.S. с сотр. показали, что даже жизнеугрожающие ЖА, такие как устойчивая ЖТ и ФЖ, индуцированные при достижении максимально допустимой ФН, которым предшествовала ишемия миокарда, могут быть устранены только с помощью РМ без потребности в применении АА терапии [32-33]. Однако, несмотря на большое количество проведенных исследований среди больных ИБС и ЖА, результаты их как противоречивы, так и не окончательны, а вопрос о клиническом смысле ЖА до сих пор является предметом дискуссии.

На этапе планирования работы мы выдвинули две гипотезы, касающиеся лечения ЖА ишемического генеза, направленного на устранение или коррекцию главной причины аритмии и, следовательно, отвечающего этиопатогенетическому принципу. С одной стороны, мы предположили, что если очаг аритмогенеза находится в непосредственной близости к зоне ишемии миокарда, роль восстановления коронарного кровотока хирургическим методом будет определяющей. С другой стороны, мы были практически убеждены, что улучшение метабо-

лизма в ишемизированной области, в частности, с помощью Мексикора, также может скорректировать главную причину ЖА ишемического генеза у больных, которым РМ по ряду причин не выполнялась. Эффект РМ и Мексикора изучался в разных группах в целях корректной оценки истинных влияний хирургического восстановления коронарного кровотока и цитопroteкции на ЖА, субстратом и/или триггером которых является ишемия миокарда.

Цель исследования – оценить АА эффективность РМ и определить АА возможности Мексикора в комплексном лечении больных ИБС и ЖА высоких градаций ишемического генеза.

Материалы и методы.

В исследование было включено 54 пациента с ИБС, преимущественно, со стенокардией напряжения II и III функционального класса (ф.к.) и ЖА высоких градаций ишемического генеза, зарегистрированных при проведении ХМ ЭКГ и/или в ходе нагрузочной пробы, которые составили 2 группы наблюдения.

В I группу вошли 34 человека, которым в соответствии с клиническими данными и результатами неинвазивных методов обследования, было показано проведение коронароангиографии (КАГ) с дальнейшей РМ с помощью того или иного вида хирургического вмешательства (ЧКВ или КШ). Средний возраст пациентов (85% – мужчины) составил $57,1 \pm 9,3$ года. ИМ в анамнезе перенесли 44,1% пациентов, в том числе, 13,3% – с зубцом Q.

II группу составили 20 больных ИБС (65% – мужчины, средний возраст – $49,5 \pm 11,5$ года, ИМ в анамнезе – у 40% пациентов), у которых в соответствии с результатами КАГ, особенностями коронарного русла и клинической картиной заболевания РМ не была выполнена либо пациенты от нее отказались. Всем пациентам данной группы к индивидуально подобранной медикаментозной терапии (b-адреноблокаторы, нитраты, гиполипидемические и антигипертензивные средства, дезагреганты) был добавлен Мексикор в суточной дозе 300 мг, лечение которым продолжалось 2 месяца.

Обследование включало общеклинический осмотр, ХМ ЭКГ, нагрузочную пробу (по стандартному протоколу Bruce), эхокардиографию. Следует отметить, что нагрузочные пробы для подтверждения воспроизводимости результатов исходно проводились дважды: в разные дни, в утренние часы до приема антиангинальных препаратов.

Для больных I группы в соответствии с протоколом исследования плановые визиты осуществлялись до РМ, а затем в послеоперационном периоде: через 2-3 недели, 6 и 12 месяцев.

Пациентам II группы помимо вышеуказанных обследований были выполнены радионуклидные методы исследования: однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) для оценки перфузии и метаболизма миокарда. Исследования проводилось на гамма-камере Ecam 71.61 («Siemens») и ПЭТ сканере «Ecat-Exact-47» («Siemens»). До начала терапии

Мексикором всем пациентам выполнялось исследование перфузии миокарда в покое и при ФН. Из них 17 пациентам – ОФЭКТ с ^{99m}Tc -тетрафосмином и 3 – ПЭТ с ^{13}N -аммонием. Оценка состояния перфузии миокарда выполнялась на основании уровня аккумуляции радиофармакологического препарата (РФП) в миокарде ЛЖ. ПЭТ с ^{11}C -бутиратом натрия (^{11}C -БН) для оценки метаболизма ЖК в миокарде была сделана дважды: исходно и на фоне терапии М. Протокол сбора ПЭТ данных осуществляли в динамическом режиме: 6 кадров по 10 сек – 4 кадра по 1 мин – 2 кадра по 2 мин – 6 кадров по 4 мин.

Производился анализ ранних и отсроченных скинтиграфических изображений, для чего суммировались кадры от момента окончания прохождения болюса до конца фазы накопления (ранний скан) и последние 2 кадра (отсроченный скан). Миокардиальная экстракция жирных кислот оценивалась по величине коэффициента регионарной аккумуляции ^{11}C -БН на ранних скинтиграфических изображениях, «% выведения ^{11}C -БН», косвенно отражающий скорость утилизации ЖК – на отсроченных скинтиграммах.

За критерии АА эффективности были приняты: уменьшение числа одиночных ЖЭК при ХМ ЭКГ минимум на 75%, парных – на 90%, эпизодов ЖТ – на 100%, а также предотвращение индуцирования ЖА высокой комплексности (парных ЖЭК, эпизодов ЖТ) в ходе нагрузочной пробы. Под антиишемической эффективностью подразумевалось повышение толерантности к ФН, отсутствие ангинозного синдрома и ишемических изменений сегмента ST при ХМ ЭКГ и в ходе тредмил-теста.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver 7.0. Критерий значимости статистических методов устанавливался на уровне $p=0,05$.

Результаты и обсуждение.

У всех пациентов были зарегистрированы ЖА высоких градаций: частые (более 30/час), полиморфные одиночные ЖЭК, парные, полиморфные ЖЭК, пароксизмы ЖТ (по классификации B.Lowen, в модификации Ryan, 1975, Myerburg, 1984, 2001). По классификации J.T.Bigger (1984) они относились к потенциально опасным формам ЖА. По данным нагрузочного тестирования и ХМ ЭКГ у всех пациентов нарушения ритма носили ишемический генез: возникали и/или прогрессировали при нагрузке, сопровождались ишемическими изменениями сегмента ST и ангинозным синдромом. В тех случаях, когда отсутствовали клинико-электрокардиографические признаки ишемии миокарда, а ЖА являлись единственными критериями прекращения пробы с ФН, выполнялась проба с нитроглицерином, которая была положительна.

В I группе при ХМ ЭКГ и в ходе нагрузочной пробы у 26,5% пациентов регистрировались только одиночные ЖЭК (частые, полиморфные), у 23,5% встречались и парные ЖЭК, а у 50%, помимо одиночных и парных ЖЭК, регистрировались пароксизмы неустойчивой ЖТ. При ХМ ЭКГ среднесуточное количество одиночных ЖЭК составило $2528,2 \pm 499,3$ /сутки, парных ЖЭК –

$21,4 \pm 15,1$ /сутки, ЖТ – $1,06 \pm 0,07$ /сутки. Встречаемость и количество ЖА различных видов во II группе представлена в таблице 1.

В 61,8% случаев в I группе и в 80% во II-й наблюдались признаки желудочковой парасистолии. Таким образом, у преобладающего числа больных наблюдались ЖА высокой комплексности парасистолической природы.

Во время нагрузочной пробы у всех больных отмечалось возникновение и/или нарастание имеющейся в покое желудочковой эктопической активности, что проявлялось в увеличении количества одиночных, парных ЖЭК и/или появлении пароксизмов неустойчивой ЖТ. При этом в большинстве случаев (в 74,2% в I группе и в 80,0% – во II-й) нарастание желудочковой эктопии происходило параллельно с увеличением степени выраженности депрессии ST во время ФН, что воспроизводилось при повторных тестах. А в 4 случаях (как в I-й, так и во II группе), когда ЖА высоких градаций (парные ЖЭК или ЖТ) были главной причиной прекращения пробы с ФН и, по сути, опережали другие значимые критерии прекращения теста – клинические или электрокардиографические, выполнялась фармакологическая проба с нитроглицерином. Эффект купирования аритмии, индуцированной нагрузкой, нитратами короткого действия, наряду с повышением толерантности к ФН, как уже указывалось и выше, был еще одним аргументом в пользу ишемического происхождения ЖА, так как опосредованный АА эффект нитратов может свидетельствовать в пользу предположения о близости очагов желудочковой эктопической активности и ишемии.

ФВ ЛЖ у больных I группы в среднем составила $55,8 \pm 9,3\%$, при этом у 47,1% пациентов наблюдалась систолическая, а у 12% – диастолическая дисфункция ЛЖ. Во II группе ФВ ЛЖ – $44,7 \pm 3,9\%$, а соотношение больных с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ было сопоставимо с I группой.

По данным КАГ почти у половины больных I группы (55,9%) было выявлено многососудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла. Принимая во внимание клинические данные и результаты КАГ, были определены показания к проведению того или иного вида хирургического лечения ИБС: 58,8% больных было выполнено ЧКВ, а 41,2% – КШ; полная РМ была достигнута в 61,6% случаев, неполная – в 38,4%. Во II группе однососудистое поражение коронарного русла было выявлено в 65,0% случаев, двухсосудистое – в 20,0%, многососудистое – в 15,0%. РМ не выполнялась вследствие отказа пациентов от операции или особенностей поражения коронарного русла.

После проведения РМ отмечалось снижение комплексности ЖА преимущественно за счет отсутствия у пациентов пароксизмов ЖТ (в 2,5 раза снизилось число больных с пароксизмами ЖТ). Наряду с этим у 3 больных наблюдалось полное подавление желудочковой эктопической активности в раннем (после ЧКВ) и отдаленном (после КШ) послеоперационном периоде.

Что касается количественных изменений ЖА, зарегистрированных при ХМ ЭКГ после РМ, то были получены следующие результаты. В отношении одиночных ЖЭК было выявлено статистически значимое ($p=0,01$) снижение их количества, которое не зависело от вида

операции ($p=0,58$). Также была обнаружена тенденция к большему снижению количества одиночных ЖЭК в случаях выполнения полной РМ, чем при неполной. Наименьшее количество парных ЖЭК и пароксизмов ЖТ наблюдалось через 12 месяцев после РМ (и ЧКВ и КШ), хотя это снижение и не достигло статической значимости.

При анализе динамики ЖА в ходе нагрузочного тестирования в послеоперационном периоде, по сравнению с исходными данными, оказалось, что после РМ (как полной, так и неполной) имело место статистически значимое снижение числа больных с индуцируемыми нагрузкой ЖА ($p=0,0001$) и, соответственно, увеличение числа больных с отсутствием ЖА в ходе нагрузки ($p=0,001$). У больных, у которых продолжали индуцироваться ЖА при ФН после РМ, проба с нитроглицерином была положительная, что подтверждало их ишемический генез, несмотря на отсутствие явных признаков ишемии миокарда.

При рассмотрении АА эффективности РМ по сочетанию указанных выше критериев при ХМ ЭКГ и нагрузочных пробах (без учета особенностей количественных и качественных изменений аритмий) было выявлено, что она была высока в раннем послеоперационном периоде (79,4%), при этом после КШ была несколько выше, чем после ЧКВ (87,5% против 75,0%). В остальных случаях имел место только положительный эффект РМ в отношении ишемии миокарда. Через 6 месяцев после операции было отмечено снижение АА эффективности РМ до 64,7%, а через 12 месяцев до 55,8%, что на треть меньше по сравнению с ранним послеоперационным периодом. При этом почти у половины больных, у которых не был достигнут эффект в отношении ЖА, РМ была неполной.

Не исключено, что высокую АА эффективность РМ в раннем послеоперационном периоде и ее постепенное снижение можно объяснить тем, что нагрузочная проба выполнялась только спустя 6 месяцев после операции и, вероятно, поэтому в тот момент эффект РМ полностью не мог быть оценен. Отметим, что по данным литературы у 20-30% пациентов с отсутствием ЖА при ХМ ЭКГ возможность выявить нарушения ритма появляется только при пробе с ФН [3]. В нашем исследовании в ходе нагрузочного теста (по сравнению с ХМЭКГ) более высокие градации ЖА (III-V по Lown) регистрировались в 5-16% случаев.

Почему же не у всех больных с ЖА, в основе возникновения которых лежит транзиторная ишемия миокарда, РМ не всегда имеет благоприятный эффект? В нашем исследовании, включающем коронарогенные ЖА только ишемического генеза, как ни парадоксально, в одних случаях наблюдалась только АА эффективность РМ с сохранением или возобновлением признаков транзиторной ишемии на ЭКГ и болевого синдрома, а в других, наоборот, был достигнут эффект только в лечении ишемии миокарда, но без значимого влияния на ЖА, причем такие ситуации были как при полной, так и неполной РМ. Возможно, в случае неполной РМ была реваскуляризована именно та артерия, в бассейне которой находился очаг аритмогенеза, а оставшиеся стенозированные артерии сохраняли основу для ишемии миокарда. В случае же полной РМ не исключено, что, несмотря на восстановле-

ние кровотока в магистральных артериях, очаг аритмии поддерживается за счет микроваскулярной дисфункции и фокальной ишемии в очень небольших участках, вызванной преартериолярной дисфункцией [34], а также, вероятно, вследствие сохранения метаболических изменений или реперфузионного окислительного стресса в кардиомиоцитах. Вероятно, в дальнейшем (при продолжении исследования) с учетом определения локализации очага аритмии в ходе электрофизиологического исследования или методом неинвазивного поверхностного вычислительного картирования и объективизации микроваскулярной дисфункции можно будет глубже понять причины отсутствия положительного влияния РМ на ЖА и в соответствии с этим оптимизировать тактику ведения больных. Необходимо учитывать, что хотя РМ и направлена на устранение лежащей в основе ЖА ишемии миокарда на макро и микрососудистом уровне, ИБС все же со временем неуклонно прогрессирует как с возобновлением прежних очагов аритмогенеза, так и с формированием новых, и, вероятно, именно прогрессирование заболевания лежит в основе постепенного снижения эффекта РМ как в лечении ишемии миокарда, так и ЖА.

Для того чтобы оценить эффект цитопротектора Мексикора в лечении ЖА, мы проанализировали динамику желудочковой эктопии на фоне его двухмесячного приема больными ИБС, которым по ряду причин не выполнялась РМ.

До лечения Мексикором большинство больных субъективно нарушения ритма не ощущали, 7 из 20 пациентов указывали, что перебои и сердцебиение сопровождают стенокардию и провоцируются нагрузкой. В конце лечения Мексикором у 3 пациентов значительно уменьшились перебои и сердцебиения, связанные с ФН, 3 – совсем перестали их ощущать.

