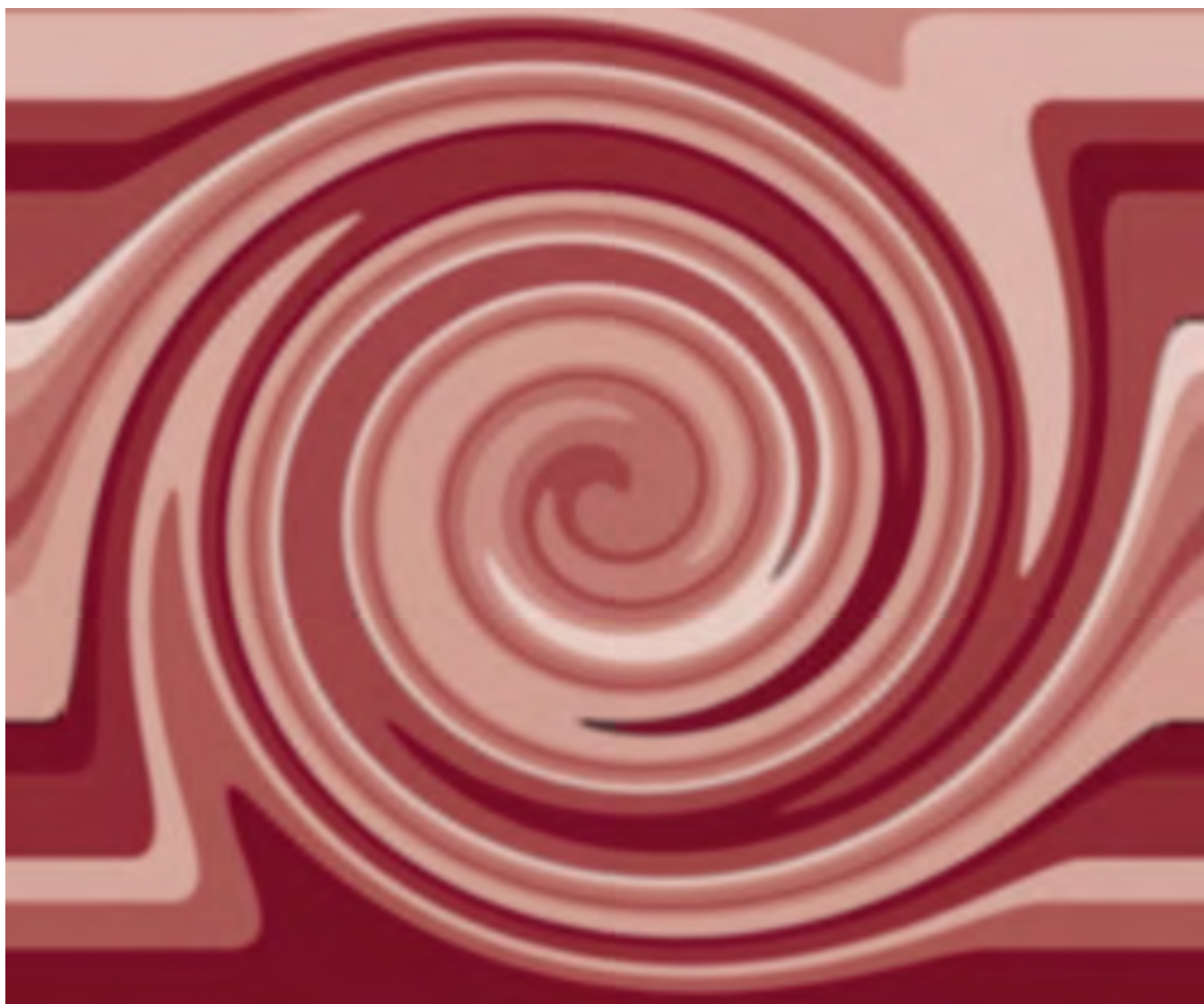




НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА

# КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА

*№4 (03) 2012*



THE HOSPITAL

THEORETICAL AND PRACTICAL  
JOURNAL OF FEDERAL MEDICAL AND BIOLOGICAL AGENCY



**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА» – научный междисциплинарный рецензируемый журнал Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 122 им. Л.Г.Соколова Федерального медико-биологического агентства».**

**УЧРЕДИТЕЛЬ** – Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница №122 им. Л.Г.Соколова Федерального медико-биологического агентства».

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР** – главный врач ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России» доктор медицинских наук, профессор Я.А.Накатис.

**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ** – директор ФГУ «НИИДИ ФМБА России» академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор Ю.В. Лобзин.

**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА** – заместитель главного врача ФГБУЗ «КБ №122 им.Л.Г.Соколова ФМБА России» по диагностическим службам доктор медицинских наук, профессор С.В. Кузнецов.

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР, ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА** – заместитель главного врача ФГБУЗ «КБ №122 им.Л.Г.Соколова ФМБА России» по научной работе, ученый секретарь Ученого совета доктор медицинских наук А.Н.Дрыгин.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:** доктор медицинских наук, профессор С.С.Алексанин; доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН С.Ф.Багненко; доктор медицинских наук, профессор А.В.Иванченко; доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАМН С.А.Кетлинский; доктор медицинских наук, профессор

В.Р.Рембовский; доктор психологических наук, профессор М.М.Решетников; доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН В.О.Самойлов; доктор медицинских наук, профессор А.С.Симбирцев; доктор медицинских наук, профессор Р.М.Тихилов; доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН В.Х.Хавинсон; доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН Г.Г.Хубулава; доктор медицинских наук, профессор В.Н.Цыган; доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН Ю.К.Янов.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:** доктор медицинских наук В.П.Акимов; доктор медицинских наук, профессор В.И.Бабияк; доктор медицинских наук Е.Ю.Бонитенко; доктор медицинских наук Н.П.Ванчакова; доктор медицинских наук В.Н.Горбачёв; доктор медицинских наук, профессор А.И.Горелов; доктор медицинских наук, профессор С.И.Горелов; доктор медицинских наук, профессор В.С.Гуревич; доктор медицинских наук А.В.Дячук; доктор медицинских наук А.П.Ельчанинов; доктор медицинских наук, профессор А.М.Иванов; доктор медицинских наук В.А.Кащенко; доктор медицинских наук С.О.Мазуренко; доктор медицинских наук А.В.Малашенко; доктор медицинских наук, профессор Ю.А.Митин; доктор медицинских наук Р.В.Орлова; доктор медицинских наук, профессор А.А.Пайвин; доктор медицинских наук, профессор В.Л.Пастушенков; доктор медицинских наук, профессор В.П.Петров; доктор медицинских наук В.Г.Пищик; доктор медицинских наук, профессор А.С.Радилов; доктор медицинских наук, профессор В.А.Ратников; доктор медицинских наук, профессор В.К.Рыжков; доктор медицинских наук, профессор А.Е.Сасюкин; доктор медицинских наук, профессор Н.Ю.Семиголовский; доктор медицинских наук Л.А.Строкова; доктор медицинских наук, профессор Ю.С.Титков; доктор медицинских наук Ю.С.Турлаков; доктор медицинских наук, профессор В.Л.Филиппов; доктор медицинских наук, профессор С.Б.Шустов.

Журнал «Клиническая больница» – периодическое научно-практическое рецензируемое издание.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия. Свидетельство о регистрации (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-46491 от 9 сентября 2011 г. Издается ежеквартально. Тираж 500 экз.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница №122

имени Л.Г.Соколова Федерального медико-биологического агентства».

Адрес редакции: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4., тел./факс (812) 559-9762, м.т. +7 (911) 228-6592, e-mail: nauka@med122.com

Изготовлено в ООО «Макс-Дизайн». 192019, г.СПб, наб. Обводного канала, 14, лит."З", пом. 20б, 208. Отдано в печать \_\_\_\_\_. Номер заказа № \_\_\_\_\_.

## СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ  
И МЕДИЦИНА ТРУДА

**Малашенко А.В.**  
ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ  
ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ГОРНОРАБОЧИХ  
УРАНОВЫХ ШАХТ ..... 8

**Разумова Д.В., Суборова Т.Н.**  
ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД МОНИТОРИНГА  
ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА УБОРКИ ЛПУ – ENCOMPASS .....13

**Филиппов В.Л., Рембовский В.Р., Филиппова Ю.В.**  
МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ –  
ОСНОВА СОХРАНЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ  
И РАБОТАЮЩИХ НА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ  
ОБЪЕКТАХ ..... 17

**Чепракова В.А., Воронина Л.А., Цыган В.Н.,  
Дрыгин А.Н.**  
ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА МЕДИЦИНСКИХ  
НАУЧНЫХ РАБОТ ..... 23

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Богданова Н.Н., Пищик В.Г., Павлов С.А., Суслов Д.Н.**  
ФАКТОРЫ РИСКА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ  
ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ  
И КРОВОТЕЧЕНИЙ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ  
ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ..... 27

**Козлов В.К., Крюкова О.А., Матышева Н.Н.**  
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ  
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ..... 31

**Усанов Е.И., Борода Ю.И., Простомолотов М.Н.,  
Захматов И.Г.**  
ВИДЫ СОХРАНЕНИЯ ЖЕЛТОЙ СВЯЗКИ  
ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ МИКРОДИСКЭКТОМИИ ..... 36

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ

**Загатин М.М., Пайвин А.А., Сплендер Е.И.,  
Ивашенко А.И., Хубулава Г.Г.**  
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ  
МАЛОИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СИСТЕМУ  
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ  
КОНТИНГЕНТУ БОЛЬНЫХ, ОБСЛУЖИВАЕМЫХ  
ЛПУ ФМБА РОССИИ ..... 38

**Попов С.И., Нагибович О.А., Дрыгин А.Н.,  
Шустов С.Б.**  
ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО  
СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА И КОРОНАРНОЙ ПЕРФУЗИИ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА  
С НЕФРОПАТИЕЙ ..... 43

## CONTENTS

PUBLIC HEALTH AND OCCUPATIONAL  
MEDICINE

**Malashenko A.V.**  
THE PATHOGENESIS OF OCCUPATIONAL LUNG DISEASE  
IN URANIUM MINERS ..... 8

**Razumova D.V., Suborova T.N.**  
AN INNOVATIVE METHOD OF MONITORING  
ASSESSMENT IN HOSPITAL  
CLEANING – ENCOMPASS ..... 13

**Filippov V. L., Rembovskiy V. R., Filippova Yu. V.**  
MEDICAL AND ENVIRONMENTAL SAFETY  
AS A BASIS FOR POPULATION HEALTH AND SOCIAL  
DEVELOPMENT ..... 17

**Cheprakova V.A., Voronina L.A., Tsygan V.N.,  
Drygin A.N.**  
ETHICAL EXAMINATION OF MEDICAL RESEARCH  
PAPERS ..... 23

## CLINICAL STUDIES

**Bogdanova N.N., Pischik V.G., Pavlov S.A., Suslov D.N.**  
RISK FACTORS OF GASTRODUODENAL  
EROSIVE-ULCERATIVE LESIONS AND BLEEDING  
IN THE REMOTE PERIOD AFTER RENAL  
TRANSPLANTATION ..... 27

**Kozlov V.K., Kryukova O.A., Matysheva N.N.**  
NEW POSSIBILITIES FOR TREATMENT OF PATIENTS  
WITH ULCERATIVE COLITIS ..... 31

**Usanov E.I., Boroda Yu.I., Prostmolotov M.N.,  
Zachmatov I.G.**  
TYPES OF YELLOW LIGAMENT PRESERVATION  
WHILE PERFORMING MICRODISCECTOMY ..... 36

## CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES

**Zagatin M.M., Payvin A.A., Splender E.I.,  
Ivaschenko A.I., Hubulava G.G.**  
THE EFFECTIVENESS OF MINIMALLY INVASIVE  
TECHNIQUES IN CARDIAC SURGERY IN PATIENTS  
AT HOSPITALS OF FEDERAL MEDICAL  
AND BIOLOGICAL AGENCY ..... 38

**Popov S.I., Nagibovich O.A., Drygin A.N.,  
Shustov S.B.**  
STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FINDINGS  
AND CORONARY PERFUSION IN PATIENTS  
WITH DIABETES TYPE 2 AND NEPHROPATHY ..... 43

**Семиголовский Н.Ю., Азанов Б.А.,  
Верцинский Е.К., Иванова Е.В.**  
ВЛИЯНИЕ ЛЕВОКАРНИТИНА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ  
СПОСОБНОСТЬ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ  
ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С СИНДРОМОМ МАЛОГО  
ВЫБРОСА ..... 48

**Уразгильдеева С.А., Маленковская Д.М., Гуревич В.С.**  
ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ В ЛЕЧЕНИИ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО  
ВОЗРАСТА ..... 53

**Федорец В.Н., Скоромец А.А., Титков Ю.С.,  
Федорец Д.В., Казанцева Н.С., Леденцова С.С.**  
АНГИОГРАФИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВЕНЕЧНЫХ  
АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС РАЗЛИЧНЫХ  
ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ  
ТИПОВ ..... 58

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**Бабаченко И.В., Шарипова Е.В., Мурина Е.А.**  
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ  
ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА  
У ДЕТЕЙ ..... 62

**Мазуренко С.О., Мазуренко О.Г., Шевелева М.А.,  
Старосельский К.Г., Енькин А.А.**  
БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОСТНОГО  
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ  
КОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ  
ГЕМОДИАЛИЗОМ ..... 67

**Савельева Т.В., Кащенко В.А.**  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МНОГОСЛОЙНОЙ  
СПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ  
ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПОРАЖЕНИИ ОРГАНОВ  
БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ..... 73

**Тойдзе В.В., Кащенко В.А., Акимов В.П.,  
Васюкова Е.Л.**  
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИГАНТСКИХ  
ПАРАЭЗОФАГЕАЛЬНЫХ И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ  
ДИАФРАГМАЛЬНЫХ ГРЫЖ ..... 80

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

**Беженарь В.Ф., Ниаури Д.А., Сельков С.А.,  
Дячук А.В., Байлюк Е.Н., Шатова Е.С.**  
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ  
(АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР) ..... 86

**Ельчанинов А.П., Чайковский Ю.Н.,  
Светличная И.В., Артюшкин А.В., Светавская М.А.,  
Фофанова М.А., Арбенина И.В.**  
УСТРАНЕНИЕ ЛАКТАТ-АЦИДОЗА, ВЫЗВАННОГО  
АНТИФОСФОЛИПИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ  
ГЕМОСТАЗА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ  
ДИСТОНИИ, С ПОМОЩЬЮ «НОБЕНА» ..... 95

**Semigolovskiy N.Yu., Azanov B.A., Vercinski E.K.,  
Ivanova E.V.**  
INFLUENCE OF LEVOCARNITINE ON MYOCARDIUM  
INOTROPIC FUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE  
MYOCARDIAL INFARCTION AND LOW OUTPUT  
SYNDROME ..... 48

**Urazgildeeva S.A., Malenkovskaja D.G., Gurevich V.S.**  
STATIN THERAPY IN ELDERLY PATIENTS  
WITH CARDIOVASCULAR DISEASES ..... 53

**Fedorets V.N., Skoromets A.A., Titkov Yu.S.,  
Fedorets D.V., Kazantseva N.S., Ledentsova S.S.**  
ANGIOGRAPHY OF CORONARY ARTERIES  
IN PATIENTS WITH IHD AND DIFFERENT BEHAVIORAL  
TYPES AND AGE GROUPS ..... 58

MODERN METHODS  
OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

**Babachenko I.V., Sharipova E.V., Murina E.A.**  
CONTEMPORARY APPROACHES  
TO THE DIAGNOSIS OF INFECTIOUS  
MONONUCLEOSIS IN CHILDREN ..... 62

**Mazurenko S.O., Mazurenko O.H., Shevelova M.A.,  
Staroselsky K.G., Enkin A.A.**  
BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE REMODELING  
AND BONE MINERAL DENSITY IN HEMODIALYSIS  
PATIENTS ..... 67

**Savelieva T.V., Kashchenko V.A.**  
THE EFFECTIVENESS OF THE MULTISLICE  
SPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY  
IN BILIOPANCREATODUODENAL TUMORS ..... 73

**Toidze V.V., Kashchenko V.A., Akimov V.P.,  
Vasyukova E.L.**  
SURGICAL TREATMENT OF GIANT HIATAL  
AND POST-TRAUMATIC DIAPHRAGMATIC  
HERNIAS ..... 80

## SCIENTIFIC REVIEWS AND LECTURES

**Bezhenar V.F., Niauri D.A., Selkov S.A.,  
Dyachuk A. V., Bailuk E.N., Shatova E.S.**  
PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF ADHESION  
(ANALYTIC REVIEW) ..... 86

**Elchaninov A.P., Chaikovskiy Y.N., Svetlichnaya I.V.,  
Artyushkin A.V., Svetavskaya M.A., Fofanova M.A.,  
Arbenina I.V.**  
ELIMINATION OF LACTATE ACIDOSIS CAUSED  
BY ANTIPHOSPHOLIPID ACTIVITY OF HEMOSTASIS  
WITH THE HELP OF NOBEN IN PATIENTS  
WITH CEREBRAL VENOUS DYSTONIA ..... 95

**Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Сосина Е.С., Климкин А.В.**  
ТИПЫ ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ..... 101

**Светликов А.В., Шаповалов А.С., Галкин П.А., Мельников М.В.**  
К ВОПРОСУ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ АНЕВРИЗМ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ ..... 110

**Федорец В.Н., Скоромец А.А., Федорец Д.В., Казанцева Н.С., Леденцова С.С.**  
ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ ТИП А – ФАКТОР РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ..... 118

**Решетников М.М.**  
О МОДЕЛЯХ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПСИХОТЕРАПИИ В РОССИИ ..... 126

**Komantsev V.N., Skripchenko N.V., Sosina E.S., Klimkin A.V.**  
TYPES OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IMPAIRMENT IN CHILDREN WITH CRITICAL CARE ..... 101

**Svetlikov A.V., Shapovalov A.S., Galkin P.A., Melnikov M.V.**  
REGARDING PATHOGENESIS OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS ..... 110

**Fedorets V.N., Skoromets A.A., Fedorets D.V., Kazantseva N.S., Ledentsova S.S.**  
TYPE A BEHAVIOR AS A RISK FACTOR FOR ISCHAEMIC HEART DISEASE ..... 118

**Reshetnikov M.M.**  
ABOUT THE MODELS OF DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL PSYCHOTHERAPY IN RUSSIA ..... 126

## СОВРЕМЕННЫЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

**Аронов А.М., Пастушенков В.Л., Дрыгин А.Н., Белашенков Н. Р.**  
К ВОПРОСУ О СОЗДАНИИ КОНСУЛЬТАТИВНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО БЮРО (ЦЕНТРА) НА ОСНОВЕ ТЕЛЕКОММУНИКАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ..... 133

**Григорьев В.А.**  
ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ В МЕДИЦИНЕ ..... 138

## MODERN INFORMATION TECHNOLOGIES IN MEDICINE

**Aronov A.M., Pastushenkov V.L., Drygin A.N., Belashenkov N.R.**  
REGARDING THE ESTABLISHMENT OF THE ADVISORY DIAGNOSTIC BUREAU (CENTER) BASED ON THE TELECOMMUNICATION TECHNOLOGIES ..... 133

**Grigoriev V.A.**  
COST-EFFECTIVE IMPLEMENTATION OF AUTOMATED INFORMATION SYSTEMS IN MEDICINE ..... 138

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

**Кащенко В.А., Тويدзе В.В., Васюкова Е.Л., Шерстнов М.Ю., Раскин Г.А.**  
СПОНТАННЫЙ РАЗРЫВ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ТОНКОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЁННЫЙ ГЕМОПЕРИТОНЕУМОМ ..... 142

**Куликова Л.Р., Беляева Е.А., Несмачная И.Ю.**  
СЛУЧАЙ ОБНАРУЖЕНИЯ ТРАНСМИССИВНОГО ЗООНОЗНОГО ГЕЛЬМИНТОЗА В ПОДКОЖНОМ ОБРАЗОВАНИИ ..... 146

**Светликов А.В., Карев А.В., Мельников М.В., Боробов Ю.М., Литвиновский С.В., Галкин П.А., Гамзатов Т.Х., Шаповалов А.С.**  
СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ, АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И АНЕВРИЗМОЙ АБДОМИНАЛЬНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ ..... 149

## CASE REPORTS

**Kashchenko V.A., Toidze V.V., Vasyukova E.L., Sherstnov M.Yu., Raskin G.A.**  
SPONTANEOUS RUPTURE OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR COMPLICATED BY HEMOPERITONEUM ..... 142

**Kulikova L.R., Belyaeva E.A., Nesmachnaya I.Yu.**  
A CASE REPORT OF DIROFILARIASIS OF SUBCUTANEOUS ADIPOSE TISSUE ..... 146

**Svetlikov A.V., Karev A.V., Mel'nikov M.V., Borobov Yu.M., Litvinovskiy S.V., Galkin P.A., Gamzatov T.Kh., Shapovalov A.S.**  
CASE REPORT OF SUCCESSFUL TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED CORONARY ARTERY DISEASE OF THE LOWER EXTREMITIES COMBINED WITH ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM ..... 149

## РЕЦЕНЗИИ

**Я.А. Накатис**

**Гнеушев Г.И., Малашенко А.В.**  
ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ПАТОЛОГИЯ У ГОРНОРАБОЧИХ УРАНОВЫХ ШАХТ. – Под ред. акад. Л.А. Ильина, М. – ООО ПКФ «Аллана». – 2007. – 149 с. .... 151

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ..... 153

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ..... 156

## REVIEWS

**Ya.A. Nakatis**

**Gneushev G.I., Malashenko A.V.**  
OCCUPATIONAL LUNG DISEASES IN URANIUM MINERS – Edited by acad. L.A. Ilyin. Moscow. – PKF «Allana» Ltd. – 2007. – 149 P. .... 151

ABOUT THE AUTHORS (in Russian only) ..... 153

PUBLISHING RULES (in Russian only) ..... 156

УДК 616.24-057:622.349.5

## ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ГОРНОРАБОЧИХ УРАНОВЫХ ШАХТ

А.В. Малашенко

ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»

A.V. Malashenko

### THE PATHOGENESIS OF OCCUPATIONAL LUNG DISEASE IN URANIUM MINERS

Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

## РЕФЕРАТ:

**Цель.** Изучить особенности развития профессиональных легочных заболеваний у горнорабочих урановых шахт более чем за 35-летний период наблюдения (1965-2003 гг.) с оценкой этиологической роли совокупности производственных факторов труда.

**Методы.** Проведено комплексное патоморфологическое, эмиссионно-спектральное, нейтронно-активационное исследование ткани легких 326 умерших шахтеров с различными уровнями пылерадиационной экспозиции.

**Результат.** Выявлена прямая зависимость тяжести и темпов развития пневмокониоза, а также частоты рака легких от кумулятивных уровней пылерадиационной экспозиции. Развитие случаев силикоза при рудничной запыленности на уровне допустимой ( $2 \text{ мг/м}^3$ ), а также удвоение выхода избыточных случаев рака легких в условиях рекомендованной МКРЗ кумулятивной радиационной экспозиции продуктами распада радона в 100 РУМ за 30 лет работы в шахте свидетельствует о необходимости совершенствования норм пылевой и радиационной безопасности.

**Вывод.** Снижение ныне действующего норматива среднегодовой рудничной запыленности до  $1 \text{ мг/м}^3$  и уровня кумулятивной радиационной экспозиции до 50 РУМ за 30 лет работы в шахте может исключить вероятность развития новых случаев силикоза и обеспечить снижение риска смерти горнорабочих от профессионального рака легких до приемлемой величины.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** урановые рудники, шахтеры, пылерадиационные экспозиции, избыточная смертность, вероятностный риск, многофакторный анализ.

**Введение.** Сложившаяся практика анализа связи профессиональных заболеваний органов дыхания горнорабочих урановых рудников с влиянием производственных факторов труда, как правило, ограничивалась установлением зависимости частоты отдельных форм заболеваний от воздействия одного из многих факторов производственной среды. Этим самым признавалась лишь монофакторная этиологическая обусловленность того или иного заболевания.

Так высокая смертность шахтеров от рака легких связывалась исключительно с облучением органов дыхания за счет дочерних продуктов распада

## SUMMARY:

**Purpose.** To study features of development of professional pulmonary diseases in uranium miners for more than 35-year period (1965-2003), with estimation of etiological significance of the battery of labor production factors.

**Methods.** Complex pathomorphological, emission-spectrum, neutron-activation study of lung tissues of 326 died miners with various levels of radiation and dust exposure was carried out.

**Result.** Direct relation of severity and rates of development of pneumoconiosis was found, and the dependence of lung cancer incidence on the cumulative levels of radiation and dust exposure. The silicosis cases at admissible mine dust content ( $2 \text{ mg/m}^3$ ) and the double output of superfluous lung cancer cases in conditions, recommended by International Commission on Radiological Protection, of cumulative radiation exposure of radon disintegration products 100 RUM (working level-month) for 30 years of work in the mine, point to the necessity of update of norms of dust and radiation safety.

**Conclusion.** Decrease in the current norm of mid-annual mine dust content to  $1 \text{ mg/m}^3$  and decrease in the level of cumulative radiation exposure to 50 RUM (working level-month) for 30 years of work in a mine, can result in elimination of probability of new silicosis cases and can reduce the risk of death of miners due to professional lung cancer to the acceptable values.

**KEYWORDS:** uranium mines, miners, radiation and dust exposures, excessive death rate, probability risk, multivariate analysis.

радона (ДПР). Развитие отдельных форм пневмокониоза всецело связывалось с воздействием кварцсодержащей пыли. Разработка предельно допустимых уровней воздействия пыли и ДПР также производилась отдельно, вне связи между ними. Однако в процессе труда шахтеры подвергаются одновременному воздействию комплекса специфических и неспецифических производственных факторов, что не исключает сочетанного их влияния на характер и частоту профессиональных бронхолегочных заболеваний.

Нами проводилось многолетнее комплексное исследование по выяснению особенностей раз-

вития профессиональной бронхолегочной патологии у шахтеров с оценкой этиологической роли в ее развитии совокупности производственных факторов труда.

**Материал и методы.** Патоморфологическому исследованию были подвергнуты органы дыхания 326 шахтеров, работавших в разные периоды освоения Уч-Кудукского осадочного месторождения урановой руды (1965-2003 гг.), в возрасте 19-66 лет со стажем работы 1,5-26 лет, умерших от профессиональных, различных общесоматических болезней и случайных причин. Содержание  $\text{SiO}_2$  в золе из ткани легких и регионарных лимфоузлов определялось эмиссионно-спектральным методом (%). Содержание долгоживущих нуклидов урана (уран-238, радий-226, торий-230) определялось нейтронно-активационным методом по величине их альфа-активности (мБк/г золы). Кумулятивные поглощенные дозы облучения бронхиального эпителия и легочной ткани (Гр) рассчитывались по экспозиционным уровням ДПР в атмосфере рудников. Оценка вероятностного риска развития рака легких производилась на основании рекомендации научного комитета ООН по действию атомной радиации (НКДАР, 1984). Характер, степень выраженности и динамика развития профессиональных легочных заболеваний были сопоставлены с санитарно-гигиеническими, клинико-функциональными и рентгенологическими данными.

**Результаты и обсуждение.** На разрабатываемом осадочном урановом месторождении, в результате значительной глубины залегания, небольшой крепости и высокой естественной влажности горных пород (14-23%), добыча урановой руды производится с помощью подземных шахт, методом нарезки и крупного скола, без применения буро-взрывных операций и гидрообеспыливания, с преобладанием в рудничном аэрозоле крупнодисперсных фракций пыли ( $60\%$  более  $10 \text{ мкм}$ ) с содержанием в руде  $\text{SiO}_2$  в пределах 10-71%, естественного урана – 0,15-0,39%, радия-226 –  $14,5 \text{ мБк/г}$ .

Горные работы ведутся в условиях нагревательного микроклимата ( $+30-40^\circ\text{C}$ ) с высокой относительной влажностью рудничного воздуха (85-100%), со значительной физической нагрузкой.

На всех этапах горных работ в рудничной атмосфере отмечалась повышенная запыленность кварцсодержащей пылью урановой руды и загазованность ДПР. В условиях горно-подготовительного периода (1965-1976 гг.) средние концентрации рудничной пыли превышали допустимые в 6-13 раз ( $13-26 \text{ мг/м}^3$ ).

Годовые экспозиции ДПР превышали допустимые в 7-17 раз ( $3-7 \times 10^5 \text{ МэВ/л}$ ) при ПДК –  $0,4 \times 10^5 \text{ МэВ/л}$ . На начальном этапе эксплуатационных работ (1977-1989 гг.) за счет улучшения общешахтной вентиляции и применения новых горных машин средние концентрации пыли в рудничных

забоях хотя и были снижены, но продолжали в 2-4 раза превышать допустимые ( $4-8 \text{ мг/м}$ ). В меньшей степени было достигнуто снижение содержания в рудничной атмосфере ДПР –  $1,5-3,7 \times 10^5 \text{ МэВ/л}$ .

На современном этапе эксплуатационных работ (1989-2003 гг.), в результате совершенствования операций горного цикла и рудничной вентиляции, запыленность на рабочих местах в забоях всего лишь в 1,5-2 раза превышала ПДК –  $1,9-3,8 \text{ мг/м}^3$ , а на рабочих местах по ходу исходящих вентиляционных струй была снижена до уровня допустимой. Содержание ДПР в рудничной атмосфере продолжало в 2-3 раза превышать допустимый уровень –  $0,8-1,4 \times 10^5 \text{ МэВ/л}$ .

За весь период наблюдения у 128 шахтеров были выявлены развитые формы силикоза, у 29 шахтеров – различные формы силикотуберкулеза и у 169 шахтеров выявлены различной степени выраженности кониотические изменения, предшествующие развитому силикозу. Непосредственно от профессиональных заболеваний умерло 136 шахтеров (34 случая силикоза, 19 случаев силикотуберкулеза и 83 случая рака легких), что составило 41,7% от всей группы наблюдения.

На всех этапах горных работ преобладала более легкая и медленно текущая диффузно-склеротическая форма силикоза – 94 случая (73,4%). Однако в условиях с наиболее высокой рудничной запыленностью горно-подготовительного периода работ у 22 шахтеров была выявлена также более тяжелая узелковая форма силикоза (17,2%). В менее запыленных условиях начального этапа эксплуатационных работ у 12 шахтеров была выявлена смешанная форма болезни (9,4%). В наиболее благоприятных условиях современного этапа работ, как правило, выявлялась диффузно-склеротическая форма силикоза. Практически не регистрировался узелковый силикоз.

Стаж развития силикоза был в пределах 9-18 лет, средний возраст заболевших был  $48 \pm 4,2$  лет.

При узелковой форме силикоза накопление в легких кварцсодержащей пыли урановой руды достигало  $450-550 \text{ г}$ , при смешанной форме –  $200-300 \text{ г}$ , при диффузно-склеротической форме –  $75-150 \text{ г}$ .

Была выявлена четкая зависимость тяжести и темпов развития силикоза от уровней пылерадиационной экспозиции. Предельное накопление в легких пыли урановой руды, ниже которого кониотические изменения не достигали стадии развитого силикоза, в среднем составило  $70 \text{ г}$ , что соответствует среднегодовой концентрации пыли в рудничной атмосфере, равной  $1 \text{ мг/м}^3$ .

Установлено, что при рудничной запыленности, равной уровню ПДК ( $2 \text{ мг/м}^3$ ), и при допустимой кумулятивной экспозиции ДПР в 100 РУМ за 30 лет работы в шахте продолжали развиваться случаи с диффузно-склеротической формой силикоза.

Поглощенные дозы облучения легочной ткани от ДПР при формировании силикоза составляли

1,4-2,2 Гр, бронхиального эпителия – 2,4-4,6 Гр. Наибольшее число случаев (17 из 29) силикотуберкулеза было выявлено у шахтеров, приступивших к работе в наиболее запыленных условиях горно-подготовительного периода работ. Преобладала очагово-инфильтративная форма болезни, но в 6 случаях была выявлена наиболее тяжелая фиброзно-кавернозная форма силикотуберкулеза. Накопление в легких пыли у них достигало 550-650 г.

В условиях второго периода работ силикотуберкулез был выявлен у 9 пациентов, среди которых только в 2-х случаях выявлен фиброзно-кавернозный силикотуберкулез. В наиболее благоприятных условиях современного этапа работ силикотуберкулез установлен у 3 шахтеров, причем все случаи с более легкой очаговой формой болезни. Накопление в легких пыли урановой руды составило 200-300 г.

Продолжительность развития силикотуберкулеза составила 14-21 год. Совершенствование противопылевых и радонозащитных мероприятий привело к снижению числа случаев и тяжести силикотуберкулеза с преобладанием более легкой, малой, медленно текущей очаговой его формы.

В ходе развития кониотических изменений практически одновременно в процесс вовлекались бронхиальная слизистая и легочная паренхима. Не было выявлено случаев силикоза и силикотуберкулеза без патоморфологических проявлений пылевой бронхиты.

Весь комплекс кониотических изменений – пылевой бронхит, диффузный или узелковый кониотический пневмосклероз, эмфизема легких в условиях воздействия единого этиологического фактора (пылерадиационное) представлял собой неразрывные звенья в развитии единого кониотического процесса бронхолегочной системы – пневмокониоза.

Значительная физическая нагрузка шахтеров (снижение мышечной силы на 60-70% от исходной), высокая температура рудничного воздуха (+30-40 °С), высокая относительная его влажность (85-100%) обуславливают учащение дыхания в 1,5 раза, углубление его в 2 раза, что ведет к увеличению объема вдыхаемого рудничного воздуха в 3-4 раза (с 6-8 л/мин. до работы и до 26,7 ± 1,0 л/мин. в процессе работы) и, тем самым, к увеличению пылерадиационной нагрузки на легкие более чем в 3 раза, по сравнению с экспозицией, рассчитанной по среднегодовому содержанию пыли и радона в атмосфере рудников. В целом кумулятивные экспозиции от рудничной пыли и ДПР, рассчитанные на основе среднерудничных показателей при обычном объеме дыхания, могут быть заниженными в 3-4 раза. Эффективность применяемых средств индивидуальной защиты органов дыхания не превышала 18-49%.

Анализ заболеваемости острыми заболеваниями бронхолегочной системы с временной утратой

трудоспособности выявил, что средние ее показатели у шахтеров на 30-35% выше, чем у работников золоторудного и уранового карьеров. При этом хронический бронхит у шахтеров выявлялся в 7 раз чаще (36%), чем у мужчин из прочего населения (5%), в 3 раза чаще, чем у работников золоторудного карьера (12%), и в 1,5 раза чаще, чем у работников уранового карьера (24%). И это несмотря на то, что производственная атмосфера в карьерах постоянно характеризовалась более высокими уровнями запыленности и более тяжелыми метеоусловиями. Однако в золоторудном карьере полностью отсутствовал радиационный фактор, а в урановом карьере, в результате открытого способа разработки и естественного проветривания, отмечались низкие уровни загазованности радоном. Несомненно, что сочетанное пылерадиационное воздействие способно оказывать более тяжелое поражение слизистой оболочки бронхов и легочной паренхимы, чем одна пыль или один радон.

Количественное депонирование долгоживущих нуклидов урана в легких шахтеров составило 0,6-1,5 мг, что обуславливало эквивалентную дозу накопления на орган в пределах 66-128 м<sup>3</sup> за 30 лет работы в шахте, т.е. в 35 и более раз ниже соответствующего предела дозы. Однако слабая радиоактивность урановой руды (40-50%) обуславливает неравномерное распределение нуклидов в легких с наибольшим накоплением их в прикорневой зоне (в 3-8 раз), в результате чего радиационное воздействие на тканевые структуры прикорневой зоны легких могут быть в 3-8 раз больше, чем в целом на орган.

За период наблюдения в группе из 2850 шахтеров (7,7х10<sup>4</sup> чел-лет) вместо 26 ожидаемых смертей от рака легких произошло 83 летальных исхода.

Рассчитанный на 57 избыточных смертей шахтеров от рака легких интенсивный показатель его частоты по различным возрастным группам колебался от 5,0 до 23,8х10<sup>4</sup> чел-лет. В среднем за период наблюдения он составил 10,8 случаев на 10 чел-лет, что в 3,2 раза больше, чем за то же время по группе прочих работников (3,4 случая на 104 чел-лет). Однако при стандартизации по возрастному составу шахтеров от 30 до 60 лет интенсивный показатель частоты смертности у них от рака легких в среднем оказался в 4-5 раз выше, чем у прочих работников.

Отмечено значительное смещение случаев рака легких у шахтеров в более молодые возрастные группы. До 50 лет число умерших шахтеров составило 71,1%, у прочих работников – 17,4%. Средний возраст шахтеров на момент смерти от рака легких за весь период наблюдения составил 47,3 лет. К концу периода наблюдения, в результате совершенствования пылерадиационных мероприятий, средний возраст шахтеров на момент смерти от рака легких составил 53,4 года и, тем не менее, он на 9 лет меньше, чем в группе прочих работников,

средний возраст которых составил 62 ± 3,1 год. В 73,6% случаев рак легких установлен у шахтеров забойной группы, имевших более высокую пылерадиационную нагрузку на органы дыхания (более, чем в 2-4 раза).

У 2/3 горнорабочих стаж подземной работы до выявления рака легких в среднем составил 18 лет. Минимальный латентный период – 11 лет. По мере улучшения условий труда произошло увеличение этого срока: у 22 шахтеров (26,5%) до 23 лет у 14 (16,9%) – до 27 лет. Сопоставление избыточной смертности от рака легких с уровнями пылерадиационной экспозиции позволило выявить четкий рост интенсивного показателя по мере увеличения пылерадиационной экспозиции: начиная с 1,8 случаев при радиационной экспозиции 30-50 РУМ и пылевой экспозиции 50-100 г и до 25,7 случаев при радиационной экспозиции 400-450 РУМ и пылевой экспозиции 450-500 г, в пересчете на 104 чел-лет. По мере увеличения радиационной экспозиции одновременно возрастала и пылевая экспозиция, обуславливая нарастание тяжести хронического пылевого бронхита и пневмосклероза. Во всех случаях развитие рака легких происходило на фоне кониотических изменений в легких. В 46,9% случаев отмечено сочетание рака легких и развития рака легких произошло на фоне кониотических изменений, предшествующих развитому силикозу. Совершенствование противопылевых и радонозащитных мероприятий привело к снижению абсолютного риска избыточной смертности от рака легких с 6,4 случаев при кумулятивной радиационной экспозиции 300-450 РУМ и пылевой экспозиции 350-600 г до 2,7 случаев при радиационной экспозиции 50-120 РУМ и пылевой экспозиции 75-150 г, в пересчете на 106 чел-лет на 1 РУМ. Одновременно произошло снижение профессионального риска развития рака легких, соответственно по периодам горных работ: с 3,6 случаев до 2,8 и 1,9 случаев в пересчете на 1 х 10<sup>-4</sup> случаев на чел-год на 1 РУМ. Однако он продолжает оставаться в 2 раза выше профессионального риска смерти от рака легких, обоснованного МКРЗ (0,8<sup>-1,0</sup> х 10<sup>-4</sup> случаев на 1 чел-год на 1 РУМ). По всей вероятности, в условиях сочетанного пылерадиационного воздействия происходит кумуляция онкогенных эффектов пылевого и радиационного факторов, связанных между собой функционально, с односторонним онкогенным действием на эпителий слизистой бронхов.

Так, произошло удвоение избыточных случаев рака легких, по сравнению с ожидаемым, в условиях сочетанного воздействия кварцсодержащей пыли на уровне ПДК (2 мг/м<sup>3</sup>) и допустимой кумулятивной экспозиции ДПР в 100 РУМ за 30 лет работы в шахте.

Канцерогенное действие кварцсодержащей пыли подтверждается некоторыми литературными

данными [1, 3, 4].

Среди шахтеров, умерших от рака легких (83), число курящих табак (63) в 3 раза больше, чем некурящих (20). Латентный период развития рака легких у курящих на 3-9 лет был короче. Курение табака увеличивало распространенность хронического бронхита в 3,7 раза, тогда как сочетанное воздействие табака с пылерадиационным фактором увеличивало частоту хронического бронхита в 19,7 раз [2].

Несомненно, курение табака снижает мукоцилиарный и альвеоломакрофагальный клиренс бронхолегочной системы, способствуя более длительной задержке и накоплению в легких урановой пыли и ДПР.

Итак, рак легких у шахтеров развивался в сравнительно молодом трудоспособном возрасте с более высокой его частотой, чем у прочих работников, с наиболее частой локализацией в правом легком (67,4%), с большой частотой первичного очага развития в крупных бронхах (72,7%), с явным преобладанием мелкоклеточных его типов (68,6%), с быстрыми темпами развития, с более ранними ближайшими и отдаленными метастазами. Гистогенез мелкоклеточного рака легких у шахтеров был обусловлен атипической базальноклеточной пролиферацией бронхиального эпителия, без промежуточных стадий его дифференцировки. По всей вероятности, плотноионизирующее радиационное воздействие альфа-излучения ДПР в сочетании с воздействием частиц свободного диоксида кремния обуславливают более высокую митотическую активность клеток базального слоя эпителия слизистой оболочки бронхов и, тем самым, индуцируют начало опухолевого роста.

#### Выводы.

1. Развитие профессиональных легочных заболеваний у горнорабочих урановых рудников (силикоз, силикотуберкулез, пылевой бронхит, рак легких) обусловлено одновременным воздействием всего комплекса производственных факторов труда, ведущим среди которых является сочетанное воздействие кварцсодержащей пыли урановой руды и дочерних продуктов распада радона. Установлена прямая и четкая зависимость тяжести и темпов развития пневмокониоза и частоты рака легких от уровней сочетанного пылерадиационного воздействия.

2. Физическая нагрузка шахтеров, условия нагревательного микроклимата рудников, курение табака, респираторные инфекции способствуют большему поступлению и накоплению в легких пыли урановой руды и ДПР и тем самым создают необходимые предпосылки для более вероятной реализации эффектов сочетанного пылерадиационного воздействия.

3. Совершенствование противопылевых и радонозащитных мероприятий, а также операций

горного цикла и микроклимата рудников привело к снижению числа случаев силикоза в 7 раз и более, чем в 2 раза – частоты рака легких.

4. Продолжающееся развитие случаев силикоза при запыленности рудничной атмосферы на уровне ПДК (2 мг/м<sup>3</sup>) и удвоение выхода избыточных случаев рака легких в условиях рекомендованной МКРЗ кумулятивной радиационной экспозиции ДПР в 100 РУМ за 30 лет работы в шахте свидетельствует о необходимости дальнейшего совер-

шенствования в урановых рудниках норм пылевой и радиационной безопасности.

5. Снижение ныне действующих норм среднегодовой рудничной запыленности до 1 мг/м<sup>3</sup> и уровня кумулятивной радиационной экспозиции ДПР до 50 РУМ за 30 лет работы в шахте может исключить вероятность развития новых случаев силикоза и обеспечить снижение риска смерти горнорабочих от профессионального рака легких до приемлемой величины.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Величковский Б.Т. Основные патогенетические механизмы профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Мед. труда и пром. экология. – 1998. – № 10. – С. 28–38.
2. Кейзер С.А., Шкодин Л.Е., Азевич Н.А. Эпидемиология хронического бронхита среди горнорабочих урановых рудников и карьеров // Бюлл. рад. мед. – 1986. – № 1. – С. 66–68.
3. Косырев С.А. Профессиональные онкологические заболевания. // Медицинская газета. – 2008. – № 84. – С 8–9; № 85. – С 8–9.
4. Маренный А.М. Проблема облучения населения от природных источников ионизирующего излучения. // Ядерная и радиационная безопасность России. Информ. бюлл. – 2002. – № 2 (5). – С. 36–63.

УДК 614.4

## ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД МОНИТОРИНГА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА УБОРКИ ЛПУ – ENCOMPASS

*Д.В. Разумова, Т.Н. Суборова  
ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»*

D.V. Razumova, T.N. Suborova

### AN INNOVATIVE METHOD OF MONITORING ASSESSMENT IN HOSPITAL CLEANING – ENCOMPASS

Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

#### РЕФЕРАТ:

Существующие до настоящего момента способы контроля качества проводимой уборки ЛПУ не всегда удовлетворяют потребностям заказчика и исполнителя. Субъективные способы контроля, такие как результаты визуального контроля качества уборки подразделений, оценка качества работы по числу расходуемого материала – просты, но относительно доказуемы, имеют преимущественное влияние человеческого фактора. Объективный метод – микробиологический мониторинг – высокоинформативен, достоверен, но, между тем, ретроспективен, дорог, имеет определенную периодичность исполнения, а главное, не позволяет своевременно предпринять те или иные профилактические меры. В ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России тестирована инновационная система мониторинга оценки качества уборки помещений EnCompass.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** EnCompass, объекты повышенного риска, флюоресцентный маркирующий гель, контролируемые точки, персонифицированная информационная база, стимулирующая надбавка.