Результаты ХМ ЭКГ и нагрузочных проб, проведенного до и после лечения Мексикором, представлены в таблице 1. После двухмесячного курса Мексикора был получен статистически значимый АА эффект, заключающийся в снижении количества и комплексности ЖА как при ХМ ЭКГ, так и при ФН ($p<0,01$).

При исследовании перфузии миокарда у всех пациентов были выявлены стресс-индуцированные дефекты перфузии миокарда. У 8 больных с перенесенным ИМ определялись стабильные дефекты перфузии, соответствующие участкам постинфарктного кардиосклероза. При исследовании метаболизма миокарда в зонах стресс-индуцированной гипоперфузии на раннем скане наблюдалось снижение захвата ^{11}C -БН по сравнению с миокардом, получающим нормальное кровоснабжение (интактный миокард). На отсроченных сканах в этих участках отмечено замедление выведения ^{11}C -БН, что объясняется накоплением промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот в зоне преходящей ишемии миокарда.

На фоне терапии Мексикором в зонах стресс-индуцированной гипоперфузии миокарда отмечался достоверный прирост % выведения ^{11}C -БН, что свидетельствовало о повышении эффективности энергетического метаболизма в состоянии покоя на фоне проводимого лечения. В участках постинфарктного кардиосклероза и в интактном миокарде этот показатель существенно не

Таблица 1

Влияние терапии Мексикором на частоту встречаемости и количество ишемических ЖА различной комплексности по результатам ХМ ЭКГ и нагрузочных проб.

Нарушения ритма		До лечения	После лечения	АА эффект	p
Одиночные ЖЭК	Количество пациентов, %	20 (100%)	15 (75%)	15 (75%)	< 0,05
	количество в час	189±73,9	67,6±26,1		
Парные ЖЭК	Количество пациентов, %	7 (35%)	1 (5%)	6 (95%)	< 0,05
	количество в час	1,14±1,0	0,38±0,37		
Неустойчивая ЖТ	Количество пациентов, %	4 (20%)	0 (0%)	4 (100%)	< 0,05
	количество в час	0,25	0		
Полиморфные ЖА	Количество пациентов, %	11 (55%)	10 (50%)	0	> 0,05

изменился.

Итак, наше предположение о том, что одной из причин истинно ишемических ЖА у больных с ИБС является нарушение окислительного метаболизма, связанное с ишемией миокарда, а его коррекция несет положительный АА эффект, получило свое подтверждение. Как известно, в основе аритмогенеза при гипоксии лежит внутриклеточная аккумуляция недоокисленных продуктов катаболизма ЖК, образующихся вследствие замедления процессов бета-окисления и цикла трикарбоновых кислот. Участки хронической ишемии миокарда характеризуются эпизодами «ишемия-реперфузия», периодичность которых зависит от степени нарушения коронарной микроциркуляции. При этом свободные радикалы кислорода, образующиеся в период реперфузии ишемизированного участка миокарда, оказывают ингибирующее действие на метаболизм за счет повреждения митохондриальных мембран и ферментативных систем, участвующих в б-окислении [35]. О положительном влиянии терапии Мексикором на метаболизм ЖК в миокарде, сопровождающемся АА эффектом в отношении ишемических ЖА у больных ИБС, свидетельствуют результаты ПЭТ миокарда. При этом, если эффект стандартной антиангинальной терапии в отношении ишемических ЖА был опосредованным и кратковременным (отмена антиангинальной терапии приводила к возобновлению аритмии), то АА влияние Мексикора оказалось более стойким.

Таким образом, описанное патогенетическое направление лечения ишемических ЖА, заключающееся в улучшении миокардиального кровообращения и метаболизма, не лишено оснований и может выступать как в качестве первичной профилактики ВАС (в нашем исследовании за период наблюдения не было ни одного летального случая), так и уменьшить группу больных,

которым показан пожизненный прием АА препаратов с их нередким как проаритмогенным эффектом, так и эффектом «ускользания». Кроме того, учитывая постепенное снижение АА эффективности РМ, Мексикор за счет его антиоксидантных свойств и улучшения энергообмена в миокарде, вполне обосновано может рассматриваться как одно из возможных направлений лечения ЖА ишемического генеза, сохраняющихся или возобновившихся после хирургического лечения ИБС.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гришаев С.Л. Электрическая нестабильность миокарда у больных ишемической болезнью сердца: особенности клинко-инструментальной диагностики и прогнозирования течения / Автореферат на соискание ученой степени доктора мед. наук. Санкт-Петербург. 2006.
2. Доуцин В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии // Российский кардиологический журнал. - 1999. - №1. - С. 46-51.
3. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. - СПб.: Фолиант, 2004. - С. 17, 226-227.
4. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. - М.: Медицина, 1985. - 192 с.
5. Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий // Вестник Аритмологии. - 2002. - № 30. - С. 31-39.
6. Malineni K.C. Sudden Cardiac Death // [Электронный ресурс]. URL: <http://www.emedicine.com>. 2004.
7. Zipes D.P., Camm A.J. et al. ACC/AHA/ESC Practice guidelines 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death // JACC. - 2006. - Vol.48, № 5. - P.e247-e346.
8. Eagle K.A., Robert A., Guyton et al. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery // Circulation. - 2004. - Vol.110, № 9. - P.1168-1176.

9. *Zipes D.P., Hein J.J.* Sudden Cardiac Death // *Circulation*. - 1998. - Vol. 98. - P. 2334-2351.
10. *Owens L.M., Fralix T.A., Murphy E. et al.* Correlation of ischemia-induced extracellular and intracellular ion changes to cell-to-cell electrical uncoupling in isolated blood-perfused rabbit hearts // *Circulation*. - 1996. - Vol. 94. - P. 10-13.
11. *Bethge K.* Classification of arrhythmias // *Journal of cardiovascular Pharmacology*. - 1991. - Vol. 17, Suppl. 6. - P. 13-19.
12. *Bigger J. T.* Identification of patients at high risk for sudden cardiac death // *Am. J. Cardiol.* - 1984. - Vol. 54, № 9. - P. 3D-8D.
13. *Huikuri H.V., Castellanos A., Myerburg R.G.* Sudden Death to a cardiac arrhythmias // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345, № 20. - P. 1476-1477.
14. *Lown B., Wolf M.* Approaches to sudden death from coronary heart disease // *Circulation*. - 1971. - Vol. 44. - P. 130-142.
15. *Myerburg R.J.* Sudden Cardiac Death: Exploring the Limits of Our Knowledge // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2001. - Vol. 12. - P. 369-381.
16. *Трешкур Т.В., Л.П. Ермилов, В.М. Тихоненко.* Велоэргометрия в диагностике и оценке желудочковой парасистолы // *Клиническая медицина*. - 1988. - № 8. - С. 84-87.
17. *Peters R.W., Kim H.J., Buser G.A. et al.* Ischemically mediated sustained monomorphic ventricular tachycardia. Resolution with anti-ischemic therapy // *Chest*. - 1993. - Vol. 104, № 5. - P. 1613-1614.
18. Кушаковский М.С., Трешкур Т.В. Желудочковая парасистолия как фактор риска развития угрожающих аритмий у больных ишемической болезнью сердца // *Материалы 1-ой Северо-западной конференции по проблеме внезапной смерти*, СПб. - 1996. - С.84.
19. *Яловец А. А., Нукифоров, В. С., Филиппов В. Ю. и соавт.* Нарушения ритма сердца при коронарной недостаточности и их связь с ишемией миокарда // *Вестник аритмологии*. Приложение. - 2004. - № 35. - С.105.
20. *Alberte C., Zipes D.P.* Use of nonantiarrhythmic drugs for prevention of sudden cardiac death // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2003. - Vol. 14. - P. 87-95.
21. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials // *Lancet*. - 1997. - Vol. 350. - P. 1417-1424.
22. *Raith M., Connor W., Morris C. et al.* Antiarrhythmic effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in survivors of ventricular tachyarrhythmias // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 2723.
23. *Бойцов С.А.* Цитопротективная терапия при воспалительных заболеваниях миокарда // *ФАРМиндекс-Практик*. - 2003. - Выпуск 5. - С. 5-21.
24. *Оковитый С.В.* Клиническая фармакология антигипоксантов (часть II) // *ФАРМиндекс-Практик*. - 2004. - Выпуск 7. - С. 48-63.
25. *Сыренский А.В., Галагудза М.М., Егорова Е.И. и соавт.* Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения // *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова*. - 2008. - Т. 94, № 10. - С. 1171-1180.
26. *Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г., Стрижакова Л. Л.* Перспективы развития сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. - 2007. - № 1. - С. 3-7.
27. *Smith S.C. et al.* ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention // *Circulation*. - 2006. - Vol. 113. - P. 156-175.
28. *Wijns W., Danchin N. et al.* Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *European Heart Journal*. - 2010. - Vol. 31, №20. - P. 2532.
29. *Bigger J. T.* Identification of patients at high risk for sudden cardiac death // *Am. J. Cardiol.* - 1984. - Vol. 54, № 9. - P. 3D-8D.
30. *Alberte C., Zipes D.P.* Use of nonantiarrhythmic drugs for prevention of sudden cardiac death // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2003. - Vol. 14. - P. 87-95.
31. *Rasmussen K., Lunde P. I., Lie M.* Coronary bypass surgery in exercise-induced ventricular tachycardia // *European Heart Journal*. - 1987. - Vol. 8, № 5. - P. 444-448.
32. *Berntsen R.F., Gunnes P., Lie M. et al.* Surgical revascularization in the treatment of ventricular tachycardia and fibrillation exposed by exercise-induced ischemia // *Eur. Heart J.* - 1993. - Vol. 14. - P. 1297-1303.
33. *Manolis A.S., Rastegar H., Estes M.* Effects of coronary artery bypass grafting on ventricular arrhythmias: results with electrophysiologic testing and long-term follow-up // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* - 1993. - Vol. 16. - P. 984-991.
34. *Maseri A., Crea F., Kaski J.C. et al.* Mechanisms of angina pectoris in syndrome X // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1991. - Vol. 17. - P. 499-506.
35. *Jurkovicova O., Cagan S.* Reperfusion arrhythmias // *Bratisl. Lek Listy*. - 1998. - Vol. 99. - P. 162-171.

ОЦЕНКА ОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Ю.В. Петренко, Д.О. Иванов, Е.А. Курзина

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

Петренко Юрий Валентинович – к.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России; *Иванов Дмитрий Олегович* – д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России; *Курзина Елизавета Александровна* – к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим отделением для детей Перинатального центра ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, кров и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Институт перинатологии и педиатрии, ул.Аккуратова, д.2, лит.В, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7 (921) 386-24-03. E-mail: elizavetakurzina@yandex.ru (Курзина Елизавета Александровна).

Резюме.

В работе предложена система оценки органной недостаточности у новорожденных, разработанная на основе ретроспективного анализа историй болезни 37 детей, перенесших сепсис в неонатальном периоде. Показана возможность группирования детей по тяжести органных нарушений. Показано, что степень органной недостаточности, оцененная по предложенной системе, коррелирует с комплексом факторов, отражающих тяжесть и длительность болезни в неонатальном периоде, и с особенностями состояния здоровья детей в катамнезе.

Ключевые слова: шкала оценки тяжести состояния, оценка органной недостаточности у новорожденных, катамнез.

MULTIORGAN INSUFFICIENCY ESTIMATION IN NEWBORNS

Y.V. Petrenko, D.O. Ivanov, E.A.Kurzina

*Institute of perinatology and pediatrics FSE «Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre»,
St. Petersburg, Russia*

Corresponding author: Institute of perinatology and pediatrics FSE «Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre», Akkuratova str., 2B. Saint-Peterburg, Russia, 197341. Tel.: +7 (921) 386-24-03. E-mail: elizavetakurzina@yandex.ru (Elizaveta A. Kurzina – chief of consultation department for children).

Abstract.

We retrospectively analyzed 37 cases of neonatal sepsis to advise evaluating system of multi-system deficiency in neonates. Possibility to group patients in accordance with the severity of organ dysfunction was demonstrated. The stage of organ dysfunction correlated with factors reflecting severity and length of the neonatal illness and catamnesis.

Key words: neonatal scale of organ dysfunction, catamnesis.

Статья поступила в редакцию 11.04.2011, принята к печати 24.05.2011.

Предпосылкой нашей работы явилась необходимость оценки тяжести органных нарушений у новорожденных при проведении катamnестического обследования детей, перенесших сепсис в неонатальном периоде.

Оценка тяжести органных нарушений является одной из важнейших задач при прогнозировании как ближайших, так и отдаленных исходов экстремальных состояний. Для новорожденных разработаны и используются в настоящее время ряд шкал для оценки органной недостаточности (CRIB, NSS, NISS, PRISM III, SNAP, NEOMOD и др.).

При проведении катamnестических исследований на первый план выступает не прогноз выживаемости, а задача оценки степени дисфункции органной системы и организма в целом в течение всей болезни, так как эти параметры тесно связаны с тяжестью и длительностью заболевания, степенью повреждения систем органов, характером и тяжестью последствия экстремального состояния. Кроме того, возникает необходимость детальной оценки степени органной недостаточности, т.е. возможность ступенчатой оценки функции той или иной системы, начиная с состояния нормы до выраженных нарушений.

Из общепринятых шкал наиболее подходит к решению данных задач шкала NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score) – шкала неонатальной органной дисфункции, которая была получена на достаточно значимой выборке недоношенных новорожденных (142 ребенка). Шкала оценивает семь параметров (степень поражения ЦНС, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек, гастроинтестинального тракта, состояние гемокоагуляции и кислотно-основное состояние) и построена по принципу ступенчатой оценки [1].

Однако оценка степени тяжести органных нарушений у новорожденных по той или иной шкале в реальной клинической практике остается большой проблемой. Это связано, прежде всего с тем, что не всегда возможно оценить все параметры, задействованные в шкале (особенно это касается параметров кислородного статуса и оценки гемостаза), а при исключении даже одного параметра применение шкалы становится невозможным. Поэтому разработка подходов к систематизированной оценке органной недостаточности в реальных клинических условиях остается одной из насущных задач.

Как указывает П.И.Миронов [2], современными тенденциями в диагностике полиорганной недостаточности являются прагматизм и экономическая эффективность, что выражается в сокращении/оптимизации числа оцениваемых систем (анализируются только достоверно значимые органные поражения), упрощении критериев оценки и использовании более «мягких» критериев, позволяющих выявить нарушения на уровне дисфункции, а не недостаточности, что, в свою очередь, позволяет раньше начать адекватное лечение. Кроме того, клинко-лабораторные критерии органоного поражения должны позволять достаточно быстро диагностировать органную недостаточность в клинике любого уровня.

При проведении катamnестического обследования детей, перенесших сепсис новорожденных, мы столкнулись с невозможностью ретроспективной оценки степени органных нарушений по существующим шкалам.

Мы попытались подойти к решению проблемы оценки органной недостаточности на основе анализа ряда шкал, используемых в педиатрии и, исходя из возможностей реальной клинической практики, разработали систему оценки, которая может быть использована в клинике любого уровня и включает показатели, по которым можно отследить различные уровни дисфункции, а не только критические нарушения [3].

Был использован подход, основанный на оценке степени дисфункции отдельных органных систем и суммации этих показателей для получения общей оценки органной недостаточности. Использовано сочетание лабораторных критериев и степени инвазивности проводимых мероприятий. Кроме шкалы для новорожденных NEOMOD, подобный подход использован в шкале органной дисфункции при сепсисе у взрослых и детей старшего возраста SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment, 1994 г.) [4]. Как указывает В.К.Козлов, шкала SOFA имеет высокую диагностическую ценность, несмотря на минимум параметров, и может использоваться для оценки при любых критических состояниях, а не только при сепсисе [5]. На основании простого сложения баллов для каждого из приводимых в шкале параметров можно проследивать изменение состояния пациентов в динамике на фоне проводимого лечения. Оценка сознания проводится по шкале комы Глазго, ДН по респираторному индексу, функции CCC по уровню АД или инотропной поддержки, почек по уровню креатинина плазмы крови и темпу диуреза, печени по уровню билирубина, системы гемостаза по числу тромбоцитов.

Анализ различных литературных источников показывает, что у новорожденных может быть проведена оценка органной дисфункции по системам с использованием клинических и лабораторных показателей, доступных в реальной практике, в том числе ретроспективно.

Оценка функции сердечно-сосудистой системы может быть основана на оценке инвазивности терапии, например, на учете необходимого уровня инотропной поддержки. Такой подход использован при оценке дисфункции CCC по шкалам SOFA и NISS. Он представляется наиболее приемлемым, так как позволяет оценить дисфункцию CCC на фоне проводимой терапии, когда показатели ЧСС и АД могут нормализоваться.

Общепринятым при оценке функции дыхательной системы является оценка газового состава артериальной крови. Как критерии оценки используются показатели КОС, FiO₂, индекс оксигенации, респираторный индекс. Однако, в реальной клинической практике часто, особенно при стабильном состоянии ребенка, доступны для анализа только показатели FiO₂ (процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси), PIP (давление на вдохе) и РЕЕР (давление конца выдоха). Также в ряде шкал используется оценка частоты дыхательных движений, однако этот показатель становится мало информативным при проведении ИВЛ.

Наиболее четким показателем почечной дисфункции (исключая первые дни жизни) является уровень креатинина, этот показатель используется во всех оценочных шкалах. Олигурия и развитие отека рассматриваются как критерий и почечной, и кардиоваскулярной дисфункции. Уровень суточного диуреза использу-

ется для дифференцировки функциональной и истинной почечной недостаточности в шкалах SNAP, SOFA. Уровень суточного диуреза 1 мл/кг/час (0,5 мл/кг/час в первые сутки жизни) рассматривается как пограничный для

диагностики олигурии [6,7].

Уровень тромбоцитопении используется в большинстве шкал при оценке дисфункции системы гемостаза, наряду с оценкой протромбинового времени.

Таблица 1.

Оценка органной недостаточности у новорожденных

Система органов	0	1	2	3	4
Сердечно-сосудистая система	АД и ЧСС в пределах нормы, ИТ не проводится	Необходимость проведения ИТ	Необходимость увеличения объема ИТ с целью коррекции гемодинамических нарушений и/или использование допамина в дозе < 5 мкг/кг/мин	Допамин в дозе от 5 до 10 мкг/кг/мин	Допамин в дозе 10 мкг/кг/мин и более и/или использование 2 и более инотропных препаратов
Дыхательная система	Нет дыхательных нарушений, O ₂ независим	O ₂ через маску, палатку, носовые канюли	CPAP или ИВЛ (PIP-PEEP) x FiO ₂ 2,9-5,1	ИВЛ (PIP-PEEP) x FiO ₂ 5,9 – 15,4	ИВЛ (PIP-PEEP) x FiO ₂ 20,4 – 30,2 или ВЧИВЛ
Мочевыделительная система	Диурез соответствует возрастной норме, отеков нет	Неадекватная динамика массы тела за сутки, визуально отеков нет, диурез более 1 мл/кг/час	Отеки, диурез более 1 мл/кг/час	Диурез менее 1 мл/кг/час (в 1 с.ж. менее 0,5 мл/кг/час)	Диурез менее 1 мл/кг/час (0,5 мл/кг/час в 1 с.ж.); повышение уровня мочевины и креатинина
Система гемостаза	Количество тромбоцитов >150 тыс. в мкл; нет снижения от первоначального уровня	Снижение количества тромбоцитов от первоначального уровня до уровня >150 тыс. в мкл	Тромбоциты 100-150 тыс. в мкл	Тромбоциты 50-100 тыс. в мкл	Тромбоциты <50 тыс. в мкл и/или геморрагический синдром (кроме ВЧК)
Желудочно-кишечный тракт	Нет признаков дисфункции ЖКТ; усвоение ЭП в необходимом объеме; возможность расширения ЭП	Необходимость снижения объема ЭП или отсутствие ЭП; признаков НЭК нет	Срыгивания, метеоризм, застой НЭК 1: незначительное вздутие живота, рвота, кровь в стуле; по данным Rg-граммы норма или вздутие петель кишечника	НЭК 2: НЭК 1 + парез кишечника, выраженное вздутие и напряжение живота; по данным Rg-граммы расширение петель кишечника с горизонтальными уровнями	НЭК 3: НЭК 2 + симптомы перитонита; по данным Rg-граммы пневмоперитонеум
Гепатобилиарная система	Уровень Вi и трансаминаз в пределах возрастной нормы	Повышение уровня Вi до уровня меньше 85 мкмоль/л для детей <2кг и 205 мкмоль/л для детей > 2кг, связанное с наличием инфекционного процесса; уровень трансаминаз и прямого Вi в норме	Уровень Вi 85-170 мкмоль/л для детей <2кг; уровень Вi 205-342 мкмоль/л для детей > 2кг; уровень трансаминаз и прямого Вi в норме	Уровень Вi >170 мкмоль/л для детей <2кг; уровень Вi >342 мкмоль/л для детей > 2кг; уровень трансаминаз и прямого Вi в норме	Уровень Вi >170 мкмоль/л для детей <2кг; уровень Вi >342 мкмоль/л для детей > 2кг и/или повышение уровня трансаминаз и прямого Вi

Оценка степени дисфункции ЖКТ может быть проведена на основании классификации степеней НЭК у новорожденных [7].

Дисфункция гепатобилиарной системы обычно оценивается по уровню общего и прямого билирубина и трансаминаз [7].

Наибольшую трудность для анализа представляет оценка дисфункции нервной системы. Как указывает А.Б.Пальчик, адекватная оценка степени дисфункции нервной системы у новорожденных представляет значительные трудности при отсутствии общепринятых протоколов неврологического осмотра, особенно при ретроспективном исследовании [8]. Детальная оценка по любой шкале комы, адаптированной для новорожденных, возможна только в режиме реального времени.

Предлагаемая нами шкала была разработана на основании анализа историй болезни 37 детей, перенесших сепсис в неонатальном периоде. Дети получали лечение в родильных домах, ЦРБ, ДГБ №1, ЛОГУЗ ОДКБ Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 1991-1999 гг. Исходом сепсиса во всех 37 случаях явилось выздоровление. На сроке гестации 25-31 неделя родились 16 (43,2%) детей; 32-34 недели – 7 (18,9%) детей; 35-36 недель – 5 (13,5%) детей; 37-40 недель – 9 (24,3%) детей.

Оценивалась степень органной недостаточности следующих систем:

1. Сердечно-сосудистая система;
2. Дыхательная система;
3. Мочевыделительная система;
4. Система гемостаза;
5. Желудочно-кишечный тракт;
6. Гепатобилиарная система.

Оценка органной недостаточности у новорожденных по всем системам представлена в таблице 1.

Нарушение функции каждого органа (системы) оценивалось отдельно в динамике на фоне интенсивной терапии. Выделены пять степеней дисфункции для каждой системы, от состояния нормы до критических нарушений. Каждой степени присваивается соответствующее количество баллов. Предполагается, что 0 степень соответствует норме, 1-2 степени – органной дисфункции, 3-4 степени – органной недостаточности. Не выделены состояния, рефрактерные к терапии (сохраняющаяся на фоне инотропной поддержки гипотензия, анурия, прогрессирующая ДН на фоне максимально агрессивной ИВЛ, декомпенсированный ДВС-синдром).

Общая оценка складывается как сумма баллов. Минимальная возможная оценка 0 баллов, максимальная 24 балла.

Оценка проводилась однократно, фиксировалась максимальная степень дисфункции системы, наблюдаемая за весь период болезни.

Оценка функции сердечно-сосудистой системы основывалась на оценке наличия гемодинамических нарушений и необходимого уровня инотропной поддержки.

При оценке функции мочевыделительной системы уровень суточного диуреза 1 мл/кг/час (0,5 мл/кг/час в первые сутки жизни) взят нами как пограничный для диагностики олигурии. В нашем исследовании уровень мочевины и креатинина выше возрастной нормы отмечался только при снижении диуреза менее 1 мл/кг/час.

При оценке дисфункции системы гемостаза использован уровень тромбоцитопении. В нашем исследовании у 33 детей из 37 при развитии инфекции отмечено снижение количества тромбоцитов ниже 150 тыс. в мкл. Геморрагический синдром в разгар инфекции отмечен только при количестве тромбоцитов менее 50 тыс. в мкл (за исключением ВЧК). Оценка коагулограммы в разгар инфекции проводилась у детей при наличии геморрагического синдрома: изменения отмечены в 100% случаев.

Оценка степени дисфункции ЖКТ основана на верификации НЭК, степени дисфункции печени произведена на основании анализа уровня билирубина и трансаминаз.

Оценка дисфункции дыхательной системы основана на анализе необходимого уровня респираторной поддержки. Такой подход основан на допущении, что, если ДН не прогрессирует, то используемый вариант респираторной поддержки обеспечивает адекватную оксигенацию крови (исключая рефрактерные состояния). При оценке уровня дисфункции дыхательной системы исключено из анализа кратковременное превентивное повышение параметров ИВЛ на этапе транспортировки или оперативного вмешательства, а также относительно более агрессивные параметры на начальном этапе ИВЛ.

Степень дисфункции дыхательной системы дифференцирована по наличию ДН и, при проведении ИВЛ, по показателям давления (PIP) и FiO_2 во вдыхаемой смеси. Использован параметр, полученный путем произведения PIP и FiO_2 ($PIP \times FiO_2$). Данный параметр позволяет одновременно оценить степень выраженности дыхательных нарушений и необходимость в респираторной поддержке у таких разных групп больных, как доношенные и глубоко недоношенные дети. В таблице 2 показано, как соотносится использованный нами параметр $PIP \times FiO_2$ со значениями PIP и FiO_2 .

Как видно из таблицы 2, значения параметра $PIP \times FiO_2$ четко различаются при разной степени недостаточности.

Кроме того, показатели PIP, FiO_2 и $PIP \times FiO_2$ были сопоставлены с уровнем PaO_2 , PO_2 капиллярной крови и респираторным индексом (PaO_2/FiO_2), наблюдавшимися в соответствующий момент времени.

Уровень PaO_2 известен только для 3 детей, уровень PO_2 капиллярной крови для 34 детей; количество анализов составило от 1 до 8 у одного ребенка. Показатели КОС артериальной и капиллярной крови могут быть сопоставлены между собой, если соблюдены правила забора капиллярной крови, разница PO_2 при этом составляет 10-20 мм рт.ст. При наличии гемодинамических нарушений корреляция между этими параметрами становится сомнительной. Так, в нашем исследовании только у 3 детей из 37 при развитии септического шока проводилась оценка газового состава артериальной и капиллярной крови одновременно. При этом разница уровня PO_2 артериальной и капиллярной крови при шоке составляла от 8 до 60 мм рт.ст. Однако, даже контроль газового состава капиллярной крови проводился не всегда вследствие технических сложностей.

При расчете респираторного индекса в силу необходимости вместо параметра PaO_2 взят уровень PO_2 капиллярной крови + 20 мм рт.ст. Индекс оксигенации не

Таблица 2

Оценка органной недостаточности дыхательной системы*

Показатель	Степень органной недостаточности				
	0	1	2	3	4
O ₂ -поддержка	Нет дыхательных нарушений, O ₂ независим	O ₂ через маску, палатку, носовые канюли	СРАР, ИВЛ	ИВЛ	ИВЛ
PIP x FiO ₂	-	-	3,8 (2,9-5,1)	8,0 (5,9 – 15,4)	21,8 (20,4 -30,2)
PIP	-	-	15,5 (12,6 – 20,0)	22,0 (20,0- 26,2)	31,0 (26,0-34,8)
FiO ₂	-	-	0,30 (0,30 – 0,30)	0,40 (0,33 – 0,74)	0,80 (0,73-1,00)

* Примечание: указаны значения медианы и интервал 5-95%

рассчитывался, так как при его расчете приходится использовать уже два параметра, полученных косвенным путем – PaO₂ и MAP (MAP редко фиксируется в медицинской документации), что заметно снижает информационную ценность результата.

В таблице 3 представлены значения FiO₂, PaO₂, PO₂ капиллярной крови и соответствующие значения респираторного индекса. Респираторный индекс указан отдельно для ситуаций наличия или отсутствия шока в соответствующий момент времени. Как видно из представленной таблицы, оценка дисфункции дыхательной системы через оценку необходимого уровня респираторной поддержки соотносится с уровнем PO₂ капиллярной крови и респираторным индексом, рассчитанным на основании этого показателя. Отсутствие разницы между значениями респираторного индекса при стабильной гемодинамике и наличии шока связано, по-видимому, с тем, что в клинической практике при подборе параметров ИВЛ также учитывается PO₂ капиллярной крови, а не PaO₂.

Таким образом, оценка степени дисфункции дыхательной системы проведена через оценку необходимой респираторной поддержки. Если не прогрессирует ДН, то может быть принято, что данная O₂-поддержка для ребенка достаточна. Вопрос о том, была ли она необходима, может быть решен только при наличии данных КОС, оптимально – данных артериальной крови. Косвенно об адекватности используемых параметров ИВЛ у конкретного больного можно также судить по характеру и динамике его заболевания.

Максимальная степень органной недостаточности мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем при наличии гемодинамических нарушений по времени совпадает. При развитии шока в тот же момент времени наблюдалась и максимальная степень дисфункции дыхательной системы. Максимальная степень дисфункции ЖКТ (исключая НЭК II-III), гепатобилиарной системы, системы гемостаза отмечалась и в другие сроки.