#### SUMMARY:

Currently available methods of monitoring the cleaning works quality at PTFs scarcely ever meet the requirements of customer and contractor. Subjective monitoring methods such as sight control of the cleaning works quality at structural units, quality rating according to consumed quantity of cleaning supplies are simple but not always verifiable, and often influenced by human factor. Objective method – microbiological monitoring – is informative and reliable but at the same time retrospective and expensive. Although recurrent, the method does not allow timely preventive measures. Innovative system of monitoring the cleaning works quality EnCompass has been tested at FSFHI CH №122 named after L.G. Sokolov, Russia's FMBA.

**KEYWORDS:** EnCompass, high risk objects, fluorescent marking gel, controlled areas, personified information database, additional incentive.

ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России (564 койки) имеет двухгодичный опыт функционирования службы профессиональной уборки и дезинфекции. Служба является структурным подразделением отдела профилактической дезинфекции учреждения. Дальнейшее совершенствование мероприятий по обеспечению должного санитарного состояния поверхностей требует наличия современного, простого в исполнении, оперативного метода контроля проводимых работ. Так, субъективные способы контроля, такие как результаты визуального контроля качества уборки подразделений, оценка качества работы по числу расходуемого материала – просты, но относительно доказуемы, имеют преимущественное влияние человеческого фактора.

Объективный метод – микробиологический мониторинг – высокоинформативен, достоверен, но, между тем, ретроспективен, дорог, имеет определенную периодичность исполнения, а главное, не позволяет своевременно предпринять те или иные профилактические меры.

А между тем, основываясь на опыте функционирования службы профессиональной уборки и дезинфекции в ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России (далее КБ №122), можно предположить высокую степень вероятности роли не только персонала, но и пациента в распространении внутрибольничных (госпитальных) инфекций. При проведении исследований по микробиологическому тестированию качества уборки и дезинфекции в хирургических подразделениях КБ №122 при использовании ведерного способа уборки обнаружена контаминация объектов окружающей среды, таких как выключатели, дверные ручки, дверцы холодильника, поверхность прикроватной тумбы, поручень кровати пациента. Вклад пациента в распространение ВБИ очевиден и бесспорен, и, на удивление, недооцениваем. Мобильные телефоны и стационарные телефонные аппараты, клавиатура компьютеров, поверхности принтеров, факсов и прочей оргтехники контаминированы микроорганизмами, что послужило толчком к внедрению в практику специальных пенных дезинфектантов,



Рис. 1. Занесение полученных данных в информационный носитель (iPod)

предназначенных для обеззараживания таковых поверхностей. Но недостаточным было иметь эти средства, важным моментом явилась мотивация персонала, осуществляющего дезинфекцию таковых поверхностей.

В апреле-июне 2012 г. отделом профилактической дезинфекции КБ №122 протестирована система мониторинга оценки качества уборки помещений EnCompass. Эта новация является логичным продолжением внедренного два года назад (июнь 2010 г.) проекта профессиональной уборки и дезинфекции помещений КБ №122.

В качестве объектов контроля системы мониторинга оценки качества уборки помещений ЛПУ EnCompass были взяты палатные помещения и прилегающие к ним санитарно-технические комнаты. Обследовано 93 помещения (палата и санузел), что составило 16% коечного фонда КБ №122 (564 койки). До начала уборки производилась маркировка объектов повышенного риска, каковыми являлись дверные ручки, выключатели, телефоны, ручка прикроватного столика, стол-поднос, стул, раковина, унитаз, кнопка унитаза и т.п.

Маркировка вышеперечисленных объектов повышенного риска осуществлялась с помощью Fluorescent Marking Gel DAZO (флюоресцентный маркирующий гель Дазо в боксах с аппликатором объемом 2 миллилитра), предназначенного для маркировки поверхностей только в одном помещении. Гель при высыхании невидим, не вызывает повреждений материалов исследуемых поверхностей (пластик, металл, керамика и т.п.). После уборки маркированных помещений осуществлялось считывание контролируемых точек на предмет отсутствия либо наличия следов маркера. Полное отсутствие следов маркера трактуется как качественное проведение уборки. Наличие следов маркера (его остатков) говорит о ненадлежащем качестве выполненных работ.

Получаемые данные о контролируемых точках, палатах, а также имени сотрудника, проводившего уборку, заносились в информационный носитель (iPod) и депортировались на центральный сервер сбора данных для последующей обработки с помощью программных методов расчета (рисунок 1). Число маркированных контрольных точек (поверхностей) за весь период исследования составило 1629.

*Этапы тестирования системы EnCompass в КБ №122:*

- начало исследования (02.04.2012г.)
- результат через 2 недели
- разъяснение персоналу цели исследования
- окончательный результат (02.07.2012г.)
- сравнительный анализ
- оформление протокола исследования.

Результат исследования через 2 недели показал неудовлетворительное качество уборки таких эпидемиологически значимых объектов (объекты повышенного риска), как выключатели, перила ванны и туалета, ручки дверей, сиденье унитаза, кнопка смыва унитаза. Число маркированных поверхностей составило 332, средняя степень качественно выполненных работ уборки помещений – 68%.

Спустя 2 недели наблюдений персонал, осуществляющий уборку контролируемых помещений, был проинформирован о сути и целях проводимого исследования.

Окончательный результат исследования показал резкое снижение числа неудовлетворительно оцененных работ. Число маркированных поверхностей составило 1307, средняя степень качественно выполненных работ уборки помещений – 87%.

Полученные данные показали эффективность метода контроля качества EnCompass (таблица 1) – значительное повышение качества проводимых работ.

Таблица 1

Сравнительный анализ исходного и окончательного результатов внедренного метода контроля

№№ п/п	Объект контроля	Число объектов с отрицательной маркировкой после качественно проведенной уборки (%)		Сравнительный анализ повышения качества работ		
		Исходный результат	Окончательный результат	%	t	p
1	Выключатели палаты	36,8	74,3	+37,5	3,01	<0,01
2	Выключатели санузла	47,4	78,4	+31,0	2,55	<0,05
3	Кнопка смыва	68,4	87,8	+19,4	1,87	>0,05
4	Колеса кровати	68,4	90,5	+22,1	2,21	<0,05
5	Перила ванны и туалета	42,1	75,7	+33,6	2,71	<0,01
6	Подкладное судно	100,0	100,0	0,0		
7	Раковина	68,4	89,2	+20,8	2,04	<0,05
8	Ручки дверей палаты	68,4	81,8	+13,4	1,28	>0,05
9	Ручки дверей санузла	63,2	81,1	+17,9	1,57	>0,05
10	Ручки прикроватного столика	67,9	92,3	+24,4	3,02	<0,01
11	Сиденье унитаза	68,4	87,8	+19,4	1,87	>0,05
12	Слив раковины и унитаза	73,7	87,8	+14,1	1,42	>0,05
13	Стол-поднос	78,9	91,9	+13,0	1,46	>0,05
14	Стул	84,2	93,3	+9,1	1,58	>0,05
15	Телефон	73,3	93,3	+20,0	1,95	>0,05
16	Телефон-автомат (кнопка)	73,3	93,3	+20,0	1,95	>0,05
17	Штатив капельницы	100,0	100,0	0,0		
Всего объектов		68,3	87,4	+19,1	7,54	<0,001

Ответственный исследователь системы предложил администрации КБ №122 использовать результаты мониторинга оценки качества уборки помещений EnCompass как критерии качества оценки выполняемых работ при распределении ежеквартальной стимулирующей надбавки за качество выполняемых работ персоналу, осуществляющему уборку.

Таким образом, система оценки качества уборки помещений ЛПУ EnCompass является оперативным экспресс-методом оценки качества работ (получение результата через десять минут), стандарт-

зированным, технически простым, объективным, экономичным методом оценки качества уборки помещений, методом, имеющим современную персонализированную информационную базу (результаты обработки данных предоставляются в цифровом и графическом виде).

Система мониторинга оценки качества уборки помещений EnCompass вошла в рутинную практическую деятельность отдела профилактической дезинфекции ФГБУЗ КБ № 122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России как экспресс-метод оценки качества уборки помещений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями / О.В. Ковалишена, А.С. Благодирова, О.Н. Воробьева [и др.] // Ремедиум. Приволжье. – 2008. – №1 (61). – С. 49-51.
2. Бактериemia, связанная с метициллин-резистентным золотистым стафилококком, у пациентов специализированного хирургического стационара по лечению тяжелых ранений и травм / Т.Н. Суборова, А.Е. Гончаров, Д.В. Разумова [и др.]: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инфекции и инфекционная безопасность в гематологии и службе крови» // Вестник гематологии. – 2012. – Т. VIII, № 1. – С. 84-86.
3. Карбапенем-резистентные штаммы pseudomonas aeruginosa в специализированном хирургическом стационаре по лечению тяжелых ранений и травм / Т.Н. Суборова, А.Е. Гончаров, А.А. Кузин [и др.] // Тезисы XIV Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии (Москва, 23–25 мая 2012г.). – М., 2012. – С. 50.
4. Микробиологический мониторинг в системе инфекционного контроля многопрофильного лечебного учреждения / Д.В. Разумова, А.А. Сапегин, Г.А. Иванов [и др.]: материалы IX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы



клиники, диагностики и лечения больных в многопрофильном лечебном учреждении», (СПб., 21–22 апреля 2009г.) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – Прил. 1(25), 976. – С. 173.

5. Накатис Я.А., Разумова Д.В. Внедрение проекта профессионального клининга // Управление медицинским учреждением. Успешное взаимодействие с надзорными органами, персоналом, пациентами и поставщиками. – СПб.: Форум Медиа, 2010. – Гл. 4., п.4.4.

6. Накатис Я.А., Разумова Д.В., Морозова О.Ю. Клиническая больница № 122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России: новый стандарт чистоты // Кто есть кто в медицине. – 2010. – № 3 (46). – С. 60.

7. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 06.11.2011г.

8. Организационные аспекты функционирования системы инфекционного контроля в лечебно-профилактическом учреждении / Д.В. Разумова, Я.А. Накатис, В.А. Ратников [и др.] // Труды Юбилейной всероссийской научной конференции «Отечественная эпидемиология в XXI веке: приоритетные направления развития и новые технологии в диагностике и профилактике болезней человека» (СПб., 19-20 апреля 2012г.). – СПб., 2012. – С. 98-99.

9. Особенности резистентности микроорганизмов к дезинфицирующим средствам на различных объектах в ЛПУ / В.В. Шкарин, А.С. Благодранова, О.В. Ковалишена [и др.] // Материалы IX съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М., 2007. – Т.3. – С. 388-389.

10. Разумова Д.В., Суборова Т.Н., Накатис Я.А. Современные технологии уборки и дезинфекции ЛПУ – реальность сегодняшнего дня // Менеджер здравоохранения. – 2012. – № 9. – С. 14-19.

11. Роль системы профессиональной уборки и дезинфекции в профилактике внутрибольничной инфекции / Я.А. Накатис, В.А. Ратников, В.А. Кашенко [и др.] // Двести лет Пирогову: материалы конференции ВМА им. С.М. Кирова (СПб., 25-27 ноября 2010г.).

12. Руководство по инфекционному контролю в стационаре: пер. с англ.; под ред. Р. Венцеля, Т.Бревера, Ж.-П. Бутцлера. – Смоленск: МАКМАХ, 2003. – 272 с.

13. СанПиН 2.1.3.2630-10. Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность: утв. 18 мая 2010; введ. 17.09.2010 // КонсультантПлюс.

УДК 614.7:613.9

## МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ – ОСНОВА СОХРАНЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ И РАБОТАЮЩИХ НА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ОБЪЕКТАХ

*В.Л. Филиппов, В.Р. Рембовский, Ю.В. Филиппова  
ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека»  
Федерального медико-биологического агентства*

V. L. Filippov, V. R. Rembovskiy, Yu. V. Filippova  
MEDICAL AND ENVIRONMENTAL SAFETY

AS A BASIS FOR POPULATION HEALTH AND SOCIAL DEVELOPMENT

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology Federal State Unitary Enterprise,  
Federal Medical Biological Agency of Russia

**РЕФЕРАТ:** Представлены методические подходы объективной оценки медико-экологической обстановки на территориях, прилегающих к потенциально опасным объектам. Предложен разработанный алгоритм выявления вредных факторов, установления причинно-следственных связей возможного влияния вредных факторов на состояние здоровья населения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** здоровье населения, вредные факторы, методические подходы.

**SUMMARY:** Methodical approaches to objective assessment of the medical and environmental situation at territories adjacent to potentially hazardous industries are developed. An algorithm for identification of hazardous factors and revealing cause-and-effect relations between the possible exposure to hazardous factors and population health is suggested.

**KEYWORDS:** population health, hazardous factors, methodical approaches.

**Введение.** Актуальность методологического и методического обеспечения исследований в области оценки медико-экологической обстановки на территориях, прилегающих к потенциально опасным объектам, в последние годы возросла. Необходимость объективной оценки медико-гигиенической и экологической ситуации на потенциально опасных объектах и территориях возможного экологического неблагополучия обусловлена ростом заболеваемости, не связанной с факторами эколого-гигиенической обстановки, нарастанием социально-психологического напряжения среди населения, а также экологическим экстремизмом.

Комплексные исследования состояния здоровья населения, проживающего в различных экологических, климато-географических и этнокультуральных условиях, обусловлены важностью прогнозирования изменений здоровья у различных групп населения. Медицина и организация здравоохранения остро нуждаются в дальнейшей разработке методологии комплексной оценки состояния здоровья населения и работающих для формулирования основных научных принципов и основных путей практической реализации государственных мероприятий по медицинской, экологической, психолого-психиатрической и социальной защите работающих и населения, проживающего на территориях возможного экологического на-

пряжения [1-14]. Это обусловлено нарастанием многофакторности негативных воздействий на человека и сложностью квантификации роли каждого фактора в непосредственном и отдаленном ухудшении соматического и психического здоровья и необходимостью комплексной оценки соматического, психического и социального здоровья [6].

Парадигма современной медицинской науки изменилась от организмо-центрической к эволюционно-популяционно-экологической. Возрос интерес к роли социально-экономических, внешних средовых и социально-психологических факторов в сохранении здоровья.

Исследование причинно-следственных связей между воздействием факторов среды обитания и здоровьем людей приобретает актуальность в связи с проблемой роста распространенности заболеваний на территориях с дестабилизированной экологической обстановкой и профессиональных заболеваний работающих в экстремальных условиях. Важно подчеркнуть, что на изменение соматического и психического здоровья и поведение людей оказало влияние и повышенное нервно-психическое напряжение, обусловленное социально-психологическими и социально-экономическими факторами, а также проживанием в районах размещения предприятий, представляющих потенциальную опасность для здоровья населения и окружающей среды.

Целью работы было исследование проблемы методологии и методических подходов объективной оценки медико-экологической обстановки на территориях, прилегающих к потенциально опасным объектам, и разработка алгоритма установления причинно-следственных связей их возможного влияния на состояние здоровья населения.

**Материал, методы и результаты исследования.** Проведен анализ результатов комплексных клинико-эпидемиологических исследований здоровья населения России, проживающего на территориях, прилегающих к потенциально опасным объектам.

На основе многолетних комплексных исследований представлены теоретические и практические подходы объективной оценки ситуации на основе медико-экологического понимания причинно-следственных связей между неблагоприятными факторами внешней среды и состоянием здоровья человека. Оценка условий формирования соматического и психического здоровья популяции и его отклонений, обусловленных различными эндогенными и экзогенными факторами, может послужить основой для разработки концепции сохранения и укрепления здоровья населения.

Основные направления этой концепции следующие:

- разработка теоретических и методических основ медицинских исследований здоровья работающих и населения
- разработка научных основ и выработка рекомендаций по сохранению соматического, психического и социального здоровья в целях улучшения состояния здоровья популяции
- разработка рекомендаций к планированию профилактических мероприятий с учетом приоритетных медицинских критериев и прогнозов
- разработка научных основ перспективных медицинских исследований отдаленных последствий первичного ухудшения психического и соматического здоровья у работающих в условиях влияния вредных факторов и населения, проживающего на территориях возможного экологического неблагополучия.

Понимание связей и взаимоотношений соматических и психических процессов и состояний человека с быстро меняющимися условиями среды обитания занимает все большее место в комплексной оценке состояния здоровья. Состояние психического здоровья является чувствительным индикатором изменений окружающей среды. Взаимовлияние биологических особенностей индивидуума, социально-психологических характеристик, экономических условий и состояния экологической обстановки определяет концепцию интегрированного, междисциплинарного подхода к изучению состояния психического и соматического здоровья.

Основным методическим подходом к формирова-

нию критериев объективной оценки факторов, влияющих на состояние здоровья населения в экологически неблагополучных регионах, является оценка результатов исследования состояния общественного и индивидуального здоровья представительной выборки взрослого населения, проживающего на территории возможного влияния антропогенных факторов. Результаты исследования обрабатывали общепринятыми статистическими методами, а различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

*При оценке влияния потенциально опасных объектов на состояние здоровья населения необходимо учитывать следующие основные факторы:*

1. Социально-бытовой: 1.1. Экономическое состояние (уровень дохода, место работы). 1.2. Образ жизни. 1.3. Плотность и характер застройки населенного пункта, озеленение, система водоснабжения. 1.4. Оценка дошкольных учреждений (типовое здание, отопление, кубатура и т.д.). 1.5. Питание (особенности национальной кухни, полноценность, сбалансированность, пищевой статус, обеспеченность организма пищевыми веществами). 1.6. Семейное положение, состав семьи, образование. 1.7. Вредные привычки. 1.8. Медицинское обслуживание.

2. Естественные факторы среды обитания:

2.1. Природная организация территории (почвенно-геологическая, геохимические аномалии, геомагнитные поля, породы с повышенным фоном радиации, гидрохимическая характеристика, состав флоры и фауны территории, а также оценка факторов самоочищения). 2.2. Общая физико-географическая характеристика территории с выделением основных зонально-климатических и ландшафтных особенностей: характеристика устойчивости и толерантности биотического комплекса к техногенным воздействиям и его восстановительная способность. 2.3. Климатические факторы (среднегодовая температура, ультрафиолетовое излучение, влажность, число солнечных дней и т.д.).

3. Антропогенные (техногенные) факторы:

3.1. Условия труда (производственные вредности, физическая нагрузка, нервно-психическое напряжение). 3.2. Химические факторы: источники загрязнения, количественная и качественная их характеристика (натурная и расчетная); источники энергоснабжения, транспорт, промышленные предприятия. Загрязнение пестицидами, минеральными удобрениями, диоксинами и др. Возможность трансграничных переносов веществ. Натурные данные о загрязнении ООС (воздух, вода, почва, растительность). 3.3. Физические факторы (электромагнитные излучения, радиация). 3.4. Биологические факторы (воздействие микро- и макроорганизмов).

*Модель клинико-эпидемиологического исследования здоровья включает:*

1. Самоанализ (жалобы).
2. Анамнез.
3. Социально-биологический статус: 3.1. Показа-

тели общественного здоровья населения (рождаемость, смертность, естественный прирост, детская смертность, инвалидность). 3.2. Репродуктивное здоровье. 3.3. Наследственность.

4. Физическое развитие: 4.1. Морфофункциональное развитие (дети). 4.2. Антропометрические данные. 4.3. Темп развития. 4.4. Биологический возраст.

5. Психомоторное развитие: дети первого года жизни и далее.

6. Физиолого-клинический статус: 6.1. Ранний неонатальный и неонатальный периоды (дети). 6.2. Осмотр специалистами. 6.3. Функциональное состояние систем организма (с применением функциональных нагрузок). 6.4. Иммунологические показатели (ФАЛ, аутофлора кожи, слизистых и др.). 6.5. Гематологические показатели (развернутый клинический анализ крови). 6.6. Биохимические показатели. 6.7. Эндокринный статус. 6.8. Биомониторинг (волосы, кровь, моча). 6.9. Комплексная оценка индивидуального здоровья.

7. Заболеваемость: 7.1. Обращаемость. 7.2. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности. 7.3. Трудопотери. 7.4. Распространенность хронических соматических болезней. 7.5. Экологически детерминированные болезни. 7.6. Средняя продолжительность одного случая заболевания. 7.7. Индекс здоровья. 7.8. Структура заболеваемости.

Вид клинико-эпидемиологического исследования: по хронологии – одномоментное (поперечное), динамическое (продольное); по объему совокупности – сплошное, выборочное.

Использование в комплексной диагностике психического и соматического здоровья работающих и населения, проживающего на территориях, прилегающих к потенциально опасным объектам, системного подхода, являющегося методологическим принципом и служащим раскрытию сущности возможной производственной или экологически обусловленной патологии, должно предусматривать следующее:

- дифференциацию факторов, влияющих на возникновение соматических и психических расстройств, и факторов, влияющих на течение уже возникших психических и соматических заболеваний
- выделение различных факторов и причин, обуславливающих возникновение одних и тех же соматических и психических заболеваний
- квантификацию роли конкретных факторов, действующих в различных производственных, экологических и социально-экономических условиях, определяющих специфичность или отсутствие таковой в возникновении психических и (или) соматических расстройств, выделение специфичности только для определенных условий
- выделение соматических и психических расстройств, передающихся по наследству, и расстройств, обусловленных стрессовыми воздействиями окружающей среды (социально-

психологические, социально-экономические, эколого-гигиенические и др.).

Используемый в наших исследованиях системный подход для установления причинно-следственных связей опирается на комплексную клинико-эпидемиологическую оценку и клинико-статистический анализ состояния здоровья работающих и населения.

Разработанная и реализованная нами концепция комплексных программ сохранения здоровья работающих и населения, проживающего и работающего на территориях функционирования объектов ракетно-космической отрасли, объектов хранения и уничтожения химического оружия, базируется на следующих основных составляющих:

- проведение научных исследований по фундаментальным медико-социальным и медико-психологическим аспектам здоровья работающих и населения

- обоснование и выбор государственных мероприятий, направленных на прогнозирование ситуации со здоровьем, охрану и укрепление здоровья выделенных контингентов работающих и населения, выявление саногенных и патогенных факторов при отдельных нозологических формах патологии

- научное обоснование путей формирования, поддержания и укрепления здоровья, разработка социальной и медико-биологической профилактики разных форм патологии, а также применение мониторинга и использование методов комплексной оценки факторов риска

- разработка сложных автоматизированных информационно-аналитических систем (регистров здоровья) для оценки индивидуального и популяционного соматического, психического и социального здоровья работающих и населения

- определение показателей и критериев применительно к конкретным производствам, территориям, климато-географическим зонам и конкретным этносам.

При решении проблемы установления причинно-следственных связей используется методология комплексной медицинской экспертизы, основанная на оценке различных методов исследований для оценки состояния и изменений здоровья людей, т.е. системы «человек – внешняя среда».

Используемый нами исследовательский комплекс включает натурные и экспериментальные исследования, в том числе: медико-географические, популяционные клинико-эпидемиологические, скрининговые (с учетом нарастающей патологии), углубленные этиопатогенетические исследования.

Практическое решение проблемы установления причинно-следственных связей осуществляется в рамках комплексной медицинской экспертизы следующим путем:

- организация и проведение в экспедиционных условиях комплексной оценки состояния здоровья у работающих на предприятиях и населения, проживающего на территориях возможного воз-

действия различными негативными факторами среды обитания и др.

- проведение периодических профосмотров работающих на предприятиях с выделением групп риска для последующего обследования в специализированной клинике
  - клинико-психологическое, психофизиологическое и психосоматическое обследование работающих на предприятиях, взрослого и детского населения, проживающего на изучаемых территориях, включая математико-статистическую обработку и анализ данных
  - специализированные осмотры взрослого и детского населения на территориях возможного воздействия вредными факторами и др.
  - сбор первичной информации о смертности взрослого и детского населения на территориях, включая ее математико-статистическую обработку и анализ данных
  - сбор первичной информации об инвалидности взрослого и детского населения на предприятиях (установление причин) и территориях, включая ее математико-статистическую обработку и анализ данных
  - сбор первичной информации о заболеваемости (соматическое и психическое здоровье) взрослого и детского населения на предприятиях и территориях, включая ее математико-статистическую обработку и анализ данных
  - сбор первичной информации о вызовах скорой помощи взрослого и детского населения на территориях (с оценкой преимущественного направления ветра от предприятий-загрязнителей), включая ее математико-статистическую обработку и анализ данных
  - сбор первичной информации о демографической ситуации на территории (статика и динамика), включая ее математико-статистическую обработку и анализ данных
  - комплексный клинико-эпидемиологический анализ медико-статистических показателей здоровья работающих и населения по регионам и населенным пунктам (демографические показатели, заболеваемость, инвалидность и др.)
  - оценка медико-биологических показателей, характеризующих изменение здоровья у отдельных групп населения – групп риска, в том числе результатов выборочных углубленных клинических исследований
  - организация и проведение биохимических, психофизиологических, цитогенетических, эмбриологических и других исследований с привлечением профильных специалистов
  - анализ причинно-следственных отношений в системе «человек-среда обитания» с использованием разработанной методологии комплексной медицинской экспертизы ситуации и современно-информационно-аналитического обеспечения.
- Основные задачи, решаемые на территориях для установления причинно-следственных связей

фактора с заболеванием, следующие:

- установление для каждой нозологической формы порогового уровня заболеваемости, который в последующем будет служить критической точкой отсчета
  - клинико-статистический анализ и оценка заболеваемости и смертности отдельных групп населения (взрослые, дети и др.), проживающих на различных территориях
  - установление «индикаторных» для данных территорий нозологических групп болезней
  - определение групп повышенного риска развития заболеваний среди работающих и населения, обусловленных факторами внешней среды
  - проведение дополнительных специальных психофизиологических, клинико-инструментальных, биохимических и иммунологических исследований
  - разработка клинико-психопатологических и клинико-физиологических критериев ранней диагностики профпатологии.
- Основными задачами по ведению регистров здоровья работающих в экстремальных условиях, а также населения, проживающего в зоне возможного влияния вредных факторов, являются:
- создание баз данных о состоянии здоровья работающих в экстремальных условиях
  - сбор, систематизация и хранение информации в базах данных о состоянии здоровья работающих в экстремальных условиях и населения, проживающего в зоне возможного влияния вредных факторов
  - ведение регистров здоровья работающих и населения, проживающего и работающего в зоне возможного влияния вредных факторов, с учетом динамики заболеваемости, результатов дополнительных медицинских исследований и выявление вредных факторов риска
  - систематический контроль за своевременностью и полнотой прохождения диспансерных медосмотров для заполнения регистра здоровья
  - проведение анализа полученной медицинской информации и сравнение имеющихся показателей с фоновыми показателями здоровья
  - организация медицинского контроля за достоверностью заполняемых отчетных форм регистра здоровья и передачей полученной информации в базовый центр для оперативного отслеживания ситуации на объектах и территории
  - ведение совместно с профильными медико-гигиеническими подразделениями мониторинга групп повышенного риска на предприятиях и территории для принятия решений о направлении для обследования в специализированную клинику
  - поддержание оперативной связи с местными органами здравоохранения для принятия оперативных решений по защите здоровья работающих и населения при возникновении аварий и аварийных ситуаций.
- Иллюстрацией надежности предлагаемой системы комплексной оценки состояния здоровья работающих и населения, проживающего и рабо-

тающего на территориях, прилегающих к потенциально опасным объектам, функционирования потенциально опасных объектов является серия проведенных исследований, направленных на защиту людей от вредных факторов, выполненных в последние десятилетия:

- комплексная оценка состояния соматического и психического здоровья работающих на предприятиях
  - комплексная оценка состояния соматического и психического здоровья лиц, ранее работавших на предприятиях
  - разработка системы установления и анализа причин, а также методов донозологической диагностики с целью раннего выявления и экспертизы медико-экологических ситуаций в регионах и на отдельных территориях функционирования предприятий потенциальной опасности, включая аварийные ситуации
  - разработка системы экспресс-диагностики состояний дезадаптации и пограничных нервно-психических расстройств у работающих и населения для врачей поликлиник, МСЧ и больниц для оптимизации лечебно-диагностического процесса
  - изучение распространенности и клинических особенностей соматических, пограничных психических расстройств и психосоматических расстройств у работающих
  - формирование баз данных регистров здоровья работающих, разработка информационно-аналитического обеспечения, организация ведения регистров здоровья.
- При проведении исследований по оценке состояния здоровья населения, проживающего на территориях возможного воздействия вредными факторами, целесообразно использовать следующий алгоритм:
- комплексное исследование состояния «фоновое» здоровья взрослого и детского населения (основная и сравнительная группы) с применением адекватных математико-статистических методов обработки результатов для последующей оценки всех изменений по классам болезней
  - мониторинг состояния здоровья населения, проживающего в зоне возможного влияния вредных факторов, для своевременного выявления расстройств здоровья с определением клинико-патогенетических механизмов развития заболеваний
  - проведение комплексной оценки и анализ изменения состояния здоровья населения, проживающего в зоне возможного влияния вредных факторов, осуществляются в соответствии с за-

висимостями «доза-время-эффект»

- комплексная оценка состояния здоровья населения, проживающего в зоне возможного влияния вредных факторов, по специальной схеме и организация диспансерных наблюдений групп повышенного риска
  - проведение экспертизы по установлению связи заболеваний с возможным вредным фактором по специально разработанной программе с госпитализацией в профильную клинику
  - ведение регистров здоровья населения, проживающего и работающего в зоне возможного влияния вредных факторов
  - экспертное, совместно с гигиенистами, заключение об установлении связи заболеваний с условиями обитания у населения, проживающего в зоне возможного влияния вредного фактора, в специализированной клинике института.
- Группы повышенного риска формируются при специализированных осмотрах населения, проживающего на территориях, прилегающих к предприятиям потенциальной опасности, или работающих в очаге возможного поражения при ликвидации аварии для последующего обследования в профильной клинике:
- больные с подозрением на хроническую или острую патологию
  - лица с хроническими интоксикациями и перенесшие острые отравления, наблюдаемые в МСЧ
  - лица с донозологическими состояниями, работающие с токсичными химическими веществами.
- Комплексная оценка состояния соматического и психического здоровья позволяет выделить группы риска и определить отклики, провести дифференциацию от групп, не имеющих контакта с токсичными химическими веществами, и установить причинно-следственные связи. Кроме того, аварийные ситуации, сопровождающиеся возможными интоксикациями, могут вызывать изменения здоровья, иллюстрирующие причинно-следственные связи.
- Таким образом, для установления причинно-следственной связи влияния вредных факторов на здоровье человека необходимо использовать организационный, научно-методический и клинико-поликлинический потенциал профильных институтов для обеспечения комплексных объективных исследований фонового состояния здоровья и последующего специального мониторинга работающих и населения, проживающего на территориях, прилегающих к потенциально опасным объектам.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников И.И., Мусийчук Ю.И., Филиппов В.Л. Программы экологической экспертизы // Медицина труда и промышленная экология. – 1994. – № 3. – С. 1-9.
2. Использование «Критериев оценки экологической обстановки территорий для выявления зон чрезвычайной экологической ситуации и зон экологического бедствия» для оценки экологической обстановки в городе-путнике крупного химического комбината / О.М. Астафьев, В.Л. Филиппов, Н.В. Крицын [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 1997. – № 6. – С. 39-41.

3. К проблеме объективной оценки влияния ракетно-космической деятельности на формирование медико-экологической ситуации / В.Л. Филиппов, Н.В. Криницын, О.М. Астафьев [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2002. – № 1. – С. 78-84.
4. Комплексная гигиеническая оценка напряженности медико-экологической ситуации различных территорий, обусловленной загрязнением токсикантами среды обитания населения: метод. рек. – М., 1997. – 27 с.
5. Комплексное определение антропогенной нагрузки на водные объекты, почву, атмосферный воздух в районах сели-тебного освоения: метод. рек. 01-19/17-17: утв. 26.02.1996. – М.: Госкомсанэпиднадзор РФ, 1996. – 41 с.
6. Критерии оценки экологической обстановки территорий для выявления зон чрезвычайной экологической ситуации или зон экологического бедствия: утв. Министерством природных ресурсов Российской Федерации 30.11.1992. – М., 1992. – 58 с.
7. Маймулов В.Г., Нагорный С.В., Шабров А.В. Основы системного анализа в эколого-гигиенических исследованиях. – СПб., 2001. – 418 с.
8. Методические подходы и практические результаты комплексной оценки состояния здоровья населения, проживающего в условиях высокой антропогенной нагрузки / В.Л. Филиппов, О.М. Астафьев, Л.В. Трофимова [и др.] // Экология и развитие Северо-Запада России: 2-я Международная Конференция (26-28 июня 1997 г.). – СПб. – Кронштадт, 1997. – С. 279-286.
9. Методические рекомендации по определению реальной нагрузки на человека химических веществ, поступающих с атмосферным воздухом, водой и пищевыми продуктами: утв. 30.03.84. – М., 1986. – 41 с.
10. Методология и методические подходы к установлению воздействия химических факторов на соматическое и психическое здоровье населения / М.Ф. Киселев, В.Л. Филиппов, С.В. Нагорный [и др.] // Российская научная конференция «Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности» (СПб, 11-12 октября 2001 г.). – СПб.: ВМА, 2001. – С. 122-126.
11. Пособие по токсикологии, гигиене, химии, индикации, клинике, диагностике острых и хронических интоксикаций и профилактике профессиональных заболеваний при работе с несимметричным диметилгидразином / под общ. ред. М.Ф. Киселева, В.Р. Рембовского, В.В. Романова. – СПб., 2009. – С. 98-204.
12. Результаты исследования возможного влияния факторов ракетно-космической деятельности на здоровье населения / В.Л. Филиппов, В.Р. Рембовский, Ю.В. Филиппова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 3. – С. 31-36.
13. Системный подход к проблеме обеспечения комплексной медико-экологической безопасности населения / М.П. Бобровницкий, В.Л. Филиппов, Н.В. Криницын [и др.] // Экологические проблемы деятельности комплекса «БАЙКОНУР» и пути их решения. Материалы научной конференции // Вестник Карагандинского университета. – 2001. – № 1(21). – Спец. вып. – С. 229-231.
14. Характеристика медико-экологической ситуации по частоте обращений за скорой медицинской помощью в межпусковые периоды и в дни пусков ракет-носителей с космодрома «Байконур» (г. Жезказган) / В.Л. Филиппов, Н.В. Криницын, Ю.В. Филиппова [и др.] // Труды ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, посвященные 50-летию со дня основания / под ред. д.м.н., проф. В.Р. Рембовского. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. – С. 465-476.

УДК 61.001.5:17.008.4

## ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА МЕДИЦИНСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ

<sup>1</sup>В.А. Чепракова, <sup>1</sup>Л.А. Воронина, <sup>1</sup>В.Н. Цыган, <sup>2</sup>А.Н. Дрыгин  
<sup>1</sup>ФГКВ ОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ  
<sup>2</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»

<sup>1</sup>V.A. Cheprakova, <sup>1</sup>L.A. Voronina, <sup>1</sup>V.N. Tsygan, <sup>2</sup>A.N. Drygin  
**ETHICAL EXAMINATION OF MEDICAL RESEARCH PAPERS**

<sup>1</sup>Military Medical Academy n.a S.M. Kirov

<sup>2</sup>Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

**РЕФЕРАТ:** Представлены основные положения, позволяющие регламентировать проведение медицинских научных исследований. Очень важно, чтобы научно-исследовательские работы были правильно спланированы и выполнены с учетом этических норм. Исследователи должны знать этические, правовые и административные требования своей страны к проведению исследований с участием человека и/или лабораторных животных, а также соответствующие международные требования. Основным законом России обязывает исследователей в первую очередь обеспечивать защиту интересов пациента, соблюдать его права, безопасность и благополучие. Забота о пациенте должна превалировать над научными интересами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** научные работы, этическая экспертиза, информация для пациента и информированное согласие, принципы гуманного содержания и использования животных.

**SUMMARY:** Are presented basic provisions allowing to regulate carrying out medical scientific works. It is very important, that research works will to plan correctly and taking into account ethical standards. Researchers have to know ethical, legal and administrative requirements of the country to carrying out researches with participation of the person and/or laboratory animals, and also the corresponding international requirements. In the first place, the Basic Law obliges the Russian researchers to protect the interests of the patient, to respect his rights, safety and welfare. Patient care must take precedence over scientific interests.

**KEYWORDS:** scientific work, ethical examination, information for the patient and informed consent, principles of humane detention and the use of animals.

Проведение этической экспертизы любых научных работ в медицине регламентировано целым рядом международных и российских законодательных актов, в частности, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, участвующих в биомедицинских исследованиях на людях» [10], Международными рекомендациями (этическим кодексом) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, Руководством ICH GCP по проведению клинических исследований, Правилами доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP), Федеральным Законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [7], ГОСТом Р 52379-2005 от 27.09.2005 г. «Надлежащая клиническая практика» [2], ГОСТом 14155-1-2008 от 2009 г. «Руководство по проведению клинических испытаний медицинских изделий» [3], Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (РФ) от 28.08.2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» [4].

К медицинским научным исследованиям относятся клинические и доклинические исследования, научные работы с использованием лабораторных

материалов и архивной документации, аутопсийные научные исследования. Причем этическая экспертиза разных видов научных работ весьма отличается.

К клиническим исследованиям в настоящее время относят не только исследования эффективности и безопасности применения лекарственного препарата, изделий медицинского назначения, образцов медицинской техники, проводимые с целью регистрации их в Министерстве здравоохранения РФ, но и любые исследования с участием человека в качестве испытуемого. Таким образом, ГОСТ Р 52379-2005 от 27.09.2005 г. «Надлежащая клиническая практика» является этическим и научным стандартом планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований. Соблюдение указанного стандарта служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, и что данные клинические исследования достоверны.

В основе этической экспертизы клинических исследований лежат три принципа: уважение

к личности и правам пациента, преобладание пользы над риском и минимизация риска, правильный отбор пациентов для участия в исследовании. Первое и наиболее важное право человека, участвующего в научном исследовании, – добровольное информированное согласие закреплено статьей 21 Конституции РФ [1], Федеральным законом № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [9]. Перед подписанием информированного согласия потенциальному участнику исследования должна быть предоставлена максимально полная письменная информация, которая согласно ГОСТу «Надлежащая клиническая практика» должна содержать:

1. Сведения о запланированном научном исследовании, его целях.
2. Сведения о видах лечения (включая плацебо) и вероятность случайного распределения пациентов.
3. Описание процедур исследования.
4. Обязанности пациентов, участвующих в исследовании.
5. Сведения о возможном риске или неудобствах.
6. Сведения об ожидаемой пользе от участия.
7. Сведения о компенсации за ущерб здоровью.
8. Положение о добровольности участия и возможности отказа в любое время без объяснения причин и без неблагоприятных последствий.
9. Положение о конфиденциальности данных о пациенте.
10. Сведения о возможности проверок представителей официальных инстанций.
11. Сведения об ожидаемой длительности исследования.
12. Имена и телефоны врача, других лиц, ответственных за проведение и/или контроль исследования.
13. Предупреждение о том, является ли участие в исследовании препятствием для участия в других программах (исследованиях).

Форма информированного согласия должна составляться от лица пациента, в которой он заявляет, что понял смысл документа, получил ответы на все необходимые вопросы и согласен участвовать в исследовании. Необходимо следить за тем, чтобы информация для пациента и форма информированного согласия были доступно написаны, исключали сложные термины, если же без них нельзя обойтись, то требуется их объяснение. Процесс получения информированного согласия заканчивается подписанием и датированием пациентом и лицом, ответственным за проведение клинического исследования. Один экземпляр остается в индивидуальной регистрационной карте (амбулаторной карте), другой выдается пациенту. Этический комитет должен не только ознакомиться с формой информированного согласия и информацией для пациента, но и оценить предполагаемый процесс получения согласия, описанный в протоколе ис-

следования. Рекомендуется выдавать информацию для пациента и форму информированного согласия пациенту заранее, чтобы он мог принять решение обдуманно, в спокойной обстановке, посоветовавшись с родными.

Принятие этическим комитетом решения о приемлемости проведения клинического исследования основывается на оценке соотношения пользы/риска для пациента. Причем первостепенным является обоснование необходимости исследования, адекватность подбора и расчета выборки, обеспечение пациента медицинской помощью после окончания исследования, страхование пациентов от возможного ущерба здоровью. В обязательном порядке оцениваются результаты доклинических и ранее проводившихся клинических исследований препарата [5], наличие нежелательных явлений, дополнительная нагрузка на пациентов в исследовании по сравнению с обычной терапией, процедуры обеспечения конфиденциальности, техническое оснащение клиники, доступность реанимационного пособия.

Особого отношения требует проведение клинических исследований с участием так называемой «уязвимой категории» пациентов. Ранее нами [11] в статье, опубликованной в «Вестнике Российской военно-медицинской академии» № 1 (33) за 2011 г. дано пояснение, каким пациентам запрещено участие в клинических исследованиях. Участие в исследованиях детей, пожилых людей, студентов медицинских и фармацевтических учебных заведений и сотрудников исследовательских центров, беременных женщин и женщин детородного возраста, пациентов в бессознательном состоянии, неизлечимо и смертельно больных, представителей этнических меньшинств должно быть строго научно обосновано.

Правильность отбора пациентов в исследование подразумевает отсутствие пристрастности как индивидуальной, так и социальной. Субъекты не должны отбираться лишь на основании того, что они уже находятся там, где идет исследование, или потому, что в результате их заболевания или социоэкономического состояния ими легко манипулировать.

Этической экспертизе подвергаются и исследования с участием любых живых организмов, кроме человека, так называемые доклинические исследования с использованием животных. Такие исследования должны соответствовать принципам гуманного содержания и использования животных («правило 3Rs» Рассела и Берча) [12].

1. Replacement (устранение) означает отказ от экспериментов на животных при наличии возможности получения аналогичных результатов с применением альтернативных (математических и компьютерных) моделей, методов *in vitro*, а также использование животных с более низким развитием.

2. Reduction (уменьшение) – сокращение количества используемых в эксперименте животных.

3. Refinement (улучшение) предполагает миними-

зацию боли и стресса за счет совершенствования методик, использования анестетиков, анальгетиков, антибиотиков до, во время и после оперативного вмешательства, а также содержание животных в условиях, соответствующих стандартам. В экспериментах ограничивается предельно допустимое по мощности и длительности болевое/стрессорное воздействие, не рекомендуется повторное использование животного; выведение должно проводиться гуманным способом. Принципы гуманного содержания и использования животных должны быть отражены в «Обосновании необходимости использования животных в научной работе (диссертационном исследовании)», которое предоставляется в Комитет по этике для рассмотрения.

При проведении исследований с использованием лабораторных и/или архивных материалов необходимо помнить, что если пациент, лабораторные данные или история болезни которого используются, находится на момент проведения исследования в клинике, то требуется обязательное получение его письменного согласия на использование данных и строгое соблюдение конфиденциальности. Все данные должны быть обезличены (зашифрованы либо присвоены рандомизационные номера), это применимо и для публикаций, при необходимости использовать фотографию пациента на ней должны быть затемняющие фрагменты, затрудняющие идентификацию личности [6, 8]. Проведение этической экспертизы научных работ с использованием аутопсийных материалов требует особого внимания. Основными требованиями являются строгое соответствие действующему законодательству в данной области, уважение к личности умершего, чувствам и волеизъявлению родственников, соблюдение конфиденциальности.

Для организации и проведения надлежащим образом клинических исследований эффективности и безопасности применения не только лекарственных средств, изделий медицинского назначения и образцов медицинской техники, проводимых с целью регистрации их в Министерстве здравоохранения РФ, но и других исследований с участием человека в качестве испытуемого в каждом медицинском учреждении должны быть

разработаны внутренние документы, регламентирующие работу Комитета по вопросам этики. В ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России такими документами являются:

1. «Положение о деятельности Комитета по вопросам этики при ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России.
2. «Стандартные операционные процедуры (СОП) Комитета по вопросам этики при ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России.
3. «Положение о конфиденциальной информации в ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России.
4. «Инструкция о порядке проведения клинических испытаний (апробации) лекарственных средств и изделий медицинского назначения в ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России.
5. «Основные правила для исследователей по стандарту GCP при проведении клинических испытаний лекарственных средств в ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России.
6. «Инструкция о порядке заключения договора на проведение клинических испытаний (апробации) лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения на базе ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России.
7. «Инструкция о порядке проведения клинических испытаний (апробации) медицинской аппаратуры, приборов и оборудования в ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России.

На основании вышеуказанных документов Комитет по вопросам этики ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России был воссоздан 30.11.2010 г.

Кроме того, согласно письму Минздравсоцразвития России в 2010 году об обязательной аккредитации ЛПУ на право проведения клинических испытаний новых лекарственных средств было получено «Свидетельство об аккредитации на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения» № 326 от 08.08.2011 г.