Септический шок отмечен у 45,9 % детей (3-4 степень дисфункции CCC). Рефрактерный шок не отмечен,

Таблица 3

Оценка органной недостаточности дыхательной системы (продолжение)

Показатель	Степень органной недостаточности				
	0	1	2	3	4
PIP x FiO ₂	-	-	3,8 (2,9 – 5,1)	8,0 (5,9 – 15,4)	21,8 (20,4 – 30,2)
FiO ₂	-	-	0,30 (0,30 – 0,30)	0,40 (0,33 – 0,74)	0,80 (0,73 – 1,00)
PaO ₂ , мм рт.ст.	-	-	-	71 – 82	47 – 142
Респираторный индекс (фактическое PaO ₂)	-	-	-	178 – 205**	47-114**
PO ₂ капиллярной крови, мм рт.ст.	-	-	55 (40 – 80)* 56 (48 – 75)**	47 (30 – 56)* 57 (42 – 70)**	44 (30 – 75)* 41 (27 – 52)**
Респираторный индекс (расчетное PaO ₂)	-	-	250 (200 – 333)* 254 (227 – 317)**	157 (96 – 200)* 170 (155 – 200)**	77 (69 – 95)* 71 (47 – 84)**

Примечание: 1) Указаны значение медианы и размах колебаний параметров:

*При стабильной гемодинамике; ** При наличии шока.

2) Респираторный индекс на основании фактического PaO₂ указан для 3 детей.

что, возможно, связано с тем, что исходом сепсиса во всех случаях явилось выздоровление.

Уровень дисфункции 0 степени отмечен только для функции печени у 2 детей. Для всех остальных систем уровень дисфункции от 1 до 4 степени. Преобладающей для дыхательной и мочевыделительной систем является 3 степень дисфункции, для сердечно-сосудистой системы и ЖКТ - 2 степень дисфункции, для функции печени и системы гемостаза - 4 степень дисфункции.

Минимальная общая оценка составила 10 баллов, максимальная – 22 балла, медиана на уровне 16 баллов.

Значение медианы для суммарной оценки (16 баллов) является дифференцирующим для выделения детей, имеющих органную недостаточность 4 степени как минимум 2-х систем.

Общая оценка органной недостаточности, полученная по представленной шкале, была сопоставлена с другими параметрами, характеризующими течение сепсиса, и проведено разделение детей на 3 группы по следующим параметрам:

1. Длительность периода разгара генерализованной инфекции;
2. Длительность периода разгара инфекции;
3. Количество очагов инфекции;
4. Количество систем с органными нарушениями;
5. Общая оценка органной недостаточности, балл;
6. Наличие септического шока.

Количество систем с органными нарушениями учтено в рамках предложенного подхода, если при оценке по использованным критериям уровень органной дисфункции системы отмечался выше 0. Другие критерии органной недостаточности, не вошедшие в предложенную шкалу, не учитывались при расчете данного показателя.

Математическая модель, описывающая группирование детей по всем 6 указанным параметрам, получена

методом дискриминантного анализа. Общая работоспособность модели составляет 89,2%; при включении в модель дополнительно параметров, описывающих уровень органной дисфункции каждой системы отдельно, работоспособность модели 97,3% (несовпадение группы отмечено только для одного ребенка).

В таблице 4 представлена характеристика группирующих параметров.

Таким образом, предложенный подход к оценке органной недостаточности позволяет соотнести степень органной дисфункции с другими параметрами, характеризующими гетерогенность течения сепсиса новорожденных, и группировать детей по всему комплексу параметров.

В I группу отнесены 9 детей, имеющих органную недостаточность выше 1 степени не более четырех органов систем и органную недостаточность 3 степени не более двух систем. II группу составили 10 детей, имеющих органную недостаточность выше 1 степени не менее пяти органных систем или органную недостаточность 3 степени более двух органных систем. В III группу отнесены 18 детей, имеющих общую оценку органной недостаточности 16 баллов и выше, что соответствует наличию 4 степени органных нарушений как минимум двух органных систем.

При сопоставлении с другими лабораторными критериями, характеризующими органные нарушения при сепсисе новорожденных, выявляется следующее (таблица 5). Степень общей органной дисфункции соотносится с уровнем и продолжительностью гипергликемии, уровнем гипопроотеинемии, метаболического ацидоза, анемии, уровнем лейкоцитоза и лейкопении, уровнем клеточной реактивности (индекс иммунологической реактивности (ИИР), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ)). Степень органной недостаточности также со-

Таблица 4

Характеристика течения сепсиса в зависимости от группы

Параметры	I группа n = 9	II группа n = 10	III группа n = 18
Длительность периода разгара генерализованной инфекции, сут*	21,5 (14-35)	30 (18-47)	40,5 (22-120)
Длительность периода разгара инфекции, сут*	29 (21-42)	38 (24-50)	42,5 (27-120)
Количество очагов инфекции*	1,5 (1,0-3,0)	1,5 (0,0-4,0)	2,0 (1,0-5,0)
Количество систем с органными нарушениями*	3 (3-4)	5 (4,5-6)	6 (5-6)
Общая оценка органной недостаточности, балл*	11 (10-12)	15 (13-15)	18 (16-22)
Наличие септического шока, % детей	0	11,1 %	83,3 %
Степень органной дисфункции по системам**			
Дыхательная система	2 (2-3)	3 (1-4)	3 (2-4)
Сердечно-сосудистая система	1 (1-2)	2 (1-3)	3 (2-4)
Мочевыделительная система	2 (1-3)	2 (1-3)	3 (3-4)
Функция печени	1 (0-4)	2 (1-4)	4 (1-4)
Желудочно-кишечный тракт	1,5 (1-3)	2 (1-2)	2 (2-4)
Система гемостаза	2 (1-3)	3 (2-4)	4 (2-4)

Примечания: * указаны значения медианы и интервал 5-95%.

** указаны значения медианы и разброс значений.

относится с параметрами, характеризующими длительность болезни, адекватность питания, задержку скорости роста ребенка, формирование деструктивных изменений в организме (таблица 5).

Таким образом, степень органной недостаточности, оцененная по предложенной системе, входит как составляющая в комплекс факторов, отражающих тяжесть и длительность болезни и, следовательно, степень возможного влияния на дальнейшее развитие ребенка.

Гетерогенное по тяжести течение сепсиса отмечалось как у доношенных, так и у недоношенных детей. Достоверных различий между группами по сроку гестации при оценке по критерию Крускала-Уоллиса не выявлено. В I группе 50% доношенных и 50% недоношенных детей (40% глубоко недоношенных). В III группе преобладают недоношенные дети (82,4%), но при объединении детей со сроком гестации 35-36 недель с доношенными процентное соотношение 58,8% (< 35 недель) и 41,2% (35 и

более недель).

При использовании предложенного подхода к оценке органной недостаточности должно быть учтено следующее обстоятельство. Как известно, общая тяжесть состояния при развитии полиорганной недостаточности не равна сумме органных дисфункций отдельных систем. В силу феномена взаимного отягощения общая функциональная дезинтеграция всегда больше, причем, чем тяжелее органные нарушения, тем существеннее эта разница. Поэтому, при оценке общей органной недостаточности как суммы оценок дисфункции по системам должно учитываться, что зависимость между суммарной оценкой органной недостаточности и общей тяжестью состояния, а, следовательно, и дальнейшим влиянием болезни, нелинейна.

Это положение в нашем исследовании может быть прослежено следующим образом. Общая оценка органной недостаточности в I – II – III группах по течению

Таблица 5

Характеристика течения сепсиса в зависимости от группы (продолжение)*

Параметры	I группа n = 9	II группа n = 10	III группа n = 18
Общая оценка органной недостаточности, балл	11 (10-13)	15 (13-16)	18 (16-22)
Уровень гипогликемии, ммоль/л	1,4 (0,4-2,4)	2 (1,7-2,3)	2 (1-2,3)
Количество эпизодов гипогликемии	0 (0-7)	0 (0-6)	1 (0-18)
Уровень гипергликемии, ммоль/л	8,6 (8,3-16,1)	8,6 (7,5-24)	10,7 (7,5-29)
Количество эпизодов гипергликемии	1,5 (0-8)	1 (0-5)	4 (0-11)
Уровень гипонатриемии, ммоль/л	126 (118-137)	132 (120-137)	125 (110-135)
Уровень гипопроteinемии, г/л	40 (32-52)	34 (27-42)	32 (20-38)
Максимальное значение BE, ммоль/л	-11,6 (-7,5--15,1)	-13,9 (-2,6--17,4)	-13,9 (-5,5--22,5)
Минимальное значение pH	7,29 (7,19-7,30)	7,14 (7,00-7,30)	7,13 (6,8-7,30)
Уровень эритропении, млн/мкл	3 (2,4-3,8)	2,8 (2,3-3,4)	2,75 (2,2-3,7)
Минимальный уровень Hb, г/л	99 (73-119)	95 (69-111)	87 (79-117)
Уровень лейкоцитоза, тыс/мкл	31 (12,1-50)	28 (12,3-50)	24 (10,1-50)
Уровень лейкопении, тыс/мкл	7,7 (3,4-10,8)	7,3 (2,3-9,2)	5,2 (1,9-12)
Уровень эозинофилии, тыс/мкл	1700 (740-2500)	1250 (900-4500)	1400 (400-3250)
Уровень эозинопении, тыс/мкл	0 (0-600)	0 (0-210)	0 (0-200)
Минимальный ИИР	1,8 (0,9-2,4)	1,3 (0,6-1,8)	1,0 (0,3-1,7)
Максимальный ИИР	7,5 (3,5-26,6)	9,7 (2,5-34,5)	15,0 (7,7-42,4)
Максимальный ЛИИ	2,7 (2,1-4,6)	2,8 (1,3-7,9)	23,7 (4,5-60,5)
Максимальная убыль массы тела, %	6,3 (0-10,2)	11,2 (9,2-16,0)	8,3 (3,9-25,2)
Длительность периода потери массы, сут	10,0 (9,1-14,5)	10,5 (8,3-16,75)	23,0 (10,8-40,5)
Возраст восстановления массы при рождении, сут	26,0 (22,4-35,0)	24,0 (15,8-30,6)	30 (27,0-74,8)
Калораж менее 50 ккал/кг/сут, сут	5,5 (3,2-7,9)	7,0 (4,2-14,0)	9,5 (9,0-19,25)
Белок менее 2 г/кг/сут, сут	12,0 (7,2-24,4)	14,5 (7,0-23,5)	23,5 (14,3-37,5)
Длительность периода неадекватного питания, сут	20,0 (13,0-34,6)	25,0 (14,0-29,4)	30,0 (20,0-46,0)
Длительность ИВЛ, сут	11,0 (2-65)	17,0 (0-50)	14,0 (5-28)
Длительность пребывания в ОРИТН, сут	16,0 (5-47)	20,0 (15-37)	29,0 (9-46)
Койко-день, сут	54,0 (41,0-103,0)	67,0 (42,0-135,0)	101,0 (45,0-221,0)
Формирование деструктивных изменений, % детей	10 %	20 %	50 %

*Примечание: указаны значения медианы и интервал 5-95 %

сепсиса равна в среднем 11 – 15 – 18 баллов соответственно (Таблица 5). Максимальный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), отражающий степень общей интоксикации организма, равен в тех же группах 2,7 – 2,8 – 23,7 соответственно, т.е. резко возрастает при наличии тяжелой органной недостаточности нескольких систем. Зависимость между суммарной оценкой недостаточности и степенью интоксикации нелинейна. Такая же зависимость характерна для суммарной оценки недостаточности и индекса иммунореактивности (ИИР), который в соответствующих группах равен 7,5 – 9,7 – 15,0.

В катамнезе, при оценке влияния тяжелых органических нарушений в период новорожденности на состояние здоровья детей выявляется следующее. При обследовании детей в возрасте 8-11 лет у 6 детей из 20 с неизменной макроструктурой вещества головного мозга и без тяжелых неврологических отклонений в период новорожденности отмечена задержка психического развития. Причем у 5 из 6 детей одновременно отмечается наличие от 4 до 10 хронических заболеваний. При сопоставлении с оценкой органной недостаточности в период новорожденности выявлено, что подобная ситуация отмечена только при наличии тяжелой органной недостаточности нескольких систем и зависимость является нелинейной.

В целом, по результатам проведенного нами катамнестического обследования, отвечая на вопрос, какая основная закономерность прослеживается в формировании состояния здоровья детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию, можно сказать, что степень функциональной дезинтеграции в период новорожденности соотносится со степенью функциональной дезинтеграции в катамнезе. И, в соответствии с этой закономерностью, характер и тяжесть патологии детей в катамнезе новорожденных коррелирует со степенью органических нарушений в период новорожденности [ар].

Здоровье детей в катамнезе является результирующей и врожденных проблем, и перенесенного в период новорожденности заболевания. Отделить влияние одного от другого невозможно, скорее, это взаимодополняющие факторы. С возрастанием тяжести болезни новорожденного возрастает и количество проблем в катамнезе, причем не в одной какой-либо системе, а их количество и тяжесть в целом: возрастает количество полисистемных заболеваний и функциональных нарушений, в том числе развившихся отсрочено, а также тяжесть течения заболеваний и их хронизация.

Поэтому прогнозирование нарушений состояния здоровья должно строиться на определенной количественной объективной оценке. Предложенная шкала оценки органной недостаточности у новорожденных может быть рассмотрена как один из вариантов оценочной системы, который позволяет дать количественную оценку при разных уровнях дисфункции и может быть использован в клинике любого уровня, в том числе ретроспективно.

Следующим этапом нашей работы планируется проверка предложенной системы оценки у новорожденных, получающих лечение в ОРИТ, безотносительно к диагнозу, и как оценка в динамике заболевания в режиме реального времени.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Иванов Д.О., Евтюков Г.М. Интенсивная терапия и транспортировка новорожденных детей. – СПб.: Человек, 2009. – 612 с.
2. Миронов П.И. Выбор оптимальной шкалы оценки тяжести состояния при сепсисе у детей / П.И. Миронов, Э.А. Мардганиева, А.З. Марданов, А.А. Гумеров // Анестезиология и реаниматология. – 2001. - № 1. – С. 51-52.
3. Курзина Е.А. Катамнез детей, перенесших сепсис в перинатальном периоде. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е.А. Курзина. - СПб, 2010. - 24 с.
4. Vincent J.L., Moreno R., Takala J. et al. // Crit. Care Med. – 1996. – Vol.24. – P.707-710.
5. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – СПб.: Диалект, 2006. – 304 с.
6. Пулин А.М. Шок у новорожденных детей. – СПб, Издание СПбГПМА, 2005. – 60 с.
7. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: В 2 т. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 656с.
8. Пальчик А.Б. Состояния нервной системы новорожденных детей. Методические рекомендации. - СПб.: Издание СПбГПМА, 2004 – 24 с.

ОПЫТ ОФОРМЛЕНИЯ И ПРЕДСТАВЛЕНИЯ К РЕГИСТРАЦИИ НОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ

А.Н. Баженов, О.П. Баженова

*Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им.В.А. Алмазова
Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия*

Баженов А.Н. – д.м.н., заведующий научным отделом ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия; *Баженова О.П.* – к.м.н., старший научный сотрудник сектора планирования и отчетности Научного отдела, ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный центр сердца крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7 (812) 702-37-87. E-mail: bazhenov@almazovcentre.ru (Баженов Александр Николаевич).

Резюме.

Обобщены накопленные знания и опыт представления заявлений в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на получение разрешений по применению медицинских технологий (МТ), разработанных сотрудниками Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им.В.А. Алмазова.

В Федеральном Центре сердца, крови и эндокринологии им.В.А.Алмазова за последние три года создана система, позволяющая контролировать все основные этапы подготовки новой медицинской технологии от стадии написания чернового варианта до получения разрешения на применение МТ в медицинской практике.

Опыт работы по оформлению и регистрации новых медицинских технологий в соответствии с требованиями Административного регламента (Росздрав-надзор, 2007г.), накопленный сотрудниками Научного отдела Центра, позволяет предложить следующие рекомендации по подготовке МТ: следует более подробно раскрывать актуальность технологии для практической медицины; важно соблюдать комплектность и контролировать сроки действия прикладываемых к технологии документов; необходимо контролировать выполнение требований, предъявляемым к внешним рецензиям; регулярно проверять надлежащее выполнение МТ, для которого получено разрешение на применение в медицинской практике.

Ключевые слова: медицинская технология, пакет документов, автор, куратор-эксперт, руководитель-эксперт, разрешение на применение.

EXPERIENCE PROCESSING AND SUBMISSION FOR REGISTRATION OF NEW METHODS OF DIAGNOSIS, PREVENTION, TREATMENT AND REHABILITATION

A.N. Bazhenov, O.P. Bazhenova

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: +7 (812) 702-37-87. E-mail: bazhenov@almazovcentre.ru (Alexandr N. Bazhenov).

Abstract.

Summarizes the accumulated knowledge and experience of submitting applications to the Federal service on servillance in healthcare and social development of the permit for use of medical technology (MT), developed by staff of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre.

There are has been created the system that allows to control all of the major stages in the preparation of new medical technologies from the stage of writing the draft to obtain permission to use MT in medical practice in Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre in the last three years.

Experience in registration and registration of new health technologies in accordance with the requirements of administrative regulations (Roszdravnadzor, 2007), from the Scientific department of the Centre allows us to offer the following recommendations for MT: should disclose relevant technologies for practical medicine; It is important to control the contents and validity periods apply to documents; You must monitor compliance with the requirements of external reviews; regularly check the proper implementation of MT for which permission for use in medical practice.

Key words: medical technology, a set of documents, author and curator-expert, chief-expert, permission for use.

Статья поступила в редакцию 20.01.2011, принята к печати 14.02.2011.

Введение

Внедрение современных медицинских технологий привело к значительному повышению эффективности медицинской помощи [1]. ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России как ведущее отраслевое учреждение активно участвует в этой работе. Право на осуществление медицинской деятельности подтверждено лицензией организации, где прописаны все виды работ (услуг), которые может осуществлять данное учреждение. Каждая область услуг включает в себя ряд стандартных диагностических процедур, курсов лечения или реабилитации, хирургических операций, профилактических мероприятий, т.е. все то, что в настоящее время включается в понятие медицинская технология. К новым медицинским технологиям относятся впервые предлагаемые к использованию на территории Российской Федерации или усовершенствованные совокупности методов (приемов, способов) лечения, диагностики, профилактики, реабилитации, средств, с помощью которых данные методы осуществляются (Административный регламент Росздравнадзора, 2007г.). Сюда же можно отнести медицинские технологии, применяемые в течение некоторого времени в клинической практике, но еще не зарегистрированные в соответствии с требованиями соответствующего административного регламента Росздравнадзора.

Необходимым условием применения МТ является наличие разрешения на ее применение, выдаваемого Росздравнадзором в соответствии с требованиями Административного регламента по исполнению государственной функции по выдаче разрешений на применение медицинских технологий (приказ Минздравсоцразвития России от 20.07.2007 №488). Документом, подтверждающим разрешение к применению МТ, с 2007 года является подлинник или копия Разрешения Росздравнадзора на применение медицинской технологии с приложением и полным описанием технологии.

Составление проекта МТ имеет множество принципиальных особенностей в части требований к разделам технологии, а также требует сбора необходимой регистрационной документации. Практическое выполнение такой работы может быть затянато, несмотря на заинтересованность научных сотрудников в выполнении

планов НИР по регистрации МТ. В такой ситуации возникает необходимость наличия куратора-эксперта, который технически помог бы автору отредактировать МТ, хорошо знал нюансы Административного регламента, правила написания проектов технологий, имел большой практический опыт работы с другими МТ. Важным в непрерывной подготовке МТ является системная организация работы [2]. Трехэтапная система подготовки МТ в настоящее время создана в ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России.

Материал и методы

В данной работе обобщены накопленные знания и опыт представления заявлений в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) на получение разрешений по применению медицинских технологий (МТ), разработанных сотрудниками ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России. Как показывает наш опыт, лучшие медицинские технологии пишутся под руководством или самими научными сотрудниками, имеющими немалый практический опыт в качестве врачей-клиницистов. Это позволяет автору (ам) достаточно полно подготовить описание МТ, включая применяющиеся эффективные лекарственные средства и медицинские изделия, в том числе приобретенные на основании его заявок, описать все возможные осложнения. Неплохие технологии создаются при кооперации научных сотрудников с врачами клинических подразделений, так как у последних нередко наблюдается дефицит времени, необходимого для подготовки проекта МТ.

В нашем Центре система подготовки МТ имеет три этапа: Автор (ы) – Куратор-эксперт (с.н.с. Сектора интеллектуальной собственности Научного отдела) – Руководитель-эксперт (заведующий Научным отделом), тесно связанные между собой.

В основе и на первом этапе системы – автор (или коллектив авторов), т.к. он пишет МТ и отвечает за содержащиеся в ней сведения и результаты ее применения. Однако основная ответственность лежит на заявителе, то есть руководителе учреждения-заявителя, что подтверждается в соответствующем заявлении о выдаче разрешения на применение новой МТ. Работа автора (ов)

над МТ подчинена определенным правилам написания МТ. При написании проекта МТ автор получает у куратора-эксперта Сектора интеллектуальной собственности Научного отдела Центра (далее Куратор) «Методическое пособие для научных сотрудников» по составлению МТ (в электронном виде), которое было разработано и составлено в ФГУ ФЦСКЭ им.В.А.Алмазова Минздравсоцразвития России в виде отдельного документа на основе Административного регламента Росздравнадзора. Методическое пособие содержит правила написания МТ, образцы разделов технологии, а также требования, предъявляемые к компонентам пакета сопроводительной документации (копии патентов, регистрационных удостоверений на изделия медицинского назначения, инструкций на лекарственные препараты и др.).

Перед автором стоит задача проработать современную отечественную и иностранную научную литературу по соответствующей теме, включая зарубежные стандарты медицинской помощи по затрагиваемой в МТ проблеме, провести статистическую обработку полученных результатов апробации метода (способа), подтверждающих преимущества предлагаемой технологии над существующими, их эффективность и безопасность. Затем автор должен написать текст МТ, корректно изложенный с точки зрения медицинской науки, правил написания медицинской технологии и орфографии. Во время работы над МТ автор получает необходимые разъяснения у Куратора по возникающим у него вопросам, а после написания представляет технологию для контрольной проверки в электронном виде.

После согласования с Куратором деталей МТ, потребовавших правки, полного согласования текста и, особенно, названия МТ с Куратором, технология может быть представлена для обсуждения на заседании Научно-клинического совета Центра, и для вынесения решения о возможности представления МТ в Росздравнадзор. В решении (заключении) Научно-клинического совета могут быть даны рекомендации по доработке, уточнению некоторых параметров МТ, получении внутренней рецензии от ведущих специалистов Центра в данной области. При необходимости существенной доработки МТ, она может быть рассмотрена на Научно-клиническом совете повторно, после коррекции.

Только после утверждения на Научно-клиническом совете Центра, с учетом замечаний и внесении исправлений, если необходимость правки имела место, технология направляется на внешнее рецензирование. Внешний отзыв из профильных научно-исследовательских и/или высших образовательных медицинских учреждений необходим для получения подтверждения о полезности и безопасности применения МТ в клинической практике от ведущих специалистов в данной конкретной области.

Одновременно с этим автор собирает копии регистрационных удостоверений. В их поиске, а затем и проверке сроков их действия, помогает Куратор. В ФГУ ФЦСКЭ им.В.А.Алмазова Минздравсоцразвития России указанные копии можно получить в отделе, который закупает для Центра медицинскую технику, изделия медицинского назначения и расходные материалы и, соответственно, получает на них разрешительную документацию от фирм-поставщиков товара. Поэтому автор МТ, об-

ратившись в это подразделение сам или вместе с Куратором, получает копии действующих регистрационных удостоверений или запрашивает их непосредственно у представителей фирмы-поставщика. В задачу автора входит также представление копий и/или подлинников инструкций на лекарственные средства, упомянутые в описании МТ, а также проверка соответствия регистрационных номеров, названий фирм-производителей лекарственных средств, указанных в медицинской технологии и в соответствующих инструкциях. Копии инструкций по применению лекарственных средств можно получить (взять на копирование) в аптеке ФГУ ФЦСКЭ им.В.А.Алмазова Минздравсоцразвития России или у старших медсестер клинических отделений. Автору необходимо также проверить правильность представления описания применения лекарственного средства в соответствии с показаниями, дозами и кратностью введения, отраженными в инструкции.

Следующий этап системы – Куратор-эксперт Сектора интеллектуальной собственности Научного отдела Центра. Задача Куратора – помочь автору «довести» пакет документов МТ от состояния проекта до готовности к подаче в Росздравнадзор. Это требует от Куратора точного знания правил написания МТ и оформления всего пакета сопроводительной документации. Куратор помогает автору правильно организовать работу по написанию МТ и оформлению пакета сопроводительных документов, при необходимости, предоставляет ему для этого методические материалы (доступ к ним) в печатном и/или электронном виде.

Важным моментом работы Куратора является система учета МТ, находящихся у него на проверке. При получении МТ Куратор регистрирует ее в «Журнале регистрации медицинских технологий», отметив название технологии, ее авторов, дату получения (а в дальнейшем все даты прихода и направления МТ на исправление). Проверив МТ в установленные сроки, Куратор ставит об этом в известность авторов и отдает технологию на доработку, устанавливая сроки исправления, как правило, одна-две недели, в зависимости от сложности производимой доработки или получения документов.

Куратор вникает в суть медицинской технологии и, в случае недостаточной ясности и/или наличия спорных моментов, отправляет ее на внутреннюю рецензию ведущим специалистам ФГУ ФЦСКЭ им.В.А.Алмазова Минздравсоцразвития России, выносит на обсуждение с Руководителем-экспертом (заведующим Научным отделом Центра). Куратор осуществляет контроль соблюдения авторами сроков написания МТ и подготовки всего пакета документов, следит за тем, чтобы МТ не дублировали друг друга и не описывали какую-либо часть или отдельную деталь лечебной или реабилитационной методики, применяемой в клинике. Технологии, посвященные применению какого-либо конкретного средства, не должны быть копией инструкции по применению лекарственного средства или копией инструкции по эксплуатации медицинского изделия или аппарата. Регистрация такой технологии входит в обязанности разработчика или производителя оборудования. Однако если МТ включает в себя комплексное лечение патологии, где применяется ряд конкретных средств, в соответствии с

инструкциями, то она может быть заявлена в Росздравнадзор в качестве новой медицинской технологии. В случае разработки совместно с производителем нового конкретного лечебного или диагностического средства научно-медицинское учреждение может выступать со-разработчиком МТ.

Уже в готовом виде со всей сопроводительной документацией МТ поступает к Руководителю-эксперту (заведующему Научным отделом) – на третий этап действующей системы. Пакет документов включает описание МТ на бумажном и на электронном носителях, два отзыва из профильных научно-исследовательских и/или высших образовательных медицинских учреждений, протоколы и отчеты о результатах доклинических и клинических исследований (если проводились), копии патента (если в основе МТ лежит изобретение), инструкции по применению лекарственных препаратов, копии регистрационных удостоверений и/или других разрешительных документов на технические средства, используемые в МТ, при помощи которых осуществляется технология, документы, подтверждающие использование МТ за рубежом (если технология используется за рубежом), доверенность на право совершения действий от имени заявителя (если заявление и документы подаются от имени заявителя другим лицом).

Заведующий Научным отделом (Руководитель-эксперт) проводит окончательную проверку МТ, рекомендует внесение исправлений при выявлении неточностей, заверяет сопроводительный документ, что подтверждает возможность предоставления комплекта документов на утверждение директора ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России и отправки его в установленном порядке в Росздравнадзор. В обязанность Куратора и Руководителя-эксперта входит общение с представителями Росздравнадзора по всем вопросам, связанным с подаваемыми и поданными на экспертизу Росздравнадзора МТ. Кроме этого, в случае получения информации, касающейся МТ, Руководитель-эксперт доводит ее до сведения руководства Центра, организует представление информации о полученных разрешениях их Росздравнадзора на сайт Центра. Руководитель-эксперт вместе с Куратором организует доработку МТ в случае, если есть замечания экспертных организаций или экспертов Комиссии Росздравнадзора по оценке эффективности и безопасности медицинских технологий или другим аспектам технологии.

Руководитель-эксперт осуществляет контроль внедрения новых МТ в научно-клинических объединениях Центра, исходя из следующих принципов: все новые технологии, используемые в медицинской практике в учреждении, должны иметь разрешение к применению, обеспечены необходимым оборудованием и средствами, выполняться подготовленными сотрудниками.

Результаты работы с новыми медицинскими технологиями в ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова: в настоящее время сотрудниками зарегистрированы в Росздравнадзоре 29 новых технологий, копии разрешений на применение можно посмотреть на сайте Центра (<http://www.almazovcentre.ru/node/82>). Кроме того, информация о разрешенных к применению МТ размещена в соответ-

ствующем разделе сайта Росздравнадзора, где регулярно обновляется список рекомендуемых к применению медицинских технологий (<http://www.roszdravnadzor.ru/registration/medtech/ind>).

Все медицинские технологии, разработанные сотрудниками Центра, применяются в соответствующих научно-клинических объединениях, расположенных на базе клинических отделений Центра. Для выполнения разработанных в Центре технологий имеется подготовленный квалифицированный персонал, помещения, необходимое оборудование и расходные материалы.