**Заключение:** забота о пациенте должна превалировать над научными интересами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Конституция Российской Федерации от 12.12.1993 г. – М.: Юридическая литература, 2009. – С. 10-20.
2. Надлежащая клиническая практика: ГОСТ Р 52379–2005. – Введ. 2006-01-04. – М.: Стандартинформ, 2005. – 33 с.
3. Руководство по проведению клинических испытаний медицинских изделий: ГОСТ Р ИСО 14155-1-2008. – Введ. 2009-01-09. – М.: Стандартинформ, 2009. – 24 с.
4. «Об утверждении Правил лабораторной практики»: приказ МЗСР от 23 августа 2010 г. № 708н // Российская газета. Федеральный выпуск. – 2010. – № 5319. – Полоса 22.
5. «Об утверждении порядка организации и проведения этической экспертизы возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения и формы заключения совета по этике»: приказ МЗСР РФ от 26 августа 2010 г. № 753н // Российская газета. Федеральный выпуск. – 2010. – № 5278. – Полоса 22.

6. «О персональных данных»: Федеральный закон Российской Федерации от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ. – М.: Рид Групп, 2011. – 48 с.
7. «Об обращении лекарственных средств»: Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г № 61-ФЗ. – М.: Проспект, 2010. – 56 с.
8. «О внесении изменений в статьи 19 и 25 Федерального закона «О персональных данных»: Федеральный закон Российской Федерации от 25 июля 2011 г. № 261-ФЗ // Российская газета. Федеральный выпуск. – 2011. – № 5538 Полоса 21.
9. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»: Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ. – М.: ЭКСМО, 2011. – 112 с.
10. Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. // Сборник официальных документов Ассоциации врачей России: врачебные ассоциации, медицинская этика и общемедицинские проблемы / под ред. В.Н. Уранова. – М.: ПА-ИМС, 1995. – С. 48-50.
11. Чепракова В.А., Воронина Л.А., Цыган В.Н. Биоэтика. История, правовое регулирование исследований с участием человека // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2011. – № 1 (33). – С. 222-227.
12. Russel W.M.S., Burch R.L The principles of humane experimental technique. – Wheathampstead, Herts: Universities federation for animal welfare, 1992. – 238 p.

УДК 616.33-002.446:616.61-089.843

## ФАКТОРЫ РИСКА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ И КРОВОТЕЧЕНИЙ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*Н.Н. Богданова, В.Г. Пищик, С.А. Павлов, Д.Н. Суслов*  
 ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

N.N. Bogdanova, V.G. Pischik, S.A. Pavlov, D.N. Suslov

### RISK FACTORS OF GASTRODUODENAL EROSIVE-ULCERATIVE LESIONS AND BLEEDING IN THE REMOTE PERIOD AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Saint Petersburg State University

**РЕФЕРАТ:** Проведен анализ отдаленных результатов 296 трансплантаций почки. Представлены данные о характере возникающих изменений в верхних отделах желудочно-кишечного тракта у больных после трансплантации почки. Выявлены особенности возникновения гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений и кровотечений у пациентов с почечным трансплантатом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, гастродуоденальные кровотечения, трансплантация почки.

**SUMMARY:** Analysis of remote results of 296 kidney transplants has been performed. Data is given on the nature of occurring changes in upper gastrointestinal tract of patients after renal transplantation. Specificities of occurrence of gastroduodenal erosive-ulcerative lesions and hemorrhages of renal transplant patients have been revealed.

**KEYWORDS:** erosive-ulcerative lesions of upper gastrointestinal tract, gastroduodenal bleeding, renal transplantation.

**Актуальность.** По данным различных авторов, осложнения со стороны верхних отделов пищеварительного тракта встречаются у 16,4-93,8% реципиентов почки [1-3]. Наиболее часто выявляются эрозивно-язвенные поражения слизистой [1-5]. Особенностью гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений у больных после трансплантации почки (ТП) является большой процент кровотечений, при этом уровень летальности оказывается на порядок выше, чем в общей популяции [3, 5, 7]. Высокая частота гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений и реальная угроза развития жизненно опасных кровотечений делает проблему прогнозирования и профилактики этих осложнений актуальной.

Осложнения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) чаще наблюдаются в течение первого месяца после ТП. В связи с этим основное внимание исследователей приковано к проблеме возникновения гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений и кровотечений в ближайшие сроки после ТП. Вместе с тем этиопатогенетические механизмы развития гастродуоденальных осложнений в отдаленные сроки после ТП изучены недостаточно.

**Цель исследования.** Выявление факторов риска гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений и кровотечений в отдаленные сроки после ТП.

**Материал и методы исследования.** Изучены отдаленные результаты 296 ТП, выполненных на базе ГМПБ № 31 с 1991 по 2005 гг. Срок после выполнения операции на момент оценки результатов составил от 3 до 18 лет.

После выписки из стационара ФГДС-контроль производился 155 реципиентам почки, данное исследование не являлось обязательным и выполнялось по определенным показаниям и желанию больных. Пептические поражения слизистой верхних отделов ЖКТ диагностированы у 46 (29,7%) пациентов, из них у 20 (43,5%) обнаружены эрозивно-язвенные изменения слизистой, и у 26 (56,5%) выявлены язвенные дефекты. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки стала основной причиной гастродуоденальных кровотечений у реципиентов почки в постгоспитальном периоде. Язвенные кровотечения наблюдались в 10 случаях (90,9%). И лишь у 1 больного (9,1%) кровотечение стало проявлением системного васкулита. В целом кровотечение из верхних отделов ЖКТ в постгоспитальном периоде наблюдалось у 11 (3,7%) пациентов, из них у 4 (36,4%) кровотечение развилось в течение первого года после ТП, у остальных 7 (63,6%) – в более поздние сроки. Оперативная активность при гастродуоденальных кровотечениях составила 54,5%, послеоперационная летальность – 33,3%. Всего умерло 7 (63,6%) больных. Кроме того, у 3 (33,3%) пациентов наблюдалась утрата функции

трансплантата на фоне возникшего кровотечения.

Для выявления факторов риска гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений и кровотечений в отдаленные сроки после ТП проведено сравнение различных показателей между группами больных с гастродуоденальными осложнениями и пациентов без соответствующей патологии в постгоспитальном периоде. Внутри исследуемых групп выполнен дисперсионный факторный анализ. Для значимых факторов, выявленных дисперсионным анализом, проведен корреляционный анализ с целью уточнения силы взаимосвязи. Кроме того, для определения силы ассоциации между факторами и осложнениями рассчитывался показатель относительного риска RR (relative risk). Величина относительного риска приведена с указанием 95% доверительного интервала CI (confidence interval).

Отбор конкретных предикторов производился в соответствии с современными взглядами на генез поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у больных после ТП и на основе собственных наблюдений. В результате факторами, возможно влиявшими на возникновение гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений и кровотечений, выбраны: демографические показатели (возраст, пол); давность предшествующей хронической почечной недостаточности; вид и длительность заместительной почечной терапии до выполнения ТП; недостаточная функция почечного трансплантата в ближайшие сроки после ТП; возникновение кризов отторжения и доза гормонов при проведении пульс-терапии; развитие хронической реакции отторжения (ХРОТ); режим иммуносупрессии; наличие эрозивно-язвенного анамнеза; поражения печени; сопутствующие заболевания тромбоцитарного звена и системы коагуляции; назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и лекарственных препаратов, уменьшающих свертываемость крови; возникновение инфекционных осложнений и сепсиса; развитие гипопроотеинемии; выполнение других оперативных вмешательств после ТП.

Обработка результатов осуществлялась с использованием программ для статистических исследований: Microsoft Excel 2007, StatSoft Statistica 6,0, SPSS 13,0.

**Результаты и их обсуждение.** Полученные данные о факторах риска эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны в постгоспитальном периоде представлены в таблице 1.

При изучении влияния эрозивно-язвенного анамнеза на возникновение пептических поражений верхних отделов ЖКТ получена статистически достоверная связь между развитием эрозивно-язвенных поражений в постгоспитальном периоде и наличием язвы желудка в анамнезе ( $p < 0,05$ ). При проведении сравнительного анализа оказалось, что в группе реципиентов, имевших в анамнезе указа-

Таблица 1  
Факторы риска эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ в отдаленные сроки после ТП

Факторы	Значимость коэффициента корреляции, $p$
Язва желудка в анамнезе	0,012
Поздние кризы отторжения	0,006
ХРОТ	0,001
Патология печени	0,048
Инфекционные осложнения	0,032
Сепсис	0,048
Другие оперативные вмешательства	0,001
Назначение НПВП	0,007

ние на язву желудка, частота эрозивно-язвенных поражений в отдаленные сроки после ТП составила 83,3%, в то время как у пациентов без язвенного анамнеза – 27,5% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, вероятность возникновения эрозий и язв в постгоспитальном периоде у реципиентов с язвами желудка в анамнезе была в 3 раза выше, чем у остальных реципиентов (RR 3,01, CI 1,31-6,60,  $p < 0,05$ ). При этом выявить значимого увеличения частоты эрозивно-язвенных поражений в отдаленные сроки после ТП среди больных, у которых наблюдались гастродуоденальные поражения в госпитальном периоде, не удалось ( $p > 0,05$ ), что может быть обусловлено более тщательным наблюдением за этими пациентами после выписки и проведением превентивных курсов противоязвенной терапии.

Анализ влияния острого отторжения почечного трансплантата на возникновение гастродуоденальных поражений показал, что поздние кризы отторжения представляют опасность в отношении развития язвенных дефектов ( $p = 0,001$ ). Частота выявления язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, перенесших поздние кризы отторжения, оказалась на уровне 16,7%, в группе реципиентов, у которых после выписки из стационара реакций отторжения не наблюдалось, – 7,3% ( $p < 0,01$ ). Относительный риск (RR) возникновения язв на фоне острой реакции отторжения в отдаленные сроки после ТП составил 2,31 (CI 1,63-7,49,  $p < 0,01$ ). При этом не выявлено зависимости развития пептических повреждений слизистой от дозы глюкокортикоидов, используемой в лечении отторжения. В то же время значимым оказалось влияние количества поздних кризов на возникновение гастродуоденальных язв ( $p < 0,01$ ).

В ходе дальнейшего исследования обнаружена связь между частотой выявления язв и наличием ХРОТ. Частота язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с диагностированной ХРОТ составила 15,7%, в то время как у

реципиентов со стабильной функцией почки – 6,6% ( $p < 0,001$ ). Показатель относительного риска (RR) возникновения язв у реципиентов с ХРОТ составил 2,39 (CI 1,79-7,49,  $p = 0,001$ ).

Можно предположить, что в генезе формирования язв у пациентов, перенесших поздние кризы отторжения, и у больных с ХРОТ имеются сходные механизмы. Как известно, поздние кризы отторжения часто оказываются рефрактерными к проводимой терапии, и после их купирования полного восстановления функции трансплантата, как правило, не происходит. Кроме того, поздние кризы играют определенную роль в развитии ХРОТ, при этом также имеет значение количество перенесенных эпизодов отторжения. При хроническом отторжении происходит постепенное прогрессирующее снижение функции трансплантата с исходом в хроническую почечную недостаточность. Таким образом, общность механизмов язвообразования при этих состояниях может быть обусловлена недостаточной функцией трансплантата.

Результаты исследования позволили заключить, что определенную роль в развитии гастродуоденальных поражений у реципиентов почки может играть патология печени. Оказалось, что в группе пациентов, у которых в отдаленные сроки после ТП имелись указания на поражения печени, частота выявления эрозивно-язвенных поражений была 22,9%, у реципиентов с нормальной функцией печени – 12,2% ( $p < 0,05$ ). Относительный риск (RR) возникновения эрозий и язв у реципиентов с патологией печени составил 1,89 (CI 1,11-11,45,  $p < 0,05$ ). Поражение печени у реципиентов ренального трансплантата сопровождается глубокими трофическими дисметаболическими изменениями в органах, на фоне чего, по-видимому, и увеличивается вероятность возникновения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ.

Выявлена связь гастродуоденальных поражений с инфекционными осложнениями и сепсисом. При сравнении групп больных, разделенных в зависимости от воздействия этих факторов, выявлены достоверные различия в первую очередь в отношении возникновения язв желудка и двенадцатиперстной кишки (табл. 2). Установлено, что наибольшую опасность представляет сепсис. Так, если у пациентов с инфекционными осложнениями без явлений сепсиса показатель относительного риска (RR) развития язвенных дефектов верхних отделов ЖКТ в отдаленные сроки после ТП составляет 2,65 (CI 1,27-5,52,  $p < 0,05$ ), то на фоне септического состояния риск возникновения подобных поражений (показатель RR) оказывается существенно выше – 5,91 (CI 1,79-19,46,  $p < 0,05$ ).

Острые поражения слизистой верхних отделов ЖКТ являются актуальной проблемой для больных, переносящих сепсис, и в общей популяции. Однако исследование показало, что для реципиентов почки опасность представляют любые инфекци-

Таблица 2  
Факторы риска эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ в отдаленные сроки после ТП

Вид поражения	Количество пациентов, %	
	Инфекционные осложнения +/-	Сепсис +/-
Эрозии	6,2 / 4,1*	0,0 / 4,6*
Язвы	12,3 / 4,7**	33,3 / 5,6**
Все эрозивно-язвенные поражения	16,0 / 8,3***	33,3 / 9,3***

\*  $p > 0,05$  (различия не достоверны) между группами

\*\*  $p < 0,01$  (различия достоверны) между группами

\*\*\*  $p < 0,05$  (различия достоверны) между группами

онные осложнения, даже не сопровождающиеся развитием сепсиса, что, по-видимому, связано с рядом дополнительных факторов, способствующих язвообразованию после ТП.

Известно, что острые поражения гастродуоденальной слизистой нередко также могут наблюдаться после выполнения обширных операций. При изучении влияния этого фактора выявлены достоверные различия в частоте язвенных поражений между группами пациентов, которым в отдаленные сроки после ТП выполнялись хирургические вмешательства, и у которых необходимости в них не возникло. У оперированных пациентов частота выявления гастродуоденальных язв составила 13,3%, у неоперированных – 7,2% ( $p < 0,01$ ). Относительный риск (RR) возникновения язв слизистой верхних отделов ЖКТ после выполнения оперативных вмешательств в постгоспитальном периоде составил 1,67 (CI 1,20-6,04,  $p < 0,01$ ).

В ходе дальнейшего анализа установлено влияние приема НПВП на состояние гастродуоденальной слизистой в отдаленные сроки после ТП. В группе больных, принимавших для лечения сопутствующих заболеваний НПВП, частота эрозивно-язвенных поражений оказалась на уровне 26,5%, у пациентов, не использовавших препараты этой группы, – 13,4% ( $p < 0,01$ ). Относительный риск (RR) возникновения эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ на фоне приема НПВП составил 1,99 (CI 1,28-4,59,  $p < 0,01$ ). Таким

Таблица 3  
Факторы риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ в отдаленные сроки после ТП

Факторы	Значимость коэффициента корреляции, $p$
Инфекционные осложнения	0,002
Сепсис	<0,0001
Другие оперативные вмешательства	0,001
Назначение НПВП	0,009

Таблица 4  
Частота гастроудоденальных кровотечений в зависимости от воздействия различных факторов в отдаленные сроки после ТП

Характер кровотечения	Количество пациентов, %			
	Инфекции +/-	Сепсис +/-	Другие операции +/-	Длительный прием НПВП +/-
Язвенные кровотечения	7,4/1,9***	33,3/3,7***	8,0/1,9***	6,1/3,2*
Все гастроудоденальные кровотечения	7,4/2,3**	33,3/4,2***	8,0/2,3***	8,2/3,2**

\*  $p < 0,05$  (различия достоверны) между группами  
 \*\*  $p < 0,01$  (различия достоверны) между группами  
 \*\*\*  $p < 0,001$  (различия достоверны) между группами

образом, прием НПВП у реципиентов почки так же, как и в общей популяции больных, способствует развитию структурных повреждений гастроудоденальной слизистой.

Следующим этапом исследования стало выяснение роли выбранных для анализа факторов в плане развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ в отдаленные сроки после ТП. В результате выделены факторы риска гастроудоденальных кровотечений у реципиентов ренального трансплантата в постгоспитальном периоде (таблица 3).

Оказалось, что инфекционные осложнения, сепсис, дополнительные оперативные вмешательства и прием НПВП не только увеличивают частоту эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ, но и представляют опасность в отношении развития гастроудоденальных кровотечений в отдаленные сроки после ТП.

Сравнительный анализ выявил достоверные различия в частоте кровотечений из верхних отделов ЖКТ между всеми сравниваемыми группами реципиентов (таблица 4).

Самым высоким показателем относительного риска (RR) для возникновения гастроудоденальных кровотечений в постгоспитальном периоде оказался на фоне сепсиса. Установлено, при наличии

данного осложнения вероятность кровотечений из верхних отделов ЖКТ возрастает почти в 8 раз (RR 7,95, CI 4,23-55,53,  $p=0,001$ ). Инфекционные осложнения без явлений сепсиса увеличивают вероятность кровотечений более, чем в 3 раза (RR 3,24, CI 1,57-14,36,  $p<0,01$ ). Показатель RR после выполнения других операций в этот период оказался на уровне 3,49 (CI 1,73-15,73,  $p<0,01$ ). При длительном приеме НПВП значение показателя RR составило 2,58 (CI 1,33-13,58,  $p<0,05$ ).

#### Выводы

1. Риск эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ в отдаленные сроки после ТП выше у пациентов с язвенной болезнью желудка в анамнезе, недостаточной функцией трансплантата в результате развития поздних кризов отторжения или ХРОТ, с патологией печени, инфекционными осложнениями, сепсисом, после выполнения оперативных вмешательств и принимающих НПВП.

2. Гастроудоденальные кровотечения возникают в отдаленные сроки после ТП в тесной связи с другими осложнениями, среди них наибольшее значение имеют инфекции, развитие сепсиса, выполнение других операций, возникновение сопутствующих заболеваний, требующих назначения НПВП.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Борискова М.Е. Результаты клинико-лабораторных исследований в прогнозе и выборе метода лечения гастроудоденальных осложнений у больных после трансплантации почки: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 167 с.
2. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и распространенность *Helicobacter pylori* инфекции у больных после трансплантации почки / В.А. Анашкин, Д.В. Перлин, Н.Н. Хасабов [и др.] // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 357-361.
3. Gastrointestinal complications in renal transplantation / V. Gomez, J. Burgos, M. Rivera [et al.] // Actas Urologicas Espanolas. – 1994. – Vol. 18, № 4. – P. 277-280.
4. Histamine and duodenal ulceration in renal transplant recipients / A.G. Timoney, W.K. Man, J. Spencer [et al.] // Gut. – 1989. – Vol. 30, № 1. – P. 65-71.
5. Hospitalized gastrointestinal bleeding and procedures after renal transplantation in the United States / C. Matsumoto, S.J. Swanson, L.Y. Agodoa [et al.] // J. Nephrol. – 2003. – Vol. 16, № 1. – P. 49-56.
6. Peptic ulcer disease following renal transplantation in the cyclosporine era / J. Reese, F. Burton, D. Lingle [et al.] // Am. J. Surg. – 1991. – Vol. 162, № 6. – P. 558-562.
7. Upper gastrointestinal bleeding during the first month after renal transplantation in the mycophenolate mofetil era / M.R. Ardalan, J. Etemadi, M.H. Somi [et al.] // Transplant. Proc. – 2009. – Vol. 41, № 7. – P. 2845-2847.

УДК 616.348-002.44:615.874.2

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

<sup>1,2</sup>В.К. Козлов, <sup>3</sup>О.А. Крюкова, <sup>4</sup>Н.Н. Матышева

<sup>1</sup>Институт высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»

<sup>3</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова

Федерального медико-биологического агентства»

<sup>4</sup>СПб ГУЗ «Детская городская больница №2 Святой Марии Магдалины»

<sup>1,2</sup>V.K. Kozlov, <sup>3</sup>O.A. Kryukova, <sup>4</sup>N.N. Matysheva

### NEW POSSIBILITIES FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

<sup>1</sup>Institute of High Medical Technologies of St.-Petersburg State University

<sup>2</sup>Mechnikov' Northwest State Medical University

<sup>3</sup>Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

<sup>4</sup>Children's city hospital №2 Sacred Marias Magdoliny

**РЕФЕРАТ:** Предложен принцип составления диеты для питания пациентов, лечащихся по поводу неспецифического язвенного колита, в основе которого лежит исключение из рациона питания тех продуктов, которые могут быть источником пищевой сенсibilизации. Конкретные продукты исключаются на основании тестирования широкого круга компонентов пищи – потенциальных пищевых аллергенов на их способность вызывать у конкретного пациента сенсibilизацию в тестах реакции торможения миграции лейкоцитов периферической крови в присутствии пищевого аллергена в модификации Н.Н. Матышевой и Л.С. Косицкой и иммуноферментном анализе, определяющем специфические иммуноглобулины Е. На примере 14 больных показано, что применение этой диеты способствует быстрой и стойкой ремиссии, отмене терапии кортикостероидами и дает возможность поддерживать ремиссию аминосалицилатами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** индивидуальная диета, диета при язвенном колите, пищевая непереносимость.

**SUMMARY:** A method of therapy for a nonspecific ulcerative colitis, founded on the matching of individual diet by two ways: reaction of inhibition of migration of leukocytes in the peripheral blood in modification of N. Matysheva and L. Kositzkaya and immune enzymatic analysis for determination of specific Ig E. It was shown on the examples of 14 patients that using of method leads to fast and lasting remission, cancellation of corticosteroid hormones and takes the ability to support a remission by aminosaliclates.

**KEYWORDS:** individual diet, food intolerance, diet for ulcerative colitis.

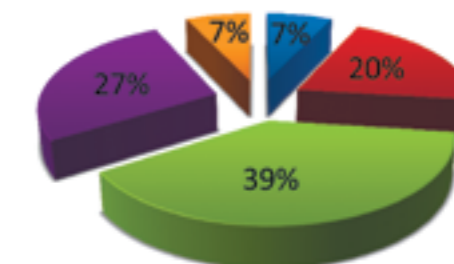
Язвенный колит (ЯК), согласно материалам «Европейского консенсуса о диагностике и лечении язвенного колита, основанного на доказательствах», – хроническое заболевание, возникающее в результате взаимодействия между генетическими факторами и факторами внешней среды [1].

Роль генетических факторов в возникновении заболевания в настоящее время интенсивно изучается. В настоящее время выявлено более 15 предположительных генов-кандидатов, причем большая часть исследователей предполагает, что наследственная предрасположенность к воспалительным заболеваниям кишечника детерминируется генами, имеющими отношение к реализации иммунопатологических реакций.

Следует однако учитывать, что, согласно тому же Консенсусу 2007 года, у родственников 1 степени родства риск развития болезни при язвенном колите составляет только 5%, так что роль факторов внешней среды при этом заболевании, вероятно, приобретает решающее значение.

В настоящее время изучаются многие причины, которые могут вызывать развитие заболевания или его обострение [1] (рисунок 1).

По данным некоторых авторов, более чем у трети пациентов с язвенным колитом обострению заболевания предшествует нарушение базисной диеты.



■ стресс  
 ■ нарушение диеты  
 ■ не ясна  
 ■ интеркуррентные инфекции  
 ■ снижение дозы препарата

Рис. 1. Частота причин обострения неспецифического язвенного колита [6]



Реакции пищевой непереносимости при язвенном колите описываются давно и многими авторами. Несмотря на это, ни Консенсус, ни российские руководства по гастроэнтерологии, ни мировые источники не рекомендуют какую-либо конкретную диету при язвенном колите [2]. Диетические рекомендации сегодня носят общий характер: предлагается избегать жареного, жирного, острого, копченого, отказаться от грубой пищи, продуктов, содержащих Е – пищевые добавки, лактозу, от употребления свежих овощей и фруктов, молочных продуктов, ограничить в питании простые углеводы, жиры и сделать упор на белковую составляющую питания и многие другие рекомендации [5, 12]. Некоторые российские авторы предлагают врачам использовать в лечении пациентов с НЯК диеты по Певзнеру: №4, 4а, 4б, 4в, а в период стойкой ремиссии, при отсутствии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта – диету № 2 [8].

На практике многие пациенты отмечают очень четкую связь своего состояния с конкретными продуктами питания. Так, по данным А.В. Фролькиса, 66% пациентов не переносят цельное молоко, 40-43% имеют дефицит фермента лактазы, у части пациентов имеются реакции на яйца, хлебобулочные изделия, картофель и многие другие продукты [10].

При этом некоторые исследователи отмечают, что не существует одних и тех же продуктов, вызывающих ухудшение в течении заболевания у больных с язвенным колитом, как, например, у больных целиакией [9].

Таким образом, возникает необходимость подбора индивидуальной диеты исключения, сложно осуществимой с практической точки зрения, но дающей, согласно последним исследованиям, исключительно хорошие клинические результаты [12].

Вопросы подбора такой диеты представляют на сегодняшний день значительные трудности как для врача, так и для самого пациента.

Индивидуальные продукты подбираются преимущественно методом ведения пищевых дневников, что изменяет качество жизни пациентов, требуя значительных временных затрат. Кроме того, новые продукты подбираются методом проб и ошибок, что нередко провоцирует обострение заболевания.

Имеется сложность в трактовке пищевой непереносимости в связи с возможностью отсроченных реакций (реакции замедленного типа могут развиваться от 2 часов до нескольких дней), что не позволяет связать ее с тем или иным продуктом.

Все это создает необходимость использования в подборе диеты таким пациентам объективных методов иммунологической диагностики.

Индивидуальная непереносимость пищевых продуктов при язвенном колите имеет в своей основе сенсибилизацию к пищевым антигенам, которая приводит к аллергическому повреждению

слизистой оболочки кишечника. Важно, что эти изменения способствуют нарушению пищеварения, изменению микробиоценоза и дополнительному увеличению проницаемости слизистой оболочки для пищевых и микробных антигенов.

Следовательно, основным принципом при составлении индивидуальной диеты лабораторным методом должно стать выявление наибольшего количества антигенов, которые могут быть источником пищевой сенсибилизации у конкретного больного, учитывая максимальное количество возможных иммунологических реакций.

Из объективных методов, позволяющих подобрать индивидуальную диету, сегодня отсутствуют комплексные методы диагностики.

Имеется ряд методов, выявляющих отдельные виды иммунных реакций на антигены пищевых продуктов:

1. *Методы, определяющие реакции клеток:*  
– токсическое воздействие на лейкоциты: гемокод-метод, определяющий реакции нейтрофилов крови на пищевые продукты методом хемилуминесценции, prime test – методом микроскопии. Нейтрофилы (микрофаги) крови являются первым барьером на пути макромолекул, которые преодолели кишечный барьер;

– другие клеточные специфические тесты (реакции специфической дегрануляции базофилов крови, РБТЛ, РТМЛ и др.) [5].

2. *Методы, определяющие специфические антитела к антигенам пищи:*

– метод определения специфических Ig G4 (АЛУ-ТЕСТ, разработан НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН в лаборатории аллергодиагностики, одобрен МЗ РФ в 1998 году), который в настоящее время используется в диетологии для коррекции веса тела;

– IMUPRO-метод определения иммуноглобулинов IgG1-IgG4 – пищевой иммунологический профиль, разработан в Германии в 90-х годах компанией R-Biopharm;

– появились тест-системы «БиоХимМак» – скрининговые наборы для определения специфических IgE и IgG4 антител к пищевым аллергенам для диагностики зависимых иммунных реакций. Комбинация тестов (IgE и IgG4) на гиперчувствительность на 90% больше идентифицирует пищевых аллергенов, чем провокационные пробы.

По нашему опыту, определение одних только антител или клеток для выявления пищевой непереносимости является недостаточным.

Наиболее правильным вариантом обследования таких пациентов является комплексный подход: сочетание выявления реакций клеточного типа и определение специфических антител.

Для этой цели мы использовали метод РТМЛ (реакция торможения миграции лейкоцитов), предложенный В.Х. Хавинсоном, Н.С. Немченко, В.Г. Морозовым, в модификации Н.Н. Матышевой и Л.С. Косицкой (авторское свидетельство № 1734018) [8].

Таблица 1

Характеристика группы пациентов с язвенным колитом (n=14)		
Признак		Количество пациентов
Колитический синдром при обращении		14
Распространенность процесса	Проктосигмоидит	6
	Левосторонний колит	5
	Тотальный колит	3
Характер течения	Впервые выявленный колит (острый)	4
	Хроническое рецидивирующее течение	4
	Непрерывное течение	6
Степень тяжести по Truelove-Witts	Легкое течение	5
	Средней степени тяжести	5
	Тяжелое течение	4
Лечение	Аминосалицилаты (3-5 г/сут.)	14
	Кортикостероиды per os ( т.ч. гормонозависимость)	4 (3)
	Цитостатики	1
Предшествующее стационарное лечение		10

Модификация этого метода позволяет не только учитывать стадии клеточного иммунного ответа на пищевые аллергены (стимуляция миграции лейкоцитов или торможение миграции лейкоцитов), но и гуморальный ответ, так как исследование надосадка в капилляре выявляет образование ЦИК, которые состоят из антигена, иммуноглобулинов (главным образом IgG), компонентов комплекса. Важным является то, что эта реакция учитывает все иммуноглобулины, участвующие в реакциях пищевой непереносимости, а не только IgG, хотя иммуноглобулины других классов участвуют в образовании ЦИК значительно в меньшей степени.

Помимо РТМЛ, для выявления пищевой аллергии мы определяем причиннозависимые аллергические IgE ИФА методом.

Таким образом, при использовании указанного комплекса методов учитываются все 4 типа иммунных реакций, возникающих при поступлении пищевых антигенов во внутреннюю среду.

Анализ этих исследований показал, что наибольший диапазон выявления непереносимых продуктов происходит модифицированным методом РТМЛ. По-видимому, это связано с тем, что в основе иммунного ответа на непереносимые продукты чаще лежат 2, 3, 4 типы, а не 1 тип реакций гиперчувствительности.

Тем не менее, РТМЛ и ИФА метод, определяющий аллергоспецифические IgE, дополняют друг друга для более полной диагностики причиннозначимых пищевых аллергенов и позволяют составить больному эффективную индивидуальную диету.

Нами был использован такой комплексный подход у 14 пациентов с язвенным колитом (таблица 1).

Подбор диеты всем пациентам производился

в детской городской больнице №2 Святой Марии Магдалины. При комплексном обследовании пациентов определялся:

- клеточный иммунный ответ с определением РТМЛ и РСМЛ на пищевые аллергены;
- специфические антитела на пищевые аллергены ( IgG, IgA и др);
- специфические IgE антитела на пищевые аллергены.

Во всех случаях на 10-14 день отмечалось значительное клиническое улучшение. Впоследствии только у 1 пациентки с тяжелым, резистентным к проводимой терапии (аминосалицилаты, стероиды, инфликсимаб) язвенным колитом, не удалось добиться ремиссии заболевания на фоне активной протекающей вирусной инфекции (ЦМВ + ВЭБ) (рисунок 2).

Клинические примеры:

1. Пациент К., 16 лет.

Диагноз установлен в стационаре ДГБ №5 (январь 2006г.).

Диагноз: неспецифический язвенный колит, левосторонний, средней степени тяжести, впервые выявленный, обострение. Анемия легкой степени. Белково-калорийная недостаточность 1 степени.

В течение 1,5 лет после выявления заболевания получал месалазин, пробиотики. На фоне приема аминосалицилатов сохранялись явления слабовыраженного гемоколита. Кортикостероиды не принимал.

Неоднократные безуспешные попытки ведения пищевого дневника: значительные ограничения в питании в связи с непереносимостью многих продуктов.

Начал использовать диету, подобранную иммунологическим методом в ДГБ №2 им. Св. Марии Магдалины с июня 2007 года. Через 2 недели ис-



Рис.2. Результаты использования индивидуальной элиминационной диеты в лечении пациентов с язвенным колитом

чезли явления гемоколита. До настоящего времени более 5 лет сохраняется клиническая ремиссия. Поддерживающего лечения не получает.

2. Пациентка Б., 37 лет.

На момент обращения 7-летний анамнез заболевания. Диагноз установлен стационарно в 2000 году. Неоднократные тяжелые обострения, 5 госпитализаций. В лечении использовались кортикостероиды, биологическая терапия, плазмаферез.

На момент обращения диагноз: неспецифический язвенный колит, левосторонний, непрерывное течение, тяжелая форма, гормонозависимая, обострение. Анемия легкой степени. Синдром Иценко-Кушинга.

Стул 6-8 раз в сутки некалового характера, ложные позывы, примесь крови и слизи в стуле.

Использовала диету щадящую (все продукты в отварном виде, иногда протертом). Медикаментозная терапия: преднизолон 20 мг в течение последних 3 месяцев, снижение дозы которого ниже 10 мг вызывало увеличение выделения крови, салофальк 3г, пробиотики, ферменты.

В дополнение к проводимой терапии назначена диета, подобранная в ДГБ №2.

Через 2 недели значительно уменьшились патологические примеси в стуле, частота стула уменьшилась до 2-3 раз, через 1,5 месяца – снижение дозы преднизолона с последующей его отменой. Клиническая ремиссия в течении 3 лет (на поддерживающей терапии салофальком 2г/сут.). Обострение в 2010 году на фоне нарушения диеты. Клиническая ремиссия достигнута через 1,5 месяца подбором новой диеты. В настоящее время ремиссия поддерживается местными формами аminosалицилатов (месалазин в клизмах и свечах) и строгим соблюдением диеты.

3. Пациентка М., 6 лет.

Обратилась в мае 2009 года. Диагноз: неспецифический язвенный колит, тотальная форма, гормонозависимая, непрерывное течение, тяжелая степень. Диагноз НЯК установлен в стационаре (ДГБ № 5).

На момент обращения больна более года. Получала азатиоприн в течение 5 месяцев, преднизолон, ронколейкин – без видимого эффекта (сохранялся стул до 6 раз в сутки, в том числе ночью, полуоформленный с примесью крови, слизи). Предшествующее лечение преднизолоном (20 мг) в течение 3,5 месяцев было эффективным, но через неделю после отмены развилось тяжелейшее обострение. При обращении в дополнение к проводимому лечению была назначена диетотерапия, подобранная иммунологическим методом в ДГБ №2. Улучшение через 3 недели. Отменен азатиоприн, в течение 3 недель переведена с преднизолона (7,5мг) на буденофальк. Через 4 месяца достигнута полная клиническая ремиссия, стероиды отменены. В настоящее время принимает салазопрепараты в поддерживающих дозах, пробиотики, соблюдает диету.

Таким образом, диета, подобранная иммунологическим методом (метод РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов), предложенным В.Х. Хавинсоном, Н.С. Немченко, В.Г. Морозовым, в модификации Н.Н. Матышевой и Л.С. Косицкой (авторское свидетельство №1734018) [8], в сочетании с определением специфических иммуноглобулинов Е к пищевым продуктам способствует индукции ремиссии в результате ограничения поступления пищевых антигенов и уменьшения процессов сенсибилизации организма.

Диета позволяет сократить количество используемых в лечении этого заболевания препаратов, имеющих значимые побочные эффекты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Воспалительные заболевания кишечника (диагностика и лечение): метод. рек. / сост. А.Ю. Барановский, О.Б. Щукина, Э.А. Кондрашина. – М.; СПб., 2009. – 300 с.

2. Гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. – 704 с. – (Серия «Национальные руководства»).

3. Клиническая иммунология. Руководство для врачей / под ред. акад. РАМН Е.И. Соколова. – М.: Медицина, 1998. – 272 с.

4. Конович Е.А., Халиф И.Л. Иммунология язвенного колита и болезни Крона // Г.И. Воробьев, И.Л. Халиф Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. – М.: Миклош, 2008. – С. 39-70.

5. Краткое руководство по гастроэнтерологии / под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: ООО издат. дом «М-Вести», 2001. – 458 с.

6. Лечебное питание при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона у детей / О.А. Тутина, Э.Н. Федулова, В.Н. Копейкин [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 5. – С. 110-115.

7. Матышева Н.Н. Новый способ определения специфической сенсибилизации организма к пищевым аллергенам // Медицинская иммунология. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 113-252.

8. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: практическое руководство: в 3т. – 2-е изд. – Мн.: Вышэйшая школа; Витебск: Белмед книга, 1997. – Т. 1. – 552 с.

9. Рот М. Воспалительные заболевания кишечника: практ. рук. / М. Рот, В. Бернхардт; науч. ред.: В. Голофеевский, С. Ситкин. – Фрайбург: Dr. Falk Pharma Gmb, 2007. – 60 с.

10. Фролькис А. В. Заболевания кишечника. – СПб.: Фолиант, 2003. – 192 с.

11. Халиф И.Л. Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) клиника, диагностика и лечение. – М.: Миклош, 2004. – 88 с.

12. Шулуток Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. – 2-е изд. – СПб.: Элби-СПб, 2004. – 800 с.

13. Lochs H. Disturbed intestinal permeability is a pathogenetic factor for inflammatory bowel disease? // Falk Symp. – 1997. – № 98. – P. 65.

УДК 616.721.1-007.43-089

## ВИДЫ СОХРАНЕНИЯ ЖЕЛТОЙ СВЯЗКИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ МИКРОДИСКЭКТОМИИ

<sup>2</sup>Е.И. Усанов, <sup>2</sup>Ю.И. Борода, <sup>2</sup>М.Н. Простомолотов, <sup>1</sup>И.Г. Захматов<sup>1</sup>НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО РЖД»<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации<sup>2</sup>E.I. Usanov, <sup>2</sup>Yu.I. Boroda, <sup>2</sup>M.N. Prostromolotov, <sup>1</sup>I.G. Zachmatov

### TYPES OF YELLOW LIGAMENT PRESERVATION WHILE PERFORMING MICRODISCECTOMY

<sup>1</sup>St.-Petersburg, Railway hospital<sup>2</sup>Mechnikov' Northwest State Medical University

**РЕФЕРАТ:** Микродискектомия с сохранением желтой связки с использованием высокооборотной дрели у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. Использование данного способа расширяет возможности сохранения желтой связки при выполнении микродискектомии в условиях узкого междужкового промежутка, выраженных явлений спондилоартроза, остеоартроза в области пояснично-крестцового отдела позвоночника на разных уровнях.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микродискектомия, сохранение желтой связки, эпидуральный фиброз.

**Введение.** Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника – одна из важных проблем современной нейрохирургии, обусловленная большой частотой встречаемости, длительностью нетрудоспособности и высоким уровнем инвалидизации в современном обществе.

Еще более усугубляют ситуацию рецидивы радикулярных болей после проведенных оперативных вмешательств, причиной которых почти в четверти случаев служит перидуральный и перирадикулярный фиброз в зоне операции [6].

Существуют различные методы оперативного лечения дегенеративных заболеваний, однако наиболее распространенным из них по-прежнему остается микродискектомия благодаря своей простоте, доступности и универсальности, возможности органосохраняющих манипуляций, например, сохранения желтой связки.

Сохранение желтой связки при микродискектомии – метод, способствующий уменьшению формирования эпидурального фиброза, так как данная структура тесно прилежит к твердой мозговой оболочке и корешкам, играя роль своеобразного анатомо-физиологического барьера [3, 4, 7, 8, 9].

При микродискектомии, как правило, выполняется полное удаление желтой связки во всем междужковом промежутке (тотальная флавэктомия) [5]. Выделяют два основных метода сохранения желтой связки. Один предусматривает разделение волокон желтой связки и разведение

**SUMMARY:** Microdiscectomy with flavopreservation with the help of high-speed drill in patients with lumbal intervertebral disk herniations Using of a declared method increase possibilities of ligamentum flavum preservation while microdiscectomy in the conditions of narrow interlaminar interval, expressed spondylarthrosis and osteoarthrosis in the lumbosacral vertebral area at different levels.

**KEYWORDS:** microdiscectomy, flavopreservation, epidural fibrosis.

их в стороны (флавоотомия), другой – отсечение желтой связки от нижнелатеральной зоны прикрепления (возле медиального суставного отростка и верхнего края нижней дуги) и смещение ее медиально (частичная, или латеральная флавэктомия) [3, 5, 9]. После удаления грыжи межпозвоночного диска связку возвращают, фиксируют в зоне латерального края, возле медиального суставного отростка [8].

Некоторые авторы желтую связку рассекают с трех сторон, прошивают на лигатуре и отводят в сторону; по окончании операции желтая связка укладывается на место [1].

Существует методика сохранения желтой связки по типу «фартука», которая заключается в расщеплении желтой связки и выкраивании лоскута в виде фартука. При этом обнажается интересующий междужковый промежуток, выполняется удаление грыжи межпозвоночного диска, после чего лоскут желтой связки укладывается обратно с дальнейшим подшиванием его к окружающим тканям [2].

Необходимым условием всех вышеуказанных методик является наличие широкого междужкового промежутка с проекцией основания корешка в данной области.

**Материалы и методы.** Нами разработан способ сохранения желтой связки с использованием высокооборотной дрели.

Предложенный метод (заявка на изобретение

№2012101751) отличается от существующих тем, что выполняется интерламинэктомия с помощью высокооборотной дрели фирмы Aescular. Сначала обрабатывается дужка вышележащего позвонка с применением фрезы Rosen GD 743 диаметром 4,2 мм. По мере истончения костной структуры производят замену исходной фрезы на фрезу меньшего диаметра (Rosen GD 809, диаметр 2,2 мм) для более экономной резекции дужек. В процессе вышеуказанных манипуляций желтая связка освобождается от места ее прикрепления к костным структурам с сохранением ее прикрепления к межостистой связке на участке длиной 3-4 мм в области медиального края дужки вышележащего позвонка. Скорость вращения дрели 35000 об./мин. Желтая связка отводится на лигатуре, а после удаления грыжи диска возвращается в исходное положение и фиксируется к окружающим тканям одним-двумя швами. Операция выполнялась с применением бинокулярной лупы или операционного микроскопа Karl Zeiss Pentero под увеличением 3,3 и 8-12 соответственно.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Благодатский М.Д. Патогенез и хирургическое лечение корешковых синдромов поясничного остеохондроза: дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1986. – 299 с.
2. Дралюк М.Г., Руденко П.Г., Чумаков В.П. Микродискектомия с сохранением желтой связки // Журнал «Хирургия позвоночника». – 2006. – № 3. – С. 64-67.
3. Кадыров А.А., Абдухаликов А.К., Абдухаликова Х.А. Лечение болезни оперированного позвоночника // Сибирский международный нейрохирургический форум: тез. докл. – Новосибирск, 2012. – С. 164.
4. Новое в хирургическом лечении грыжи межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника / А. Чобулов, Р.Р. Муродов, Р.М. Муродов [и др.] // Всероссийская Научно-практическая конференция. Поленовские чтения: тез. докл. – СПб., 2009 – С. 182-183.
5. Слынько Е.И., Вербов В.В. Микродискектомия с сохранением желтой связки. Результаты клинического применения методики // Украинский нейрохирургический журнал. – 2003. – №1. – С. 54-60.
6. Топтыгин С.В., Парфенов В.Е., Щербук Ю.А. Использование дифференцированных микрохирургических доступов и интраоперационного эндовидеомониторинга для предупреждения рецидивов пояснично-крестцовых радикулитов // Всероссийская научно-практическая конференция. Поленовские чтения: тез. докл. – СПб., 2002. – С. 287-288.
7. Clinical and radiological results of lumbar microdiscectomy technique with preserving of ligamentum flavum comparing to the standard microdiscectomy technique / Y. Aydin, I.M. Ziyal, H. Duman [et al.] // Surg. Neurol. – 2002. – Vol. 57(1) – P. 5-13.
8. de Divitiis E., Cappabianca P. Lumbar discectomy with preservation of the ligamentum flavum // Surg. Neurol. – 2002. – Vol. 58(1) – P. 68.
9. Song J, Park Y. Ligament-sparing lumbar microdiscectomy: technical note // Surg. Neurol. – 2000. – Vol. 53(6) – P. 592-596.

По данной методике нами прооперировано 25 пациентов с грыжами дисков L4-L5, L5-S1 пояснично-крестцового отдела позвоночника. Из наблюдения исключались случаи сакрализации, люмбализации позвонков, экстрафораминальных грыж дисков, подвязочной миграции грыж более чем на 7мм краниально и каудально, боковых (фораминальных грыж), а также пациенты с признаками нестабильности в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. В ближайшем послеоперационном периоде все пациенты отмечали значительное улучшение, осложнений не было.

**Заключение.** Использование заявляемого способа расширяет возможности сохранения желтой связки при выполнении микродискектомии в случае узкого междужкового промежутка, позволяет уменьшить хирургическую травму и улучшить результаты лечения больных с грыжами межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника, является перспективным методом профилактики эпидурального фиброза.