В настоящее время 19 из 29 медицинских технологий, разработанных сотрудниками ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, внедрены в лечебных и научно-образовательных учреждениях Санкт-Петербурга, Ленинградской области и в других регионах России, в том числе в лечебно-профилактических учреждениях Ханты-Мансийского автономного округа-Югра Тюменской области, г. Нижневартовска, г. Новосибирска, г. Москвы, г. Саратова. Еще одиннадцать из МТ, разработанных сотрудниками Центра, запланированы к внедрению в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 2011-2012 гг.

Обсуждение

В процессе переписки с экспертами Росздравнадзора, а также при телефонном и личном общении, нами уточняются неясности и/или особенности подготовки основного документа (описания технологии) и сопроводительных документов, необходимых для представления медицинской технологии к регистрации. В настоящее время для удобства работы научных сотрудников ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова над МТ подготовлено методическое пособие «Получение разрешений на применение новых медицинских технологий. Рекомендации и материалы» по оформлению медицинских технологий для подачи в Росздравнадзор, которое в электронном виде доступно на Информационном портале Центра и снимает большинство вопросов, неизбежно возникающих при получении первого опыта подготовки МТ, а нередко и при подготовке очередных технологий.

Заключение

В ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России за последние три года создана система, позволяющая контролировать все основные этапы подготовки новой медицинской технологии от стадии написания черного варианта до получения разрешения на применение МТ в медицинской практике.

Опыт работы по оформлению и регистрации новых медицинских технологий в соответствии с требованиями Административного регламента (Росздравнадзор, 2007г.), накопленный сотрудниками Научного отдела Центра, позволяет предложить следующие рекомендации по подготовке МТ: 1) следует более подробно раскрывать актуальность технологии для практической медицины, 2) важно соблюдать комплектность и контролировать сроки действия прикладываемых к технологии документов, 3) необходимо контролировать выполнение

требований, предъявляемым к внешним рецензиям, 4) регулярно проверять надлежащее выполнение МТ, для которого получено разрешение на применение в медицинской практике.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Пилипенко П.И.* Нормативно-правовые аспекты применения медицин-ских технологий // Вестник Росздравнадзора.- 2009.- № 4.- С. 4-9.
2. *Тимошкина Н.Т., Ходжаев Н.С., Верзин А.А.* и соавт. Организация работы с новыми медицинскими технологиями в ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.Федорова Росмедтехнологии» // Вестник Росздравнадзора.- 2009.- № 4.- С. 10-12.

КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МНОГОМЕРНОЙ СТАТИСТИКИ В ИЗУЧЕНИИ ДИНАМИКИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СООТНОШЕНИЙ У ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ПОРОКОВ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА. СООБЩЕНИЕ 1

Н.П. Алексеева^{1,2}, П.В. Грачева², А.В. Гурщенков², И.В. Сухова², Б.Б. Бондаренко²

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 Н.П. – к.ф.-м.н., доцент кафедры статистического моделирования Математико-Механического факультета СПбГУ, ведущий научный сотрудник лаборатории математического моделирования ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Грачева П.В.* – младший научный сотрудник НИЛ сосудистой хирургии ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Гурщенков А.В.* – научный сотрудник НИО хирургии сердца и сосудов ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Сухова И.В.* – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИО хирургии сердца и сосудов ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; *Бондаренко Б.Б.* – д.м.н., профессор, заведующий НИЛ профилактической кардиологии ФГУ «ФЦСКЭ 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: ninaalexeyeva@mail.ru (Алексеева Нина Петровна).

Резюме.

На основании результатов использования многофакторного анализа (метода главных компонент) исследована динамика структурно-функциональных изменений сердца у 237 больных митральными пороками до, после операции и в отдаленные сроки. Полученные данные отражают перспективность применения многофакторного анализа для изучения данного явления в динамике как с позиций изменения пред-, постнагрузки и сократимости, так и изменений зон «высокого» и «низкого» кровяного давления.

Ключевые слова: митральные пороки, результаты оперативного лечения, многомерная статистика, многофакторный анализ.

COMPLEX USE OF MULTIVARIATE STATISTICS IN STUDY OF THE HEART STRUCTURE-FUNCTIONAL DYNAMICS IN PATIENTS OPERATED FOR MITRAL VALVULAR DISEASE. PART I.

N.P. Alexejeva^{1,2}, P.V. Gracheva², A.V. Gurschenkov², I.V. Sukhova², B.B. Bondarenko²

¹*Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia.*

²*Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.*

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., StPetersburg, Russia, 197341. E-mail: ninaalexeyeva@mail.ru (Nina P. Alexeyeva – PhD, associate professor, the Mathematics and Mechanics Department, St. Petersburg State University; leading researcher, the Federal Almazov Heart, Blood and

Endocrinology Centre).

Resume.

Multivariate analysis (method of principal components) was used for study of structure-functional dynamics in 237 patients with mitral valvular disease before, after surgery and in remote period. The results reflect the perspective value of such study for analysis of post-surgery correlations as the changes of pre- and postload and contractility or in zones of «high» and «low» blood pressure circulation.

Key words: mitral valvular disease, surgical treatment, multivariate analysis.

Статья поступила в редакцию 14.01.2011, принята к печати 04.03.2011.

Введение

Кардиохирургические вмешательства, выполняемые с целью коррекции анатомических нарушений – пластика и/или протезирование клапанов, реконструкция врожденных дефектов и постинфарктных аневризм и т.д., закономерно сопровождаются перестройкой структурно-функциональных соотношений как межжелудочковых или межпредсердных, так и предсердно-желудочковых или более сложных. Выраженность такой перестройки и итоговый клинический эффект зависят от характера и степени исходных поражений, сопровождающих их изменений центральной гемодинамики, камер сердца и миокарда, возможностей их реверсии после хирургического вмешательства. Результаты последнего в зависимости от перечисленных факторов в той или иной степени отражаются на изменениях таких определяющих характеристик функционального состояния сердца как пред- и постнагрузка и сократимость – инотропный статус [1]. Каждая из них, способная прямо или косвенно быть оцененной в ходе ультразвукового исследования сердца, до сих пор, как правило, подвергается в ходе динамического изучения эффектов хирургического лечения изолированному (симптомному), а не комплексному (синдромному) анализу, обеспечиваемому современными возможностями математической статистики и программного обеспечения. И это притом, что такой подход, позволяет описывать явление (процесс) в совокупности его характеристик и их изменений, проводить его системный анализ и получить комплексно обоснованные выводы [2, 3]. По нашим представлениям, такая идеология наиболее отвечает задачам изучения взаимодействий предсердий и/или желудочков сердца в ходе эволюции их поражения или после хирургической коррекции последних. Исследования такого рода единичны [4], хотя проблема взаимодействия отделов сердца – прежде всего межжелудочкового – в последние годы стала предметом оживленной дискуссии как одна из фундаментальных в физиологии и патофизиологии сердца [5, 6]¹.

Высказанные положения явились основанием для выполнения настоящего исследования, объединившего усилия кардиологов, кардиохирургов и специалистов по биостатистике.

Материалы и методы

Анализу подвергнуты результаты стандартного эхокардиографического исследования 237 больных с по-

роками митрального клапана – МК (85 мужчин и 152 женщины; возраст $53,6 \pm 11,2$ г.), подвергнутых хирургическому лечению в кардиохирургическом отделении ФГУ ФЦСКЭ им В. А. Алмазова. У 52 (21,9%) из них имела место изолированная или преобладающая митральная недостаточность – МН (МР – III – IV ст; $\Delta p_{МК} < 15$ мм рт. ст.), у 113 (47,7%) – преобладание митрального стеноза (МР $\leq$ II ст; $\Delta p_{МК} > 15$ мм рт. ст.) и у 72 (30,4%) – в равной степени выраженный сочетанный порок МК (МР $\leq$ II ст; $\Delta p_{МК} < 15$ мм рт. ст.). Протезирование МК было выполнено 209 больным, реконструктивная пластическая операция – 28. Эхокардиографические показатели, использованные для анализа, включали: передне-задний размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический и систолический размер левого желудочка (КДРлж и КСРлж), конечный диастолический и систолический объем левого желудочка (КДОлж и КСОлж), ударный объем левого желудочка (УО), фракция выброса левого желудочка (ФВ), размер правого желудочка (ПЖ), расчетное давление в легочной артерии (рЛа), максимальный и средний градиенты давления на митральном клапане ($\Delta p_{МК\max}$ и $\Delta p_{МК\text{ср}}$ соответственно), степень МН. Использованы результаты обследования больных непосредственно до операции, в ближайшем (госпитальном) послеоперационном периоде и в отдаленном послеоперационном периоде.

Выбранные 12 показателей позволяют описать состояние левых и правых камер сердца, которые, если рассматривать их как составляющие системы кровообращения относятся к зонам «низкого» кровяного давления (характеристики левого и правого предсердий, правого желудочка, малого круга кровообращения) и «высокого» (характеристики левого желудочка и МК). При этом закономерным представляется предположение, что если порок МК в зависимости от его варианта и тяжести вносит различной степени выраженности «возмущение» в соотношение указанных характеристик, то адекватное хирургическое лечение способно его в той или иной мере улучшить или нормализовать.

Для оценки характера изменений изучаемого явления во времени (с учетом воздействия хирургической коррекции порока и редукции размеров ЛП) нами было отдано предпочтение сопоставлению в выбранных временных точках корреляционных матриц показателей и результатов их многофакторного анализа. Такой выбор был обусловлен априорным представлением о значительной неоднородности изучаемого массива больных по характеру и тяжести поражения МК и изменениям камер

¹ См. также в настоящем журнале статью М. Н. Левчук, Б. Б. Бондаренко «Правый желудочек и межжелудочковое взаимодействие».

сердца, определяющей заведомо большую дисперсию характеристик порока МК. Ввиду недостаточности в таких случаях анализа средних тенденций, целесообразно описание и анализ сложных многофакторных явлений во взаимоотношении и взаимодействии их характеристик [7]. Изучение структуры плеяд парных корреляций признаков в различных временных точках – наиболее простой способ качественной оценки динамики явления.

Выбор многофакторного анализа продиктован его преимуществами, связанными с возможностью изучения структуры явления в совокупности характеризующих его признаков, обеспечения исследования (в том числе изменений) однородности/степени разнородности группы, разделения признаков по их описательной значимости, содержательной интерпретацией факторов по определяющим его признакам.

Для учета разнородности, вносимой сроком обследования на амбулаторном этапе наблюдения («отдаленный срок») был введен дополнительный признак, характеризующий время.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование характера корреляционных связей между изучаемыми признаками в динамике возможных их изменений начато с рассмотрения плеяд значимых парных корреляций. Уже визуальная оценка полученных данных, представленных графически, позволяет сделать вывод о сохранении или изменении структуры явления (рис. 1). Обращает на себя внимание существенное уменьшение числа плеяд в третьей временной точке («отдаленный срок») по сравнению с их числом «до операции» и «после операции»: 42 плеяды против 86 и 89 соответственно².

Некоторое различие по числу плеяд до и после операции (86 против 89) произошло за счет признаков, связанных с размером ЛП (до операции 57.62 ± 12.08 мм, после 48.53 ± 7.32 мм), рЛА (53.43 ± 18.89 , против 37.75 ± 9.98 мм. рт. ст.), МН (2.40 ± 1.44 , против 0.88 ± 0.43) и ФВ (до операции $60.87 \pm 10.52\%$, после $57.72 \pm 10.17\%$), на величинах которых могла в первую очередь отразиться коррекция порока МК. О значимом изменении струк-

турно-функциональных соотношений в «отдаленном сроке» свидетельствует как уменьшение более чем вдвое числа корреляционных плеяд за счет связей как между характеристиками, описывающими зоны «низкого» и «высокого» кровяного давления, так и внутри групп этих признаков (рис. 1-В.). В частности, на это указывает появление в этом временном периоде отрицательных корреляций между рЛА и ЛП с КСРлж и КСОлж, ранее бывших положительными, наряду с исчезновением регистрировавшихся ранее связей между размером ЛП и рЛА. «Выпали» и связи между размером ПЖ и характеристиками ЛЖ, размеров ЛП и КДРлж (при сохранении связи его с КДОлж).

По нашему мнению, выявленные корреляционные изменения могут обоснованно рассматриваться как отражение изменений: предсердно-желудочковых соотношений, систоло-диастолических в левом желудочке и межжелудочкового взаимодействия. Характер (знак) связей размера ЛП с КДОлж, КСРлж и КСОлж может обсуждаться с позиций необходимости адекватного (оптимального для конкретного пациента), количественно оцениваемой степени оперативной редукции увеличенного исходного ЛП.

Для более содержательной оценки свойственных изучаемому явлению связей были использованы возможности факторного анализа (метода главных компонент) обсуждаемых признаков больных с пороками МК. Как следует из таблицы факторных весов, **до операции** фактор (F) 1, куммулирует 43% информации, заложенной в анализируемой совокупности показателей (табл. 1). Он характеризуется признаками, описывающими размеры и объемы ЛЖ в диастолу и систолу в сочетании с величиной УО и выраженностью МН. Связь между ними и величиной F1 положительная, высоко значимая (r в пределах $0.61-0.96$)³, что позволяет интерпретировать данный фактор как фактор «дилатации ЛЖ», которая, как известно, пропорциональна выраженности МН, определяющей и величину УО.

F2, описывающий 20% разнообразия всех признаков, характеризует тесная связь с признаками, отражающими особенность поражения МК (вариант порока), тяжесть которого определяет изменения рЛА. Такую



Рис. 1. Структура корреляционных плеяд признаков до операции, после и в отдаленном периоде

² При объеме анализируемой выборки ($n=237$) достоверное значение $r > 0.2$.

³ Здесь и далее в скобках приводится «факторный вес» – коэффициент корреляции значения признака с соответствующим фактором.

Таблица 1

Матрица факторных нагрузок в методе главных компонент

Признаки	До операции				После операции				Отдаленные сроки			
	F1	F2	F3	F4	F1	F2	F3	F4	F1	F2	F3	F4
Размер ЛП	0,47	-0,42	0,35	0,17	0,59	-0,06	-0,42	0,37	0,21	0,67	0,33	-0,52
КДР лж	0,94	-0,04	0,13	0,13	0,68	-0,02	0,34	0,16	0,97	0,07	-0,01	0,13
КСР лж	0,91	-0,17	0,34	0,09	0,93	-0,16	0,14	-0,08	0,94	-0,16	0,24	0,02
КДО лж	0,96	-0,07	0,15	0,17	0,94	0,03	0,18	0,03	0,98	0,05	-0,01	0,11
КСО лж	0,90	-0,19	0,32	0,13	0,93	-0,13	0,05	-0,21	0,94	-0,16	0,19	0,08
УО лж	0,72	0,07	0,62	0,16	0,43	0,42	0,42	0,63	0,70	0,34	-0,31	0,12
ФВ лж	-0,47	0,24	0,82	0,01	-0,79	0,30	0,16	0,47	-0,57	0,39	-0,63	-0,08
Размер ПЖ	0,28	-0,37	0,04	0,82	0,46	-0,06	-0,48	0,20	-0,04	0,63	0,48	-0,31
рЛА	-0,23	-0,81	0,19	0,14	0,16	0,15	-0,69	0,18	-0,46	0,51	0,37	0,27
ΔрМКмакс	-0,40	-0,83	0,05	0,25	0,26	0,71	-0,26	-0,14	0,14	0,84	-0,20	0,20
ΔрМКср	-0,39	-0,81	0,00	0,32	0,14	0,77	-0,05	-0,31	0,20	0,82	-0,05	0,19
МН	0,61	-0,06	0,30	0,16	0,13	0,38	0,21	-0,23	-0,32	-0,16	0,71	0,02
Время	Не учитывалось				Не учитывалось				0,42	-0,11	-0,32	-0,69
Вклад в общую дисперсию	43%	20%	13%	8%	38%	13%	11%	9%	39%	22%	13%	8%

Примечание. ЛП – передне-задний размер левого предсердия, КДРлж и КСРлж – конечный диастолический и систолический размер левого желудочка, КДОлж и КСОлж – конечный диастолический и систолический объем левого желудочка, УО – ударный объем левого желудочка, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ПЖ – размер правого желудочка, рЛА – расчетное давление в легочной артерии, ΔрМКмакс. и ΔрМКср. – максимальный и средний градиенты давления на митральном клапане, МН – степень митральной недостаточности.

зависимость подтверждает однозначная их связь с F2 и достоверная связь с ΔрМКмакс., ΔрМКср. и рЛА по данным парного корреляционного анализа ($r = 0.56$ и $r = 0.53$ соответственно). Данный фактор можно интерпретировать как фактор «поражения клапана».

F3 (13% информации) включает в себе характеристики сократительной (систолической) функции ЛЖ, описываемой значениями ФВ (0.62) и УО (0.82) и зависящей, прежде всего, от степени его дилатации, характера и выраженности порока МК. Логично F3 интерпретировать как фактор «сократимости».

Наконец, F4 (8% информации) определяется значением лишь одного признака – размер ПЖ (0.82). Он может рассматриваться как отражающий тяжесть порока МК и интерпретироваться как фактор «тяжести порока МК» (независимо от его варианта). Заметим, что в данном случае до операции по результатам корреляционного анализа размер ПЖ коррелирует с размером ЛП ($r = 0.34$), КСРлж и КСОлж ($r = 0.26$ и $r = 0.25$ соответственно) и с рЛА ($r = 0.33$).

Согласно матрице факторных нагрузок признаков после операции, структура F1 в этой временной точке несколько изменилась за счет выпадения признака УО и появления ФВ (-0.787). Сохраняется значимый вклад характеристик размеров ЛЖ. То, что в F1 вошел и ФВ, представляется закономерным, поскольку в ЛЖ нормализовалась направленность кровотока, и величина ФВ более адекватно, чем до операции (при наличии ми-

тральной недостаточности и регургитации) отражает состояние миокарда и определяется характеристиками пред- и постнагрузки ЛЖ. Поэтому после операции более содержательной представляется интерпретация F1 как «фактора ЛЖ», объединяющего характеристики его структуры и функции.

F2 после операции (информативность 13%) характеризуется вкладом признаков ΔрМКмакс. и ΔрМКср (оба с положительным знаком). Из него «выпадает» признак рЛА, что отражает уменьшение легочной гипертензии, о чем свидетельствует приведенное выше различие средних значений данного признака в указанные сроки. И после операции мы считаем рациональным интерпретировать F2 как «фактор восстановления функции клапана».

Величина F3 (11% информации) определяется значением рЛА (-0.69), которое, как указано выше, закономерно снизилось после операции. Поэтому F3 может интерпретироваться как фактор «уменьшения давления в легочной артерии». F4 ввиду того, что его величина определяется главным образом значением УО (0.63), может рассматриваться как «фактор сократимости» миокарда. Заметим, что после операции УО значительно изменился: 77.67 ± 16.26 мл против 93.86 ± 36 мл исходно.

В отдаленные сроки структура F1 полностью аналогична таковой до операции, поэтому и в данной временной точке его логично трактовать как «фактор дилатации».

Что касается фактора 2, то в рассматриваемые сроки

Таблица 2

Интерпретация факторов на этапах обследования больных, прооперированных по поводу митрального порока сердца

Факторы	Сроки обследования		
	До операции	После операции	Отдаленные сроки
F1	фактор дилатации лж	фактор левого желудочка	фактор дилатации лж
F2	фактор поражения клапана	фактор восстановления функции клапана	фактор зоны низкого кровяного давления
F3	фактор сократимости	фактор уменьшения давления в легочной артерии	фактор сократимости
F4	фактор тяжести порока	фактор сократимости	-

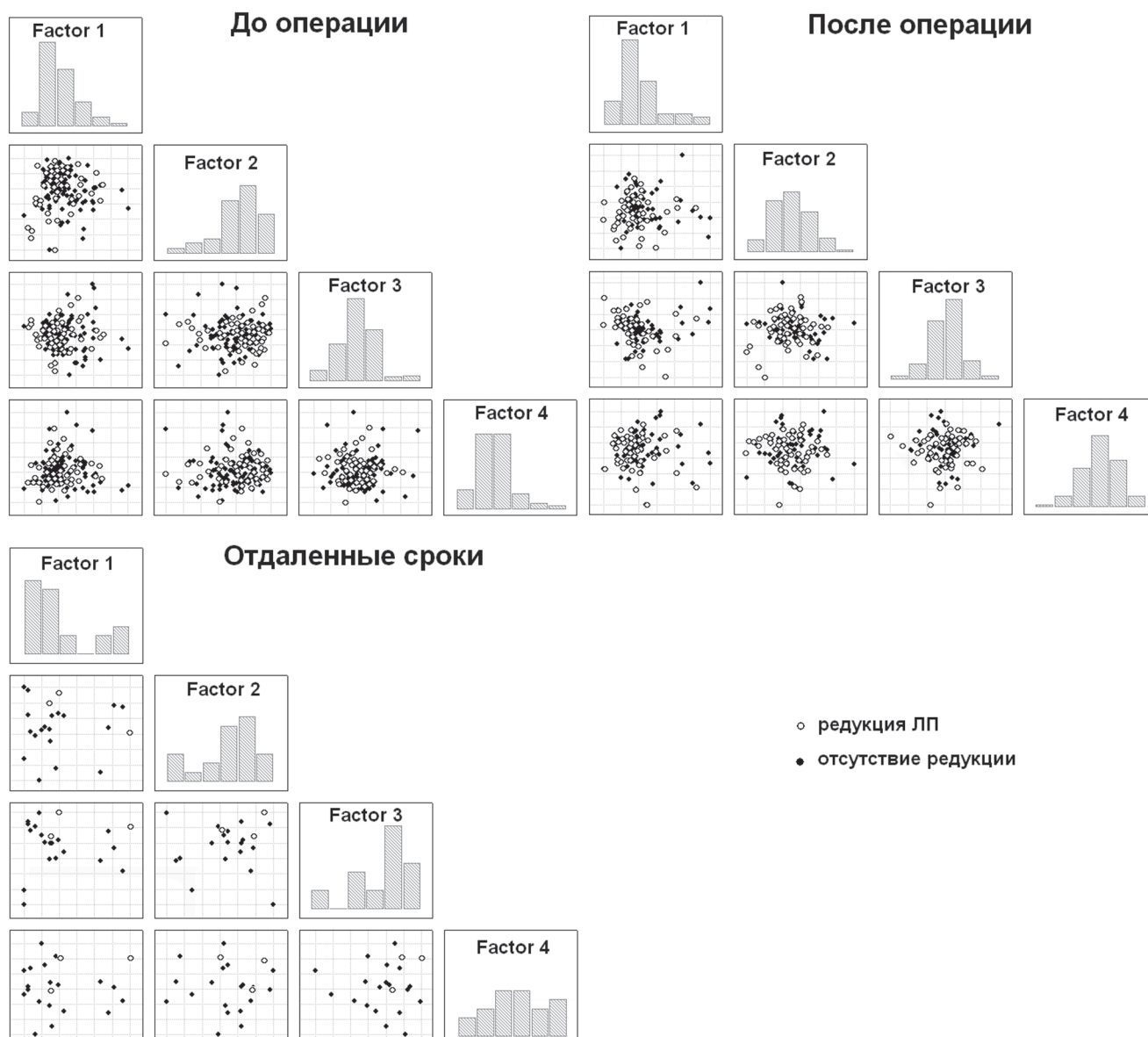


Рис. 2. Двумерные диаграммы значений факторов

он отличается по структуре от одноименных факторов до и после операции. От F2 до операции тем, что из него «выпал» признак рЛа, но добавились признаки размеры ЛП и ПЖ. Эти признаки не входили в F2 во временной точке «после операции». Неизменными для F2 во всех точках являются показатели ΔpMK притом, что они входят в F2 до операции с отрицательным знаком, а в остальные сроки – с положительным знаком.

Поскольку и ЛП, и малый круг кровообращения, характеристикой которого является признак рЛа, и ПЖ относится к зоне низкого кровяного давления, возрастающего при патологии МК или снижающегося вслед за ликвидацией пороков, представляется логичным в третьей временной точке интерпретировать F2 как «фактор зоны низкого давления».

Как и до операции, характеристика F3 в отдаленные сроки определяется признаком ФВ, но с отрицательным знаком (-0,63). Соответственно он с кардиологических позиций также может интерпретироваться как «фактор сократимости».

Ввиду относительно небольшого объема выборки ($n = 22$) в отдаленные сроки интерпретация F4 (информативностью 8%) признака некорректной из-за высокого влияния случайности.

Сопоставление матриц факторов и результатов их клиничко-математической интерпретации выявляет, что изменения структуры факторов закономерно индуцируются оперативным вмешательством и связаны с ликвидацией порока (табл. 2). «Клапанный» и до и после операции является F2 притом, что исходно он отражает тяжесть поражения МК, а после операции – восстановление его функции в результате протезирования или пластической реконструкции. Судя по структуре F1 во всех временных точках и отсутствия достоверных различий средних величин характеристик ЛЖ (за исключением КДОлж), хирургическая коррекция митрального порока не сопровождается явной морфологической перестройкой ЛЖ. Реверсии подвергаются две структурные характеристики – размеры ЛП и ПЖ и все функциональные – рЛа, УО и ФВ. Обращает на себя внимание то, что ЛП, ПЖ и рЛа – характеристики зоны низкого давления, в которой в условиях порока МК и его устранения закономерно ожидаются положительные сдвиги. Уменьшение УО и ФВ после операции отражают нормализацию тока крови из ЛП в ЛЖ и ликвидацию перегрузки ЛЖ объемом.

В связи с актуальностью вопроса о перспективности для больных с пороками МК при их коррекции редукции увеличенного ЛП, была изучена зависимость данного вмешательства на структуру факторов. Как следует из рис. 2 характер оперативного вмешательства значения не имеет, так как отсутствует разделение общей совокупности больных на обособленные множества в зависимости от того, выполнялась редукция ЛП или нет.

Перспективным с клинических позиций представляется ответ на вопросы, в какой степени структура факторов определяется: характером поражения МК (преобладанием недостаточности или стеноза); выполнением протезирования или пластики МК; сопутствующей структурной коррекций (пластикой) трехстворчатого и/или аортального клапанов. Рассмотрение этих

вопросов будет представлено в следующем сообщении.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Colucci W.S., Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Heart Disease; A Text Book of Cardiovascular Medicine. – Philadelphia: W. B. Sanders, 1997. – P. 394-420.
2. Алексеева Н.П., Алексеев А.О., Бондаренко Б.Б. Симптомно-синдромальный подход в исследовании информативности комплекса категориальных данных // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14. – № 1, прил. 1. – С. 25.
3. Барт А.Г. Анализ медико-биологических систем. Метод частично-обратных функций. – СПб.: Изд. С.-Петербургского Университета, 2003. – 203 с.
4. Омельченко М.Ю., Барт В.А., Алексеева Н.П. и др. Возможности прогнозирования отдаленных результатов хирургического лечения митральной недостаточности // Кардиология СНГ. – 2007. – Т. 5, № 2 – С. 242.
5. Казанская Т.А., Фролов В.А. Правый желудочек сердца. – М.: Изд-во РУДН. – 1995. – 199 с.
6. Modesti P.A., Vanni S., Bertolozzi V. et al. Different growth factor activation in the right and left ventricles in experimental volume overload // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 101-108.
7. Бондаренко Б.Б., Барт В.А., Демченко Е.А. и др. Актуальные аспекты методологии клиничко-статистического анализа / В кн. Клиническая и экспериментальная кардиология. Ред. Е.В. Шляхто. – СПб.: Изд-во: ООО «АМЦ», 2005. – С. 136-148.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ В РОССИИ: ТРИ ВЕКА ИСТОРИИ

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 России.

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 (921) 773-07-79. E-mail: demetrio_s@mail.ru (Журавлев Дмитрий Алексеевич).

Резюме.

В статье представлены основные этапы развития истории болезни с момента ее появления в России в 18 веке вплоть до современного состояния, введения электронных медицинских карт. Воспроизведены формы историй болезни («скорбных листов»), которые использовались в лечебных учреждениях России в 19 – начале 20 веков.

Ключевые слова: история болезни, лечебное учреждение, больной, форма.

CLINICAL RECORD IN RUSSIA: THREE CENTURIES OF HISTORY

D.A.Zhuravlev

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

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., St Petersburg, Russia, 197341. Tel.: +7 (921) 773-07-79. 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.

The article deals with the problems of the main periods of medical recording from their appearance in Russia in the 18 century till now, when electronic medical cards are used. In this paper there are also presented some forms of medical records («skorbnie listi») used in hospitals in Russia in the 19 - 20 centuries.

Key words: medical record, hospital, patient, card.

Статья поступила в редакцию: 30.01.2011, принята к печати 21.03.2011.

Сегодня история болезни является обыденной в лечебной практике. Она стала основным первичным документом, составляемым на каждого поступающего больного независимо от цели поступления, диагноза заболевания и срока нахождения в стационаре [1], однако путь к этому был далеко непрост и вместе с тем, отражает развитие идей ученых-медиков относительно ведения медицинской документации, а также их взгляды на организацию лечебного процесса в целом.

История данного документа в России не столь богата в сравнении с западными аналогами, однако имеет немало интересных страниц.