УДК 616.12-089.168

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СИСТЕМУ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ КОНТИНГЕНТУ БОЛЬНЫХ, ОБСЛУЖИВАЕМЫХ ЛПУ ФМБА РОССИИ

<sup>1</sup>М.М. Загатин, <sup>1</sup>А.А. Пайвин, <sup>1</sup>Е.И. Спландер, <sup>2</sup>А.И. Иващенко, <sup>2</sup>Г.Г. Хубулава<sup>1</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»<sup>2</sup>ФГКВУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ<sup>1</sup>M.M. Zagatin, <sup>1</sup>A.A. Payvin, <sup>1</sup>E.I. Splender, <sup>2</sup>A.I. Ivaschenko, <sup>2</sup>G.G. Hubulava

### THE EFFECTIVENESS OF MINIMALLY INVASIVE TECHNIQUES IN CARDIAC SURGERY IN PATIENTS AT HOSPITALS OF FEDERAL MEDICAL AND BIOLOGICAL AGENCY

<sup>1</sup>Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency<sup>2</sup>Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov

**РЕФЕРАТ:** Проведена комплексная оценка результатов внедрения в практическую деятельность отделения кардиохирургии новых технологий лечения, в частности министрнотомии при вмешательствах на клапане аорты, аорто-коронарного шунтирования на работающем сердце в сочетании с эпидуральной анестезией, подключично-коронарного шунтирования, эндоскопического выделения венозных трансплантатов на операциях АКШ, на основании результатов лечения более 500 пациентов в течение 2009-2011 гг. по сравнению с показателями больных, которых лечили с помощью классических методов. Установлено значимое изменение ряда показателей в группе пациентов, в лечении которых применяли новые технологии, по сравнению с показателями группы больных, которым выполняли классические вмешательства: снижение длительности госпитализации пациентов (13,8±9,7 до 9,5±6,5 сут.), длительности искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде (с 14,9±2,6 до 8,8±1,6 мин.), сроков пребывания в условиях ОРИТ (с 2,3±1,3 до 1,4±0,5 сут.), а также уменьшение количества гемотрансфузий и объема кровопотери. Показано, что применение новых технологий в кардиохирургическом лечении больных по сравнению с выполнением традиционных подходов к лечению характеризуется снижением больничной летальности с 2,1% до 1,3% и общей частоты осложнений на 22%. Выявлено возрастание удовлетворенности пациентов выполненным лечением, обусловленное меньшей выраженностью болевого синдрома и лучшим косметическим эффектом. Совокупные материальные затраты в расчете на 1 случай лечения снижаются при этом на 15%. Сделан вывод, что клинико-экономическая эффективность внедрения новых технологий кардиохирургического лечения характеризуется снижением показателей летальности и частоты пери- и послеоперационных осложнений, ранним началом реабилитации пациентов, сокращением койко-дня, снижением экономических затрат на лечение больных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** болезни системы кровообращения, кардиохирургическая помощь, миниинвазивные вмешательства, аорто-коронарное шунтирование, искусственное кровообращение, летальность, осложнения, аортальный клапан.

**Введение.** Состояние системы оказания кардиохирургической помощи (КХП) населению и её

**SUMMARY:** It was conducted the complex evaluation of cardiovascular new treatment technologies of the implementation in practice, particularly ministernotomy in interventions on the aortic valve, coronary artery bypass grafting on the beating heart in combination with epidural anesthesia, subclavian-coronary bypass surgery, endoscopic release of venous grafts to bypass surgery based on the results of 500 patients treatment during 2009-2011 compared with patients who were treated with the classical methods. It found significant changes in a number of indicators in the patients in which treatment to apply new technologies, as compared with the group of patients who underwent the classic intervention: reducing the duration of hospitalization (from 13,8±9,7 to 9,5±6,5 days), duration of mechanical ventilation in the postoperative period (from 14,9±2,6 to 8,8±1,6 minutes), the length intensive care treatment (from 2,3±1,3 to 1,4±0,5 days), as well as reducing the number of blood transfusions and blood loss. It is shown that the application of new technologies in cardiothoracic patients compared with the performance of the traditional approaches to treatment is characterized by reduced hospital mortality from 2,1% to 1,3% and the overall complication rate of 22%. It discovered an increase of patient satisfaction of treatment caused less severe pain and better cosmetic results. Total material cost per one case of treatment decreased with 15%. Concluded that the clinical and cost-effectiveness of new technologies cardio treatment is characterized by a decrease in mortality and frequency of peri- and postoperative complications, early onset of rehabilitation patients, a decrease in bed-days, reducing the economic costs of treating patients.

**KEYWORDS:** cardiovascular disease, cardiac surgery, minimally invasive intervention, coronary artery bypass surgery, extracorporeal circulation, mortality, complications, aortic valve.

технологическое совершенство являются важнейшими факторами, влияющими как на продолжи-

тельность жизни людей, так и на её качество [1, 3]. Последние годы отмечены интенсивным развитием и внедрением в клиническую практику сердечно-сосудистой хирургии методов малоинвазивной реваскуляризации миокарда, а также коронарного шунтирования без использования искусственного кровообращения (ИК) [4, 11, 12]. Интерес кардиохирургов к новым технологиям не случаен – существует мнение, что широкое распространение методов интервенционной кардиологии, методов транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) и стентирования коронарных артерий, в частности при многососудистых поражениях коронарного русла, привело к определенному «оттоку» пациентов из группы больных, в лечении которых могли бы быть использованы хирургические методы, в ту популяцию, которой выполняются менее эффективные, но все же более безопасные процедуры [5, 8].

По данным ряда авторов, у 10-40% пациентов, которым выполняется процедура ТЛБАП, наблюдался феномен рестенозирования уже через 3 месяца после проведения манипуляции, а спустя 1 год до 100% пациентов возвращаются для проведения повторных процедур [4, 5]. В то же время, несмотря на меньшую эффективность вмешательства и худшие (по сравнению с кардиохирургическим лечением ИБС) отдаленные результаты, пациенты нередко отдают предпочтение менее травматичным методам лечения – ангиопластике и стентированию коронарных артерий.

В настоящее время термин «малоинвазивная реваскуляризация миокарда» (МИРМ) определяется как «реваскуляризация миокарда через торакалотию не более 10 см без искусственного кровообращения с использованием только артериальных кондуитов in situ» [8, 11]. Главным объектом приложения МИРМ в большинстве случаев является изолированное поражение коронарных артерий, в первую очередь передней межжелудочковой артерии и правой коронарной артерии. Для малоинвазивной реваскуляризации миокарда используют ряд доступов: передне-боковую левостороннюю торакалотию, парастернальные доступы (левосторонний и правосторонний), различные варианты нижней частичной стернотомии.

Опыт зарубежных специалистов свидетельствует о высокой актуальности для российского здравоохранения проблемы освоения и внедрения в клиническую практику новых миниинвазивных технологий лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Необходимой и своевременной представляется оценка возможностей применения, в первую очередь клинической и экономической эффективности этих методов в системе кардиохирургической помощи контингенту, обслуживаемому ЛПУ ФМБА.

**Цель исследования** – повышение клинической эффективности и безопасности лечения пациентов

кардиохирургического профиля, обслуживаемых ЛПУ Федерального медико-биологического агентства.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на базе кардиохирургического отделения Клинической больницы № 122. Среди пациентов преобладали мужчины, доля которых в разные годы составляла 77,8–85,6%, в среднем – 84,5%. Средний возраст больных составил 55,0±7,6 лет, мужчин – 54,8±7,6, женщин – 57,5±7,5 лет.

Проведен анализ внедрения в практику малоинвазивных вмешательств (в частности министрнотомии при вмешательствах на клапане аорты, АКШ на работающем сердце в сочетании с эпидуральной анестезией, подключично-коронарного шунтирования, эндоскопического выделения венозных трансплантатов на операциях АКШ) на основании результатов лечения 200 пациентов в течение 2008-2011 гг. по сравнению с показателями больных, которых лечили с помощью классических методов.

Изучение эффективности лечебно-диагностического процесса в КХО было проведено на основании данных о частоте, динамике и структуре осложнений и летальности кардиохирургических больных, прошедших лечение в этот период. Проанализированы данные о длительности пребывания на койке кардиохирургических больных, оценена динамика показателя длительности госпитализации пациента, удовлетворенность пациентов выполненным лечением.

Полученные данные обрабатывали на персональном компьютере в программе «Статистика» (Statsoft, Inc). Оценка достоверности различий проводилась на основании абсолютных данных при помощи вычисления критерия  $\chi^2$  Пирсона и с помощью критерия Стьюдента (t) при вероятности безошибочного прогноза 95%.

**Результаты.** Анализ показателей результатов деятельности КХО, начиная с его создания в 2005 г., свидетельствует о нарастании объема оказываемой кардиохирургической помощи: в 2009-2011 гг. объем выполняемых вмешательств составил 180-196 операций в год. Постепенное увеличение количества операций было достигнуто благодаря наращиванию материально-технической базы отделения, повышению уровня профессионализма персонала, сработанности команды, что в свою очередь позволяло осуществлять освоение и внедрение новых лечебно-диагностических технологий в практическую деятельность. Сопоставление объемов различных видов кардиохирургических вмешательств показало, что наибольшая их доля приходилась на АКШ – от 83,0 до 88,1%, на втором месте по частоте были протезирование аортального клапана (6,5-7,2% в структуре выполняемых вмешательств) и одновременное АКШ с протезированием клапанов сердца (2,7-3,5%).

Применение мининвазивной техники кардиохирургических вмешательств в сочетании с использованием эпидуральной анестезии и препаратов

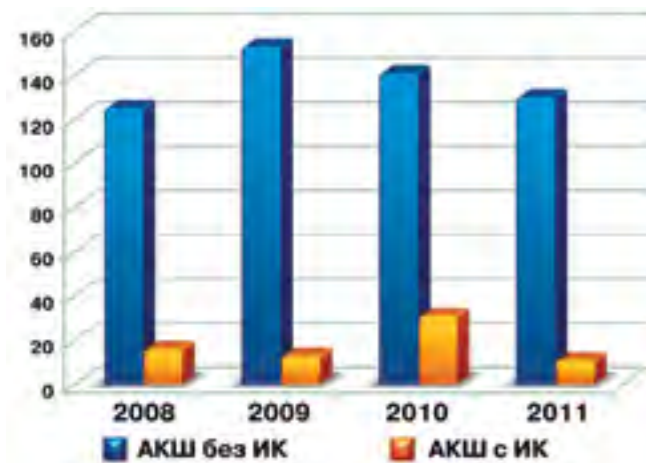


Рис. 1. Доля кардиохирургических операций без использования ИК

внутривенной анестезии ультракороткого действия (Диприван, Севофлюран, Бревиблок и др.) позволило выполнять широкий спектр операций, является эффективным и перспективным направлением лечения в кардиохирургии.

Так с 2008г. начато внедрение в практику отделения кардиохирургического вмешательства без применения искусственного кровообращения, с 2010 г. – выполнение министернотомий при операциях на клапане аорты, с 2011 г. – применение эндоскопического забора вен при аорто-коронарном шунтировании.

С 2008 г. абсолютное количество АКШ выполнялось без применения ИК (рисунок 1). На долю данного вида операций приходилось: в 2008 г. – 88,7%, в 2009 г. – 92,2%, в 2010 г. – 82,0%, в 2011 г. – 92,0%.

Сравнение частоты использования различных вариантов стернотомии показало, что в 2010-2011 гг. на долю министернотомий при коррекции пороков клапана аорты приходилось уже 12% вмешательств,



Рис. 2. Частота использования различных способов стернотомии в 2010-2011 гг.

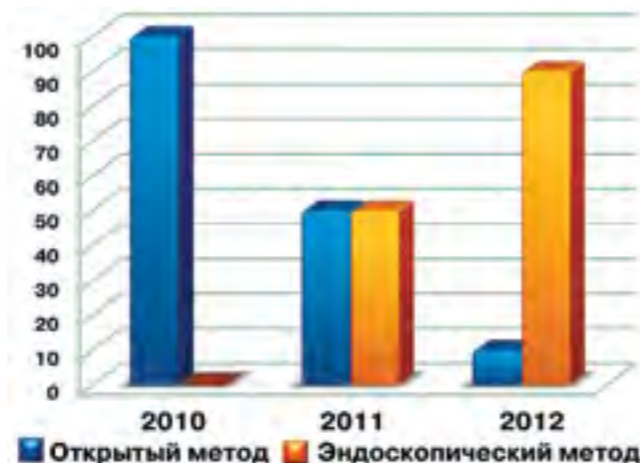


Рис. 3. Динамика использования различных способов взятия венозных трансплантатов

правосторонние миниторакотомии были выполнены в 3% случаев (рисунок 2).

Если в 2010 г. эндоскопический способ забора вен при аорто-коронарном шунтировании не использовался, то в 2011 г. метод был применен в 50% случаев при заборе трансплантатов, а в 2012 г. использовался в 90% случаев (рисунок 3).

Примером комплексной оценки внедрения в практическую деятельность новых технологий кардиохирургического лечения являются показатели клинической и экономической эффективности использования миниинвазивных операций на аортальном клапане (таблица 1). В частности, установлено значимое ( $p < 0,05$ ) изменение ряда показателей в группе пациентов, в лечении которых применяли новые технологии, по сравнению с показателями группы больных, которым выполняли классические вмешательства: снижение длительности госпитализации пациентов ( $13,8 \pm 9,7$  до  $9,5 \pm 6,5$  сут.), длительности искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде (с  $14,9 \pm 2,6$  до  $8,8 \pm 1,6$  мин.), сроки пребывания в условиях ОРИТ (с  $2,3 \pm 1,3$  до  $1,4 \pm 0,5$  сут.), а также уменьшение количества гемотрансфузий и объема кровопотери.

Таблица 1  
Показатели клинической эффективности применения миниинвазивного вмешательства на аортальном клапане

Показатели	ПАК (n=95)	ПАК mini (n=10)
Больничная летальность	2,1% (2)	1,3% (1)
Длительность перфузии, мин.	$68,9 \pm 25,4$	$76,1 \pm 15,7$
Длительность ИВЛ, мин.	$14,9 \pm 2,6$	$8,8 \pm 1,6$
Объем поступлений по дренажам, мл	$327 \pm 30$	$150 \pm 21$
Длительность нахождения в отделении реанимации, сут.	$2,3 \pm 1,3$	$1,4 \pm 0,5$
Длительность пребывания в стационаре, сут.	$13,8 \pm 9,7$	$9,5 \pm 6,5$

В целом применение новых технологий в кардиохирургическом лечении больных по сравнению с выполнением традиционных подходов к лечению характеризуется снижением больничной летальности с 2,1% до 1,3% и общей частоты осложнений на 22%.

Опрос больных показал возрастание удовлетворенности пациентов выполненным лечением, обусловленное меньшей выраженностью болевого синдрома и лучшим косметическим эффектом. Клинико-экономический анализ показал, что совокупные материальные затраты в расчете на 1 случай лечения снижаются при этом на 15%.

**Обсуждение.** К настоящему времени в современной коронарной хирургии накоплен значительный опыт, позволяющий прогнозировать последствия операций, выполненных по традиционной методике в условиях ИК. В частности, показано, что наиболее распространенным осложнением ИК являются неврологические расстройства [6, 7], в то время как летальность от послеоперационных инсультов, по данным разных авторов, составляет от 0,5% до 6%, частота развития неврологических осложнений (от нарушений психических функций до отека головного мозга и необратимых повреждений) составляет от 25 до 75%. В группу повышенного риска при операциях реваскуляризации миокарда с ИК относят пациентов с неврологическими расстройствами, расстройствами системы гемостаза, нестабильной стенокардией, сопутствующей соматической патологией, повторно оперированные больные [7, 10, 11]. Увеличивается количество пациентов с абсолютными или относительными противопоказаниями к выполнению операций в условиях ИК, тактика лечения становится все более «агрессивной» по отношению к пациентам с острым коронарным синдромом, стремительно растет число повторных операций [7, 9].

По данным литературы, оценка операций прямой реваскуляризации на работающем сердце свидетельствует о том, что эти вмешательства высокоэффективны и безопасны, показаны различным группам пациентов, в том числе и с высоким риском для операций с ИК как при одно-, так и при многососудистом поражении КА.

Малоинвазивные коронарные операции с эндоскопической поддержкой также высокоэффективны и малотравматичны, обеспечивают быструю после-

операционную реабилитацию больных и хороший косметический эффект. Для проведения подобных вмешательств не требуется специальное дорогостоящее оборудование, экономические затраты на лечение сведены к минимуму. Безусловно, дальнейшее накопление опыта подобных вмешательств позволит более точно и объективно определить показания и противопоказания к выполнению малоинвазивной операции или операции через срединную стернотомию без использования ИК. Однако очевидно то, что «второе рождение» коронарных операций на работающем сердце, а также разработка концепции малоинвазивных кардиохирургических вмешательств позволяют расширить показания для хирургического лечения ИБС и улучшить его результаты.

Очевидные изменения тактики хирургического лечения больных ИБС способствовали тому, что на сегодняшний день в целом ряде европейских кардиохирургических центров доля операций коронарного шунтирования без ИК составляет до 50% всех коронарных операций, а некоторые хирурги сообщают о возможности отказа от ИК почти в 100% случаев [6].

Проведенное в рамках нашей работы изучение динамики показателей деятельности КХО КБ № 122 им. Л.Г. Соколова продемонстрировало, что клиничко-экономическая эффективность внедрения новых технологий кардиохирургического лечения характеризуется снижением показателей летальности и частоты пери- и послеоперационных осложнений, ранним началом реабилитации пациентов, сокращением койко-дня, снижением экономических затрат на лечение больных. В целом тенденции внедрения новых технологий в хирургическое лечение больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями характеризовались повышением миниинвазивности вмешательств и увеличением доли операций без применения искусственного кровообращения.

Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности дальнейшего совершенствования и широкого применения в практике новых технологий, что, безусловно, будет способствовать повышению эффективности кардиохирургической помощи обслуживаемому контингенту, поэтому необходима дальнейшая работа по созданию адекватной клиничко-организационной, методологической и экономической базы, обеспечивающей успешное функционирование такой системы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ботнар Ю.М. Клиничко-экономические и организационные основы оказания кардиохирургической помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 48 с.
2. Кардаков Н.Л., Шатохин В.Д., Сапрыкина А.Г. Предпосылки создания механизмов управления качеством хирургической помощи в стационаре // Развитие через качество – теория и практика: тезисы. докл. V междунар. конф. – Тольятти, 2001. – С. 314-317.
3. Стародубов В.И. Итоги и перспективы развития приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения // Менеджер здравоохранения. – 2007. – № 1. – С. 4-9.

4. Benetti F.J., Ballester C. Use of thoracoscopy and a minimal thoracotomy, in mammary-coronary bypass to left anterior descending artery, without extracorporeal circulation. Experience in 2 cases // J. Cardiovasc. Surg. – 1995. – Vol. 36. – P. 159-161.
5. Bonaros N., Hennerbichler D., Friedrich G. Increased mortality and perioperative complications in patients with previous elective percutaneous coronary interventions undergoing coronary artery bypass surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 137, № 4. – P. 846-852.
6. Buffolo E., Andrade J., Branco J. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass // Ann. Thorac. Surg. – 1996. – Vol. 61. – P. 63-66.
7. Butler J., Rucker G., Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass // Ann. Thorac. Surg. – 1993. – Vol. 55. – P. 552-559.
8. Calafiore A.M., Giammarco G. Di., Teodori G. Left internal mammary elongation with inferior epigastric artery in minimally invasive coronary surgery // Ann. Thorac. Surg. – 1996. – Vol. 61. – P. 1659-1665.
9. Gerola L.R., Buffolo E. Off-pump versus on-pump myocardial revascularization in low risk patients with one or two vessel disease: perioperative results in a multicenter randomized controlled trial // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 77. – P. 569-573.
10. Golding L.A., Loop F.D., Hollman J.L. Early results of emergency surgery after coronary angioplasty // Circulation. – 1986. – Vol. 74. – P. 26-29.
11. Spasov L. Minimum invasive coronary operations: indications, technique, contra-indications // Khirurgiia (Sofia). – 2006. – Vol. 4-5. – P. 45-48.
12. Watanabe G., Misaki T., Kotoh K. Bilateral minimally invasive direct coronary artery bypass grafting with the use of two arterial grafts // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – Vol. 113. – P. 949-951.

УДК 616.12-008:616.379-008.64:616.61

## ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА И КОРОНАРНОЙ ПЕРФУЗИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С НЕФРОПАТИЕЙ

<sup>1</sup>С.И. Попов, <sup>1</sup>О.А. Нагибович, <sup>2</sup>А.Н. Дрыгин, <sup>1</sup>С.Б. Шустов  
<sup>1</sup>ФГКВУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ  
<sup>2</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова  
 Федерального медико-биологического агентства»

<sup>1</sup>S.I. Popov, <sup>1</sup>O.A. Nagibovich, <sup>2</sup>A.N. Drygin, <sup>1</sup>S.B. Shustov  
 STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FINDINGS AND CORONARY PERFUSION  
 IN PATIENTS WITH DIABETES TYPE 2 AND NEPHROPATHY

<sup>1</sup>Military Medical Academy n.a. S.M.Kirov  
<sup>2</sup>Sokolov Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

**РЕФЕРАТ:** Проводилась оценка изменений коронарного кровотока и структурно-функциональных особенностей сердца у 142 больных сахарным диабетом 2 типа, имеющих разные стадии диабетической нефропатии. Диагноз диабетической нефропатии устанавливали с помощью количественной оценки альбуминурии. Методы обследования включали эхокардиографию, велоэргометрию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда в покое и с нагрузкой аденозинтрифосфатом. Установлено, что микроальбуминурическая стадия диабетической нефропатии характеризуется гипертрофией, диастолической дисфункцией левого желудочка, снижением систолической функции при интеллектуально-эмоциональной нагрузке. Протеинурическая стадия нефропатии ассоциируется с гипертрофией и диастолической дисфункцией левого желудочка, снижением глобальной сократительной способности миокарда в покое, существенным ухудшением коронарного кровотока. Ведущую роль в снижении коронарного кровотока при прогрессировании диабетической нефропатии играет микрососудистая ишемия миокарда.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия, миокард, коронарный кровоток.

**Введение.** Вопрос о взаимоотношении функции почек и сердечно-сосудистой патологии в настоящее время интенсивно изучается. Имеющиеся данные позволяют говорить о наличии взаимосвязи между поражением почек и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Не так давно было предложено определение кардиоренального синдрома как состояния, при котором оба органа (сердце и почки) одновременно повреждаются, и их дисфункция усиливается в цикле обратной связи и характеризуется ускоренным повреждением почек и миокарда [12].

Поражение почек при сахарном диабете (СД) 2 типа развивается у 30-60% больных [3]. В 5-10% случаев диабетическая нефропатия (ДН) заканчивается терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), которая в структуре смертности больных СД 2 типа составляет 1,5-3% [5]. Все стадии ДН ас-

**SUMMARY:** The estimation of coronary perfusion and structural/functional heart findings at 142 type 2 diabetic patients having different stages of diabetic nephropathy was spent. An echocardiography, exercise stress test, and myocardial scintigraphy with adenosine injection were performed. Patients with microalbuminuric diabetic nephropathy stage was characterised by left ventricle hypertrophy, diastolic and systolic left ventricle stress dysfunction. Patients with proteinuric nephropathy was characterised by left ventricle hypertrophy, left ventricle diastolic dysfunction, significant decrease in ejection fraction at rest, significant impairment of coronary perfusion. The leading role in coronary blood flow impairment in diabetic nephropathy patients was played by a microvascular ischemia.

**KEYWORDS:** diabetes type 2, diabetic nephropathy, myocardium, coronary blood flow.

социруются с сердечно-сосудистой патологией [11, 14]. ДН приводит к 5-8-кратному увеличению смертности этих больных, по сравнению с лицами без СД и ДН [9]. Заболевания сердечно-сосудистой системы до настоящего времени продолжают оставаться ведущей причиной, приводящей к летальному исходу больных СД 2 типа, не доживших до ТСПН [5]. Большинство авторов указывают на наличие связи дисфункции почек с коронарной болезнью сердца [8, 13], однако результаты ряда исследований не подтверждают этот постулат [7]. Глубинные механизмы, обуславливающие факт сочетанного повреждения сердца и почек, до конца не изучены [3].

**Цель исследования.** Оценить изменения коронарного кровотока и структурно-функциональные особенности сердца у больных сахарным диабе-

Таблица 1

## Клинико-лабораторные показатели больных СД 2 типа, включенных в исследование (M±m)

Показатель	НАУ (n=64)	МАУ (n=53)	ПУ (n=25)
Пол, м/ж	47/17	35/18	15/10
Возраст, лет	57,3±1,6	58,0±2,7	61,1±2,6
Длительность СД, лет	8,6±1,4	9,9±2,1	15,4±2,5*
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,6±1,2	28,3±1,2	29,6±1,2
АДс, мм рт. ст.	151±4	145±4	168±9*
АДд, мм рт. ст.	90±2	90±3	93±4
Гликемия натощак, ммоль/л	9,9±0,5	10,1±0,6	9,7±1,2
HbA1c, %	11,2±0,7	10,8±0,7	10,6±0,9
Холестерин, ммоль/л	6,3±0,3	6,0±0,4	6,2±0,4
Триглицериды, ммоль/л	1,75±0,21	2,1±0,3	1,7±0,2
Креатинин крови, ммоль/л	0,08±0,001	0,09±0,01	0,15±0,02*

Примечание: СД – сахарный диабет; АДс – систолическое артериальное давление; АДд – диастолическое артериальное давление; HbA1c – гликированный гемоглобин; \* – достоверное различие с группой сравнения (p<0,05)

том, имеющих различные стадии диабетической нефропатии.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 142 (97 мужчин и 45 женщин) больных СД в возрасте от 47 до 74 лет. Диагноз диабетической нефропатии устанавливали на основании трехкратного определения альбуминурии в утренней порции мочи. Альбуминурию выявляли количественным иммуноферментным методом [2]. Стадию диабетической нефропатии устанавливали в соответствии с классификацией С.Е. Mogensen [10]. Краткая клинико-лабораторная характеристика обследованных групп больных представлена в таблице 1. Пациенты были распределены на 3 группы. В I группу (группу сравнения) вошли 64 больных, у которых определялась нормаальбуминурия (НАУ), во II группу – 53 пациента с микроальбуминурией (МАУ). III группу составили 25 пациентов, у которых определялась протеинурия (ПУ).

Эхокардиографическое исследование в покое и после стандартной психоэмоциональной нагрузки (компьютерное тестирование) было проведено 57 больным СД 2 типа. Исследование выполняли на аппарате Sonoline Omnia (Siemens) по общепринятой методике [4]. Определяли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки (ТЗС) в диастолу, конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размер левого желудочка (ЛЖ). Конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) вычисляли по методу Teiholz. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали

по формуле R.V. Devereux (1995). Измеряли диаметр правого желудочка, передне-задний размер левого предсердия, медиально-латеральный размер правого предсердия. Диастолическую функцию левого желудочка определяли по значению максимальной скорости быстрого наполнения (пик E), максимальной скорости активного наполнения (пик A) и соотношению пика быстрого наполнения к пику активного наполнения (E/A) [1]. Систолическая функция оценивалась по значению фракции выброса (ФВ).

Для оценки коронарного кровотока 51 пациенту было выполнено велоэргометрическое исследование, 85 обследованным – перфузионная сцинтиграфия миокарда с фармакологической нагрузкой. Тест с нагрузкой на велоэргометре проводился с помощью системы «Валента». Использовался ступенчатый непрерывно возрастающий протокол, начиная с 50 Вт и увеличением нагрузки на 25 Вт каждые 3 минуты. ЭКГ-синхронизированная перфузионная сцинтиграфия миокарда (ОФЭКТ) проводилась с помощью однофотонного эмиссионного компьютерного томографа E.Cam (Siemens) с Tc99m-MIBI в покое и с фармакологической нагрузкой АТФ. Оценивалась перфузия сердечной мышцы до и после нагрузки.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statistica 5.0 (Statsoft, США) и включала параметрические методы сравнения величин с нормальным распределением, непараметрические методы сравнения данных с распределением, не являвшимся нормальным. Для выявления статистической взаимосвязи использовали корреляционный анализ. Результаты представлены в виде M±m, где M – средняя величина параметра, m – её средняя ошибка. Для выборок с распределением, не являвшимся нормальным, результаты представлены в виде Me (25%; 75%), где Me – медиана параметра, (25%; 75%) – интерквартильный размах. Различия считались достоверными при p<0,05.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что толщина стенок ЛЖ у больных с ДН превышает таковую у пациентов без поражения почек (таблица 2).

Нарастание тяжести ДН приводило к увеличению гипертрофии ЛЖ. ТМЖП у больных с ПУ была существенно выше, чем у пациентов без ДН. При сравнении больных II и III групп наблюдалась лишь тенденция к нарастанию изучаемых показателей. У пациентов II и III групп КДР превышал таковой в группе сравнения и значимо не различался между изученными группами. Конечный диастолический объем у пациентов II и III групп превышал таковой в группе сравнения (p=0,001). Средние значения КСО в группах с ДН также значимо превышали таковые у больных с НАУ (p<0,05). Масса миокарда ЛЖ у лиц с МАУ (344±20 г, p<0,05) и больных с ПУ (377±14 г, p<0,05) была значимо выше, чем в группе сравнения (309±12 г). Аналогичная зависимость

Таблица 2

## Показатели, характеризующие структурные особенности сердца больных СД 2 типа в покое, (M±m)

Показатель	НАУ (n=25)	МАУ (n=20)	ПУ (n=12)
ТМЖП, мм	11,8±0,3	13,2±0,5*	13,5±0,4*
ТЗС, мм	12,1±0,3	13,0±0,4*	13,3±0,3*
КДР, мм	50,2±0,8	51,9±0,7*	53,3±0,9*
КСР, мм	34,2±1,1	34,4±0,6	36,4±1,2#
КДО, см <sup>3</sup>	121,3±3,2	139,9±5,9*	147,2±8,3*
КСО, см <sup>3</sup>	42,9±1,6	52,6±3,4*	53,5±3,9*
ММЛЖ, г	309±12	344±20 *	377±14 *
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	170±4	186±7 *	224±8*#
Левое предсердие, мм	40,2±0,9	42,8±0,8*	41,3±1,8
Правое предсердие, мм	33,5±0,8	35,0±0,3*	34,5±1,4
Правый желудочек, мм	25,9±1,7	29,3±0,3*	29,6±0,6*

Примечание: \* – достоверное различие с группой сравнения (p<0,05); # – достоверное отличие со II группой (p<0,05)

была выявлена для индекса массы миокарда ЛЖ, который, кроме того, существенно отличался у пациентов с МАУ и ПУ (p<0,05) (таблица 2).

Преобладание максимальной скорости активного наполнения (A) над максимальной скоростью быстрого наполнения (E) отмечалось во всех группах (таблица 3) и свидетельствовало о нарушении диастолической функции левого желудочка вне зависимости от наличия диабетической нефропатии. Тест с психоэмоциональной нагрузкой приводил к однонаправленным изменениям параметров, отражающих диастолическую функцию в I и во II группах (таблица 3). Так, в I группе значение пика E после нагрузки имело тенденцию к снижению по сравнению с исходным значением; аналогичная динамика наблюдалась у пика E во II группе. Значение пика A существенно не изменилось в I группе (0,79±0,03 м/с против 0,77±0,03 м/с после нагрузки) и значимо уменьшилось (с 0,89±0,08 м/с до 0,70±0,04 м/с, p=0,06) во II группе. Соответственно, отношение E/A практически не менялось у больных с НАУ и отчетливо увеличилось (0,82±0,02 до 0,99±0,09, p=0,04) у пациентов с МАУ. Пики E и A у больных III группы были меньше, чем в I и во II группах (таблица 3). Отношение E/A в группе с ПУ практически не отличалось от такового в группе с НАУ.

У больных с МАУ показатели, отражающие систолическую функцию, исходно не отличались от таковых в группе сравнения. После выполнения нагрузочного теста в группе без ДН систолическая функция практически не изменилась, в то же время у больных с микроальбуминурией снизилась (таблица 3). После нагрузки средние значения ФВ во

Таблица 3

## Показатели, характеризующие диастолическую и систолическую функцию больных СД 2 типа, включенных в исследование (M±m)

Показатель	НАУ (n=25)	МАУ (n=20)	ПУ (n=12)
E, м/с исходно	0,73±0,03	0,72±0,06	0,67±0,06
после нагрузки	0,71±0,03	0,65±0,02	
A, м/с исходно	0,79±0,03	0,89±0,08	0,68±0,05*#
после нагрузки	0,77±0,03	0,70±0,04*	
E/A исходно	0,95±0,06	0,82±0,02*	0,95±0,09
после нагрузки	0,96±0,07	0,99±0,09*	
ФВ, % исходно	64,7±0,7	62,5±1,6	61,1±1,4*
после нагрузки	64,5±0,9	61,7±0,4*	

Примечание: \* – достоверное отличие с группой сравнения (p<0,05); ^ – достоверное отличие с исходным значением (p<0,05); # – достоверное отличие со II группой (p<0,05)

II группе стали достоверно меньше по сравнению с I (p=0,01). Нагрузочный тест для оценки ФВ больным с ПУ не проводился в силу явного снижения у данных пациентов глобальной сократительной способности миокарда в покое (таблица 3). Фракция выброса исходно у них была значимо меньше, чем в группе сравнения (p=0,02).

Таким образом, прогрессирование диабетической нефропатии приводило к изменению геометрии левого желудочка, а также сопровождалось расширением других камер сердца – левого и правого предсердий, правого желудочка, увеличением массы миокарда левого желудочка. Выявлены признаки повышения жесткости и ригидности миокарда пациентов с микроальбуминурией по сравнению с больными без диабетической нефропатии. Снижение показателей трансмитрального кровотока в сочетании с увеличением индекса E/A свидетельствовало о снижении резервных возможностей диастолической функции миокарда левого желудочка больных СД 2 типа с микроальбуминурией. Вероятно, псевдонормализация указанного коэффициента у пациентов с протеинурией наблюдалась вследствие уменьшения вклада активного сокращения левого предсердия в наполнение левого желудочка. Представленные данные указывают на повышение жесткости и ригидности миокарда у больных с протеинурией по сравнению с пациентами без поражения почек и с начальной стадией диабетической нефропатии. Глобальная сократимость миокарда у пациентов с ДН ухудшалась, начиная от снижения ФВ при нагрузке в стадии МАУ к сниженной ФВ в покое у пациентов с ПУ. Таким образом, результаты исследования убедительно свидетельствуют об ухудшении диастолической и систолической функций левого желудочка при прогрессировании ДН.

При исследовании особенностей коронарной перфузии установлено, что в группах больных

Таблица 4

**Результаты велоэргометрического исследования у больных с разными стадиями ДН, Me (25%; 75%)**

Показатель	НАУ (n=23)	МАУ (n=17)	ПУ (n=11)
Достигнутая мощность нагрузки, Вт	100 (100; 125)	100 (100; 125)	100 (100; 125)
Мощность нагрузки, Вт/кг	1,2 (1,0; 1,4)	1,04 (1,0; 1,3)	1,02 (0,9; 1,1)
Максимальное потребление кислорода, MET	5,3 (4,5; 6,0)	4,5 (4,1; 5,5)	4,3 (3,8; 4,3)
Частота положительного стресс-теста в группе, %	15	5	60*

Примечание: \* – достоверное отличие с группой НАУ и МАУ ( $p < 0,05$ )

различными стадиями ДН существенно различалась встречаемость ишемических изменений по данным ВЭМ (таблица 4). Ишемические изменения по результатам ВЭМ-теста чаще выявлялись у пациентов с протеинурической стадией ДН (в 60% случаев) по сравнению с пациентами с НАУ и МАУ (10% случаев),  $p=0,03$ . У пациентов с отрицательной ВЭМ-пробой протеинурия (ПУ) встречалась в 6% случаев, микроальбуминурия (МАУ) – в 41% случаев, нормаальбуминурия (НАУ) – в 53% случаев ( $p=0,002$ ). Выявлена связь средней силы между наличием ишемических изменений при ВЭМ и величиной протеинурии ( $R=0,47$ ;  $p=0,003$ ). Представленные данные свидетельствуют об ухудшении коронарного кровотока по данным ВЭМ по мере прогрессирования диабетической нефропатии.

По данным ОФЭКТ, значимые нарушения перфузии миокарда выявляли при развитии протеинурической стадии ДН. Так, дефект перфузии в бассейне правой коронарной артерии (ПКА) в покое у пациентов с ПУ был значимо больше, чем у больных с НАУ и МАУ – 0 (0; 28) против 0 (0; 0),  $p=0,03$ . Аналогичная тенденция к нарастанию дефекта перфузии наблюдалась по мере прогрессирования нефропатии от НАУ к ПУ. Таким образом, прогрессирование ДН сопровождалось снижением коронарного кровотока в покое по всем венечным артериям. При этом изучаемые группы не отличались по количеству пациентов с указанием на инфаркт миокарда в анамнезе. При нагрузке АТФ ни в одной из групп не наблюдалось значимого ухудшения перфузии миокарда. Выявлена обратная связь средней силы между уровнем протеинурии в разовом анализе мочи, суточной потерей белка и величиной зоны гипоперфузии миокарда в бассейне правой коронарной артерии ( $R= -0,24$ ;  $p=0,04$  и  $R= -0,40$ ;  $p=0,04$  соответственно).

Данные, полученные при оценке коронарного кровотока, свидетельствуют, что прогрессирование диабетической нефропатии ассоциируется с развитием ишемических изменений миокарда. Вероятно, наличие нарушений коронарной перфузии в покое, выявленное при ОФЭКТ, связано как с очаговым кардиосклерозом, так и с изменениями кровотока, обусловленными диабетической микроангиопатией. Нужно отметить, что статистически значимое изменение перфузии в ответ на нагрузку встречалось в меньшем количестве коронарных артерий по мере нарастания альбуминурии; так у пациентов с НАУ при введении АТФ перфузия миокарда существенно ухудшалась в бассейнах всех артерий, у больных с МАУ – только в бассейнах левой огибающей и левой нисходящей артерий, а у пациентов с ПУ – лишь в бассейне левой нисходящей артерии. Это может свидетельствовать о том, что стенозирующий атеросклероз коронарных артерий по мере прогрессирования ДН играл меньшую роль в нарушении перфузии сердечной мышцы, которое могло быть обусловлено микрососудистой ишемией миокарда. Это, видимо, объясняет, почему не было выявлено значимого прироста зоны гипоперфузии при нагрузке – за счет отсутствия гемодинамически значимых атеросклеротических изменений, наличие которых обусловило бы развитие феномена обкрадывания, лежащего в основе данной нагрузочной пробы. Это положение в определенной мере согласуется с результатами N. Tani и соавт. [6], которые не выявляли стенозирующий атеросклероз венечных артерий при коронарографии у пациентов с ишемической болезнью сердца и диабетической нефропатией. N. Tani и соавт. [6] заключили, что в патогенезе ишемии миокарда у таких больных важную роль играет микроангиопатия.

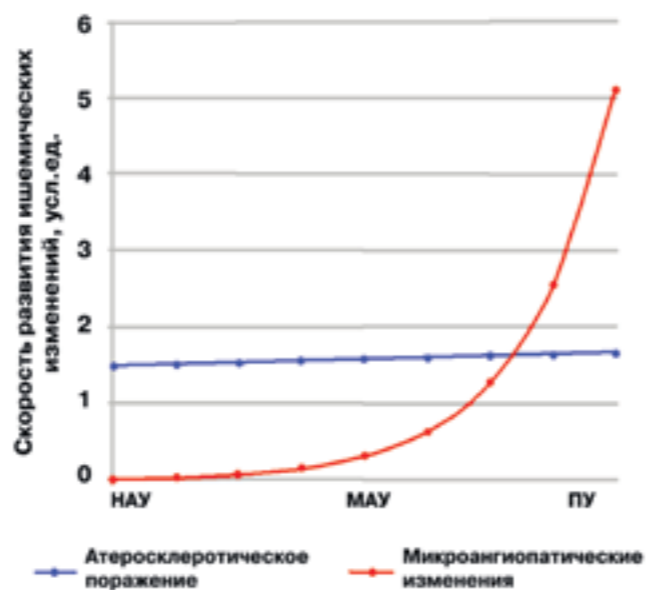


Рис. 1. Прогрессирование ишемических изменений миокарда у больных с ДН 2 типа с ДН

тия. Наши данные в определенной степени дают фактическое подтверждение ранее высказанным N. Tani предположениям.

Резюмируя вышесказанное, можно предположить картину прогрессирования ишемических изменений в миокарде различного генеза, представленную в следующем схематическом виде (рисунок 1).

Полученные результаты свидетельствуют о параллельно протекающем развитии нарушений коронарного кровотока и признаков систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. Нарастающее нарушение коронарной перфузии, вероятно, является одной из ведущих причин в прогрессировании структурно-функциональных нарушений сердца у больных с ДН. Кардиальные нарушения минимальны при микроальбуминурической стадии диабетической нефропатии

и максимально выражены при появлении протеинурии.

**Выводы:**

1. Микроальбуминурическая стадия диабетической нефропатии характеризуется гипертрофией и диастолической дисфункцией левого желудочка, снижением систолической функции при интеллектуально-эмоциональной нагрузке.

2. Протеинурическая стадия диабетической нефропатии ассоциируется с гипертрофией и диастолической дисфункцией левого желудочка, снижением глобальной сократительной способности миокарда в покое, существенным ухудшением коронарного кровотока.

3. Ведущую роль в снижении коронарного кровотока при прогрессировании диабетической нефропатии играет микрососудистая ишемия миокарда.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Алехин М.Н., Седов В.П. Допплерэхокардиография. – М.: [б.и.], 1996. – С. 11–80.
- Гупалова Т.В., Орлова С.Н., Палагнюк В.Г. Определение микроальбуминурии с применением рекомбинантного альбуминового рецептора // Клини. лаб. диагн. – 1997. – № 2. – С. 14–16.
- Добронравов В.А. Современные подходы к диагностике и лечению диабетической нефропатии // Нефрология. – 2003. – № 2. – С. 93–100.
- Новиков В.И. Методика эхокардиографии. – СПб.: СПбМАПО. – 1994. – С. 9–47.
- Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России // Сахарный диабет. – 2001. – Т. 12, № 3. – С. 2–4.
- Asymptomatic ischemic heart disease and diabetic nephropathy: relationship between prevalence of asymptomatic ischemic heart disease and urinary albumin excretion rate / N. Tani, A. Hiroshima, Y. Kobayashi [et al.] // J. Diabet Complications. – 1991. – Vol. 5, N 2-3. – P. 169–170.
- Cosson E., Paycha F., Tellier P. Lower-limb vascularization in diabetic patients. Assessment by thallium-201 scanning coupled with exercise myocardial scintigraphy // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24, N 5. – P. 870–874.
- Deveci O.S., Kabakci G., Tulumen E. The relationship between microalbuminuria and the presence and extent of coronary atherosclerosis // Angiology. – 2010. – Vol. 61, N 2. – P. 184–191.
- Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The world health organization multinational study of vascular disease in diabetes / S.L. Wang, J. Head, L. Stevens [et al.] // Diabetes Care. – 1996. – Vol. 19, N 4. – P. 305–312.
- Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy // Diabetes. – 1983. – N 32, Suppl. 2. – P. 64–78.
- Parving H.H., Nielsen F.S., Bang L.E. Macro-microangiopathy and endothelial dysfunction in NIDDM patients with and without diabetic nephropathy // Diabetologia. – 1996. – Vol. 39, N 12. – P. 1590–1597.
- Portolés Pérez J., Cuevas Bou X. Cardiorenal syndrome // Nefrologia. – 2008. – Vol. 28, Suppl. 3. – P. 29–32.
- Schmiedel O., Schroeter M.L., Harvey J.N. Microalbuminuria in Type 2 diabetes indicates impaired microvascular vasomotion and perfusion // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. – Vol. 293, N 6. – P. H3424–H3431.
- The relationship between diabetic nephropathy and ischemic cardiopathy: study of an out-patient type 2 diabetic population / A. Cimino, L. Rocca, A. Girelli [et al.] // Diabetologia. – 1998. – N 41, Suppl. 1. – P. A292



УДК 616.127-005.8-085

## ВЛИЯНИЕ ЛЕВОКАРНИТИНА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С СИНДРОМОМ МАЛОГО ВЫБРОСА

Н.Ю. Семиголовский, Б.А. Азанов, Е.К. Верцинский, Е.В. Иванова  
ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»

N.Yu. Semigolovski, B.A. Azanov, E.K. Vercinski, E.V. Ivanova

### INFLUENCE OF LEVOCARNITINE ON MYOCARDIUM INOTROPIC FUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND LOW OUTPUT SYNDROME

Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

**РЕФЕРАТ:** В работе приводятся литературные и собственные данные по исследованию отечественного инфузионного препарата левокарнитина Элькар (ПИК-ФАРМА, Москва) у больных различными формами ишемической болезни сердца, включая стенокардию, острый инфаркт миокарда, а также пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и дилатационной кардиомиопатией. Пилотное клиническое исследование препарата проведено у 57 больных острым инфарктом миокарда. Критерием включения являлось снижение  $\leq 40\%$  фракции выброса левого желудочка, определенной в динамике Эхо-кардиографически. Введение Элькара (500-1000 мг) проводилось 33 больным внутривенно 1 раз в сутки в первые 5 дней госпитализации. Контрольную группу составили 24 пациента, не получавшие средств метаболической терапии. Показано, что препарат обладает дозозависимым защитным эффектом при ишемии миокарда, повышая его сократительную способность и снижая выход кардиоспецифических ферментов и белков в кровотоки. Таким образом, Элькар является эффективным, доступным и безопасным инотропным препаратом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** левокарнитин, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, фракция выброса левого желудочка, синдром малого выброса.

**Актуальность.** В 50-х годах прошлого века появились первые научные публикации, посвященные применению в медицине карнитина, а в 70-х были описаны первые заболевания, связанные с карнитиновой недостаточностью. В настоящее время интерес к этому веществу продолжает нарастать. Известно, что карнитин – биоактивное соединение, которое играет важную роль в выработке энергии в митохондриях. Его L-форма (левокарнитин) способствует уменьшению накопления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях и цитоплазме, предупреждая тем самым их цитотоксический эффект, особенно выраженный при ишемии [27, 29]. В условиях ишемии в митохондриях накапливается ацилкоэнзим А, баланс которого со свободным коэнзимом поддерживается именно за счет работы так называемого карнити-

**SUMMARY:** Literary review and own data are given on use of L-carnitine in patients with various forms of ischemic heart disease, pulmonary embolism and dilated cardiomyopathy. Pilot clinical study of infusion form of L-carnitine Elkar (0,5-1,0g daily in first 5 days) had shown its positive dose-dependent inotropic effect in patients with acute myocardial infarction and low left ventricular ejection fraction ( $\leq 40\%$ ). Thus, Elkar is an effective, affordable and safe positive inotropic agent. Article also covers the indications for use of Elkar in other areas of medicine - pediatrics, neurology, cardiosurgery, sports medicine.

**KEYWORDS:** L-carnitine, ischemic heart disease, angina pectoris, acute myocardial infarction, pulmonary embolism and dilated cardiomyopathy, left ventricular ejection fraction.

нового челнока [23], транспортирующего ацильные остатки жирных кислот. L-карнитин контролирует и скорость окисления длинноцепочечных жирных кислот, выступая в качестве специфического кофактора, облегчающего их перенос через внутреннюю мембрану митохондрий, и участвует в удалении их избытка из митохондрий, а затем и из цитоплазмы.

Было показано, что уровень карнитина в миокарде падает при ишемической болезни сердца (ИБС), остром инфаркте миокарда (ОИМ) и сердечной недостаточности (СН) различного генеза [10, 17, 19, 25, 26, 30].

Отечественный препарат Элькар представляет собой раствор левокарнитина для инъекций из фармакологической группы метаболических средств. К настоящему времени, главным образом за рube-

жом, уже накоплен значительный опыт применения L-карнитина у пациентов с различными формами ИБС и кардиомиопатиями преимущественно в детской практике [1, 2, 21, 23, 31].

Положительный клинический эффект карнитина при стенокардии подтвержден в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, показавших достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке и времени до возникновения депрессии ST при проведении нагрузочных проб [7, 9, 11, 13, 14, 20, 22, 28, 32, 33]. Подчеркивается, что антиангинальный и противоишемический эффект L-карнитина не связан с изменением артериального давления и частоты сердечных сокращений [11, 14, 18], а обусловлен, по-видимому, лишь улучшением метаболизма миокарда и сохранением запасов АТФ в период ишемии.

Немало исследований выполнено и по применению левокарнитина при остром коронарном синдроме [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32]. Так А. Rebuzzi и соавт. [8] обнаружили, что введение L-карнитина в течение 8 часов после начала симптомов уменьшает распространенность ОИМ. В другом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании (101 пациент) введение L-карнитина (2 г/сут.) к 28-у дню от начала ОИМ обеспечило достоверно меньшие уровни креатинфосфокиназы (КФК) и фракции МВ КФК, чем на фоне приема плацебо [6].

Ранее еще одно плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование CEDIM выявило возможность воздействия карнитина на процесс расширения левого желудочка сердца у 472 больных ОИМ передней локализации [16]. Плацебо или L-карнитин пациенты получали в течение 24 часов после появления боли в груди в дозе 9 г в сутки внутривенно первые 5 дней, а затем перорально в дозе 6 г в сутки в течение 12 месяцев. Объем левого желудочка и объем выброса измерялись у пациентов при выписке из больницы, а также через 3, 6 и 12 месяцев после ОИМ. Исследование показало, что частота случаев увеличения конечных систолического и диастолического объемов в группе пациентов, принимавших L-карнитин, оказалась существенно ниже, по сравнению с таковыми у больных, получавших плацебо. Летальность и частота развития СН составили 6% для группы больных, принимавших L-карнитин, и 9,6% для группы принимавших плацебо.

Особенно узким местом в лечении больных с острым коронарным синдромом в настоящее время является синдром малого выброса. При этом дефицит доступных и безопасных положительных инотропных препаратов в наши дни является очевидным.

Целью настоящего исследования явилось изучение в клинике инотропных свойств препарата Элькар (левокарнитин, ПИК-ФАРМА, Москва), используемого парентерально коротким курсом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

**Материал и методы исследования.** Пилотное клиническое исследование проведено у 33 больных ОИМ 1-2-суточной давности в возрасте 32-94 лет (средний возраст  $66,6 \pm 3,0$  лет). Введение Элькара (раствор для инъекций, ПИК-ФАРМА, Москва) проводилось им внутривенно 1 раз в сутки по 5-10 мл (500-1000 мг) в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия в первые 5 дней госпитализации.

Критерием включения являлось снижение  $\leq 40\%$  фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), определенную в В-режиме по Simpson. Контрольную группу составили 24 невыбранных больных в возрасте 40-88 лет (средний возраст  $64,2 \pm 2,0$  лет), проходивших лечение по поводу ОИМ в том же отделении и не получавших антиоксидантов/антигипоксантов. Изучали также частоту осложнений, летальность, динамику клинических и биохимических показателей (тропонин I, креатинфосфокиназа КФК и ее МВ-фракция). В динамике (на 1-е и 5-7-е сутки лечения) проводили оценку расчетных Эхокардиографических показателей, включая ФВЛЖ. Ретроспективно оценивали и сроки пребывания больных в отделении кардиореанимации, как правило, хорошо коррелирующие с эффективностью проводимой терапии. Проведен также корреляционный анализ суммарной дозы препарата, полученной каждым пациентом, с повторно определенной на 5-7-е сутки заболевания ФВЛЖ.

**Результаты и их обсуждение.** Как показал анализ (таблица 1), средний реанимационный койко-день у больных, получавших Элькар, имел тенденцию к снижению, по сравнению с контрольным, а ФВЛЖ у них ускоренно нарастала к 5-7-м суткам введения препарата, по сравнению с пациентами контрольной группы – с  $35,5 \pm 0,9$  до  $45,4 \pm 1,2$  против  $35,8 \pm 0,7$  до  $40,1 \pm 0,9$  ( $p < 0,05$ ). Выявлен дозозависимый эффект Элькара – положительная достоверная корреляция суммарной дозы препарата, полученной каждым пациентом, с повторно определенной на 5-7-е сутки заболевания ФВЛЖ ( $r = 0,67$ ,  $P < 0,05$ ).

Что касается механизмов фармакологического защитного действия препарата, то по результатам исследования можно предположить наличие у препарата кардиопротективного мембраностабилизирующего действия. Это проявлялось ускоренным снижением средней активности кардиоспецифических ферментов крови – МВ-фракции креатинфосфокиназы ( $P < 0,05$ ) на 3-5-е сутки заболевания, а также общей КФК ( $P < 0,05$ ) и тропонина I ( $P < 0,01$ ).

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными. В результате обзора уже проведенных за рубежом исследований [1, 33] было установлено, что применение карнитина у больных ИБС приводит к уменьшению выраженности депрессии сегмента ST и нормализации конечно-диастолического давления в левом желудочке сердца.

Таблица 1

Основные показатели в сравниваемых группах			
	Контроль (n=24)	Элькар (n=33)	P
Возраст, лет	67,3±2,0	66,6±3,0	0,35
Срок ОИМ, сут.	1,5±0,2	1,5±0,2	
Фракция выброса ЛЖ, %			
исходная	35,8±0,7	35,5±0,9	0,35
5-7-й день	40,1±0,9	45,4±1,2	<0,05
Активность КФК, Е/л			
исходная	432,0±102,9	491,8± 112,0	0,70
5-7-й день	227,1±76,5	158,9±63,5	<0,05
Активность КФК-МВ, Е/л			
исходная	70,9±11,1	85,6±17,3	0,50
5-7-й день	29,8±3,9	19,8±3,7	<0,05
Тропонин I, нг/мл			
исходный	11,47±3,65	9,21±3,08	0,64
5-7-й день	6,81±1,45	2,31±0,80	<0,01
Койко-день в отделении реанимации, сут.	5,8±0,9	4,9±0,8	0,18
Умерло	2 (8,3%)	1 (3,0%)	

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, КФК – креатинфосфокиназа, КФК-МВ – МВ-фракция креатинфосфокиназы

В рандомизированное мультицентровое исследование CEDIM [16] были включены 472 пациента, перенесших ОИМ или операцию аорто-коронарного шунтирования. В острой стадии заболевания на протяжении 5 дней эти пациенты получали внутривенно сопоставимые с использованными нами дозы L-карнитина (9 мг/кг в сутки), а в последующем – по 6 г в сутки (перорально) на протяжении 12 месяцев. Более выраженный эффект в виде уменьшения степени дилатации левого желудочка и предупреждения ремоделирования миокарда имел место у больных, перенесших ОИМ. В этой группе также уменьшалась частота развития застойной сердечной недостаточности и частота летальных исходов от заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В исследовании CEDIM 2 [24] было также обнаружено снижение ранней летальности больных ОИМ при введении левокарнитина более чем у 2000 больных ОИМ передней локализации. В другом исследовании (160 пациентов после ОИМ) показано, что прием L-карнитина в течение года по сравнению с плацебо приводил к более выраженному снижению систолического АД, улучшению функции левого желудочка и уменьшению частоты приступов стенокардии [12]. В нашем распоряжении в настоящее время имеется и лекарственная форма левокарнитина в виде отечественного раствора для приема внутрь (флаконы Элькара по 100мл – ПИК-ФАРМА, Москва – содержат 300мг левокарнитина в 1мл),

что делает возможным продолжение терапии и в амбулаторных условиях.

Авторы обзоров по левокарнитину [1, 33] рассматривают возможные механизмы защитного действия препарата и, в частности, обеспечение сохранности органелл и клеточных мембран; нормализацию энергопродукции; снижение концентрации свободных жирных кислот, являющихся субстратом для образования свободных радикалов; снижение под влиянием левокарнитина уровня лактата в миокарде в условиях физической нагрузки. Большое значение имеет предупреждение под влиянием препарата фатальных аритмий, спровоцированных ишемией миокарда и дисметаболическими нарушениями [21].

Во всех случаях при использовании нами инфузий Элькара побочных явлений не зарегистрировано. Препарат не купировал и не провоцировал нарушения ритма сердца и проводимости. Его введение хорошо переносилось больными, включая пациентов с сахарным диабетом, что соответствует литературным данным [15]. Не случайно левокарнитин с успехом используют также при ожирении и в спортивной медицине. Он снижает избыточную массу тела и уменьшает содержание жира в мускулатуре, повышает секрецию и ферментативную активность пищеварительных соков (желудочного и кишечного), улучшает усвоение пищи, отчего используется также при анорексии, гипотрофии и задержке роста у детей [2].

Показаниями к применению карнитина у взрослых в настоящее время считаются также ишемический инсульт (в остром и восстановительном периодах), преходящее нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, травматические и токсические поражения головного мозга.

Ранее нами опубликованы материалы по успешному применению Элькара при синдроме малого сердечного выброса у больных тромбоэмболией легочной артерии и пациентов с дилатационной кардиомиопатией [4].

**Выводы.** Отечественный инфузионный препарат Элькар оказывает положительное дозозависимое инотропное действие при введении больным с синдромом малого выброса в остром периоде инфаркта миокарда. Элькар является весьма перспективным и эффективным инотропным препаратом, будучи безопасным и доступным, что выгодно отличает его от симпатомиметиков (допамин, добутамин, адреналин и др.), инодиаторов (амринон, милринон), сенситизаторов кальция (левосимендан), а также средств метаболической терапии иного механизма действия (триметазидин, неонин и др.). Наличие лекарственной формы Элькара для приема внутрь делает возможным лечение препаратом на амбулаторном этапе. Целесообразно проведение дополнительных исследований для отработки доз и схем такого применения у кардио-логических больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 58-65.
2. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции // Вестник педиатрической фармакологии инутрициологии. – 2006. – № 2. – С. 12-14.
3. Опыт применения инфузионного отечественного препарата левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда / Н.Ю. Семиголовский, Е.К. Верцинский, Б.А. Азанов [и др.] // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2012. – Т. 13, № 3. – С. 69.
4. Первый клинический опыт применения инфузионного отечественного препарата левокарнитина при синдроме малого выброса у больных инфарктом миокарда, тромбоэмболией легочной артерии и дилатационной кардиомиопатией / Н.Ю. Семиголовский, Е.К. Верцинский, Б.А. Азанов [и др.]: тез. VIII Междунар. науч.-практ. конф. «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике» // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – Прил. 2. – С. 21-22.
5. Положительные инотропные свойства инфузионного отечественного препарата левокарнитина у больных острым инфарктом миокарда / Н.Ю. Семиголовский, Е.К. Верцинский, Б.А. Азанов [и др.]: тез. VIII Междунар. науч.-практ. конф. «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике» // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – Прил. 2. – С. 21-22.
6. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of L-carnitine in suspected myocardial infarction / R.B. Singh, M.A. Niaz, P. Agarwal [et al.] // Postgrad Med J. – 1996. – Vol. 72, № 843. – P. 45-50.
7. Arsenian M.A. Carnitine and its derivatives in cardiovascular disease // Prog Cardiovasc Dis. – 1997. – Vol. 40, № 3. – P. 265-286.
8. Beneficial effect of L-carnitine in the reduction of necrotic area in acute myocardial infarction / A.G. Rebuzzi, G. Schiavoni, C.M. Amico [et al.] // Drugs Exp Clin Res. – 1984. – Vol. 10. – P. 219-223.
9. Bicycle ergometer and echocardiographic study in healthy subjects and patients with angina pectoris after administration of L-carnitine: Semiautomatic computerized analysis of M-mode tracings / C. Canale, V. Terrachini, A. Biagini [et al.] // Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. – 1988. – Vol. 26, № 4. – P. 221-224.
10. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during ischaemia and anoxia / A.L. Shag, J.H. Thomsen, J.D. Folts [et al.] // Arch Biochem Biophys. – 1978. – Vol. 187. – P. 25.
11. Cherchi A. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in chronic stable angina: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled crossover study // Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. – 1985. – Vol. 23, № 10. – P. 569-572.
12. Controlled study on L-carnitine therapeutic efficacy in post infarction / P. Davini, A. Bigalli, F. Lamanna [et al.] // Drug Exp Clin Res. – 1992. – Vol. 18, № 8. – P. 355-365.
13. Effect of L-carnitine in patients with ischemic heart disease / M. Fujiwara, T. Nakano, S. Tamoto [et al.] // J Cardiol. – 1991. – Vol. 21. – P. 493-504.
14. Effect of L-carnitine on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris / T. Kamikawa, Y. Suzuki, A. Kobayashi [et al.] // Jpn Heart J. – 1984. – Vol. 25. – P. 587-597.
15. Effect of L-carnitine on plasma glycemic and lipidemic profile in patients with type II diabetes mellitus / A. Rahbar, R. Shakerhosseini, N. Saadat [et al.] // Eur J Clin Nutr. – 2005. – Vol. 59, № 4. – P. 592-596.
16. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine ecardiografia digitalizzata infarto miocardico (CEDIM) Trial / S. Iliceto, D. Scutrinio, P. Bruzzi [et al.] // JACC. – 1995. – Vol. 26, № 2. – P. 380-387.
17. Effects of L-carnitine on tissue levels of acyl carnitine, acyl coenzyme A and high energy phosphate in ischemic dog hearts / Y. Suzuki, T. Kawikawa, A. Kobayashi [et al.] // Jpn Circ J. – 1981. – Vol. 45. – P. 687-694.
18. Effects of L-propionylcarnitine on ischemia-induced myocardial dysfunction in men with angina pectoris / G.L. Bartels, W.J. Remme, M. Pillay [et al.] // Am J Cardiol. – 1994. – Vol. 74, № 2. – P. 125-130.
19. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects / P. Rizzon, G. Biaseo, F. Boscia [et al.] // Eur Hear J. – 1989. – Vol. 10. – P. 502-508.
20. Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine / J.H. Thomsen, A.L. Shug, V.U. Yap [et al.] // Am J Cardiol. – 1979. – Vol. 43. – P. 300-306.
21. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass / R. Lango, R. Smolenski, M. Narkiewicz [et al.] // Cardiovasc Res. – 2001. – Vol. 51. – P. 21-29.
22. Kobayashi A., Masamura Y., Yamazaki N. L-Carnitine treatment for chronic heart failure - experimental and clinical study // Jpn Circ J. – 1992. – Vol. 56. – P. 86-94.
23. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy / E. Helton, R. Darragh,

P. Francis [et al.] // Pediatrics. – 2001. – Vol. 105. – P. 1260-1270.

24. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial / G. Tarantini, D. Scutaro, P. Bruzzi [et al.] // Cardiology. – 2006. – V. 106, № 4. – P. 215-223; пер. статьи // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 77-84.

25. Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction / L.G. Spagnoli, M. Corsi, S. Villaschi [et al.] // Lancet. – 1982. – i. – P. 1419-1420.

26. Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure / Y. Suzuki, Y. Masumura, A. Kobayashi [et al.] // Lancet. – 1982. – № 1. – P. 116.

27. Opie L.H. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium // Am Heart J. – 1979. – Vol. 97. – P. 375-388.

28. Propionylcarnitine in stable effort angina / A. Cherchi, C. Lai, E. Onnis [et al.] // Cardiovasc Drugs Ther. – 1990. – Vol. 4, № 2. – P. 481-486.

29. Rebouche C.J., Engel A.G. Carnitine metabolism and deficiency syndromes // Mayo Clin Proc. – 1983. – Vol. 58. – P. 533-540.

30. Regitz V., Shug A.L., Fleck E. Defective myocardial metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart diseases // Am J Cardiol. – 1990. – Vol. 65. – P. 755-760.

31. The effect of L-carnitine on myocardial metabolism of patients with coronary artery disease / R. Ferrari, F. Cocchini, F. Di Lisa [et al.] // Clin Trials J. – 1984. – Vol. 21. – P. 40-58.

32. The therapeutic effect of L-carnitine in patients with exercise-induced stable angina: a controlled study / L. Cacciatore, R. Cerio, M. Ciarimboli [et al.] // Drugs Exp Clin Res. – 1991. – Vol. 17, № 4. – P. 225-235.

33. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review / R. Ferrari, E. Merli, G. Cicchitelli [et al.] // Ann N Y Acad Sci. – 2004. – Vol. 1033. – P. 79-91.

УДК 616.1-053.8-08

## ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ В ЛЕЧЕНИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

<sup>1,2</sup>С.А. Уразгильдеева, <sup>1</sup>Д.М. Маленковская, <sup>1,2</sup>В.С. Гуревич

<sup>1</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»

<sup>2</sup>Научно-клинический и образовательный Центр «Кардиология» СПбГУ

<sup>1,2</sup>S.A. Urazgildeeva, <sup>1</sup>D.G. Malenkovskaja, <sup>1,2</sup>V.S. Gurevich

### STATIN THERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

<sup>1</sup>Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

<sup>2</sup>Scientific-clinical and educational centre «Cardiology», St. Petersburg State University

**РЕФЕРАТ:** У 50 пожилых больных с гиперхолестеринемией изучена эффективность и безопасность терапии статинами. При использовании среднетерапевтических доз препаратов за время наблюдения 16 недель отмечено снижение ХС ЛПНП на 49,9%. Изменения содержания С-РБ носили разнонаправленный характер. На фоне терапии аторвастатином 10 мг и симвастатином 20-30 мг серьезных побочных эффектов не было.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гиперхолестеринемия, пожилые пациенты, статины, эффективность, безопасность.

**SUMMARY:** The efficacy and safety of statin treatment was revealed in 50 elderly patients with hypercholesterolemia. 49,9% reduction in LDL cholesterol level was resulted from 16 weeks of statin therapy in low to moderate doses. The influence on CPR was inconsistent. Both atorvastatin 10 mg and simvastatin 20-30 mg were well tolerated. No serious adverse events were detected.

**KEYWORDS:** hypercholesterolemia, elderly patients, statins, efficacy, safety.

**Введение.** Заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклеротическим изменением сосудов, являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения развитых стран мира. При этом смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной патологии в России – одна из самых высоких в мире [14]. В последние десятилетия наблюдается тенденция к снижению возраста клинических проявлений атеросклероза, в том числе коронарного. ИБС существенно «помолодела», и случаи инфаркта миокарда или стенокардии у лиц моложе 40 лет регистрируются довольно часто. В то же время в большинстве развитых стран продолжительность жизни увеличивается, и растет число кардиологических пациентов старших возрастных групп. Эти больные требуют индивидуального подхода к назначению медикаментозной терапии и учета как возрастных особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы, так и измененной с возрастом чувствительности к фармакологическим средствам. Необходимость применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – статинов, существенно снижающих частоту коронарных событий и сердечно-сосудистую и общую смертность, в комплексной терапии кардиологических больных любого возраста и пола не вызывает сомнений [2, 5]. Однако существующее до настоящего времени некоторое предубеждение против использования

этого класса препаратов у пожилых пациентов диктует необходимость тщательного изучения эффективности и безопасности использования статинов у этой категории больных.

**Целью настоящего исследования** явилось изучение безопасности применения статинов у пожилых больных с гиперхолестеринемией, а также их влияния на липидный спектр и уровень С-реактивного белка (С-РБ).

**Материалы и методы.** В открытое плацебо-контролируемое исследование включены 50 больных с гиперхолестеринемией в возрасте от 60 до 79 лет (средний возраст 68,94±4,51 лет). Большинство обследованных – 43 человека – составляли женщины в периоде постменопаузы длительностью от 7 до 28 лет.

Среди включенных в исследование лиц преобладали больные ИБС – 44 человека. У 40 из них регистрировалась также артериальная гипертензия, обусловленная гипертонической болезнью (ГБ). ГБ II ст. без ИБС была диагностирована у шестерых обследованных. У большинства больных ИБС была диагностирована стенокардия напряжения (СН). У 18 была СН II функционального класса, у 16 – III функционального класса. У 2 больных отмечались приступы спонтанной стенокардии. 17 больных перенесли в прошлом острый инфаркт миокар-

да (в сроки от 1 до 13 лет), 9 – острое нарушение мозгового кровообращения (от 2 до 8 лет назад). Аорто-коронарное шунтирование было выполнено одной из женщин за год до включения в исследование. Проявления сердечной недостаточности не выше II функционального класса по классификации NYHA были зарегистрированы у 19 пациентов. У 2 больных был документирован синдром слабости синусового узла, у 2 – постоянная атриовентрикулярная блокада I ст., у 5 – фибрилляция предсердий (в 2 случаях – постоянная форма, в 3 – пароксизмальная). Гиперлипидемия IIa типа по классификации D.Fredricson была выявлена у 37 больных, IIb типа – у 13. Гипо- $\alpha$ -холестеринемия с уровнем ХС ЛПВП ниже 1,2 ммоль/л для женщин и 1,0 ммоль/л для мужчин регистрировалась у 28 больных. При анализе факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний учитывалось наличие сахарного диабета, наследственной отягощенности по ИБС, курения. На основании данных роста и веса рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле G.Vrey. Согласно классификации ВОЗ (1997г.), критерием установки диагноза ожирения считался ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>. Таких больных среди обследованных было 8. Такое же количество больных страдало сахарным диабетом 2 типа. Случаи раннего развития ИБС у родственников первой степени родства по женской или мужской линии отмечены практически у половины обследованных больных. 14 обследованных курили на момент обследования или в прошлом. Все пациенты соблюдали гиполлипидемическую диету в соответствии с рекомендациями Национальной Образовательной Программы по Холестерину (NCEP, ATP III TLC) и Российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, V пересмотра, 2012 г.

Больные были случайным образом разделены на 2 группы. 20 больных получали препарат аторвастатин (ЛИПРИМАР, Пфайзер) в дозе 10 мг, 30 больных – симвастатин (СИМВАГЕКСАЛ, Гексал) в дозе 20, а при необходимости – 30 мг. Продолжительность терапии составила от 1 до 12 месяцев. Показатели липидного спектра сыворотки, содержание С-РБ и ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК) оценивались до начала терапии, через 4 недели (при назначении аторвастатина) и

через 4 и 16 недель у больных, получавших симвастатин. В дальнейшем при продленном наблюдении до 12 месяцев существенных изменений показателей липидного спектра и безопасности зарегистрировано не было.

Забор крови для исследования осуществлялся утром после 14-часового голодания. Цельная кровь отбиралась в сухие пластиковые вакуумные пробирки для получения сыворотки. Полученная в ходе центрифугирования (30 минут при 2000 г) сыворотка тестировалась на наличие гемоглобина для исключения гемолиза.

Определение липидного спектра выполняли колориметрическим ферментативным методом на биохимическом анализаторе RX-IMOLA (RANDOX, Великобритания). Уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли с использованием реагентов фирмы RANDOX, Великобритания. Расчет содержания ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) осуществляли по формуле M. Friedwald [9]. Содержание С-РБ определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе RX-IMOLA (RANDOX, Великобритания) с использованием реагентов фирмы RANDOX, Великобритания. Активность ферментов АСТ, АЛТ, КФК определяли на биохимическом анализаторе RX-IMOLA (RANDOX, Великобритания) с использованием реагентов фирмы RANDOX, Великобритания.

Статистическая обработка результатов выполнялась на ПЭВМ с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica, v.6.0., Micro Cal Origin, v.2.8). Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического и средней ошибки среднего значения. Для изучения достоверности различий двух независимых выборок применялись методы непараметрической статистики с использованием критериев Вилкоксона и Фишера, а также однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

**Результаты.** Динамика липидных показателей больных, получавших лечение статинами, представлена в таблице 1.

В ходе исследования было достигнуто достоверное снижение уровня общего ХС, ХС ЛПНП и

Таблица 1

**Показатели липидного спектра сыворотки у пожилых больных с гиперхолестеринемией в динамике терапии статинами**

	До начала терапии	Через 4 недели	Через 16 недель	Достоверность разницы (ANOVA)
Общий ХС, ммоль/л	7,23 $\pm$ 1,28	5,1 $\pm$ 1,05	4,53 $\pm$ 0,53	F=121,53 p<0,00001
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,03 $\pm$ 1,17	3,03 $\pm$ 1,05	2,52 $\pm$ 0,47	F=125,11 p<0,00001
ТГ, ммоль/л	2,20 $\pm$ 1,15	1,69 $\pm$ 0,83	1,36 $\pm$ 0,51	F=14,41 p<0,0005
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22 $\pm$ 0,299	1,33 $\pm$ 0,298	1,38 $\pm$ 0,298	F=5,9 p<0,05

ТГ. Так, уровень общего ХС снизился за 16 недель с 7,23 $\pm$ 1,28 до 4,53 $\pm$ 0,53 ммоль/л, или на 37,3%. При раздельном анализе гиполлипидемического действия различия между подгруппами, получавшими симва- и аторвастатин, были недостоверными. Содержание ХС ЛПНП снизилось на 49,9 % и достигло практически целевого значения для данной выборки больных. При этом целевое значение ХС ЛПНП ниже 2,5 ммоль/л зарегистрировано у 37 больных.

Существенного снижения содержания ТГ – на 23,2% удалось достичь уже через 4 недели терапии, а через 16 недель этот показатель был на 38,2 % ниже исходного и составлял 1,36 $\pm$ 0,51 ммоль/л.

Содержание ХС ЛПВП повысилось в среднем на 13,1%: с 1,22 $\pm$ 0,299 ммоль/л до 1,38 $\pm$ 0,298 ммоль/л (разница оказалась статистически достоверной). Еще более существенное повышение ХС ЛПВП было зарегистрировано у больных с гипо- $\alpha$ -холестеринемией. У этих больных уровень ХС ЛПВП повысился с 0,99 $\pm$ 0,12 ммоль/л до 1,16 $\pm$ 0,22 ммоль/л, что составило 17,2%. При расчете критерия Вилкоксона разница оказалась статистически высокодостоверной (T=46,0; Z=2,61; p=0,009).

У 30 больных анализировалось также изменение уровня С-РБ на фоне применения статинов. В отличие от показателей липидного спектра, исходное содержание С-РБ у больных весьма существенно различалось. Разнонаправленными оказались и его изменения под влиянием терапии. В связи с этим, а также учитывая небольшой объем выборки, для оценки влияния терапии статинами на уровень С-РБ были применены методы непараметрической статистики: точный критерий Фишера и критерий Вилкоксона. Несмотря на то, что за время наблюдения количество пациентов с нормальными значениями С-РБ (до 3,0 мг/л) выросло с 20 до 25, разница по подгруппам до лечения и через 16 недель терапии при расчете точного критерия Фишера оказалась недостоверной (p=0,08). Не удалось выявить разницы и с использованием критерия Вилкоксона (T=423,0; Z=1,69; p=0,09).

Для оценки безопасности использования статинов проводили мониторинг активности ферментов – АЛТ, АСТ и КФК. Как представлено в таблице 2, за время терапии существенных изменений ни одного из показателей выявлено не было.

Таблица 2

**Показатели активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) и креатинфосфокиназы (КФК) сыворотки у пожилых больных с гиперхолестеринемией в динамике терапии статинами**

	До начала терапии	Через 4 недели	Через 16 недель
АЛТ, Е/л	20,87 $\pm$ 9,53	18,37 $\pm$ 6,94	20,07 $\pm$ 7,86
АСТ, Е/л	19,93 $\pm$ 9,36	21,37 $\pm$ 8,25	23,0 $\pm$ 8,87
КФК, Е/л	82,70 $\pm$ 41,01	81,90 $\pm$ 38,31	87,97 $\pm$ 56,99

Так активность АЛТ через 16 недель терапии колебалась у разных больных от 7 до 46 Е/л (внутрилабораторные нормы составляли 41 Е/л для мужчин и 31 Е/л для женщин). У одной из больных, получавших симвастатин, наблюдалось повышение активности АЛТ до 2 ВГН (верхняя граница нормы) через 16 недель терапии. Препарат был отменен, выполнено УЗИ брюшной полости и детальное исследование функции печени. Большая получила курс лечения по поводу выявленного холестаза. Активность КФК через 16 недель терапии в большинстве случаев не превышала нормальных значений в 170 Е/л для женщин и 190 Е/л для мужчин. У двух больных (женщин 68 и 76 лет) выявлено повышение активности КФК до 1,5 ВГН, не сопровождавшееся никакими другими симптомами, что, безусловно, не являлось основанием для прекращения терапии статинами.

**Обсуждение.** Терапия больных ИБС и ГБ, а также вопросы первичной профилактики лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время регламентируются целым рядом Национальных рекомендаций, разработанных с учетом существующих американских и европейских рекомендаций, а также результатов многоцентровых исследований. При этом необходимо отметить, что подходы к медикаментозной терапии у пациентов пожилого возраста практически не отличаются от общих для всех больных принципов лечения сердечно-сосудистой патологии. Однако применение некоторых групп препаратов является предпочтительным, а в некоторых случаях может потребоваться коррекция дозы используемых лекарственных средств.

Как показали многолетние исследования датских исследователей, значение гиперхолестеринемии для развития ИБС с возрастом снижается [11]. Авторы публикации предлагают учитывать этот факт при решении вопроса о гиполлипидемической терапии пожилых лиц. Однако при этом речь идет только о первичной профилактике для больных без ИБС. Благодаря результатам целого ряда крупных рандомизированных исследований (4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, HPS, GREACE, MIRACL) вопрос о назначении статинов в качестве базисной терапии больных ИБС, а также лиц с гиперхолестеринемией и факторами риска ИБС решен однозначно положительно [1]. Среди пациентов, включенных в исследования, определенную долю составляют лица пожилого возраста. В то же время при публикации результатов не всегда представляется отдельный анализ по этой категории больных. Заслуживает внимания существенное снижение риска сосудистых осложнений у больных старше 75 лет при длительной терапии симвастатином в дозе 40 мг по результатам одного из самых крупных исследований – Heart Protection Study (HPS) [10].

В последние годы в мире наметилась тенденция к назначению статинов в больших, а зачастую и максимальных дозах. Вероятнее всего, это происходит в связи с публикацией результатов исследований REVERSAL, ASTEROID, ESTABLISH, в которых оценивалась способность статинов замедлить прогрессирование или даже вызвать регрессию атеросклеротических изменений сосудов [4, 12]. В нашем исследовании мы показали высокую гиполипидемическую эффективность терапии статинами у пожилых больных уже в начальных дозах: 10 мг аторвастатина и 20-30 мг симвастатина. В среднем через 4-16 недель были достигнуты целевые значения ХС ЛПНП, а снижение ХС ЛПНП от исходного уровня составило 49,9%. Этот результат значительно превосходит опубликованные данные по эффективности исследованных статинов в среднетерапевтических дозах [7]. Такой быстрый и значительный эффект может быть объяснен более высокой чувствительностью пациентов старшей возрастной группы к медикаментозной терапии. Поэтому для пожилых больных целесообразно начинать лечение с минимальных доз и крайне осторожно осуществлять коррекцию дозы.

Заслуживает внимания выявленное нами выраженное положительное влияние терапии статинами на уровень ХС ЛПВП у пациентов с гипо-α-холестеринемией. Это тем более важно, поскольку ЛПВП обладают антиоксидантными функциями, а с возрастом естественный антиоксидантный потенциал плазмы снижается [4].

Неоднозначными оказались результаты влияния статинов на уровень С-РБ в исследованной нами популяции. Большинство авторов сообщает о снижении этого показателя во время терапии статинами, в том числе и в рамках многоцентровых исследований [3]. У части наших пациентов даже исходные значения С-РБ были значительно выше нормальных. В литературе также есть данные о по-

вышении С-РБ с возрастом [13]. Скорее всего, это связано с наличием у пожилых больных большого количества сопутствующих заболеваний, и в этом случае затруднительно оценить значение маркеров воспаления в патогенезе атеросклероза. Тем более сложно интерпретировать влияние терапии на эти показатели.

Более важным представляется вопрос о безопасности проводимой терапии статинами. Несмотря на то, что риск развития побочных эффектов при назначении статинов очень невысок и, по данным различных исследований, составляет от 2,8 до 5,1% [3, 10], лечение пожилых пациентов требует особого внимания к этому вопросу. Действительно, эта категория представляет собой группу риска в отношении развития наиболее серьезных осложнений гиполипидемической терапии: токсического воздействия на печень и мышечную ткань. Связано это как с возрастным снижением активности ферментных систем печени, так и с приемом большого количества медикаментов, на них влияющих [15]. Общеизвестно, что серьезным побочным эффектом является 3-кратное повышение активности трансаминаз или 10-кратное бессимптомное повышение активности КФК (5-кратное – при наличии клинической миопатии или рабдомиолиза). В нашем исследовании мы практически не выявили значимого повышения активности печеночных ферментов и КФК за время терапии аторва- и симвастатином. Вероятно, это обусловлено использованием небольших доз препаратов, которые, тем не менее, оказались эффективными у данной категории больных.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать вывод о том, что терапия статинами в среднетерапевтических дозах у пожилых больных, в том числе у женщин в постменопаузе, безопасна и приводит к выраженному гиполипидемическому эффекту.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Значение гиполипидемических средств в предупреждении сердечно-сосудистой смертности и тяжелых осложнений ишемической болезни сердца // *Болезни сердца и сосудов*. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 53-58.
2. Аронов Д.М. Широкое применение статинов – основа вторичной профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний // *Болезни сердца и сосудов*. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 40-44.
3. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., Фомичева О.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы // *Сердце*. – 2003. – Т.4, № 10. – С. 190-192.
4. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo / A.N. Klimov, V.S. Gurevich, A.A. Nikiforov [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1993. – Vol. 100. – P. 13-18.
5. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study / V. Shalev, G. Chodick, H. Silber [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169. – P. 260-268.
6. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome. Demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH study / S. Okazaki, T. Yokoyama, K. Miyauchi [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 1061-1068.
7. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis / S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – P. 1071-1080.

8. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis; the ASTEROID trial / S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi [et al.] // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295. – P. 1583-1584.
9. Friedwald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* – 1972. – Vol. 18. – P. 499-502.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 7-22.
11. Hypercholesterolaemia and risk of coronary heart disease in the elderly: impact of age: the Copenhagen City Heart Study / A. Iversen, J.S. Jensen, H. Scharling [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 20. – P. 139-144.
12. Knopp R.H. Drug treatment of lipid disorders // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 498-511.
13. Macy E.M., Hayes T.E., Tracy R.P. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications // *Clin. Chem.* – 1997. – Vol. 43. – P. 52-58.
14. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world / F. Levi, F. Lucchini, E. Negri [et al.] // *Heart*. – 2002. – Vol. 88. – P. 119-124.
15. Use of drugs that act on the cytochrome P450 system in the elderly / M.A. Cabrera, R.M. Dip, M.O. Furlan [et al.] // *Clinics*. – 2009. – Vol. 64. – P. 273-278.

УДК 616.127-005.4:616.132.2-073.75

## АНГИОГРАФИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ТИПОВ

<sup>1,4</sup>В.Н. Федорец, <sup>2</sup>А.А. Скоромец, <sup>1</sup>Ю.С. Титков, <sup>2</sup>Д.В. Федорец, <sup>3</sup>Н.С. Казанцева, <sup>4</sup>С.С. Леденцова<sup>1</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет  
им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ<sup>3</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН  
<sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия»<sup>1,4</sup>V.N. Fedorets, <sup>2</sup>A.A. Skoromets, <sup>1</sup>Yu.S. Titkov, <sup>2</sup>D.V. Fedorets, <sup>3</sup>N.S. Kazantseva, <sup>4</sup>S.S. Ledentsova

### ANGIOGRAPHY OF CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH IHD AND DIFFERENT BEHAVIORAL TYPES AND AGE GROUPS

<sup>1</sup>Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency<sup>2</sup>Pavlov' Saint Petersburg State Medical University<sup>3</sup>Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Northwestern department of RAMS<sup>4</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy

**РЕФЕРАТ:** Представлены сведения об ангиографической картине венечных артерий у больных ИБС пожилого возраста различных поведенческих типов. Освещены вопросы взаимосвязи состояния коронарных артерий и поведенческих особенностей у больных ИБС пожилого возраста различных поведенческих типов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** коронарография, ишемическая болезнь сердца, поведенческий тип А, пожилой возраст, психосоциальные особенности.

В настоящее время диагностическая коронарная ангиография (КАГ) стала «золотым» стандартом диагностики у пациентов пожилого и старческого возраста. Ежегодно в США производится более одного миллиона КАГ (примерно 400 на 100 тыс. населения) [7].

Точное определение анатомии венечных артерий, вплоть до мелких и мельчайших ветвей, выявление морфологических особенностей и патологических изменений является основной целью КАГ. Определение анатомического типа кровоснабжения, протяженности и диаметра коронарных артерий, оценка степени сужения коронарных артерий, выявление морфологических особенностей сужений (тип атеросклеротической бляшки, наличие пристеночного тромбоза или разрыва бляшки, отложений кальция, спазма артерии в поражённых сегментах), оценка коронарного кровотока служат «краеугольным камнем» стратегии и тактики ведения больных. Кроме того, в ходе исследования определяется наличие и степень выраженности коллатерального кровотока, что особенно важно у пациентов пожилого и старческого возраста [2]. Проведение КАГ показано для определения сте-

**SUMMARY:** The information about angiographic situation of coronary arteries of old-aged CHD patients with different behavioral types was presented. The questions of connection between the condition of coronary arteries and behavioral singularity of old-aged CHD patients of different behavioral types were revealed.

**KEYWORDS:** coronarography, coronary heart disease, behavioral type A, elderly age, psychosocial features.

пени выраженности стенозов коронарных артерий, когда точный диагноз ИБС не удаётся установить по результатам неинвазивных методик, для определения возможности проведения реваскуляризации миокарда у больных с известным диагнозом ИБС, для оценки отдалённых результатов операций реваскуляризации или результатов медикаментозного лечения (прогрессирования или регресса коронарного атеросклероза) [5]. Для пациентов пожилого и старческого возраста выделяют такие показания для КАГ, как кардиалгии неясного генеза и безболевого ишемия миокарда.

Относительным противопоказанием для выполнения КАГ являются: острая или хроническая почечная недостаточность, активное желудочно-кишечное кровотечение, лихорадка неизвестной этиологии, острые инфекционные заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, выраженная анемия, артериальная гипертензия, плохо поддающаяся медикаментозной терапией, выраженные нарушения электролитного обмена, выраженное нарушение психического состояния больного, серьёзные сопутствующие заболевания, значительно укорачивающие жизнь больно-

го или резко увеличивающие риск последующих лечебных вмешательств, отказ больного от дальнейшего лечения после исследования (коронарная ангиопластика, коронарное шунтирование (КШ)), интоксикация сердечными гликозидами, документированный анафилактический шок на рентгеноконтрастное вещество в анамнезе, выраженное поражение периферических артерий, ограничивающее артериальный доступ, декомпенсированная сердечная недостаточность или острый отёк лёгких, выраженная коагулопатия, бактериальный эндокардит с вовлечением клапана аорты.

С целью достоверной оценки результатов КАГ у пациентов пожилого и старческого возраста необходимо, чтобы коронарная артерия была изображена в профиль без артефактов, относящихся к укорочению или перекресту сосудов. Множественные проекции важны, так как многие стенозы являются эксцентричными или щелевидными [9]. Особенности техники КАГ у пациентов старше 60 лет состоят, прежде всего, в минимизации инвазии. Селективная катетеризация левой коронарной артерии (ЛКА) и правой коронарной артерии (ПКА) должна производиться бережно для избежания инверсии атеросклеротических бляшек и острой окклюзии коронарной артерии. Постоянный ЭКГ-мониторинг во время КАГ позволяет вовремя диагностировать и корректировать нарушения сердечного ритма [3]. Применение неионных рентгеноконтрастных препаратов Визипак, Омнипак-350 и Ультравист-370 позволяют избежать аллергических реакций и токсического влияния на почки [10]. Современные ангиографические установки General Electric, Philips, Simens оснащены дигитальными детекторами-преобразователями рентгеновского излучения, позволяющими наряду с повышением качества получаемого изображения увеличить возможности его обработки (оценка степени стеноза, его протяжённость и т.д.) [1], что особенно важно у пациентов пожилого и старческого возраста для выбора метода реваскуляризации миокарда.

В последние десятилетия в США около 30% больных после КАГ нуждаются в проведении ангиопластики венечных артерий или КШ [8]. Частота эффективной ангиопластики у пациентов пожилого и старческого возраста увеличилась до 92%, операционная летальность и случаи экстренного КШ составили менее 1% [4].

Таким образом, в диагностике ИБС у лиц пожилого и старческого возраста возникают определенные трудности. Они связаны со стертой клинической картины, атипичностью болевого синдрома, сопутствующими заболеваниями, маскирующими симптомы стенокардии. Кроме того, с возрастом увеличивается риск побочных эффектов и технических трудностей при проведении функциональных методов обследования.

В настоящее время огромный интерес представляют работы, посвященные изучению взаи-

мосвязи поведения типа А (ПТА) и состояния коронарных сосудов у больных ИБС. Эти исследования являются важным подтверждением влияния ПТА на выраженность развития коронарного атеросклероза. Впервые такие исследования были выполнены на основе патологоанатомических данных. Полученные данные свидетельствовали, что выраженность ПТА отчетливо коррелировала со степенью поражения коронарных артерий [13]. В работах Кранца [11] показано, что тяжесть поражения более выражена в группе больных с ПТА, и она достоверно коррелировала с суммарной балльной оценкой опросника Дженкинса. Основной задачей исследования, выполненного С. Коттиером с соавт. [12], явилась попытка решить вопрос о том, влияет ПТА на развитие атеросклеротических изменений лишь коронарных артерий или на поражение сосудов всего человеческого организма. Определено, что лица ПТА чаще встречались в группе больных с сочетанным поражением коронарных артерий и сосудов нижних конечностей и реже в группе здоровых людей. Эти данные, по мнению авторов, показывали, что тип ПТА оказывал влияние на развитие атеросклероза всех сосудов.