Идеи о разработке столь важного в лечебном и научном плане документа высказывали многие ведущие отечественные ученые-медики, начиная с XVIII столетия. Первые упоминания о записях больных в книгах или особых картах «цедулях» содержатся в законоположениях Петра I [2]. В частности, в Морском уставе Петра I 1720 года, составленного при непосредственном участии императора, в книге первой в главе 5 «О докторе при флоте» наряду с другими обязанностями «доктора», было указано: «Должен разделять больных по местам, каждой болезни особливо по нумерам, для лучшей удобства в лечении, равным же образом и раненых разделять и велеть лекарям держать каждому книгу, в которой записывать им больных, определенных им Нумеров, которых болезни. Которые надлежит ему закреплять своею рукою и должен писать на картах, или на толстой бумаге цедули, которые надобно прилепить к постеле каждого больного о лекарствах, какия которому давать, а на других картах надлежит подписывать пищу, каковую давать тем, которым не надлежит ординарная» [3].

Вместе с тем, необходимо отметить, что рассмотренные документы не являлись в полном смысле слова историями болезни, а представляли собой предварительную форму того документа, который появился в 19 веке.

В 1762 году архиатр Я.Ф.Монсей в «Наставлении служащим в полках, во флоте и других командах лекарям, как поступать при отправлении своей должности», обращал особое внимание военных медиков на индивидуальный подход к больному, рациональное применение лекарственных средств, заботливый уход, а также настаивал на обязательном и тщательном ведении «лазаретных книг», «скорбных листов» (историй болезни) и т.д. [4] Вместе с тем, ввести их в медицинскую практику удалось только Я.В. Виллие – человеку, обладавшему не

только глубокими знаниями в медицине, но и талантливым администратору.

Введение истории болезни в лечебных учреждениях позволило значительно упростить существовавшую систему ведения медицинской документации, практиковавшуюся в то время. Кроме того, это имело очевидную пользу для образовательного процесса, так как посредством этого обеспечивались сохранность учебной информации и преемственность в лечении больного, будущие врачи приобщались к практике ведения медицинской отчетности.

Летом 1806 года Я.В. Виллие, являвшийся Главным инспектором всей Медицинской военной части, при посещении Московского военного госпиталя обратил внимание на то, что в нем в каждой палате ежемесячно заводится новая палатная книга, в которую необходимо вписывать всех больных, остающихся в палате на первое число данного месяца. Поскольку в течение месяца больные нередко переводились из одной палаты в другую, ведение таких палатных книг оказывалось довольно затруднительным и нередко вносило путаницу. Посчитав палатные книги излишними, Я.В.Виллие 5 июля 1806 г. подал на имя военного министра записку, в которой сообщал:

«Я считаю как полезнейшим, так и удобнейшим вместо палатных книг ввести скорбные билеты...» И дальше пояснил: «Все сии затруднения отменяются скорбными билетами, на коих история болезни содержится порознь о каждом больном со времени прихода до выхода его из госпиталя и которые при переводе больных из одной палаты в другую передаются к другому ординатору, а потом о выздоровевших и умерших собираются в одно место по палатам и для хранения отсылаются в госпитальную контору. Потом дабы таковые билеты вместо палатных книг введены были не только в Московском, но и в других госпиталях, не угодно ли будет Вашему Высокопревосходительству приказать по прилагаемой у сего форме напечатать от 15 до 20 тысяч экземпляров и по частям разослать во все госпитали».

На записке имеется примечание военного министра Вязмитинова: «Его Императорское Величество одобрить соизволил. 20 августа 1806 года» [5].

В записке была представлена форма заполнения скорбного билета, которую мы приводим в подлиннике [6].

Cubiculi № 5	Folium № 1 Абрамов Иван рядовой Тульского Мушкетерского полка. Прибыл в гошпиталь 1806 г. июня 5. Занемог при команде назад тому 3 день. От роду ему 26 лет.		Lectuli № 12
	Morbus	<i>Ratio medendi</i>	
Dies mensis	Decurbus ejusdem	Remedio interna et externa	Diaeta

Folium – лист; Dies mensis – день месяца; Ratio medendi – способ лечения; Diaeta – диета; Morbus – болезнь; Cubiculi – палата; Lectuli – кровать; Decurbus ejusdem – течение ее; Remedio interna et externa – средства внутренние и наружные.

В первую очередь «скорбные листы» были введены распоряжением Я.В. Виллие в госпиталях в Санкт-Петербурге и Кронштадте, в то время как Московский военный госпиталь, которому мы и обязаны появлением данного документа, еще долгое время не употреблял его в своей работе. Впервые печатные истории болезни были введены в Московском госпитале в 1816 г., при этом их форма была идентична той, которая была одобрена Вязмитиновым 20 августа 1806 года. И уже в 1824 году на изготовление печатных «скорбных листов» в Московском госпитале расходовалось более 700 руб. [7], что может свидетельствовать о широкой практике их использования в данном лечебном учреждении.

В последующем работу в данном направлении вели такие выдающиеся деятели отечественной медицинской

науки как М.Я. Мудров, Г.А. Захарьин, С.П. Боткин, А.А. Остроумов и др. [8] Их неустанная деятельность позволила разработать документ, позволяющий не только грамотно организовать процесс лечения, но и использовать его впоследствии в научных целях.

19 (31) июля 1829 года, было утверждено Положение о полковых лазаретах. Касаясь документации, которую вменялось этим Положением иметь и вести в лазаретах, можно заметить, что ее постоянное ведение отнимало достаточно много времени. Если «форма № 1» (Табель вещам, кои положено иметь в лазаретах полков) составлялась лишь один раз и находилась при лазарете как основной учетный документ, то остальные формы (№ 2-5) требовали постоянного заполнения.

Форма № 2

Книга правдивая

Которого Батальона	Роты	Чин или Звание	Имя и прозвание	Болезнь кою одер- жим	Какие имеет при себе вещи	Когда поступил	В какую помещен палату	Куда выписан	Число

Форма № 3

Книга для выписывания ежедневного состояния больных и какое они получали продовольствие (пример заполнения):

1	2	3	4
Число	Месяц	Число больных	Отметки Дивизионного доктора или других ревизоров о состоянии лазарета, в каком он был при осмотре найден
	Апрель		
1	От 31 марта осталось... В течение 1 апреля прибыло Из того числа выздоровело Отправлено в госпиталь Померло Бежало Ко 2 апреля состоит На порции состояло: - на первой ординарной - на второй слабой Лекарь ...	18 2 5 - 1 - 14 10 4	При осмотре моем лазарета сего апреля 5 числа найдено много, что лазаретные вещи имеются налицо, больные расположены выгодно и продовольствуются согласно с положением. Дивизионный доктор...

Форма № 4

Лекарский журнал для палаты № 3

Апрель 1823 г.

Ординатор лекарь....

Петр Сысоев, рядовой Рязанского пех.п. 2 бат. 1 роты от роду имеет 26 лет. Прибыл в лазарет 6 апреля 1823 г.

В роте находился больным три дня.

Болезнь, коей больной одержим	Места для означения пищи и питания больничного, внутреннего лечения, главнейших перемен в болезни и чем она кончилась и куда больной поступил	Место для означения наружного пользования

Примечание: болезнь и лекарства пишутся по-латыни. Иностранные лекари могут писать по-французски и по-немецки.

Форма № 5

Книга для вписывания слабых в околотке считающихся нижних чинов

5 апреля 1824 г.

Месяц	Число	Рота	Чин	Имена и прозвания	Какою болезнью одержим	Время выздоровления	Лекарские замечания

Конечно, заполнение документации обременяло не только врачей лазаретов, но и госпиталей, как временных, так и постоянных (непрерывных).

Каждый билет печатался на плотной голубой бумаге на двух листах (четырёх страницах) и представлял собой весьма удобную и информативную историю болезни каждого пациента госпиталя.

К концу XIX века практика ведения истории болезни прочно входит деятельность лечебных учреждений России. Они заполнялись в канцелярии госпиталей, где велись дела и счета по хозяйственной и медицинской части. В частности, к медицинской документации относились также: книга приказов, послужные списки медицинских и фармацевтических чинов, штрафная книга, книга о неспособных нижних чинах, книга судебно-медицинских актов конечно, истории болезни – бывшие

«скорбные листы».

Заполнение историй болезни с момента их введения в 1806 г. во второй половине XIX века мало изменилось. Основное отличие от «скорбных листов» начала XIX века заключалось в том, что теперь только название болезни писалось по латыни, а все остальные записи в основном делались по-русски.

Ниже приведена форма истории болезни образца 1873 года [9].

История болезни хранилась до 10 лет, после чего либо возвращалась ординатору как материал для научной разработки, либо уничтожалась. Однако, прежде, чем это выполнялось, из всех историй болезней делались выписки основных сведений для врачебного журнала, который велся в каждом отделении.

История болезни

Палата № _____ Кровать № _____

_____ полка, батальона или роты

Унтер-офицер, рядовой или нестроевой

Имя, отчество, фамилия от роду _____ лет

В службе с _____ года. Уроженец _____ губернии, уезда, села

Принят по билету № _____ Числа, месяца и года

Болезнь _____

Месяц и число	История болезни	Средства		Диета
		внутренние	Наружные	

Все больные, поступавшие в госпиталь на лечение, осматривались дежурным ординатором и регистрировались в книге приемного покоя, которая велась по следующей форме:

№№ по порядку	Время поступления мес., число	№ билета	Звание, фамилия	Имя	Возраст	Название болезни	В какую палату помещен

После регистрации больного дежурный ординатор выдавал ему так называемый «палатный билет» под тем же номером, под которым больной был записан в книгу приемного покоя:

Палатный билет № _____
 Звание _____ Имя и фамилия _____ Лет от роду _____
 Уроженец _____ губернии, уезда, села _____
 Вероисповедания _____ В службе с _____ года _____
 Болезнь _____
 Принят в госпиталь _____ дня _____ часа _____
 Помещен в палату № _____
 Дежурный ординатор _____

На этом же билете впоследствии отмечалось когда больной выздоровел, умер или куда переведен [10].

К сожалению, к ведению документации не во всех госпиталях относились с должным вниманием и ответственностью, в связи с чем неоднократно возникали недоразумения и ошибки статистического характера.

В 20 веке медицинская документация продолжала совершенствоваться, менялись и формы истории болезни. К середине века возрос интерес к истории болезни не только как к важному документу, имеющему особое практическое значение, но и как к источнику, имеющему большой научный интерес. На базе Военно-медицинского музея в послевоенный период развернулась колоссальная работа по обобщению опыта советской медицины в годы Великой Отечественной войны 1941 – 1945 гг., так как именно здесь хранились все исходные документы – операционные и перевязочные журналы, списки умерших, отчетные материалы за годы войны, а главное, истории болезни – ценнейший источник, позволивший сделать уникальные выводы, имеющие особую значимость для отечественной и мировой медицины [11]. В 1946 - 1955 гг. на основе историй болезни, хранящихся в Военно-медицинском музее, большим авторским коллективом при непосредственном участии сотрудников музея был подготовлен фундаментальный труд «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941 - 1945 гг.» в 35 томах [12]. Истории болезни широко использовались также при подготовке 6-томного «Энциклопедического словаря военной медицины» (1946 1950). Обработка историй болезни позволила проанализировать медицинское обеспечение Красной армии в годы Великой Отечественной войны 1941 – 1945 гг., сделать целый ряд важнейших предложений для развития военной медицины в новых условиях. Значительный интерес анализ историй болезни представляет также и для гражданских лечебных учреждений, так как позволяет

разрабатывать и внедрять новые формы лечения, лекарственные препараты и пр. В современных условиях высоких технологий используются уже электронные истории болезни. На примере Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова можно убедиться насколько новая форма известного документа помогает врачам и пациентам.

Электронная история болезни (электронная медицинская карта) в Центре ведется на базе медицинской информационной системы QMS, являющейся действенным инструментом управления ресурсами лечебного учреждения и качеством оказания медицинской помощи. Электронная медицинская карта является электронным аналогом стандартных форм Министерства здравоохранения РФ «Медицинская карта амбулаторного больного» (форма 025/у) и «Медицинская карта стационарного больного» (форма 003/у). Она включают в себя следующие составляющие: электронные медицинские записи; назначения; результаты лабораторных и инструментальных исследований; графические файлы, сканированные изображения, цифровые фотографии. Каждое заинтересованное лицо из медицинского персонала может в короткий срок используя компьютер, находящийся в локальной сети, получить исчерпывающие данные о пациенте. Каждое отделение Центра имеет свои клинические особенности, вследствие чего врачебный дневник системы также отличается. Подобная система абсолютно прозрачна, дает представление о правильности лечения больного, исключает возможность подтасовок, приписок. Электронная история болезни значительно облегчает условия работы медицинского персонала. Вместе с тем, это колоссальный материал для анализа, способствующий развитию медицинской науки и практики.

Но и эта форма истории болезни лишь промежуточный этап, в скором времени произойдут изменения и новый образ уже знакомого документа будет помогать врачам и пациентам.

История болезни в России проделала большой путь длиной в два столетия, испытав значительные трансформации. «Скорбные листы» сменили электронные истории болезни. Время доказало важность шага, сделанного в 1806 г. Я.В. Виллие и в современных условиях история болезни имеет большое значение не только для медицинской науки, но и для историков, открывая отдельные, ранее неизвестные страницы в развитии отечественной науки и практики.

Автор выражает благодарность Лидии Сорокиной и Тамаре Любимцевой за содействие при написании статьи.

ЛИТЕРАТУРА:

1. История болезни // Большая медицинская энциклопедия / Гл. ред. *Б.В. Петровский* - Т. 9. Третье издание. - М., 1978. - С. 448.
2. *Сокольский В.П.* О первой форме истории болезни Московского военного госпиталя // Военно-медицинский журнал. – 1949. - № 3. – С. 61.
3. Книга устав морской о всем, что касается доброму управлению в бытности флота на море. – СПб., 1720. – С. 19 – 20.
4. *Будко А.А., Селиванов Е.Ф., Чиж И.М., Шабунин А.В.* История военной медицины России. Т. 2. XVIII век. - СПб, 2002. – С. 31.
5. Российский государственный военно-исторический архив (РГВИА). – Ф. 6. Д. 896. Л. 30.
6. Там же. - Л. 41.
7. *Сокольский В.П.* Указ. соч. – С. 62.
8. История болезни // Большая медицинская энциклопедия / Гл. ред. *А.Н. Бакулев* - Т. 11. Второе издание. - М., 1959. - Ст. 1020.
9. Сборник постановлений для чинов военно-медицинского ведомства. – СПб, 1873. – Т. I. – С. 191.
10. Там же. – С. 207.
11. *Шабунин А.В.* Военно-медицинский музей. 1943 – 1993. Исторический очерк / Под общей редакцией Э.А. Нечаева. СПб., 1993. – С. 47 – 48.
12. *Максименков А.Н.* Десятилетний опыт работы Военно-медицинского музея. // Труды Военно-медицинского музея. - Л., 1952. – Том I. - С.10 - 16.