В нашем исследовании у 177 пациентов, из которых 99 – лица пожилого возраста, с помощью КАГ изучали состояние коронарных артерий. Оценка результатов ангиографического исследования венечных артерий у больных ИБС начиналась с определения типа кровоснабжения, согласно классификации Ю.С. Петросян, Л.С. Зингерман [12]. Анализ коронарограмм показал, что чаще встречался правый тип кровоснабжения – у 61 (61%) больного, реже – сбалансированный и левый типы – у 32 (32%) и 6 (6%) пациентов соответственно. При этом чаще всего встречались патологические изменения в трех сосудах у 51 (51,5%) больного, в двух коронарных артериях – у 37 (37,4%) пациентов и одной артерии – у 9 (9,1%) лиц. У 51 (51,5%) больного с поражением трех артерий чаще всего были изменены ПКА, нисходящая ветвь левой коронарной артерии (НВ ЛКА) и огибающая ветвь (ОВ ЛКА). У 25 (25,3%) больных при атеросклеротических изменениях в двух сосудах были поражены ПКА и НВ ЛКА. Только у 11 (11,1%) больных определены атеросклеротические изменения в НВ ЛКА и ОВ ЛКА, у 1 пациента – ПКА и основного ствола ЛКА. При изменениях одного коронарного сосуда – у 9 (9,1%) больных была поражена НВ ЛКА. Согласно полученным данным, у больных пожилого возраста с ИБС наиболее частым было поражение НВ ЛКА – у 98 (99%). ПКА оказалась измененной у 79 (79,8%) и ОВ ЛКА – у 64 (64,6%) пациентов. Главный ствол ЛКА был сужен только у трех пациентов (3,0%).

При исследовании степени сужения коронарных сосудов у больных пожилого возраста с ИБС у трех обследованных зафиксирован стеноз основного ствола ЛКА III степени. У 53 (53,5%) пациентов определено поражение НВ ЛКА III степени, поражение

II степени отмечено у 37 больных (37,4%) и IV степени – у 8 (8,1%) обследованных. При патологических изменениях ОВЛКА поражения II степени были у 34 (34,3%) больных, реже – III степени – у 22 человек (22,2%) и IV степени – у 8 (8,1%) обследованных. При поражении ПКА чаще отмечалась II степень (до 75%) у 50 (50,5%) пациентов, реже – III степень (более 75%) у 25 (25,3%) и IV степень (окклюзия) – у 4 (4%) больных. У больных пожилого возраста с ИБС стеноз НВЛКА преобладал в проксимальной трети ( $p < 0,001$ ). Стенозы ОВЛКА и ПКА с одинаковой частотой определены в верхней и средней третях артерий.

В проведенном исследовании степень сужения ПКА и ОВЛКА имели корреляционные связи с распространенностью поражения: ПКА с проксимальным уровнем стеноза ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,001$ ); ОВЛКА с проксимальным уровнем стеноза ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ) и локализацией его в средней трети артерии ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,001$ ). При усугублении первичных изменений в одном коронарном сосуде одновременно поражаются и другие коронарные артерии. Свидетельством этого является наличие корреляционной взаимосвязи между общим числом и стенозом отдельных коронарных сосудов (с ОВЛКА,  $r = 0,78$ ,  $p < 0,001$  и с ПКА,  $r = 0,69$ ,  $p < 0,001$ ). Суммарный процент стеноза коронарных сосудов имел положительные корреляционные связи с суммарным поражением системы ПКА ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,001$ ) и ЛКА ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ).

Пожилые больные ПТА составили 39 человек, поведенческого типа АБ (ПТАБ) – 29 и поведенческого типа Б (ПТБ) – 31 пациент. При изучении ангиограмм коронарных артерий выяснилось, что наиболее частым было поражение НВЛКА. У больных пожилого возраста с ИБС ПТА преобладало общее число пораженных венечных артерий по сравнению с лицами ПТАБ и ПТБ ( $2,85 \pm 0,08$ ,  $2,28 \pm 0,11$  и  $2,16 \pm 0,14$ , соответственно  $p < 0,001$ ). В отличие от пациентов ПТБ, у больных ПТА достоверно чаще поражались ПКА ( $0,61 \pm 0,09$  и  $0,92 \pm 0,04$  соответственно,  $p < 0,001$ ); ствол ЛКА (у больных с ПТА –  $0,08 \pm 0,04$ , у пациентов с ПТБ – отсутствовало данное поражение); ОВЛКА (у больных с ПТА –  $0,87 \pm 0,05$ , а у пациентов с ПТБ –  $0,45 \pm 0,09$ ;  $p < 0,001$ ).

У больных старше 60 лет с ИБС ПТА чаще всего отмечались поражения 3-х сосудов – (ПКА, НВЛКА и ОВЛКА) у 29 (74,4%) пациентов, что в 2,4-2,9 раза чаще, чем у лиц ПТАБ (34,5%) и ПТБ (38,7%) ( $p < 0,01$ ). Тяжелая форма коронарного атеросклероза с поражением четырех артерий была выявлена у 2 (5,1%) пожилых больных только ПТА. У пациентов данного типа реже поражались 2 коронарных сосуда – у 8 (20,5%) больных. Среди пациентов пожилого возраста ПТА не выявлено больных с поражением одной коронарной артерии. У пациентов с ПТБ не отмечалось поражений четырех артерий, а стенозы трех и двух коронарных сосудов встречались с одинаковой частотой у 12 (38,7%) человек, поражение одной НВЛКА наблюдалось у 7 (22,6%) больных. Тяжелые поражения коронарных сосудов

III и IV степени (свыше 75% окклюзии) достоверно чаще определялись у пожилых больных с ИБС ПТА ( $p < 0,01$ ). При ПТА изменения НВЛКА зафиксированы у 27 (69,2%) человек, ПКА у 14 (35,9%) пациентов, ОВЛКА у 19 (48,7%) больных, что в 1,5-3,8 раз чаще, чем у лиц с ПТАБ и ПТБ. Поражения основного ствола ЛКА выявлены у 3 (7,7%) пациентов только с «коронарным» типом.

В ходе проведенного исследования определено, что в отличие от пациентов пожилого возраста ПТБ ( $0,19 \pm 0,07$ ), у больных ПТА ( $0,67 \pm 0,04$ ) чаще поражались проксимальная (верхняя) треть ОВЛКА ( $p < 0,001$ ) и НВЛКА (у больных с ПТА –  $0,90 \pm 0,05$ , а у пациентов с ПТБ –  $0,61 \pm 0,08$ ;  $p < 0,01$ ). Поражение коронарных сосудов на уровне средней трети у больных ИБС различных поведенческих типов наблюдалось с одинаковой частотой. Диффузный атеросклеротический процесс преобладал у пациентов с ПТА и наблюдался в 1,9 раз чаще, чем у больных промежуточного и в 2,1 раз чаще, чем у лиц ПТБ ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). У пожилых больных ИБС ПТА определялись достоверные корреляционные связи между проксимальным уровнем стеноза и степенью сужения ПКА ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,01$ ), НВЛКА ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$ ), ОВЛКА ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ). Степень поражения большинства венечных сосудов у больных ИБС ПТА имела корреляционные связи со степенью поражения других артерий. Ствол ЛКА с НВЛКА ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,001$ ) и ОВЛКА ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ), а НВЛКА с ОВЛКА ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ). У пожилых пациентов ПТБ достоверных корреляционных связей не выявлено. При усугублении изменений в одной артерии параллельно происходит поражение других коронарных сосудов. Данный факт подтвердился также наличием корреляционных связей между общим числом пораженных сосудов и стенозом отдельных коронарных артерий: 1) с ОВЛКА ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,001$ ), 2) с ПКА ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,01$ ), 3) с НВЛКА ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Определено, что у пожилых больных ИБС ПТА в отличие от пациентов ПТБ, ПТАБ ( $34,00 \pm 2,17$ ,  $21,83 \pm 2,62$ ,  $24,91 \pm 2,68$ ) суммарный процент стеноза коронарных сосудов был значительно выше ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, нами установлено, что у пожилых больных ИБС поведенческого типа А преобладало общее количество пораженных венечных сосудов и отмечались более частые изменения правой коронарной артерии и огибающей ветви левой коронарной артерии по сравнению с пациентами других поведенческих типов. Также у лиц пожилого возраста с ИБС поведенческого типа А достоверно чаще наблюдались атеросклеротические изменения трех артерий, и данные поражения коронарных сосудов наблюдались в 2,4-2,9 раз чаще по сравнению с больными других поведенческих типов. У пациентов пожилого возраста поведенческого типа А, страдающих ИБС, тяжелые формы поражения венечных артерий (III и IV степени) преобладали и встречались в 1,5-3,8 раз чаще по сравнению с

больными поведенческих типов АБ и Б. Самые тяжелые поражения в верхней трети нисходящей и огибающей ветви левой коронарной артерии преобладали у пациентов с поведенческим фактором риска ишемической болезни сердца. У пожилых больных ИБС «коронарного» типа достоверно чаще встречались атеросклеротические изменения основного ствола левой коронарной артерии, а также диффузный атеросклеротический процесс, по сравнению с пациентами других поведенческих

типов. Суммарный процент стеноза артерий сердца преобладал у больных ишемической болезнью сердца поведенческого типа А по сравнению с лицами других поведенческих типов. Выявление корреляционных связей у больных ИБС пожилого возраста поведенческого типа А и отсутствие таковых у пациентов поведенческого типа Б могут свидетельствовать о влиянии ПТА и его психометрических составляющих на степень поражения коронарных артерий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абугов С.А. Организация работы ангиографической лаборатории. – М.: Изд-во РНЦХ РАМН, 1996. – С. 25-29.
2. Бабунашвили А.М., Иванов В.А., Бирюков С.А. Эндопротезирование (стентирование) венечных артерий сердца. – М.: Изд-во АСВ, 2000. – С. 312-324.
3. Бакланов Д.В., Мэзден Р.Р. Коронарная ангиопластика: пособие для врачей. – СПб.: Изд-во АО «Иван Фёдоров», 1996. – 91 с.
4. Бакланов Д.В., Федоров В.В., Пристансков В.А. Коронарная ангиопластика // Новая медицинская энциклопедия. – 1998. – № 11-12 – С. 2-3.
5. Беленков Ю.Н., Савченко А.П. Современные принципы коронарной ангиографии // Сердце. – 2002. – Т. 1, вып. 6. – С. 265-267.
6. Петросян Ю.С., Зингерман Л.С. Коронарография. – М.: Медицина, 1974. – 77 с.
7. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) / E. Braunwald, E. Antman, J. Beasley [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 1366.
8. Cardiac rupture associated with thrombolytic therapy: Impact of the time to therapy in the Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study / R.C. Becker, A. Charlesworth, R.G. Wilcox [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 25. – P. 1063-1068.
9. Eldt P., Silverman J.F. Methods of studying the proximal left anterior descending coronary artery // Radiology. – 1974. – Vol. 133. – P. 738-740.
10. Gao W., Wang S. Characteristics of Coronary Intervention of Elderly Female Patients // Am. J. Geriatric Cardiol. – 2003. – Vol. 12. – P. 133.
11. Krantz D., Kop W., Santiago H. Mental stress as a trigger of myocardial ischemia and infarction // Cardiol. Clin. – 1996. – Vol. 14. – P. 271-287.
12. Pressured pattern or type A behaviour in patients with peripheral atherosclerotic disease: Controlled retrospective exploratory study / C. Cottier, R. Adler, H. Vorkauf [et al.] // Psychosom. Med. – 1987. – Vol. 45, № 3. – P. 187-193.
13. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham study: Methods and risk factors / S.G. Haynes, M. Feinleib, S. Levine [et al.] // Amer. J. Epidemiol. – 1984. – Vol. 107, № 3. – P. 308-402.

УДК 616.98-053.2-07

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ

И.В. Бабаченко, Е.В. Шарипова, Е.А. Мурина

ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций  
Федерального медико-биологического агентства»

I.V. Babachenko, E.V. Sharipova, E.A. Murina

### CONTEMPORARY APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN

Research Institute of Children Infections, Federal Medical and Biological Agency

**РЕФЕРАТ:** Представлены результаты обследования 158 больных инфекционным мононуклеозом в возрасте от 8 месяцев до 15 лет. Использовался комплексный подход к лабораторной диагностике заболевания, включающий использование иммуноферментного анализа (ИФА) с определением avidности специфических антител класса IgG; иммуногистохимического (ИГЦХ) метода выявления ранних антигенов герпесвирусов (LMP1 ВЭБ, pp65 ЦМВ и антигенов ВПГ 1,2) в лимфоцитах периферической крови с использованием специфических моно- и поликлональных антител, а также ПЦР крови и слюны для выявления ДНК герпесвирусов. Установлено, что ИГЦХ повышает частоту выявления герпесвирусов у больных инфекционным мононуклеозом до 96,2%. ПЦР определяет в крови и слюне пациентов ДНК ВЭБ (25,4% и 76,2% соответственно) и ВГЧ 6 типа (23,7% и 52,4% соответственно).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дети, инфекционный мононуклеоз, этиологическая диагностика.

Представление об инфекционном мононуклеозе как о доброкачественном лимфопролиферативном заболевании, проявляющемся генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, аденоидитом, гепатоспленомегалией, сопровождающемся интоксикационным синдромом, лихорадкой и специфическими изменениями гемограммы (лимфоцитоз, атипичные мононуклеары более 10%), а также этиологически обусловленным вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), в настоящее время подвергается существенным изменениям. Доказана полиэтиологичность инфекционного мононуклеоза, что отражено в Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ X). Согласно МКБ X, инфекционный мононуклеоз (B 27) рассматривают как мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом (B 27.0); цитомегаловирусный мононуклеоз (B 27.1); другой инфекционный мононуклеоз (B 27.8); инфекционный мононуклеоз неуточнённый (B 27.9).

У детей раннего возраста (в 90% случаев) или при инфекционном мононуклеозе, вызываемом не ВЭБ, а другими герпесвирусами (ГВ), может развиваться нетипичная картина заболевания, проявляющаяся неполным синдромом комплексом, отсутствием в

**SUMMARY:** Presents the results of the survey of 158 patients with infectious mononucleosis, or mono aged from 8 months to 15 years. Used a comprehensive approach to laboratory diagnosis of the disease, including the use of immunosorbent assay (ELISA) with the definition of avidity of specific antibodies of IgG class; immunohistochemical (IHCCH) method of detecting early antigens of herpesviridae (LMP1 EBV, CMV pp65 and antigen of HSV 1,2) in peripheral blood lymphocytes using specific mono- and polyclonal antibodies, as well as PCR blood and saliva for the detection of DNA herpesviruses. It is established, that IHCCH increases the frequency identification of herpesviridae of patients with infectious mononucleosis, or mono up to 96.2%. PCR defines in the blood and saliva of patients DNA VEB (25.4% and 76.2%, respectively) and HHV type 6 (23.7% and 52.4% respectively).

**KEYWORDS:** children, infectious mononucleosis, the etiological diagnosis.

периферической крови или наличием небольшого количества атипичных мононуклеаров (менее 10%), а также появлением нетипичных синдромов (катаральный синдром, поражение почек) [5]. При отсутствии типичной клинической картины ИМ ошибки диагностики на догоспитальном этапе составляют от 40% до 90% [2, 7, 9]. Это обуславливает необходимость совершенствования тактики лабораторного обследования больных детей с проявлениями лимфопролиферативного синдрома.

Наиболее часто в практическом здравоохранении применяют серологический метод (иммуноферментный анализ – ИФА), который оказывается недостаточно информативным у детей раннего возраста, пациентов с иммунодефицитными состояниями различного генеза, а также в ранние сроки заболевания [1, 6]. Молекулярно-биологический метод (полимеразная цепная реакция – ПЦР) не всегда оказывается доступным клиницистам. Кроме того, к его недостаткам можно отнести наличие как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, их зависимость от этиологии ИМ и от изучаемого материала. Частота подтверждения диагноза с помощью ПЦР, по данным литературы,

составляет от 12% до 77% и более [12, 13]. Особенно часто ДНК герпесвирусов (ГВ) обнаруживают в слюне, что может свидетельствовать о носительстве вируса, а не о связи его с текущим заболеванием [3, 11].

Оптимизацию этиологической диагностики герпесвирусных инфекций у больных с подозрением на инфекционный мононуклеоз осуществляют за счет комплексного подхода к диагностике, а также поиска новых методов, позволяющих выявлять специфические антигены (АГ) репликации ГВ в поражённых органах и клетках крови. Перспективным является иммуногистохимическое (ИГЦХ) выявление антигенов вирусов в лимфоцитах крови с помощью специфических моноклональных антител [5, 8, 10]. Несмотря на преимущества метода и отсутствие необходимости в дополнительном дорогостоящем оборудовании, метод редко используется в клинической практике.

**Цель работы.** Оптимизация тактики лабораторного обследования детей с синдромом комплексом инфекционного мононуклеоза.

**Объекты и методы исследования.** Комплексное клинико-лабораторное обследование проведено у 158 пациентов в возрасте от 8 месяцев до 15 лет с синдромом комплексом инфекционного мононуклеоза, находившихся на лечении в отделении респираторных (капельных) инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России. Диагноз устанавливали по клиническим и гематологическим признакам ИМ и данным этиологического обследования.

Данные этиологического обследования проанализированы с учетом возраста детей и этиологии ИМ. Дети раннего возраста (от 0 до 3 лет включительно – 91 ребёнок) составили 57,6%; дети в возрасте от 4 лет до 15 лет – 42,4% (67 детей). В качестве методов этиологической верификации использовали серологический метод (ИФА) и прямые методы – ПЦР и иммуногистохимический (ИГЦХ).

Исследование включало в себя определение антител (АТ) класса IgM и IgG VCA, IgG EA и IgG EBNA ВЭБ; IgM и IgG к антигенам ЦМВ, ВПГ-1; IgG к антигенам ВПГ-2 и ВГЧ-6; индекс avidности антител класса IgG VCA ВЭБ, ЦМВ и ВПГ-1,2. Серологические маркёры ГВ определяли в сыворотке крови пациентов с помощью стандартных тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Определение индекса avidности проводили с помощью тест-систем ООО «НПО «Диагностические системы» (Нижний Новгород). ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, ВПГ-1,2 определяли в сыворотке крови и слюне с помощью тест-систем производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва). Иммуногистохимическим методом определяли латентный мембранный протеин 1 (LMP1) ВЭБ, антиген pp65 ЦМВ и антигены ВПГ 1,2 типа в лимфоцитах периферической крови с использованием специфических антител в отношении каждого представителя группы – мо-

ноклональные антитела к ВЭБ (Novocastra), ЦМВ (Novocastra) и поликлональные антитела к ВПГ-1,2 (Dako). Критериями оценки служили: интенсивность окраски (светло-коричневые, тёмно-коричневые) и размеры гранул (крупные, мелкие), их локализация (на клеточной стенке, в цитоплазме, ядре), количество гранул в одной клетке, наличие перинуклеарной экспрессии в агломератах лимфоцитов, количество содержащих АГ лимфоцитов. При этом в каждом мазке оценивали не менее 100 клеток в одном поле зрения. Отрицательной считалась реакция при отсутствии всех перечисленных компонентов экспрессии антигена. В качестве контроля пропускали обработку специфическими антителами, результат при этом был отрицательный.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и Word 2007 для Windows XP и StatSoft Statistica v.6.0. Оценку достоверности различий средних проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для случаев нормально распределённых величин. При малом числе наблюдений и при оценке качественных переменных использовали непараметрические критерии –  $\chi^2$ -Пирсона,  $\chi^2$ -ML. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Анализ показал, что у больных инфекционным мононуклеозом, в дальнейшем подтвержденным лабораторными методами, соответствующий диагноз направления был зарегистрирован лишь в 30,4% случаев. 36,7% пациентов направлены на госпитализацию с диагнозом «ОРВИ с геморрагической сыпью»; 11,4% – «дифтерия»; 10,1% – «лакунарная ангина»; 8,2% – «ОРВИ, осложненная лимфаденоитом». В единичных случаях регистрировали другие диагнозы направления («эпидемический паротит», «менингит»).

В результате анализа частоты подтверждения диагноза «инфекционный мононуклеоз» различными методами этиологической верификации было установлено, что антитела к ГВ в острый период ИМ выявляются лишь у половины больных. АТ острой фазы ВЭБ-инфекции регистрировали с одинаковой частотой – в 41,8% случаев IgM VCA и в 38,6% случаев IgG EA. Антитела класса IgG EBNA, которые свидетельствуют о длительном инфицировании, также выявляли у половины пациентов (55,1%). IgM и IgG к ЦМВ регистрировали в 33,9% и 34,9% случаев соответственно, к ВПГ-1 – в 8,3% и 24,8%, IgG к ВПГ-2 – в 11,9%. Маркеры ВГЧ-6 (IgG) у обследованных детей обнаружили в 54,1% случаев, что свидетельствовало только об инфицированности детей ГВ 6 типа.

Достоверных различий в частоте выявления антител класса IgM к VCA ВЭБ у детей первых трёх лет жизни и старшего возраста не установлено (42,9% и 40,3% соответственно). Антитела к ВПГ-1 регистрировали в минимальном проценте случаев у детей первых трех лет жизни и старше 4 лет



(7,8% и 8,9% соответственно). Анализ результатов серологического исследования показал, что IgM к ЦМВ чаще регистрировали у детей раннего возраста (42,2% против 22,2% у детей старше 4 лет;  $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,05$ ). При ИМ, вызванном ВЭБ-или ЦМВ-моноинфекцией, обнаружение антител острой фазы более информативно (92,3% и 94,7% соответственно), чем при смешанной инфекции (53,9%;  $p < 0,001$  и 52,8%;  $p < 0,01$  соответственно). При ИМ, вызванном ВЭБ или ЦМВ в сочетании с ВПГ, не только отсутствовала неспецифическая реактивация выработки иммуноглобулинов, но имело место снижение антителообразования на фоне иммуносупрессирующего действия герпесвирусов, что подтвердило низкую информативность серологических методов диагностики у пациентов с ИМ смешанной герпесвирусной этиологии.

Анализ серологических маркеров и исследование индекса авидности антител класса IgG показали, что у детей различных возрастных групп типичный синдромокомплекс ИМ может развиваться как в результате первичной герпесвирусной инфекции, так и её реактивации (рисунок 1).

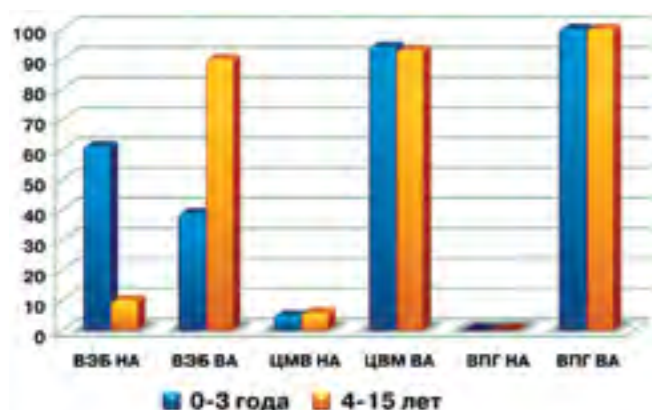


Рис. 1. Распределение больных ИМ в зависимости от авидности специфических антител IgG к герпесвирусам и возраста

Представленные данные доказывают, что в результате первичного инфицирования достоверно чаще развивался ВЭБ ИМ у детей раннего возраста, у которых низкоавидные АТ IgG VCA к ВЭБ выявляли в 61,1% (против 10% у детей старше 4 лет;  $\chi^2$ -Пирсона  $p < 0,001$ ). У 38,9% детей раннего возраста клиническая картина ИМ появлялась в результате реактивации ВЭБ (против 90% у детей старше 4 лет;  $p < 0,05$ ). Герпетическая инфекция у больных инфекционным мононуклеозом во всех случаях характеризовалась лабораторными маркерами реактивации: выявляли только высокоавидные АТ класса IgG (100%). Высокоавидные АТ класса IgG к ЦМВ также выявляли достоверно чаще, чем низкоавидные (94,6% и 5,4% соответственно;  $p < 0,001$ ).

Анализ показал, что наиболее часто используемые для диагностики ИМ серологические маркеры ГВ (специфические IgM) регистрируются лишь у половины больных первичной ВЭБ инфекцией

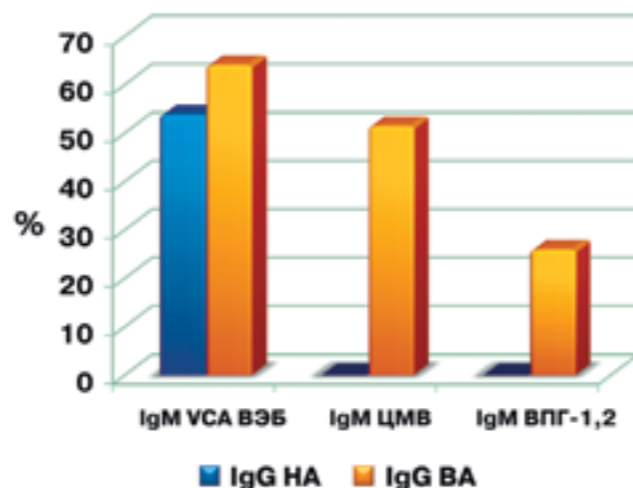


Рис. 2. Частота выявления IgM у больных ИМ с наличием низкоавидных и высокоавидных специфических антител класса IgG

(53,8%) и обнаруживаются при реактивации ВЭБ и ЦМВ (64% и 51,4% соответственно) (рисунок 2).

Было установлено, что герпетическая инфекция отличается низким процентом выявления специфических IgM (25,9%) при её реактивации. Это свидетельствует о том, что выявление иммуноглобулинов класса IgM не доказывает наличие у больного первичной инфекции, так как они могут вырабатываться и при реактивации ГВ.

С другой стороны, отсутствие IgM не исключает реактивации вирусов и их этиологической значимости в развитии ИМ. Проведенное исследование показало, что определение ДНК герпесвирусов методом ПЦР в двух биологических субстратах расширяет возможности этиологической верификации (рисунок 3).



Рис. 3. Частота выявления ДНК герпесвирусов методом ПЦР

У обследованных пациентов ДНК ВЭБ в слюне выявляли в 3 раза чаще, чем в крови (76,2% и 25,4% соответственно;  $p < 0,01$ ), что можно объяснить развитием ИМ вследствие реактивации вируса, при которой результаты ПЦР крови, вероятно, менее информативны, чем при первичной инфекции. ДНК ВГЧ 6 типа в слюне также определяли в два раза чаще, чем в крови (52,4% и 23,7% соответственно;  $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,001$ ). В результате проведенного

исследования было установлено, что в остром периоде инфекционного мононуклеоза в крови больных детей ДНК ЦМВ выявляется реже, чем в слюне (3,4% и 38,1% соответственно;  $\chi^2$ -ML,  $p < 0,05$ ), что сопоставимо с данными Н.Ю. Егоровой (2006) [4]. ДНК ВПГ 1,2 типа методом ПЦР ни в одной биологической жидкости не выявляли.

Проведенный анализ частоты выявления серологических и молекулярно-биологических маркеров возбудителей ИМ позволил установить, что заболевание развивалось преимущественно в результате реактивации герпесвирусов. В отличие от пациентов старших возрастных групп, у которых заболевание развивалось преимущественно при реактивации ВЭБ и других герпесвирусных инфекций, у детей раннего возраста первичная ВЭБ инфекция зарегистрирована лишь в 61,1% случаев.

При использовании ИГЦХ метода исследования у 96,2% больных удалось определить этиологический фактор ИМ ( $p < 0,001$ ). Установлено преобладание в лимфоцитах периферической крови антигенов ВПГ-1,2 (85,9%) по сравнению с АГ ВЭБ и ЦМВ (56,4%;  $p < 0,01$  и 29,5%;  $p < 0,001$  соответственно). У 29,3% пациентов в лимфоцитах выявляли только антигены ВПГ-1,2, еще у 37,3% – в сочетании с АГ ВЭБ. Антигены трёх вирусов одновременно определяли в 14,7% случаев. У 8,0% детей методом ИГЦХ в лимфоцитах крови определяли АГ ЦМВ в сочетании с ВПГ-1,2. Выделение только антигенов ВЭБ или ЦМВ отмечали в единичных случаях.

Метод ИГЦХ позволил установить преобладание экспрессии ВПГ-1,2 в лимфоцитах крови больных ИМ детей независимо от возраста (94,2% против 85,0%, соответственно). У детей раннего возраста реже, чем у детей старше 4 лет, определяли АГ ВЭБ в лимфоцитах крови (45,7% против 70,0% соответственно;  $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,05$ ) (рисунок 4).

Обращает на себя внимание, что наиболее часто в лимфоцитах при ИМ у детей первых трёх лет жизни выявляли ВПГ-1,2 и их сочетание с ВЭБ по

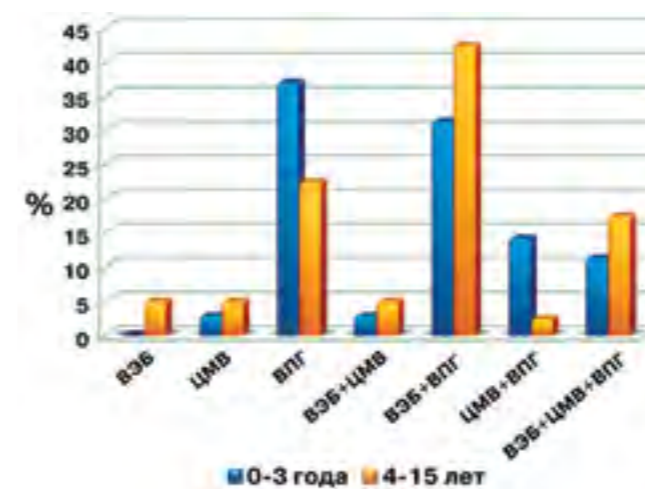


Рис. 4. Экспрессия антигенов герпесвирусов в острый период инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста

сравнению с ВПГ-1,2+ЦМВ (31,4% против 14,3% соответственно;  $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,001$ ) или тремя ГВ (11,4%;  $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,05$ ). У детей старше 4 лет наиболее часто выявляли сочетание ВЭБ+ВПГ-1,2 или АГ трёх ГВ (42,5% против 17,5% соответственно;  $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,001$ ) (см. рисунок 4).

При сопоставлении результатов ИГЦХ и ИФА у одних и тех же больных выявили, что в острый период ИМ в лимфоцитах периферической крови экспрессия антигенов ГВ во всех случаях была выше, чем частота регистрации как специфических IgM, так и IgG. При этом различия были достоверны по отношению к ВЭБ (56,4% АГ ВЭБ против 26,9% IgM VCA ВЭБ;  $p < 0,05$ ) и высоко достоверны по отношению к ВПГ-1,2 (85,9% АГ ВПГ против 1,3% IgM и 26,9% IgG;  $p < 0,001$ ). Экспрессия АГ ЦМВ была минимальной, по сравнению с экспрессией АГ других ГВ, но также существенно выше, чем выявление АТ острой фазы (29,5% АГ ЦМВ против 12,8% IgM ЦМВ;  $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,001$ ). Сопоставление частоты экспрессии АГ герпесвирусов в лимфоцитах периферической крови и частоты выявления специфических АТ к соответствующим вирусам указывает на низкий гуморальный ответ при ИМ, что обуславливает недостаточную эффективность серологического метода обследования.

#### Выводы и практические рекомендации

1. У детей, начиная с первого года жизни, с синдромокомплексом, включающим лихорадку, периферическую лимфаденопатию и острый тонзиллит, независимо от наличия гепато- или спленомегалии, а также их выраженности, целесообразно проводить скрининговое серологическое обследование на ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 инфекции.

2. Первичную ВЭБ-инфекцию в 61,1% случаев регистрируют у детей раннего возраста, в то время как у пациентов старше 4 лет инфекционный мононуклеоз в 90% и более случаев обусловлен реактивацией герпесвирусов, что подтверждается выявлением высокоавидных антител класса IgG.

3. ПЦР расширяет возможности этиологической диагностики, при этом чаще в крови и слюне определяют ДНК ВЭБ (25,4% и 76,2% соответственно) и ВГЧ 6 типа (23,7% и 52,4% соответственно).

4. Для этиологической верификации инфекционного мононуклеоза целесообразно проводить комплексное лабораторное обследование, включающее иммуногистохимическое исследование лимфоцитов периферической крови ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-1,2, ВГЧ-6 наряду с определением ДНК этих вирусов в слюне, также ВЭБ и ВГЧ-6 – в крови.

5. Выявление антигенов ВПГ в лимфоцитах периферической крови при инфекционном мононуклеозе у 85,9% обследованных пациентов обуславливает целесообразность назначения противогерпетических препаратов в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза вне зависимости от его этиологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова И.П., Курмаева А.Ю., Лесина О.Н. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и этиологии заболевания // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 25-28.
2. Гордеев А.В., Савина О.Г., Шаркова В.А. Клинико-иммунологический мониторинг терапии инфекционного мононуклеоза у детей // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им.И.И. Мечникова. – 2008. – № 3 (28). – С. 108-111.
3. Долгих Т.И. Современные возможности лабораторной диагностики инфекционных заболеваний (методы, алгоритмы, интерпретация результатов): пособие для врачей. – Омск, 2005. – 40 с.
4. Егорова Н.Ю. Цитомегаловирусный мононуклеоз (клиника, диагностика, дифференциальный диагноз): автореф. дис. ... канд. мед. наук – М., 2006. – 28 с.
5. Иванова В.В., Бабаченко И.В., Левина А.С. Современное представление об инфекционном мононуклеозе // Материалы конференции «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. – СПб., 2011. – С. 39-47.
6. Клиническое значение иммунологических маркеров ВЭБ-инфекции при инфекционном мононуклеозе у детей / Л.М. Куртасова, И.А. Ольховский, Е.Ю. Якунина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 12. – С. 44-46.
7. Краснова Е.И., Васюнин А.В. Инфекционный мононуклеоз у детей: рук. для врачей. – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2007. – 96 с.
8. Новый подход к дифференциальной диагностике синдрома инфекционного мононуклеоза герпесвирусной этиологии у детей: Усовершенствованная медицинская технология / И.В. Бабаченко, В.В. Иванова, Е.В. Шарипова [и др.] // Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей: научные труды / под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб., 2011. – Т.1. – С. 111-129.
9. Ошибки диагностики и лечения инфекционного мононуклеоза у детей раннего возраста / В.Н. Дроздов [и др.] // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные заболевания у детей – проблемы, поиски, решения». – СПб., 2004. – С. 52.
10. Шарипова Е.В. Клинико-лабораторная характеристика и возрастные особенности инфекционного мононуклеоза у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб.: СПбГПМА, 2012. – 24 с.
11. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis / A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski [et al.]. – Cambridge University Press, 2007. – 1408 p.
12. Measurement of Epstein-Barr virus DNA load using a novel quantification standard containing two EBV DNA targets and SYBR Green I dye / M.L. Lay, R. M. Lucas, M. Ratnamohan [et al.] // Virol J. – 2010. – Vol. 7. – P. 252.
13. Real-time Epstein-Barr virus PCR for the diagnosis of primary EBV infections and EBV reactivation / R. Luderer, M. Kok, H.G.M. Niesters [et al.] // Mol Diagn. – 2005. – Vol. 9, № 4. – P. 195-200.

УДК 616.71-007.233 -007.234

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

*С.О. Мазуренко, О.Г. Мазуренко, М.А. Шевелева, К.Г. Старосельский, А.А. Енькин  
ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»*

### S.O. Mazurenko, O.H. Mazurenko, M.A. Shevelova, K.G. Staroselsky, A.A. Enkin BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE REMODELING AND BONE MINERAL DENSITY IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

**РЕФЕРАТ:** В представленном исследовании было изучено влияние паратиреоидного гормона, 25(OH)D и некоторых биохимических костных маркеров на показатели минеральной плотности у пациентов с 5 стадией хронической болезни почек, получающих лечение гемодиализом. В исследование включено 148 пациентов (72 женского и 76 мужского пола, средний возраст 44,2±11,5 лет), получающих постоянное лечение гемодиализом в среднем 5,9±3,7 лет. У всех пациентов были проанализированы показатели минеральной плотности костей, а также протестированы уровни интактного паратиреоидного гормона, общей щелочной фосфатазы и ее костного изомера, остеокальцина и бета кроссслэпов в сыворотке крови. Изменение активности околотитовидных желез, оцениваемое по уровню интактного паратиреоидного гормона, нашло отражение в изменениях минеральной плотности костей, а также костных метаболитов, из которых костный изомер щелочной фосфатазы продемонстрировал наибольшую чувствительность. 25(OH) витамина D не коррелировал достоверно с изучаемыми показателями, но значение этого метаболита было показано на клиническом примере выраженной остеомалации у пациента с очень низким уровнем 25(OH) витамина D в сыворотке крови.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** почечные остеодистрофии, остеопороз, маркеры костного ремоделирования, паратиреоидный гормон, витамин D.

Терминальная стадия поражения почек характеризуется появлением двух основных вариантов почечных остеодистрофий: с высоким костным обменом (гиперпаратиреоидная болезнь костей, или фиброзно-кистозный остейт) и с низким костным обменом (адинамическая болезнь и остеомалация). Любой вариант почечной остеодистрофии может приводить к уменьшению минеральной плотности костей, развитию остеопороза и переломов [2]. «Золотым стандартом» оценки костного метаболизма и диагностики почечных остеодистрофий остается биопсия костной ткани с двойной тетрациклиновой меткой. Эта методика применяется в единичных центрах мира в связи с высокой ценой, инвазивностью и необходимостью наличия специализированного оборудования для обработки по-

**SUMMARY:** The present study was undertaken to investigate the influence of intact parathyroid hormone, 25(OH) vitamin D, and several biochemical bone markers on bone mineral density in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. We studied 148 patients (72 women, 76 men; mean age 44,2±11,5 years) on regular haemodialysis for a mean of 5,9±3,7 years. All patients underwent bone mineral density analysis, and serum levels of intact parathyroid hormone, 25(OH) vitamin D, alkaline phosphatase, bone isoenzyme of alkaline phosphatase, osteocalcin, beta crossslap were determined. Changes in activity of parathyroid glands in dialysis patients, evaluated by intact PTH were reflected by changes in bone mineral density and bone metabolites, with bone isoenzyme of alkaline phosphatase as the most sensitive. 25(OH) vitamin D did not correlate well with any of the studied parameters, but the importance of this metabolite was confirmed by the cases of severe osteomalacia in patients with extremely low serum level of 25(OH) vitamin D.

**KEYWORDS:** renal osteodystrophy, osteoporosis, markers of bone remodeling, parathyroid hormone, vitamin D.

лученных образцов костной ткани, трудностью выполнения повторных исследований. В связи с этим значительное внимание последние годы уделяется изучению альтернативных методов оценки костного метаболизма, к которым, главным образом, относят биохимические маркеры костного обмена. Маркеры костного ремоделирования разделяют на две большие группы [1]. К первой группе относят биохимические и гормональные показатели, позволяющие определить патогенетические механизмы остеопатии, к которым относят паратиреоидный гормон, витамин D и его метаболиты, половые гормоны, факторы роста, концентрация кальция, фосфора крови и др. Другую группу биохимических показателей составляют маркеры, непосредственно отражающие состояние костного

обмена. В эту группу включают:

1. маркеры, отражающие активность остеобластов (например, щелочная фосфатаза и ее костный изомер, остеокальцин)

2. маркеры, отражающие процессы остеокластной резорбции кости (С-телопептиды:  $\beta$  и  $\alpha$ -CrossLaps, тартрат-резистентная кислая фосфатаза и др.).

Изучение маркеров костного обмена уже нашло широкое применение в диагностике и оценке эффективности лечения остеопороза, а также метаболических остеопатий при хронической болезни почек [3].

В настоящем исследовании была поставлена задача изучения влияния активности околотитовидных желез, концентрации 25(OH) витамина D (25(OH)D) на биохимические показатели, отражающие костный метаболизм, а также показатели минеральной плотности костей и, соответственно, на риск развития остеопороза у пациентов с хронической болезнью почек, получающих длительную заместительную терапию гемодиализом.

**Методы исследования.** Обследовано 148 пациентов (76 мужчин и 72 женщины) в возрасте от 18 до 69 лет с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих лечение гемодиализом от 0 до 12 лет (таблица 1). Всем больным проводился бикарбонатный диализ 3 раза в неделю в различных диализных центрах Санкт-Петербурга. У всех пациентов определялся уровень интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) методом ИФА (референтные значения иПТГ 15-65 пг/мл). Активность щелочной фосфатазы сыворотки исследовали колориметрическим методом, костный изомер щелочной фосфатазы оценивали методом электрофореза на агарозном геле, остеокальцин оценивали радиоиммунным методом,  $\beta$ -кросслапсы определяли иммунологическим методом, а также анализировали

Таблица 1

**Характеристика изученных пациентов**

Показатели	Результаты
Количество пациентов	148
Возраст	44,2±11,5 лет
Длительность гемодиализа	5,9±3,7 лет
Общий кальций плазмы	2,52±0,17 ммоль/л
Фосфор плазмы	1,84±0,044 ммоль/л
иПТГ пг/мл	529 (186-1030) пг/мл
Общая ЩФ МЕ/л	275 (190-453) МЕ/л
Костный изомер ЩФ	105,6±64,6 IU/L
Остеокальцин	162,1±99,2 нг/мл
$\beta$ -кросслапсы	2,85±1,42
25(OH) D	64,8±37,9 нмоль/л

концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови. Забор крови для исследования перечисленных показателей осуществлялся перед началом сеанса гемодиализа. Минеральную плотность костей у всех исследуемых пациентов определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Hologic Discovery W) в трех отделах скелета: поясничный отдел позвоночника (L1-L4), проксимальный отдел бедренной кости (бедро), дистальный отдел предплечья (рука).

Индивидуальные результаты определения МПК оценивали по индексам Т (величина среднеквадратичного отклонения МПК пациента от среднестатистического показателя МПК для взрослых лиц того же пола в возрасте 30 лет) и Z (величина среднеквадратичного отклонения МПК пациента от среднестатистического показателя МПК для человека того же возраста и пола).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы StatSoft Statistica v.6.0 с использованием корреляционного, многофакторного регрессионного анализа. Для анализа вида распределения количественных данных использовались критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и величины среднеквадратичного отклонения (SD) для переменных, распределение которых соответствовало нормальному. Для описания переменных, распределение которых отклонялось от нормального, использовалась медиана (Me) и квартили (25%–75%). Межгрупповые различия оценивали с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ) и, там где это требовалось, непараметрических методов анализа (методы Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни).

**Результаты исследования.** В исследованной группе пациентов показатели интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) у большинства пациентов были повышены и в составили 529 (186-1030) пг/мл при нормальных значениях от 15,0 до 65,0 пг/мл.

Средние значения биохимических маркеров костного обмена также существенно превышали нормальные значения (таблица 1).

При этом статистически достоверной разницы между мужчинами и женщинами указанные показатели не продемонстрировали ( $p>0,05$ ).

Результаты денситометрического обследования пациентов представлены в таблице 2.

Самые низкие показатели минеральной плотности были отмечены в костях проксимального отдела предплечья, в которых остеопороз был выявлен у 39,2% больных. В поясничном отделе позвоночника остеопороз был выявлен у 23%, в проксимальном отделе бедра – у 14,9%.

Абсолютные значения показателей минеральной плотности кости у мужчин были статистически достоверно выше, чем у женщин. Однако по диагностическим критериям Z, отражающим дефицит

Таблица 2

**Результаты денситометрии**

Отдел скелета и денситометрические показатели	Результаты
МПК рука	0,487±0,105 г/см <sup>2</sup>
Т рука	-2,31±1,87
Z рука	-1,73±1,89
МПК L1 – L4	0,887±0,180
Т L1 – L4	-1,61±1,64
Z L1 – L4	-1,11±1,65
МПК бедренной кости	0,776±0,258
Т бедренной кости	-1,37±1,20
Z бедренной кости	-0,97±1,24

минеральной плотности в сравнении с возрастной нормой, существенной разницы между мужчинами и женщинами отмечено не было ( $P>0,05$ ).

Для оценки зависимости показателей костного обмена от уровня иПТГ и друг друга был выполнен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Корреляционный анализ иПТГ и биохимических показателей костного обмена**

Лабораторные показатели	иПТГ	
Общая щелочная фосфатаза	$r = +0,67$	$p < 0,001$
Костный изомер щелочной фосфатазы	$r = +0,81$	$p < 0,001$
Остеокальцин	$r = +0,56$	$p < 0,01$
$\beta$ -кросслапс	$r = +0,47$	$p = 0,01$
25(OH) D	$r = +0,14$	$p > 0,05$

Наиболее статистически значимо с интактным паратиреоидным гормоном коррелировал костный

изомер щелочной фосфатазы ( $r = +0,81$ ) и общая щелочная фосфатаза ( $r = +0,67$ ), далее следовали остеокальцин плазмы ( $r = +0,56$ ) и  $\beta$ -Cross-laps ( $r = +0,47$ ). 25(OH)D3 не продемонстрировал статистически достоверной зависимости от иПТГ ( $p > 0,05$ ). Результаты оценки влияния иПТГ и биохимических маркеров костного обмена на показатели минеральной плотности кости представлены в таблице 4.

Все рассматриваемые биохимические показатели продемонстрировали отрицательное влияние на показатели минеральной плотности кости. При этом статистически наиболее значимое влияние маркеры костного обмена и паратиреоидный гормон оказывали на показатели минеральной плотности костей предплечья. Отрицательное влияние концентрации 25(OH)D в выбранной популяции оказалось статистически недостоверным ( $p > 0,05$ ). Однако при анализе отдельных клинических случаев у двух пациентов с уровнем 25(OH)D в сыворотке ниже 15 нмоль/л были выявлены рентгенологические признаки деформации скелета, которые были объяснены тяжелым остеопорозом и остеомаляцией, подтверждением чему служит следующий клинический пример.

Пациент К. 53 лет. Впервые в возрасте 49 лет стал отмечать боли в левом тазобедренном суставе, по поводу которых получал местные новокаиновые блокады с временным эффектом и физиотерапевтическое лечение без эффекта. В этот же период выявляются повышенные значения креатинина крови до 0,156 ммоль/л, а также снижение клубочковой фильтрации до 65,5 мл/мин., которые интерпретируются как хронический гломерулонефрит. Паратиреоидный гормон и 25(OH)D в тот момент не тестируются. У пациента отмечается уменьшение роста на 15 см. Прогрессирующие скелетные проблемы списываются на множественную миелому, по поводу чего выполняется внутривенное введение памидроновой кислоты (Аредия), которое не приносит ожидаемого улучшения. В возрасте 52

Таблица 4

**Корреляционный анализ показателей минеральной плотности костей и маркеров костного обмена**

	BMD рука	Т рука	BMD L1 – L4	Т L1 – L4	BMD бедро	Т бедро
иПТГ пг/мл	$r = -0,41$ $p < 0,001$	$r = -0,42$ $p < 0,001$	$r = -0,27$ $p < 0,001$	$r = -0,27$ $p < 0,001$	$r = -0,24$ $p < 0,001$	$r = -0,23$ $p < 0,001$
Общая ЩФ МЕ/л	$r = -0,43$ $p < 0,001$	$r = -0,45$ $p < 0,001$	$r = -0,26$ $p < 0,001$	$r = -0,27$ $p < 0,001$	$r = -0,34$ $p < 0,001$	$r = -0,35$ $p < 0,001$
Костная ЩФ	$r = -0,48$ $p < 0,01$	$r = -0,49$ $p < 0,01$	$r = -0,27$ $p < 0,05$	$r = -0,30$ $p < 0,05$	$r = -0,36$ $p < 0,01$	$r = -0,37$ $p < 0,01$
Остеокальцин	$r = -0,45$ $p < 0,01$	$r = -0,47$ $p < 0,001$	$r = -0,28$ $p < 0,05$	$r = -0,33$ $p < 0,05$	$r = -0,29$ $p < 0,01$	$r = -0,32$ $p < 0,01$
$\beta$ -кросслапс	$r = -0,48$ $p < 0,001$	$r = -0,49$ $p < 0,001$	$r = -0,32$ $p < 0,05$	$r = -0,38$ $p < 0,05$	$r = -0,39$ $p < 0,05$	$r = -0,37$ $p < 0,05$
25(OH) D3	$r = -0,25$ $p > 0,05$	$r = -0,24$ $p > 0,05$	$r = -0,12$ $p > 0,05$	$r = -0,11$ $p > 0,05$	$r = -0,12$ $p > 0,05$	$r = -0,22$ $p > 0,05$

Таблица 5

Данные денситометрии №1				
	МПК г/см <sup>2</sup>	МСК г/см	T	Z
Позвоночник L1-L4	0,528	33,75	- 5,12	- 4,70
Рука	0,431	12,4	- 4,54	- 3,95
Бедренная кость	0,408	18,06	- 4,14	- 3,79

лет впервые выполняется денситометрия в центре остеопороза КБ №122, результаты которой представлены в таблице 5.

При дальнейшем обследовании в плазме крови выявлено критически низкое содержание 25(OH)D = 6,2 нмоль/л, иПТГ = 75 пг/мл (норма до 65 пг/мл), ЩФ = 900 Ед/л (при норме до 270 Ед/л), Са<sup>++</sup> = 1,12 ммоль/л. Состояние расценивается как остеомалация, вторичный гиперпаратиреоз, назначаются препараты витамина D. Однако регулярного лечения препаратами витамина D не получал, 25(OH)D не контролировал. Следующий раз пациент был осмотрен через год в период подготовки к гемодиализу. Уменьшение роста на 20 см. Значительная деформация всего скелета и особенно грудной клетки (рисунок 1).

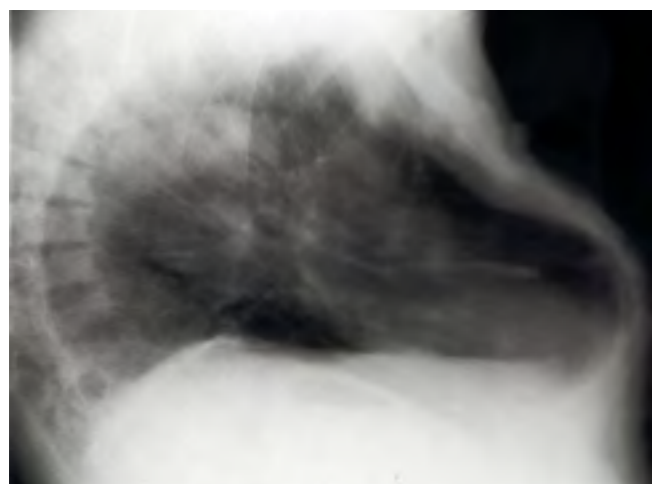


Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки в боковой проекции

На рентгенограммах позвоночника значительное снижение высоты тел позвонков, кифосколиотическая деформация грудного отдела. На серии КТ-снимков выявлена деформация грудной клетки, множественные переломы и псевдопереломы ребер (рисунок 2).

При обследовании 25(OH)D = 12,5 нмоль/мл, иПТГ = 620,2 пг/мл, ЩФ = 381, остеокальцин = 13,2 (норма до 13,7), Са = 2,5 ммоль/л, Са<sup>++</sup> = 1,19 ммоль/л, Ph = 1,2 ммоль/л, креатинин плазмы крови 0,411 ммоль/л, общий белок 77 г/л, альбумин 60 г/л. С-РБ 2,52 мг/л (норма до 6 мг/л). В клиническом анализе крови гемоглобин 85 г/л, СОЭ 28 мм/ч. Данные денситометрии приведены ниже в таблице 6.

Пациенту назначается холекальциферол в дозе



Рис. 2. КТ грудной клетки. Переломы ребер

Таблица 6

Данные денситометрии №2				
	МПК г/см <sup>2</sup>	МСК г/см	T	Z
Позвоночник L1-L4	0,561	31,78	- 4,81	- 4,36
Предплечье	0,406	11,7	- 4,83	- 4,2
Бедренная кость	0,346	15,39	- 4,62	- 3,21

10 000 Ед, а в последующем он переводится на прием альфакальцидола в дозе 2 мкг/сут. в сочетании с карбонатом кальция 1,5 грамма в сутки. В следующий визит через 35 месяцев пациент уже получает лечение гемодиализом, активность ЩФ снижается до нормы, иПТГ крови 78,5 пг/мл, 25(OH)D = 55,3 нмоль/мл. По данным денситометрии, отмечена значительная прибавка МПК во всех отделах скелета. Динамика изменений показателей МПК в трех отделах скелета за время наблюдения показана на рисунке 3.

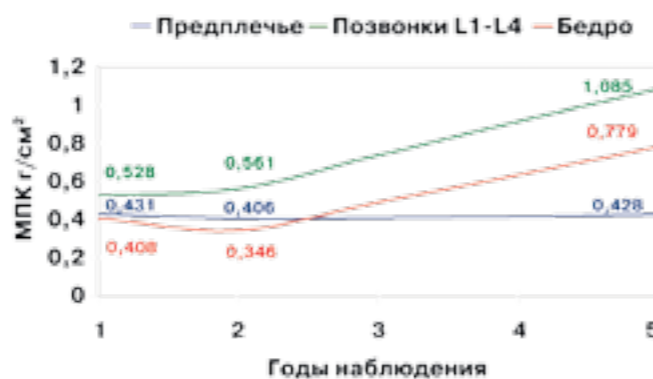


Рис. 3. Изменение минеральной плотности костей в трех отделах скелета на протяжении 4 лет наблюдения пациента К. на фоне терапии альфакальцидолом

**Обсуждение.** Нарушение функции околощитовидных желез (гипер- или гипопаратиреоз) лежит в основе патогенеза метаболических заболеваний костей у большинства больных с хронической болезнью почек [11] и с высокой степенью вероятности позволяет предсказывать вариант метаболической остеопатии [10]. Учитывая формирующуюся резистентность костной ткани при уремии к паратиреоидному гормону, выявление повышенной концентрации иПТГ не всегда может свидетельствовать о повышенном костном обмене. Прогностическая точность показателей иПТГ может быть повышена одновременной оценкой маркеров костного ремоделирования. Концентрация общей щелочной фосфатазы, используемой обычно на практике для этих целей, несмотря на низкую специфичность, статистически достоверно коррелировала с показателями иПТГ, минеральной плотностью костной ткани (МПК). В ситуациях, когда повышение общей щелочной фосфатазы может быть обусловлено другими заболеваниями (патология печени и синдром холестаза), необходимо использовать более специфичные, но и дорогие маркеры костного метаболизма (костный изомер щелочной фосфатазы или остеокальцин, β-кросслапс). Во избежание ошибок важно акцентировать внимание на необходимости одновременной оценки иПТГ и маркеров костного обмена, так как повышение концентрации последних может временно наблюдаться и при низкообменных остеопатиях, в результате «костных катастроф» (переломов или асептического некроза и др.).

Чрезвычайно важным представляется значение витамина D и его метаболитов в патогенезе метаболического поражения костей [4]. Витамин D в организме представлен несколькими метаболитами, основными из которых являются 1,25(OH)<sub>2</sub>D или собственно D-гормон (кальцитриол) и 25(OH)D. Синтез кальцитриола завершается в почке и при уремии резко нарушен [6, 12]. Концентрация в крови 1,25(OH)<sub>2</sub>D при уремии определяется дозой кальцитриола или его фармакологического предшественника альфакальцидола, получаемых в качестве лечебных средств. 25(OH)D образуется в печени в результате гидроксирования холекальциферола (витамина D<sub>3</sub>) и в норме является основным резервным субстратом, из которого синтезируются активные метаболиты. 25(OH)D считается лучшим индикатором статуса витамина D в общей популяции [7]. Значение 25(OH)D при уремии мало изучено. По своей активности 25(OH)D уступает кальцитриолу в 100 раз [4]. Его превращение в 1,25(OH)<sub>2</sub>D при уремии нарушено из-за дефицита почечной 1α-гидроксилазы. Между тем ряд исследователей считает, что низкая концентрация 25(OH)D при почечной недостаточности увеличивает риск прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза и создает условия для развития остеомалации [4, 5]. Также появи-

лись данные, что низкая концентрация 25(OH)D у больных, получающих лечение гемодиализом, является индикатором плохого прогноза [13, 14].

Эпидемиологическое исследование лиц старше 54 лет выявило достоверную и отрицательную статистическую зависимость концентрации паратиреоидного гормона от концентрации 25(OH)D в крови. При этом не было обнаружено корреляции между концентрациями 1,25(OH)<sub>2</sub>D и иПТГ. Также было отмечено, что у лиц с нормальной функцией почек концентрация иПТГ оставалась в нормальных пределах даже при относительно низкой концентрации 25(OH)D в крови, в то время как у лиц со сниженной клубочковой фильтрацией нормальные показатели иПТГ отмечались только в тех случаях, когда концентрация 25(OH)D превышала 75 нмоль/л (30 нг/мл). Анализируя результаты исследования лиц пожилого возраста [8], авторы предложили классификацию концентрации 25(OH)D в крови, разделив ее на три степени:

1. Гиповитаминоз витамина D: 25(OH)D от 50 до 100 нмоль/л.
2. Недостаточность витамина D: 25(OH)D от 25 до 50 нмоль/л.
3. Дефицит витамина D: 25(OH)D от ниже 25 нмоль/л.

Однако в эти исследования были включены лица с нормальной или умеренно сниженной функцией почек. Чувствительность рецепторов витамина D околощитовидных желез при нормальной или умеренно сниженной функции почек обычно сохранена. В нашем исследовании рассматривались пациенты с терминальной ХБП, у которых средняя концентрация иПТГ в крови была 529 (186-1030) пг/мл. На стадии уремии формируется резистентность рецепторов околощитовидных желез к метаболитам витамина D, что может объяснять отсутствие корреляции концентраций иПТГ и 25(OH)D. При этом у большинства исследованных пациентов был выявлен гиповитаминоз витамина D. У двух пациентов с уровнем витамина D ниже 15 нмоль/л был выявлен тяжелый остеопороз и отмечены рентгенологические признаки остеомалации, подтверждением чему может служить приведенный клинический пример.

Полученные в нашем исследовании данные подтверждают результаты проведенных ранее исследований и свидетельствуют о том, что хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождается существенной активацией костного ремоделирования и сопровождается повышением уровня маркеров резорбции и формирования кости. Первопричиной повышения костного ремоделирования при ХБП является вторичный гиперпаратиреоз и его прогрессирование, что доказывается корреляционным анализом, показавшим зависимость маркеров костного формирования и резорбции кости от уровня иПТГ.

На основании выполненного исследования мы пришли к выводу, что у большинства пациентов с

ХБП, получающих гемодиализ, изменение активности околотитовидных желез, оцененное по концентрации иПТГ, находит свое отражение в изменении концентрации маркеров костного обмена, из которых наиболее чувствительным представляется костный изомер щелочной фосфатазы, а также в изменении показателей минеральной плотности костей. Общая щелочная фосфатаза, несмотря на низкую специфичность, может использоваться в качестве доступного и достаточно чувствительного скринингового теста в оценке костного обмена, наряду с иПТГ. К исследованию более дорогих костных метаболитов необходимо прибегать

в ситуациях, когда интерпретация концентрации общей щелочной фосфатазы затруднена, например, при патологии печени. При этом анализировать желательнее как маркеры остеобластной, так и остеокластной активности.

Несмотря на то, что значение 25(OH)D у больных с уреимией еще потребует дальнейшего изучения [9], определение концентрации этого метаболита витамина D у больных ХБП может быть рекомендовано в ситуациях, когда вероятность его дефицита высока (отсутствие солнечной инсоляции) или подозревается поражение костей, обусловленное дефицитом витамина D.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ермакова И.П., Пронченко И.А. Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 24-26.
2. Мазуренко С.О. Метаболические заболевания костей. Диагностика и лечение: учеб. метод. пособие. – СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского государственного университета, 2007. – 48 с.
3. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients / G. Coen, P. Ballanti, E. Bonucci [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 1998. – Vol. 13, №9. – P. 2294-2302.
4. Cannata-Andía J.B., Alonso C.G. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17. – P. 1875-1878.
5. Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? / A. Ghazali, P. Fardellone, A. Pruna [et al.] // Kidney Int. – 1999. – Vol. 55. – P. 2169-2177.
6. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency / F. Locatelli, J.B. Cannata, T. Drüeke [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17. – P. 723-731.
7. McKenna M.J. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly // Am. J. Med. – 1992. – Vol. 93. – P. 69-77.
8. McKenna M.J., Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D // Osteoporos Int. – 1998. – Vol. 8. – P. 3-6.
9. Melamed M.L., Thadhani R. Vitamin D Therapy in Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease // CJASN. – 2012. – Vol. 7(2). – P. 358-365.
10. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis / Q. Qi, M.C. Maunier-Faugere, Z. Geng [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 1995. – Vol. 25. – P. 622-631.
11. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity / M. Wang, G. Herez, D. Sherrard [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 1995. – Vol. 26. – P. 836-844.
12. Schomig M., Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: Use of vitamin D metabolites // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol. 15, Suppl 5. – P. 18-24.
13. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients / C. Drechsler, S. Pilz, B. Obermayer-Pietich [et al.] // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 31(18). – P. 2253-2261.
14. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study / C. Drechsler, M. Verduijn, S. Pilz [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011. – Vol. 26(3). – P. 1024-1032.

УДК 616.36/.37-006-073.756.8

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МНОГОСЛОЙНОЙ СПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПОРАЖЕНИИ ОРГАНОВ БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

*Т.В. Савельева, В.А. Кащенко*

*ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»*

*T.V. Savelieva, V.A. Kashchenko*

### THE EFFECTIVENESS OF THE MULTISLICE SPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY IN BILIOPANCREATODUODENAL TUMORS

*Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency*

**РЕФЕРАТ:** В работе представлены результаты обследования и лечения 126 больных с опухолевыми поражениями билиопанкреатодуоденальной зоны, которым была выполнена многослойная спиральная компьютерная томография. Многослойная спиральная компьютерная томография, выполняемая с болюсным внутривенным контрастированием и многофазным сканированием в артериальную и портальную фазы, дополненная построением многоплоскостных и объемных реформаций, позволяет визуализировать опухолевые поражения билиопанкреатодуоденальной зоны, оценивать их распространение, что позволяет определять тактику ведения таких пациентов и планировать оперативное лечение.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** поджелудочная железа, желчные протоки, опухоли, компьютерная томография.

**SUMMARY:** The paper presents the results of examination and treatment of 126 patients with tumors of the biliopancreatoduodenal zone. The multislice spiral computed tomography was performed in all patients. Multislice spiral computed tomography, performed with bolus contrast enhancement and multiphase scanning in arterial and portal venous phase followed by performing of multiplanar and volume reconstructions is able to visualize biliopancreatoduodenal tumors, to assess their extension and to choose the method for treatment and to plan the operation as well.

**KEYWORDS:** pancreas, bile ducts, tumors, computed tomography.

Опухоли органов билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ) составляют 15% всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и имеют тенденцию к увеличению [2, 3, 5].

Следует подчеркнуть, что на высокие показатели заболеваемости раком поджелудочной железы (ПЖ) в индустриально развитых странах влияет уровень прижизненной выявляемости опухолей с помощью современных методов диагностики [1, 7, 11].

С другой стороны, раннее выявление опухолей БПДЗ является одним из наиболее сложных вопросов лучевой диагностики. Правильная оценка всех проявлений того или иного патологического процесса обуславливает выбор тактики лечения и влияет на непосредственные и отдаленные результаты.

На сегодняшний день единственным методом потенциально радикального лечения злокачественных опухолей БПДЗ остается хирургический: прогноз течения заболевания у пациентов с выявленными на ранних этапах опухолями поджелудочной железы и подвергшихся радикальному хирургическому лечению всегда значительно лучше, при этом операбельность, по разным данным, не превышает 15-17% [4].

Операбельность определяется, главным образом, отношением опухоли к расположенным рядом магистральным сосудам, следовательно, на этапе обследования и выработки тактики лечения принципиальное значение имеет информация, позволяющая судить о взаимоотношении опухоли с прилежащими органами и магистральными сосудами: аортой, чревным стволом, селезеночной и верхней брыжеечной артериями, верхней брыжеечной и воротной венами [1].

Традиционно ангиография, компьютерная томография (КТ) и эксплоративная лапаротомия были первичными методами оценки резектабельности у пациентов. Более новые диагностические инструменты, такие как тонкослойная спиральная КТ с высоким разрешением, магнитно-резонансная томография (МРТ), эндоскопическое УЗИ и лапароскопия позволяют повысить точность диагностики и предоперационного стадирования рака ПЖ. Несмотря на это, остается значительной подгруппа пациентов, у которых опухоль по результатам методов визуализации выглядит резектабельной, однако при эксплоративной лапаротомии уже имеет признаки местного распространения или метастазы.

Постоянно совершенствующаяся техника оперативного лечения позволяет выполнять высокотехнологичные вмешательства, в том числе с сосудистой пластикой, но такие операции требуют особого планирования и сложны для выполнения [6]. В то же время без максимально возможной эрадикации опухолевой ткани и полноценной санации забрюшинных лимфатических коллекторов трудно рассчитывать на достижение ремиссии заболевания.

Выявление пациентов с нерезектабельными опухолями должно понизить долю диагностических лапаротомий и необоснованно завышенных по объему вмешательств. Избегая лапаротомии, в ряде случаев можно не откладывать начало паллиативной терапии, задержка которой вызвана восстановительным послеоперационным периодом. Эффективные методы предоперационного стадирования помогают также выбрать подходящих кандидатов для агрессивной неоадьювантной лучевой и химиотерапии [7, 9, 10].

**Материал и методы.** При анализе данных многослойной спиральной компьютерной томографии за период с 2005 по 2008 гг. отклонения от нормы в структуре органов БПДЗ были выявлены у 126 пациентов, обследованных с подозрением на опухоль ПЖ. Эту группу составили 68 женщин и 58 мужчин в возрасте от 34 до 89 лет. У ряда пациентов наблюдались признаки механической желтухи, болевой синдром различной степени выраженности, похудение.

Почти у половины пациентов жалобы или какие-либо клинические проявления болезни при осмотре отсутствовали, а причиной направления на КТ послужили изменения структуры ПЖ, выявленные при ультразвуковом исследовании, либо повышение в крови уровня онкомаркера СА19-9 (в 8 случаях). Во всех наблюдениях КТ предшествовало ультразвуковое обследование, причем опухолевое поражение ПЖ было заподозрено у 79 человек.

КТ выполняли на спиральных компьютерных томографах Light Speed Plus (General Electric) с 4-я рядами детекторов и Somatom Sensation 40 (Siemens) с 40-а линейками детекторов (МСКТ). Перед исследованием выполняли пероральное заполнение желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК) и проксимальных петель тощей кишки 600-800 мл воды для обеспечения «негативного контрастирования». Этот методический прием принципиально важен для оценки состояния стенки желудка и тонкой кишки, что особенно проявляется на фоне введения контрастного вещества, а также последующих реконструкций изображений.

Стандартное сканирование проводили в краниокаудальном направлении с толщиной среза 5 мм и шагом реконструкции 4 мм. Затем с помощью автоматического инъектора со скоростью 3,5 мл в секунду внутривенно вводили контрастное вещество – «Омнипак» или «Ультравист» с концентрацией йода 350 мг/мл, из расчета 1 мл на 1 кг массы тела пациента.

Постконтрастное сканирование выполняли в позднюю артериальную (на 30 секунде) и портальную (на 60-70 секундах) фазы. В артериальную и портальную фазы зона сканирования захватывала всю печень, ПЖ и ДПК, толщина среза устанавливалась 3,75 мм при шаге реконструкции 2,5 мм. При постпроцессинговой обработке толщина среза уменьшалась до 1,5 мм.

Последующая обработка данных КТ включала в себя обязательное построение многоплоскостных (реконструкция изображений в иных, чем аксиальная, плоскостях) и объемных (3D-трехмерных) реформаций на основе изображений, полученных как в артериальную, так и в портальную фазы.

Использование тонких срезов позволило свести почти к минимуму эффект «объемного усреднения» (т.н. «частичный объемный эффект»), который приводит к деградации денситометрической картины, и получить многоплоскостные и объемные реформации высокого качества.

При анализе как аксиальных, так и реформированных изображений изучали состояние паренхиматозных органов в зоне сканирования, оценивали состояние желчных протоков и сосудистых структур.

При наличии опухолевого поражения органов билиопанкреатодуоденальной зоны определяли расположение опухоли относительно сосудов артериального и венозного русла, распространенность опухолевого поражения, оценивали состояние лимфатических узлов.

**Результаты и обсуждение.** Среди 126 пациентов с изменениями органов БПДЗ наиболее часто выявляемой патологией оказались опухоли различных отделов ПЖ с признаками аденокарциномы. В большинстве случаев – в 45 (35,7%) – поражалась головка железы, причем у 3 (2,4%) пациентов только крючковидный отросток. Реже поражение выявлялось в теле железы – у 20 (15,8%) пациентов, и в хвосте – у 8 (6,3%). В 4 (3,6%) наблюдениях определялось поражение и тела, и хвоста, в 1 (0,8%) наблюдении – тотальное поражение ПЖ. У 2 пациентов образование тела железы было обусловлено метастазом, с наличием первичного очага в легком, а в другом случае – в ободочной кишке (таблица 1).

У 26 обследованных размеры опухоли не превышали 2,0 см, и мы не наблюдали инвазии образования в прилежащие сосудистые структуры, парапанкреатическую клетчатку, а также отдаленных метастазов. В этих случаях без технических трудностей удавалось выполнить радикальное удаление опухоли в ходе панкреатодуоденальной резекции либо дистальной резекции ПЖ.

В 32 случаях размеры опухоли были в пределах 2-4 см. В этой группе метастазы в печень обнаружены у 5 пациентов.

У большинства имелось прорастание опухоли в прилежащие сосуды. В таких случаях пациенты направлялись на химиотерапию, при необходимости им выполняли паллиативные вмешательства.

Таблица 1

Патологические изменения	Число наблюдений (абс.)	%
Опухоли головки поджелудочной железы (в том числе эндокринные)	47	37,3
Опухоли крючковидного отростка поджелудочной железы	3	2,4
Опухоли тела поджелудочной железы (в том числе метастатические)	22	17,4
Опухоли хвоста поджелудочной железы	8	6,3
Опухоли тела и хвоста поджелудочной железы	4	3,2
Тотальное поражение поджелудочной железы	1	0,8
Кистозное образование поджелудочной железы	5	4,0
Опухоль внепеченочных желчных протоков	10	7,9
Опухоль БДС	5	4,0
Подозрение на рубцовую стриктуру терминального отдела общего желчного протока	5	4,0
Гастроинтестинальная стромальная опухоль ДПК	1	0,8
Хронические воспалительные изменения в головке поджелудочной железы	4	3,2
Кавернозная трансформация воротной вены	3	2,4
Лимфоаденопатия без поражения поджелудочной железы и желчных протоков	8	6,3
Всего	126	100

Примечание: БДС – большой дуоденальный сосочек, ДПК – двенадцатиперстная кишка

У двух пациентов опухоль дорзального отдела головки ПЖ достигала нижней стенки воротной вены, не приводя к деформации сосуда, и при операции удалось выделить и удалить образование, а признаки инвазии стенки вены при операции найдены не были.

Опухоли тела ПЖ с размерами до 4,0 см в большинстве своем имели признаки местно распространенного процесса и вызывали инфильтрацию парапанкреатической клетчатки, стенозирование сосудов различной степени: селезеночной артерии – 21, общей печеночной артерии – 15, левой желудочной артерии – 3, чревного ствола – 5.

Окклюзия селезеночной вены наблюдалась у подавляющего большинства пациентов этой группы (таблица 2).

При поражении опухолью хвоста ПЖ и отсутствии признаков метастатического поражения

печени и других паренхиматозных органов, при местно распространенном процессе удавалось выполнить радикальную операцию – дистальную резекцию железы.

Опухоль крючковидного отростка ПЖ в 1 случае имела размеры в пределах 2,0 см, не прорастала верхние брыжеечные сосуды. В 2 наблюдениях опухолевый конгломерат включал в себя верхнюю брыжеечную артерию и ее ветви. Наблюдалось умеренное сужение просвета артерий, а также «изъеденность» их контуров (рисунок 1). Просвет верхней брыжеечной вены не заполнялся контрастным веществом вследствие тромбоза. Кроме того, у одного из этих пациентов опухоль прорастала стенки ДПК, вызывая желудочно-кишечное кровотечение, что и обуславливало наряду с механической желтухой клиническую картину заболевания. У другой пациентки с выявленным кровотечением из стенки

Таблица 2

Распространение опухолевого поражения у пациентов с признаками аденокарциномы поджелудочной железы по данным МСКТ

Локализация	Прорастание артерий				Прорастание вен			Метастазы в печень	Поражены лимфоузлов	
	СА	ОПА	ЛЖА	ЧС	ВБА	СВ	ВБВ			ВВ
Головка	14	3					4	8	11	17
Крючков. отр.					2		2		1	3
Тело	7	12	3	5	3	14	3		8	16
Хвост						7			6	8
Всего	21	15	3	5	5	21	9	8	26	44

Примечание: СА – селезеночная артерия, ОПА – общая печеночная артерия, ЛЖА – левая желудочная артерия, ЧС – чревный ствол, ВБА – верхняя брыжеечная артерия, СВ – селезеночная вена, ВБВ – верхняя брыжеечная вена, ВВ – воротная вена

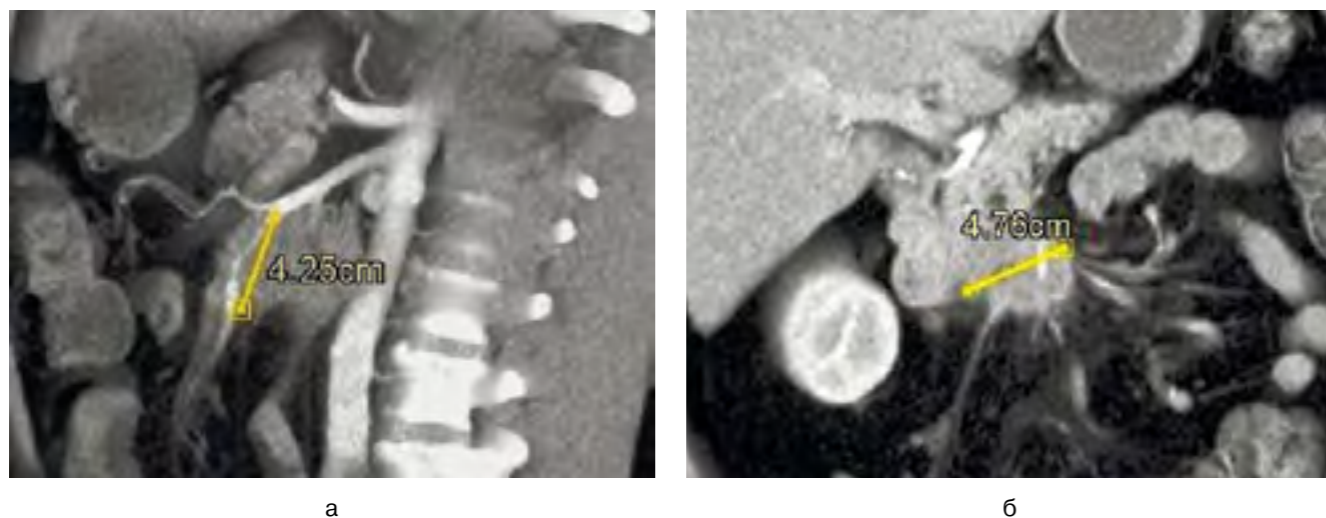


Рис. 1. Аденокарцинома крючковидного отростка головки поджелудочной железы с прорастанием верхней мезентериальной артерии. МСКТ  
а. MIP-реформация в сагиттальной плоскости  
б. MIP-реформация во фронтальной плоскости

ДПК опухоль в проекции крючковидного отростка ПЖ имела четкие, ровные контуры, не вызывала сужение и дислокацию сосудов, обнаруживала при КТ-ангиографии нетипичные для аденокарциномы признаки накопления контрастного вещества (выраженное накопление с градиентом плотности до 150 Hu в артериальную фазу).

В ходе операции патологическое образование удалось отделить от ткани ПЖ и резецировать вместе с верхней стенкой нижнего горизонтального отдела ДПК. При проведении иммуногистохимического анализа новообразование оказалось веретеноклеточной гастроинтестинальной стромальной опухолью (ГИСТ) (рисунок 2).

Не все аденокарциномы ПЖ имели типичную картину при многофазной КТ, что не позволяло с уверенностью высказаться о наличии опухоли – в 3 случаях аденокарцинома головки ПЖ оставалась из плотной ткани железы во все фазы постконтрастного сканирования, а в 2 наблюдениях у пациента с хроническим панкреатитом имела кистозную структуру. В этих случаях диагноз аденокарциномы был установлен при гистологическом исследовании операционного материала после панкреатодуоденальной резекции. В 4 наблюдениях у пациентов с увеличенной головкой поджелудочной железы опухоль не была выявлена, а найденные изменения расценены нами как проявления хронического

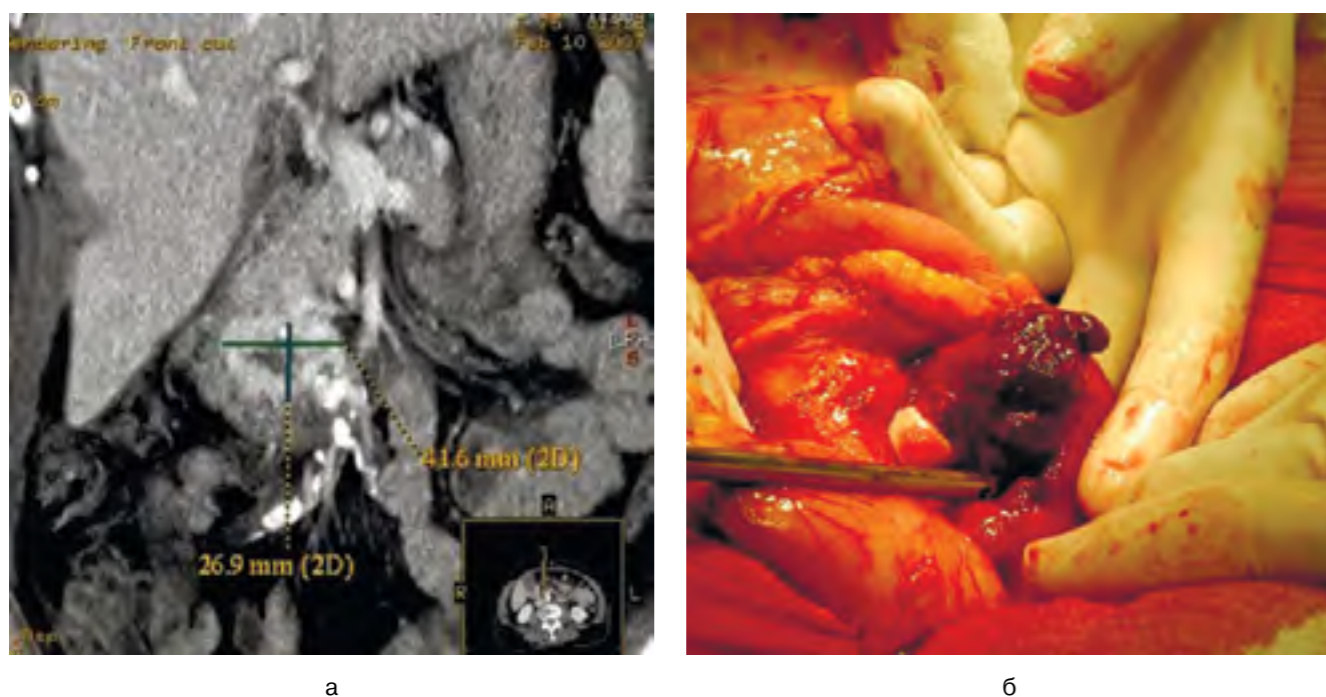


Рис. 2. ГИСТ двенадцатиперстной кишки (стрелки)  
а. МСКТ, артериальная фаза, MIP-реформация во фронтальной плоскости  
б. Этап операции

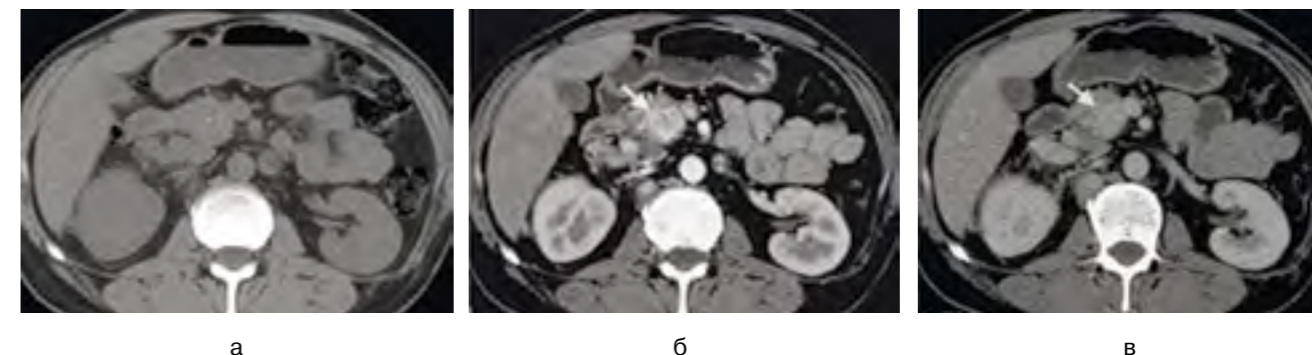


Рис. 3. Нейроэндокринная опухоль головки поджелудочной железы  
а. МСКТ. Нативное сканирование (опухоль не визуализируется)  
б. МСКТ. Артериальная фаза (стрелки)  
в. МСКТ. Портальная фаза (стрелки)

воспалительного процесса. При динамическом наблюдении (в сроки до 1,5 лет) данные за опухолевое поражение железы не определялись.

В 5 случаях обнаружены кистозные опухоли хвоста и головки ПЖ без признаков инвазивного роста.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, визуализированные в двух наблюдениях (3%), характеризовались интенсивным накоплением контрастного вещества в артериальную фазу, что позволило отличить их от других опухолевых поражений (рисунок 3).

Холангиокарциномы при многофазной КТ в подавляющем большинстве случаев интенсивно накапливали контрастное вещество, начиная с артериальной фазы. Холангиокарцинома с поражением внепеченочных желчных протоков выявлена в 10 (7,9%) случаях, при этом в 4 наблюдениях опухоль локализовалась в воротах печени (опухоль Клатскина), в этой группе у 2 пациентов удавалось выполнить радикальную операцию с резекцией желчных протоков, в 2 случаях проведено эндоскопическое стентирование желчных протоков. Еще в 2 случаях производилась резекция общего печеночного и общего желчного протоков по поводу карциномы дистальных отделов желчного дерева. В 4 случаях холангиокарцинома поражала и интрапанкреатический отдел холедоха, что потребовало выполнения панкреатодуоденальной резекции.

Опухоли большого дуоденального сосочка отчетливо визуализировались при КТ лишь в 3 случаях. В 2 наблюдениях косвенные признаки опухоли большого дуоденального сосочка подтвердились при проведении эндосонографии, папиллосфинктеротомии с цитологическим исследованием, что послужило основанием к выполнению резекции поджелудочной железы по поводу аденокарциномы. В 5 случаях признаки опухоли большого дуоденального сосочка не были выявлены ни одним из методов диагностики. Умеренное расширение желчных протоков было расценено как следствие рубцовой стриктуры холедоха.

У 8 (6,3%) пациентов с подозрением на опухоль ПЖ были визуализированы увеличенные в различной степени единичные либо множественные лимфатические узлы в воротах печени и над головкой

поджелудочной железы без признаков поражения ткани железы либо желчных протоков. При дальнейшем исследовании у 2 пациентов выявлена первичная опухоль с локализацией в стенках желудка, у 2 – в ободочной кишке. У 4 пациентов – лимфопролиферативное заболевание (лимфома, лимфогранулематоз).

Еще у 3 (2,4%) пациентов выявлена кавернозная трансформация воротной вены без признаков опухолевого поражения ПЖ.

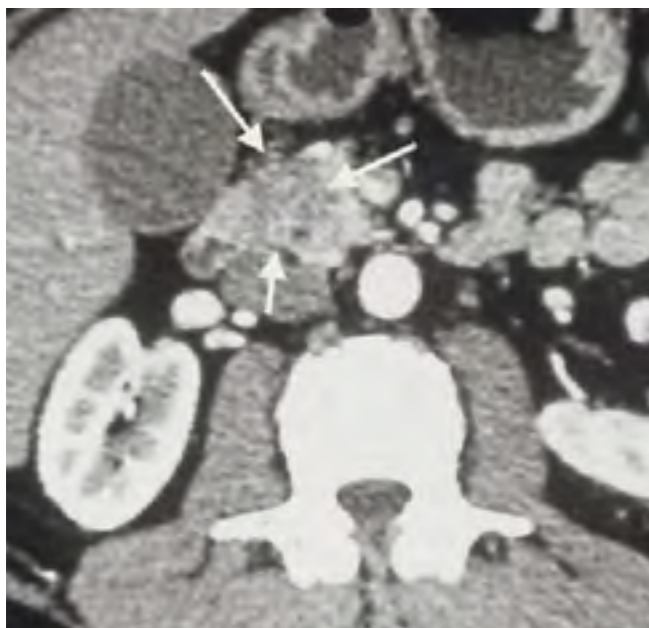
При МСКТ отсутствие очагов патологического накопления контрастного вещества паренхимой не увеличенной поджелудочной железы и в стенках желчных протоков при отсутствии признаков расширения панкреатических протоков и билиарного дерева позволяло достоверно исключить наличие патологического образования.

В артериальную фазу смогли также выявить особенности строения висцеральных ветвей брюшной аорты (варианты отхождения сосудов от аорты, ветвления чревного ствола) и наличие аневризм, что всегда требуется учитывать при планировании оперативного лечения. Также изучалось состояние других органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

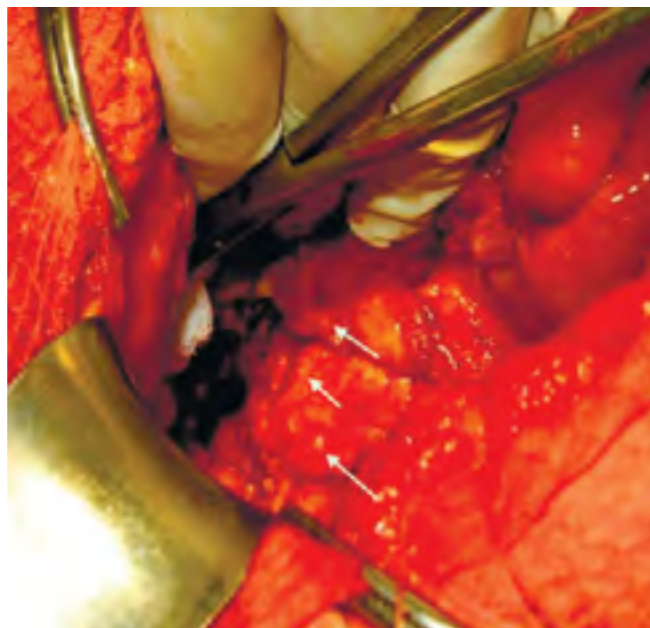
Особое внимание уделялось оценке лимфатических узлов и выявлению метастатического поражения печени. Обнаруженные по данным МСКТ лимфатические узлы в воротах печени и над ПЖ у пациентов с опухолью железы не являлись противопоказанием к выполнению радикальной операции – все лимфатические узлы удалялись во время вмешательства.

Мелкие лимфатические узлы, как правило, не имеют специфических признаков опухолевого поражения и начинают отчетливо дифференцироваться при размерах от 0,4 см как овоидные структуры с четкими контурами, сохраняющие относительно низкую плотность по сравнению с накопившими контрастное вещество паренхиматозными органами и заполненными контрастом сосудами.

При обследовании пациентов в динамике и наличии признаков прогрессирования опухолевого



а



б

Рис. 4. Аденокарцинома головки поджелудочной железы  
 а. МСКТ. Артериальная фаза. Опухоль обозначена стрелками  
 б. Карциноматоз брюшины, выявленный при лапаротомии (очаги поражения обозначены стрелками)

поражения в виде нарастания размеров первичного образования и/или вторичных очагов в печени мы наблюдали интенсивное накопление контрастного вещества в артериальную фазу увеличивающимися регионарными лимфатическими узлами, что является прямым признаком их метастатического поражения.

Не все изменения, определяющие распространенность опухолевого процесса, возможно выявить при помощи МСКТ. Так у одного из пациентов с опухолью головки поджелудочной железы размерами 2,3 см, не имевшей признаков прорастания сосудов и прилежащей клетчатки, а также признаков метастатического поражения печени и лимфатических узлов, асцита, при лапаротомии был выявлен карциноматоз брюшины с поражением капсулы поджелудочной железы (рисунок 4).

При наличии, по данным МСКТ, признаков инвазивного роста пациентов направляли на химиотерапию или на химиозмобилизацию, а в плане паллиативных мероприятий осуществляли наружно-внутреннее дренирование желчных протоков, формировали билиодигестивные и гастроэнтероанастомозы.

МСКТ с многофазным сканированием применяли также при оценке динамики опухолевого процесса на фоне проводимой химиотерапии для оценки ее эффективности и возможной коррекции.

Таким образом, МСКТ с ангиографией позволяет выявить опухолевое поражение органов БПДЗ либо исключить его, в ряде случаев с высокой долей вероятности позволяет предположить гистологическую структуру образования. Обнаруженные явные признаки распространенного опухолевого процесса, в том числе местнораспространенного поражения с прорастанием воротной, верхней брыжеечной вен,

чревного ствола, верхней брыжеечной либо общей печеночной артерий, паравазальной клетчатки, позволяют хирургам отказаться от попыток выполнить радикальную операцию и спланировать при необходимости паллиативное вмешательство (формирование билиодигестивных анастомозов, гастроэнтероанастомозов, наружно-внутреннее дренирование желчных протоков). В ряде же случаев, при прорастании воротной вены, верхней брыжеечной вены, чревного ствола либо верхней брыжеечной артерии или при подозрении на их вовлечение в опухолевый процесс возможно планирование и выполнение высокотехнологичных операций с резекцией, протезированием сосудов, что зависит от индивидуальных особенностей строения сосудов каждого конкретного пациента. Естественно, такие объемные вмешательства следует выполнять при наличии у хирурга соответствующей квалификации, опыта работы, а также необходимого технического оснащения.

Не вызывает сомнений, что в клинической практике помимо МСКТ с КТ-ангиографией требуется проведение дополнительного обследования: лапароскопии, биопсии поджелудочной железы, эндосонографии, магнитно-резонансной томографии с холангиопанкреатографией, позитронно-эмиссионной томографии. По нашему мнению, при обсуждении каждого клинического случая требуется междисциплинарный подход с привлечением онкологов, интервенционных радиологов, специалистов по лучевой диагностике и эндоскопии.

#### Выводы.

1. Всем пациентам с клиническим подозрением на опухолевое поражение органов БПДЗ в

комплексе диагностических мероприятий должна проводиться МСКТ с многофазным сканированием для исключения опухолевой патологии, дифференциальной диагностики объемного поражения, определения распространения заболевания.

2. МСКТ с многофазным сканированием в большинстве случаев дает возможность за одно исследование получить информацию о характере патологического процесса, оценить состояние сосудов артериального и венозного русла, всех паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства, что принципиально отличает ее от пошаговой компьютерной томографии, а также от бесконтрастной спиральной компьютерной то-

мографии и КТ, выполненной с введением малых доз контрастного препарата, либо однофазным сканированием.

3. МСКТ с КТ-ангиографией, являясь важным компонентом комплексной программы обследования, позволяет спланировать радикальную операцию либо выбрать альтернативный метод лечения в зависимости от заболевания и стадии процесса.

4. МСКТ с многофазным сканированием является методом оценки развития заболевания, в том числе выявления рецидивов заболевания и определения эффективности химиотерапии, позволяющим получить необходимую информацию для своевременного корректирования плана лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. – М.: ПОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2000. – 281 с.
2. Ермолов А.С., Юрченко Ю.И., Дасаев Н.А. Декомпрессия желчевыводящих путей для подготовки больных с обтурационной желтухой и холангитом к радикальной операции // Хирургия. – 1994. – № 9. – С. 24.
3. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии) / под ред. А.М. Гранова, М.И. Давыдова. – СПб.: Фолиант, 2007. – С. 259-267.
4. Комплексная диагностика опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны / Б.И. Долгушин, В.Ю. Косырев, Г.Т. Синюкова [и др.] // Практик. онкол. – 2004. – № 2. – С. 77-84.
5. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А. Рак поджелудочной железы. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 375 с.
6. Резекция воротной вены в условиях временного мезентерико-кавального шунтирования / Д.А. Суров, Т.А. Кошелев, Т.В. Матюшина [и др.] // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: сборник статей. – СПб.: СПбМАПО, 2003. – С. 179-181.
7. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial / J. Neoptolemas, D. Stocken, J. Dunn [et al.] // Ann. Surg. – 2001. – Vol. 234. – P. 758-768.
8. Predicting unresectability in pancreatic cancer patients: the additive effects of CT and endoscopic ultrasound / S. Yovino, P. Darwin, B. Daly [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2007. – Vol. 11. – P. 36-42.
9. Preoperative evaluation of Klatskin tumor: accuracy of spiral CT in determining vascular invasion as a sign of unresectability / J.H. Cha, J.K. Han, T.K. Kim [et al.] // Abdom. Imaging. – 2000. – Vol. 25. – P. 500-507.
10. Schima W. Biliary Malignancies: Multislice-CT or MRI? // Сборник материалов Международного межуниверситетского семинара по диагностической и терапевтической радиологии (Радиология в медицинской диагностике [современные технологии]. – [Б.м.: б.и.], 2003. – С. 91-94.
11. Tumor staging of pancreatic adenocarcinoma using early- and late-phase helical CT / T. Tabuchi, K. Itoh, G. Ohshio [et al.] // A.J.R. – 1999. – Vol. 173, № 8. – P. 375-380.



УДК 616.34-007.43-031:611.26]-089

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИГАНТСКИХ ПАРАЗОФАГАЕАЛЬНЫХ И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ДИАФРАГМАЛЬНЫХ ГРЫЖ

*В.В. Тويدзе, В.А. Кащенко, В.П. Акимов, Е.Л. Васюкова  
ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»*

V.V. Toidze, V.A. Kashchenko, V.P. Akimov, E.L. Vasyukova

### SURGICAL TREATMENT OF GIANT HIATAL AND POST-TRAUMATIC DIAPHRAGMATIC HERNIAS

Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

**РЕФЕРАТ:** В данной статье представлены результаты лечения 16 пациентов с гигантскими параэзофагеальными и посттравматическими диафрагмальными грыжами. Представлены основные принципы выполняемых операций, ключевые моменты выбора доступа и техники оперативных вмешательств, а также особенности использования современных сетчатых имплантов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, диафрагмальные грыжи, оперативное лечение, сетчатые импланты.

**Введение.** Диафрагмальные грыжи являются достаточно распространённым заболеванием. Особый интерес представляет лечение грыж гигантских размеров. Величина грыжи определяется размерами дефекта диафрагмы и объёмом органов, смещаемых в грудную полость. Большими размерами, как правило, характеризуются параэзофагеальные и посттравматические диафрагмальные грыжи.

В мировой практике предложена следующая классификация грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД), в которой выделяют 4 типа: скользящие (тип I), параэзофагеальные (тип II), комбинированные (тип III), которые включают элементы I и II типов, и гигантские параэзофагеальные грыжи (тип IV) [5]. В литературе большинство публикаций посвящено лечению скользящих грыж ПОД, что обусловлено их более высокой частотой, в то время как параэзофагеальные грыжи составляют от 3,5 до 5% среди грыж ПОД [5].

При параэзофагеальных грыжах пищеводно-кардиальный переход располагается под диафрагмой, пищеводно-диафрагмальная связка практически не изменена, а смещение органов в грудную полость происходит через расширенное ПОД. При этом эвентрируемый орган располагается рядом с пищеводом и со всех сторон покрыт брюшиной, то есть имеется полноценный грыжевой мешок. Иногда грыжевое образование находится не рядом с пищеводом, а отдельно и отграничено от него фиброзно-мышечными волокнами [1].

**SUMMARY:** The article presents the results of treatment of 16 patients with giant hiatal and post-traumatic diaphragmatic hernias. The basic principles of operations and key moments of surgical techniques has been discussed as well as the use of modern mesh implants.

**KEYWORDS:** hiatal hernia, post-traumatic diaphragmatic hernia, surgical treatment, mesh implants.

Посттравматические диафрагмальные грыжи являются следствием разрыва или ранения диафрагмы и, в отличие от параэзофагеальных, характеризуются отсутствием полноценного грыжевого мешка, однако по другим аспектам они схожи. Основное, что объединяет эти формы диафрагмальных грыж, это склонность к осложнениям и, особенно, к ущемлению, что относит их к первично хирургическим заболеваниям [3, 8].

Общие хирургические принципы, применяемые нами при лечении больных параэзофагеальными и посттравматическими диафрагмальными грыжами, позволили нам объединить результаты хирургического лечения.

**Материал и методы.** С 1997 по 2012 г. в хирургическом отделении №2 Клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова оперировано 16 больных с гигантскими диафрагмальными грыжами (9 мужчин и 7 женщин), из них 13 пациентов с параэзофагеальными грыжами и 3 больных с посттравматическими диафрагмальными грыжами. Следует отметить, что к гигантским параэзофагеальным грыжам мы относили только те параэзофагеальные грыжи, которые соответствовали IV типу диафрагмальных грыж (то есть, в грудной полости находилось более 1/3 желудка) [4].

Основными симптомами заболевания у наших пациентов были постпрандиальные боли в эпигастриальной области и грудной клетке, одышка по-

сле приема пищи, умеренная дисфагия и изжога. При этом клинические проявления были в прямой зависимости от размеров смещенных органов. У 3-х больных наблюдались эпизоды желудочного кровотечения, из них у одного больного кровотечение имело язвенный генез. У 2-х больных анемия носила хронический характер. Длительность заболевания колебалась от 1 года до 14 лет, а окончательный диагноз был поставлен после соответствующего обследования и явился показанием для оперативного лечения.

Основными методами диагностики диафрагмальных грыж являются рентгенологический и эндоскопический методы [2]. Уже при обзорной рентгенографии можно поставить диагноз диафрагмальной грыжи. Рентгеноконтрастное исследование в диагностике диафрагмальных грыж наиболее информативно показывает смещение желудка в грудную полость, при этом оценивается длина пищевода и уточняется расположение пищеводно-желудочного перехода по отношению к диафрагме, что обязательно для классификации диафрагмальных грыж и выбора метода лечения [6]. Эндоскопическое исследование дополняет полученную информацию. Необходимо отметить, что для точной эндоскопической диагностики ретроградный осмотр проксимальных отделов желудка, так как при обычном осмотре можно пропустить данную патологию. В наших случаях у двух больных при первичном эндоскопическом исследовании до выполнения рентгеноскопии желудка диагноз параэзофагеальной грыжи не был поставлен.

**Результаты и обсуждение.** Принципами выполняемых операций при гигантских диафрагмальных грыжах являются: низведение грыжевого содержимого в брюшную полость, ушивание дефекта с пластикой ПОД и при больших дефектах диафрагмы использование проленового сетчатого импланта [7].

Нами были использованы следующие оперативные доступы: в 4-х случаях выполняли торакотомию, у 7-и пациентов оперативное вмешательство производилось через лапаротомный доступ и в 5-и случаях использовался комбинированный тораколапаротомный доступ. Проленовый сетчатый материал для пластики диафрагмы мы использовали у 10-и больных.

Выбор доступа определяли: размеры грыжи, эвентрируемые органы и их фиксация в грудной полости, пол, возраст больных и характер сопутствующих заболеваний. Основным принципом является достаточный и малотравматичный доступ к фиксированному в грыжевом мешке органу и к диафрагме.

Лапаротомный доступ является наименее травматичным, однако, не во всех случаях. Данный вариант доступа использовался нами при лечении

параэзофагеальных грыж у пожилых людей, чаще у женщин, при этом окончательный объём доступа определяли после ревизии брюшной полости. В случае риска травматических повреждений при низведении смещенных органов в брюшную полость лапаротомный доступ дополнялся торакальным.

Трансторакальный доступ мы использовали у больных работоспособного возраста при больших фиксированных параэзофагеальных грыжах, при этом для низведения фиксированного органа необходимо было выполнить диафрагмотомию. Единственным недостатком при данном доступе мы считаем то, что не удастся полноценно контролировать положение низведенного органа в брюшной полости.

Торакоабдоминальный доступ является наиболее травматичным, однако это компенсируется свободным выделением фиксированных органов в грудной клетке и контролем их расположения в брюшной полости.

При всех видах доступа на первом этапе мы последовательно освобождаем грыжевой мешок от сращений, вскрываем его, выполняем сагиттальную диафрагмотомию, выделяем фиксированный орган из сращений и низводим его в брюшную полость, иссекаем грыжевой мешок, мобилизуем дистальный отдел пищевода, выполняем заднюю крурографию, ушиваем дефект диафрагмы и выполняем пластику ПОД проленовым сетчатым имплантом.

В литературе предложено большое количество сетчатых эндопротезов различной формы (А-образные, V-образные, циркулярные) и из различных материалов. Все способы с использованием эндопротезов демонстрировали хороший клинический результат и низкую долю рецидива [7].

Мы используем проленовые сетчатые импланты фирмы Ethicon размером 10x15 см. Проленовый эндопротез мы укладываем над диафрагмой, заранее выкраивая отверстие для пищевода. Для этого с одной из сторон по длине сетчатый имплант рассекается по средней линии на протяжении 2,5 см, далее в импланте выкраивается отверстие для пищевода, диаметр которого должен соответствовать диаметру пищевода, в среднем около 2,5 см. Не допускается сдавление пищевода сетчатым эндопротезом. После этого края рассечённого импланта в виде лепестков сшиваются позади пищевода друг с другом, и оба лепестка фиксируются к lig. longitudoinale ant. на уровне XI-XII грудных позвонков между нижней полой веной и аортой. После проверки свободного нахождения пищевода в созданном отверстии проленовый имплант фиксируется П-образными швами к диафрагме на расстоянии 3-4 см от края дефекта в диафрагме со всех сторон. При этом швы завязываются после ушивания дефекта диафрагмы. Необходимо отметить, что при таком расположении вся поверхность сетчатого материала оказывается под перикардом и не соприкасается с легочной тканью.



Рис. 1. Рентгенография желудка пациента Т. (до операции)

### ПАРАЗЗОФАГЕАЛЬНЫЕ ГРЫЖИ

При грыжах данной локализации в зависимости от размеров и степени фиксации грыжи были использованы следующие доступы: в 3-х случаях торакотомия, у 6-и пациентов оперативное вмешательство выполняли через лапаротомный доступ и в 4-х случаях использовался комбинированный тораколапаротомный доступ.

Основными принципами выполняемых операций являются:

1. Низведение грыжевого содержимого в брюшную полость.
2. Ушивание дефекта диафрагмы, включая заднюю крурорафию.
3. По показаниям выполняются антирефлюксные операции.
4. Пластика ПОД с использованием проленового сетчатого импланта в зависимости от размеров дефекта диафрагмы.

Приводим несколько клинических примеров с различными видами оперативных доступов и особенностями техники оперативного вмешательства.

Пациент Т. 54-х лет поступил с диагнозом фиксированная параэзофагеальная грыжа.

При рентгеноскопии желудка: пищевод свободно проходит для бария средней консистенции. Практически весь желудок перемещён в заднее средостение, фиксирован по типу «грудного желудка». Пищеводное отверстие диафрагмы шириной 4 см. Часть антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки подтянуты вверх. Петля двенадцатиперстной кишки не изменена. Заключение: большая фиксированная параэзофагеальная грыжа (рисунок 1).

У данного пациента был использован трансторакальный доступ. Операция 6.04.2000г. Устранение параэзофагеальной грыжи, пластика пищеводного отверстия диафрагмы проленовым сетчатым имплантом, дренирование плевральной полости. Доступ: передне-боковая торакотомия в 7-м межреберье слева. Техника операции: пересечена и

прошита собственная связка лёгкого, между перикардом и аортой (в заднем средостении) находится желудок. Выполнена косая диафрагмотомия. Желудок выделен и опущен в брюшную полость. Грыжевой мешок выделен и иссечён. Выделена правая ножка диафрагмы, левая практически не определяется. Края рассечённого импланта в виде лепестков сшиты позади пищевода друг с другом, и оба лепестка фиксированы к lig. longitudinale ant. на уровне XI-XII грудных позвонков. Затем проленовый имплант фиксирован П-образными швами к диафрагме. Дренирование плевральной полости в 8-м межреберье по задней аксиллярной линии.

В следующем случае представлены особенности оперативного вмешательства из торакоабдоминального доступа.

Пациентка Р. 47-и лет поступила с диагнозом фиксированная параэзофагеальная грыжа. Операция 15.04.2004г. – тораколапаротомия. Устранение параэзофагеальной грыжи, пластика ПОД проленовым сетчатым имплантом. Задняя крурорафия, фундоэзофагофренопексия. Дренирование плевральной полости. Первоначально выполнена верхнесрединная лапаротомия. Техника операции: при ревизии – желудок на 1/3 находится над диафрагмой и не низводится в брюшную полость. ПОД шириной 8 см. Доступ дополнен торакотомией в 6-м межреберье с пересечением хрящевой части рёберной дуги, частичная сагиттальная диафрагмотомия. В средостении между перикардом и пищеводом находится грыжевое образование размером 10x8 см, достигающее до дуги аорты. Грыжевой мешок освобождён от сращений с перикардом и левым лёгким. Лёгочная связка рассечена. Купол грыжевого образования освобождён от пищевода и выполнена мобилизация последнего над диафрагмой. После освобождения от сращений грыжевое образование с содержимым (желудок) низведено в брюшную полость. Выполнена задняя крурорафия двумя швами. Выполнена пластика ПОД проленовым сетчатым имплантом с фиксацией последнего к связочному аппарату позвоночника с выкраиванием отверстия для пищевода и укреплением импланта по периметру вокруг пищевода. Выполнена фундоэзофагофренопексия. Дренирование левой плевральной полости.

В одном из случаев в верхней и средней трети желудка, находящегося в грыжевом мешке, выявлена хроническая язва диаметром около 6 см с пенетрацией в малый сальник, в связи с чем пациенту одновременно была выполнена проксимальная резекция желудка.

Примером возможности установки сетчатого импланта над диафрагмой из лапаротомного доступа является следующий случай.

Пациент Е. 73-х лет. Диагноз: фиксированная параэзофагеальная грыжа.

Операция 18.05.2012г.: устранение параэзофагеальной грыжи. Пластика ПОД проленовым сет-



Рис. 2. Рентгенография желудка пациента П. (до операции)

чатым имплантом. Задняя крурорафия. Фундоэзофагодиафрагмопексия. Доступ: верхнесрединная лапаротомия. Дно, часть тела и кардиальный отдел желудка находятся в заднем средостении. Выполнена мобилизация левой доли печени, рассечена брюшина по всей окружности расширенного до 8 см ПОД. Рассечена диафрагма в сагиттальном направлении. Желудок низведен в брюшную полость, мобилизован абдоминальный отдел пищевода. Проленовый имплант выкроен, как описано выше, с учётом диаметра пищевода и фиксирован к lig. longitudinale ant. на уровне XI грудного позвонка. Остальная часть проленового импланта уложена над диафрагмой в пространстве, в котором находился желудок, и фиксирована П-образными швами к диафрагме. Выполнена задняя крурорафия, завязаны ранее наложенные П-образные швы, после чего диафрагма ушита отдельными швами. С целью восстановления угла Гиса выполнена фундоэзофагодиафрагмопексия.

**ТРАВМАТИЧЕСКИЕ ДИАФРАГМАЛЬНЫЕ ГРЫЖИ.** Нами оперировано 3 пациента с гигантскими посттравматическими диафрагмальными грыжами. У всех больных сразу после получения травмы по тем или иным причинам (необращение пациента за медицинской помощью или недостаточное обследование пациента в стационаре) не было диагностировано повреждение диафрагмы.

Основные этапы сходны с оперативным лечением параэзофагеальных грыж и соответствуют основным принципам герниологии:

1. Перемещение органов в брюшную полость.
2. Ушивание дефекта или закрытие его с помощью аллопластических материалов.

В 2-х случаях нами использовался торакофренолапаротомный доступ и в 1-м случае выполнена лапаротомия. Пластика дефекта диафрагмы осуществлялась с использованием сетчатых проленовых имплантов или аппаратного механического шва (в одном случае).

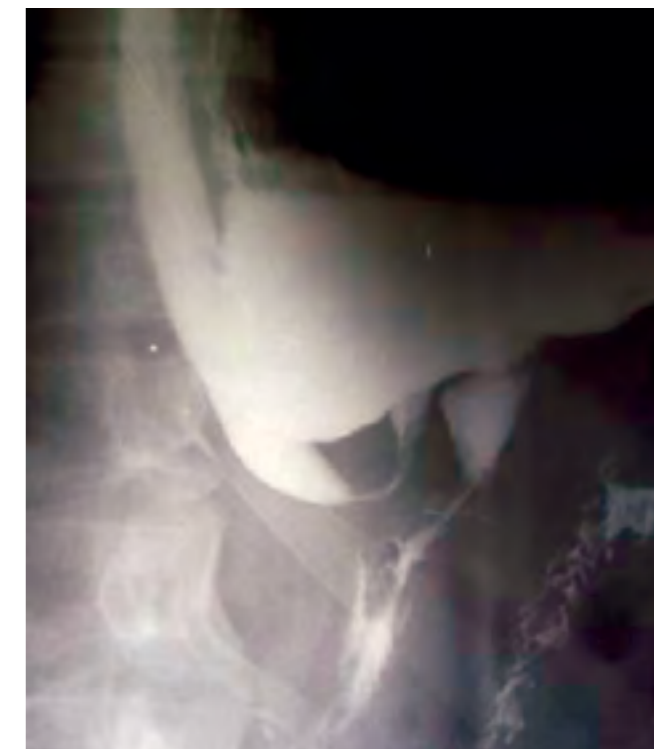


Рис. 3. Рентгенография желудка пациента П. (до операции)

Приводим 2 клинических примера оперативного лечения больных с гигантскими посттравматическими диафрагмальными грыжами.

Пациент П. 44-х лет поступил с диагнозом гигантская посттравматическая диафрагмальная грыжа. При поступлении больной предъявлял жалобы на боли в грудной клетке после приёма пищи, одышку при физической нагрузке. В анамнезе: в 1990 году перенёс автотравму (за медицинской помощью не обращался), после которой постепенно появились вышеописанные жалобы.

Результаты обследования. При ФГДС: пищевод – просвет округлый, в дистальном отделе имеет щелевидную форму за счёт сдавления извне, аппарат с трудом проходит в просвет желудка. Пилорический канал находится практически на одном уровне с кардией, технически завести эндоскоп в просвет двенадцатиперстной кишки не представляется возможным. Слизистая желудка умеренно гиперемированная, отёчная. На передней стенке в области угла желудка 3 рубцующиеся язвы 0,3-0,5 см. Заключение: язвы желудка в стадии рубцевания. Эндоскопические признаки параэзофагеальной грыжи. При рентгеноскопии желудка: пищевод свободно проходит для бария средней консистенции. Желудок проецируется в средостении, диаметр грыжевых ворот 4 см. Эвакуация контрастной массы сохранена. Тень средостения смещена вправо. Заключение: большая фиксированная диафрагмальная грыжа (рисунки 2 и 3).

Операция 29.04.2004 г.: торакофренолапаро-



Рис. 4. Рентгенография желудка пациента П. (после операции)

томия слева. Низведение в брюшную полость желудка, селезёнки, поперечной ободочной кишки, тонкой кишки. Устранение дефекта диафрагмы с применением проленового сетчатого импланта. Техника операции. При ревизии: в левой плевральной полости располагаются желудок с селезёнкой, поперечная ободочная кишка с большим сальником и петля тонкой кишки. Левое лёгкое поднято, коллабировано. Вышеперечисленные органы брюшной полости сместились в плевральную полость через дефект диафрагмы длиной 12 см слева от ПОД и фиксировались по окружности. Рассечены сращения желудка, ободочной кишки, селезёнки с париетальной плеврой. Выполнена сагиттальная диафрагмотомия до дефекта в диафрагме. Рассечены сращения в левой поддиафрагмальной, подпечёночной области для перемещения органов. Поперечная ободочная кишка с большим сальником низведены в брюшную полость. Желудок деформирован в области малой кривизны, его стенка рубцово из-

менена у места фиксации в дефекте диафрагмы. Рубцовые ткани иссечены, стенка желудка выпрямлена, выполнена операция Ниссена. Дефект в диафрагме ушит край в край. Выполнена пластика дефекта диафрагмы проленовым имплантом над диафрагмой. Края импланта заходят на 4 см по обе стороны от линии ушивания диафрагмы. Дренажирование левой плевральной полости. Послеоперационный диагноз: гигантская посттравматическая диафрагмальная грыжа с дистопией в плевральную полость желудка, селезёнки, поперечной ободочной кишки с большим сальником и части тонкой кишки.

Рентгенография желудка (7-е сутки после операции): пищевод свободно проходим для бария средней консистенции. Нижний полюс желудка проецируется на уровне 4-го поясничного позвонка. Эвакуация из желудка замедлена, сохранена. Заключение: состояние после операции – устранения гигантской посттравматической диафрагмальной грыжи (рисунок 4).

Пациентка Г. 59-и лет. Поступила в клинику в экстренном порядке с жалобами на боли в верхних отделах живота, которые связывала с погрешностью в диете, тошноту, рвоту водой. В анамнезе – год назад политравма (ЗЧМТ, перелом рёбер, пневмоторакс, перелом костей таза), находилась на лечении в одном из стационаров города, где была выполнена лапароскопия.

Результаты обследования. При ФГДС: в просвете желудка обильное содержимое. Видимая слизистая желудка гиперемирована. Эндоскоп удаётся завести в двенадцатиперстную кишку только до уровня луковицы. Рентгенография желудка: определяются «два свода» желудка, один из которых на уровне переднего отрезка 3-го ребра. В двенадцатиперстную кишку контрастное вещество не поступает (рисунки 5 и 6). Установлен диагноз: ущемлённая диафрагмальная грыжа.

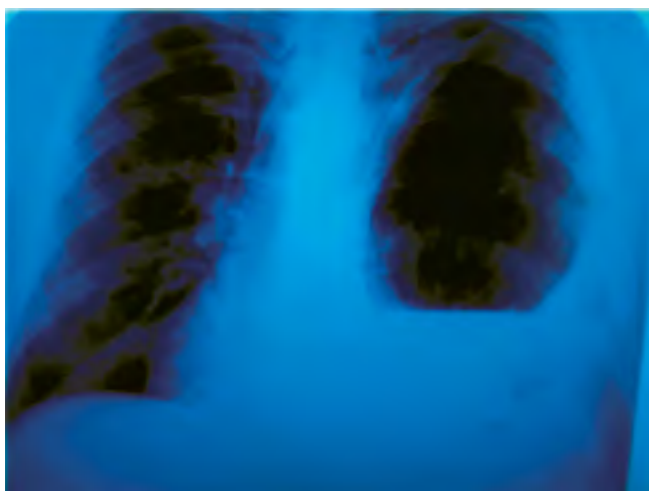


Рис. 5. Рентгенография желудка пациентки Г. (до операции)

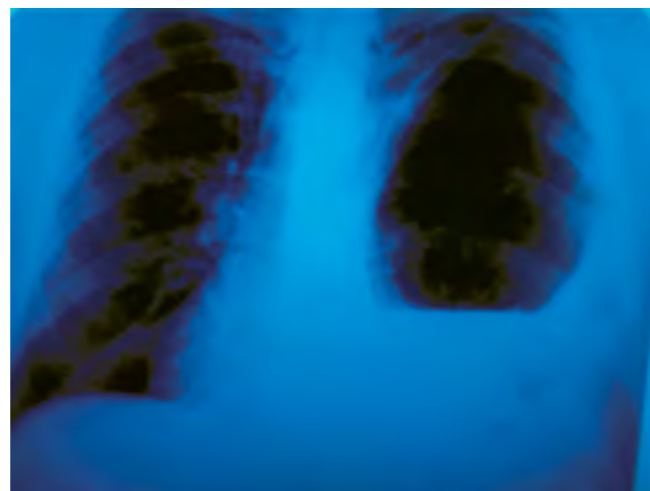


Рис. 6. Рентгенография желудка пациентки Г. с барием (до операции)



Рис. 7. Зажим введён в дефект диафрагмы

Операция 20.11.2007 г.: лапаротомия. Низведение желудка из плевральной полости. Устранение дефекта диафрагмы. Дренажирование плевральной и брюшной полости. Доступ: верхнесрединная лапаротомия. Желудок большей своей частью (кроме антрального отдела) находится в плевральной полости. Селезёнка подтянута к диафрагме. Желудок низведён в брюшную полость по большой кривизне и передней поверхности. Ниже угла желудка имеется странгуляционная борозда, переходящая на малый сальник. В процессе оценки стенки желудка кровообращение её восстановилось, брюшинный покров блестящий, обычной окраски. Дефект в диафрагме представлен продольным линейным разрывом длиной около 5 см с оmozолелыми краями, практически по центру левого купола диафрагмы (рисунок 7). В плевральной полости определяется коллабированное лёгкое. Плевральная полость дренирована ПВХ дренажем в 9-м межреберье. Механический шов на диафрагму с иссечением краёв диафрагмы. Линия механического шва укреплена вторым рядом швов.

Все пациенты были прослежены нами, время наблюдения составило от 6-и месяцев до 15-и лет. Ни в одном случае признаков рецидива грыжи зафиксировано не было.

**Выводы.** Необходимость ранней диагностики параэзофагеальных и посттравматических диафрагмальных грыж обусловлена тем, что они склонны к развитию осложнений, требующих экстренного хирургического лечения. Применение эзофагогастроуденоскопии и рентгеноскопии желудка с контрастированием позволяет абсолютно точно диагностировать данную патологию.

Склонность к осложнениям (ущемление и кровотечение) является показанием к хирургическому лечению больных с данной патологией, даже при отсутствии клинических проявлений [3, 8].

На современном этапе развития хирургии при гигантских диафрагмальных грыжах приоритет безусловно следует отдавать операциям с использованием сетчатых имплантов. Предложенный метод оперативного лечения с использованием сетчатых эндопротезов является высокоэффективным и надёжным. Однако особенности их использования требуют от хирурга опыта данного вида вмешательства. Ключевыми моментами являются установка сетчатого эндопротеза в определённом положении над диафрагмой и его правильная фиксация к диафрагме и связочному аппарату позвоночника (передней продольной связке), а также относительно свободное положение пищевода во вновь созданном отверстии. Особенности расположения сетчатого эндопротеза увеличивают площадь соприкосновения импланта с диафрагмой и препятствуют развитию рецидива.

В соответствии с современными тенденциями развития хирургии перспективным направлением является использование эндовидеохирургических методов оперативного лечения диафрагмальных грыж. Реализация этого направления позволит улучшить результаты лечения данной категории больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Петровский Б.В. Избранные лекции по клинической хирургии. – М.: Медицина, 1968. – 408 с.
2. Черноусов Ф.А., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.
3. Черноусов Ф.А., Лишов Д.Е. Опыт хирургического лечения гигантских параэзофагеальных грыж пищеводного отверстия диафрагмы // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – № 2. – С. 43-46.
4. Awais O., Luketich J.D. Management of giant paraesophageal hernia // Minerva Chir. – 2009. – Vol. 64. – P. 159-168.
5. Hiatal hernias / C. Dean, D. Etienne, B. Carpentier [et al.] // Surgical and Radiologic Anatomy. – 2012. – Vol. 34(4). – P. 291-299.
6. Kahrilas P.J., Kim H.C., Pandolfino J. E. Approaches to the Diagnosis and Grading of Hiatal Hernia // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 22(4). – P. 601-616.
7. Prosthetic closure of the esophageal hiatus in large hiatal hernia repair and laparoscopic antireflux surgery / F.A. Granderath, M.A. Carlson, J.K. Champion [et al.] // Surg. Endosc. – 2006. – Vol. 20(3). – P. 367-379.
8. Surgical treatment of paraesophageal hiatal hernia / M. Rogers, J. Duffy, F. Beggs [et al.] // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2001. – Vol. 83. – P. 394-398.

УДК 616-007.274

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

<sup>1</sup>В.Ф. Беженарь, <sup>1</sup>Д.А. Ниаури, <sup>1</sup>С.А. Сельков, <sup>2</sup>А.В. Дячук, <sup>1</sup>Е.Н. Байлюк, <sup>3</sup>Е.С. Шатова

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН

<sup>2</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства»

<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

<sup>1</sup>V.F. Bezhenar, <sup>1</sup>D.A. Niauri, <sup>1</sup>S.A. Selkov, <sup>2</sup>A.V. Dyachuk, <sup>1</sup>E.N. Bailuk, <sup>3</sup>E.S. Shatova

### PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF ADHESION (ANALYTIC REVIEW)

<sup>1</sup>FSBI «The D.O.Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology» NWB RAMS

<sup>2</sup>Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

<sup>3</sup>Saint Petersburg State University

**РЕФЕРАТ:** Несмотря на продолжающееся изучение патофизиологических механизмов развития спаечного процесса многочисленные попытки определения подходов к эффективным и целенаправленным методам профилактики спаечной болезни не дают ожидаемых результатов. Достижения в области молекулярной биологии привели к идентификации многих биологически активных молекул, регулирующих воспалительные реакции, ангиогенез и реконструкцию тканей, которые имеют решающее значение для нормального перитонеального заживления ран или развития тканевого фиброза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** спайки, заживление ран, ангиогенез, матриксные металлопротеиназы, цитокины, лапароскопия.

**Введение.** Частота спаечной болезни после операций на органах брюшной полости и малого таза составляет от 55 до 95% [3, 11, 12] и зависит от многих факторов, в том числе от характера оперативного доступа, особенностей оперативного вмешательства, использованных методов и технических средств профилактики [10, 17, 37, 50, 56]. Перитонеальные спайки являются причиной тубрно-перитонеальной бесплодия, синдрома хронических тазовых болей, оказывают влияние на функциональную активность яичников, способствуют развитию эктопической беременности [3, 4, 5, 8, 14, 32, 38].

Для определения подходов к эффективным и целенаправленным методам профилактики спайкообразования необходим анализ патофизиологических механизмов развития спаечного процесса. Достижения в области молекулярной биологии за последнее десятилетие позволили идентифицировать многие из биологически активных молекул, регулирующих воспалительные реакции, ангиогенез и реконструкцию тканей и имеющих решающее значение для нормального перитонеального заживления ран или, напротив, развития тканевого фиброза [22, 48, 62].

**SUMMARY:** Though the researches of the pathophysiological mechanisms of growth of adhesions are going on the attempts to determine effective methods to prevent adhesions do not rule to expected results. Advances in molecular biology identify number of biologically active molecules that regulate the inflammatory response, angiogenesis and tissue reconstruction. Those are crucial for normal peritoneal wound healing or for growth of tissue fibrosis.

**KEYWORDS:** adhesion, wound healing, angiogenesis, matrix metalloproteinases, cytokins, laparoscopy.

**Механизмы репарации тканей и спайкообразования.** Известно, что во всех органах и системах человека ответ на повреждение ткани происходит в три этапа: воспаление, формирование грануляционной ткани и ремоделирование, при этом наиболее сложными событиями в процессе репарации являются ангиогенез и реконструкция экстрацеллюлярного матрикса [6, 59].

В процессе спайкообразования на этапе воспаления происходит экссудация полиморфно-ядерных нейтрофилов, моноцитов, белков плазмы крови в очаг повреждения, что в конечном итоге приводит к формированию фибриновой матрицы, соединяющей десерозированные поверхности. Макрофаги инфильтрируют фибриновый каркас и, продуцируя медиаторы и цитокины, создают условия для лизиса поврежденных тканевых структур, привлечения фибробластов и клеток мезотелия. На 5-7 день фибриновая матрица постепенно замещается тканью, содержащей фибробласты и макрофаги. В месте тканевого дефекта образуется грануляционная ткань. Новообразование и созревание грануляционной ткани включает несколько этапов: рост капилляров, миграция и пролиферация фибробластов,

биосинтез коллагена, созревание коллагеновых волокон и образование фиброзной ткани [6, 43].

Базисным компонентом ангиогенеза является миграция эндотелиальных клеток, контролируемая несколькими классами белков-интегринов (1), определяющих формирование новых кровеносных сосудов, матриксных белков (2), оказывающих дестабилизирующее влияние на клеточно-матричные взаимодействия и протеиназ (3) (плазминоген, матриксные металлопротеиназы), необходимых для реконструкции тканей и инвазии эндотелия [1, 9, 40, 48, 52].

Через 5 дней после повреждения ткани клетки соединительной ткани вступают в процесс восстановления мезотелия. За счет процессов фибринолиза происходит разрушение фибриновых волокон, и независимо от размера дефекта одно-клеточный слой мезотелия покрывает поврежденную область [55, 64].

Ремоделирование ткани начинается через 2-3 недели после травмы и длится в течение года. На этом этапе происходит трансформация грануляционной ткани в рубцовую. В основе данного процесса лежит постоянно меняющийся баланс между синтезом коллагена и его разрушением коллагеназой. Успешный процесс регенерации достигается поддержанием баланса между процессами синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса, при котором архитектура матрицы остается неизменной. В регуляции роста соединительной ткани и склерогенеза ключевую роль играют макрофагально-фибробластические, коллаген-фибробластические взаимодействия, а также система протеаз, в том числе матричных металлопротеиназ. Длительно не заживающие раны отражают, очевидно, избыточную активность протеиназ, с другой стороны, фиброз и рубцевание можно рассматривать как результат снижения активности ферментов внеклеточного матрикса [6, 23].

**Участие матриксных металлопротеиназ в процессах репарации и спайкообразования.** Ремоделирование ткани является длительным этапом процесса репарации, позволяющим достигнуть состояния равновесия между синтезом и деградацией коллагена.

Продукция коллагена – один из наиболее значимых моментов в процессе репарации, поскольку именно коллагеновые волокна замещают раневой дефект. В настоящее время получены данные о 19 типах коллагена, отличающихся некоторыми различиями в аминокислотной последовательности и числом неспиральных доменов. Большинство видов соединительной ткани в основном состоит из коллагена I и III типов в различном соотношении с примесью коллагена V и VI типов [6]. Распад коллагена осуществляется с помощью фибринолитической активности фибробластов и продуцируемых ими ферментов. Коллагеназа – это фермент, расщепляющий пептидные связи в определенных участках спирализованных областей коллагена,

являющийся специфическим ферментом для расщепления наиболее распространенного коллагена I и III типов. Она относится к металлопротеиназам и продуцируется эпидермальными клетками, фибробластами, макрофагами, эозинофилами [66].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – это основные ферменты реконструкции ткани, т.к. позволяют фибробластам и клеткам эндотелия мигрировать в строму. Они участвуют в активации или дезактивации биоактивных молекул, факторов роста, влияют на клеточный рост и апоптоз.

Семейство ММП состоит из 30 различных, но структурно родственных ферментов, которые, действуя вместе, могут привести к изменению практически всех компонентов внеклеточного матрикса (ECM). В физиологических условиях коллагеназы синтезируются в виде предшественников (procollagenase), которые активируются свободными радикалами и протеиназами (плазмин) и расщепляют коллаген. Образование активированных коллагеназ подавляется их тканевыми ингибиторами (TIMP) из мезенхимальных клеток, тем самым предотвращая неконтролируемое действие протеаз. Баланс между ММП и TIMP играет роль в таких процессах, как овуляция и имплантация, а также является важным звеном в патогенезе эндометриоза и спайкообразования [7, 49, 65]. Выделены пять групп металлопротеиназ, участвующих в заживлении ран: коллагеназы (ММП-1, -8 и -13), которые расщепляют волокна коллагена I, II, и III типов; желатиназы (ММП-2 и -9), которые разрушают аморфный коллаген и фибронектин; стромелизины (ММП-3, -7, -10 и -11), действующие на компоненты ECM; мембранного типа металлопротеиназы (ММП-14-17) и другие матриксные металлопротеиназы (ММП-12).

Результаты проведенных исследований относительно влияния матриксных металлопротеиназ на процессы репарации весьма противоречивы. Так, при изучении процесса заживления ран у пациентов с трофическими язвами голени выявлена корреляция между хорошей репарацией и низким показателем соотношения ММП-9/TIMP-1. Последующие данные поддерживают гипотезу о том, что чрезмерная активность протеолитических ферментов, в частности дисбаланс матриксных металлопротеиназ (ММП) и их природных ингибиторов (TIMPs), может быть частью патогенеза хронических незаживающих язв [54]. По данным Meyer F. J. (2008), активность ММП может быть повышена как при хорошей тканевой регенерации, так и при незаживающих язвах [24]. При диабетической язве стопы высокий уровень ММП-1 необходим для активного заживления раны, однако при чрезмерной активности ММП-8 и ММП-9 этот процесс, напротив, замедляется. Muller M. и др. (2008) обнаружили значимую корреляцию между высоким уровнем соотношения ММП-1/TIMP-1 и благополучным результатом ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,008$ ), предполагая, что на основании этого признака можно прогнозировать

исход язвы при сахарном диабете [42]. По данным Lobman R. (2001), при наличии диабетической язвы стопы, по сравнению с травматическими ранениями данной области, повышается экспрессия желатиназ MMP-2 [27]. Повышенные уровни MMP-2 и MMP-9 в воспалительном инфильтрате связаны с участием данных протеаз в лизисе нежизнеспособных тканей. В жидкости, полученной из раны в области пролежней, Ladwig G. P. (2002) определил 8-кратное повышение активности MMP-9 по сравнению с MMP-2, что согласуется с выводами Yager D. R. (1999), который сообщил, что средний уровень про-MMP-9 в 50 раз выше, чем средний уровень MMP-2 в отделяемом хронической раневой поверхности [54]. При изучении активности коллагеназ (MMP-1, MMP-8) в ране здорового человека Nwomeh B.C. и соавт. (1998) показали пиковые уровни MMP-8 на 4 день и MMP-1 на 7 день исследования [23]. По данным Chegini N. (2001), в спайках определяется повышенный уровень TIMP-1 и низкое соотношение MMP-1 и TIMP-1 по сравнению с интактной брюшиной [29].

Во время процесса репарации уровень протеаз является величиной переменной и зависит от стадии заживления раны. Известно, что в острой стадии заживления, когда в результате воспаления происходит очистка раны от нежизнеспособных клеток, бактерий и т.д. и образуется большое количество поврежденного коллагена I типа, протеазы достигают пикового уровня. Так увеличивается экспрессия MMP-9 и MMP-8 для улучшения способности нейтрофилов и макрофагов проникнуть в рану. В пролиферативную фазу преобладают фибробласты, и уровень MMP-9 уменьшается. Во время фазы реконструкции протеазы лизируют внеклеточный матрикс для облегчения репарации ткани, и повышается экспрессия других металлопротеиназ, в частности, MMP-2 и MMP-1, влияющих, преимущественно, на коллаген III типа.

Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы производят многие виды клеток, участвующие в процессе заживления ран, включая фибробласты, в том числе выделенные из спаек, макрофаги, мезотелий, нейтрофилы, синовиальные клетки и некоторые эпителиальные клетки. Их экспрессия модулируется в ответ на сигналы цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), факторов роста (PDGF, FGF), изменения межклеточных контактов, фагоцитоз макрофагов, а активность подавляется TGF- $\beta$  и стероидами. В то же время желатиназы-2 конститутивно менее выражены и плохо поддаются общей регуляции [45]. Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в ангиогенезе [64]. В процессе формирования грануляционной ткани происходит динамическое взаимодействие между клетками эндотелия и окружающим внеклеточным матриксом. При нарушении клеточно-матричных взаимодействий и изменении состояния ЕСМ эндотелиальные клетки мигрируют, размножаются и образуют новые ка-

пилляры. Стойкость фибриновой матрицы может быть снижена плазмином, который образуется под влиянием активаторов плазминогена (тканевого активатора плазминогена tPA и урокиназного типа u-PA). Различные компоненты внеклеточного матрикса являются субстратом как для плазмина, так и для MMP, в том числе фибрин, витронектин, фибронектин, ламинин, желатин и протеогликаны, в то время как плазмин не может влиять на деградацию коллагена. Кроме того, эндотелиальные клетки новых капилляров одновременно экспрессируют компоненты обеих протеазных систем, и их экспрессия регулируется теми же факторами роста и цитокинами [36].

Коллагеназы-1 являются наиболее изученными MMP в восстановлении тканей. Они синтезируются фибробластами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и остеобластами. Кератиноциты по краям кожной раны человека экспрессируют коллагеназу-1 с первого дня и до полной реэпителизации. Активность TGF- $\beta$  и TNF- $\alpha$  в ранах повышена, и эти факторы роста стимулируют экспрессию коллагеназы-1 в культуре кератиноцитов [66]. Активность коллагеназы-1 может регулироваться TIMP-1, а также  $\alpha$ 2-макроглобулином. Благодаря своей способности расщеплять волоконный коллаген коллагеназы-1 участвуют в ремоделировании коллагеновой матрицы. Избыточная экспрессия MMP-1 может приводить к задержке реэпителизации.

Желатиназы в процессе заживления раны регулируются различно. Желатиназа А (MMP-2) участвует в длительном ремоделировании дермы, в то время как желатиназа В (MMP-9) участвует в реэпителизации. Желатиназа А экспрессируется в мезенхимальных клетках (главным образом в фибробластах) в период развития и регенерации ткани, а также синтезируется нейтрофилами, макрофагами и моноцитами. Уровень экспрессии MMP-2 постоянен и обычно не индуцируется цитокинами или факторами роста [19]. MMP-2 наряду с некоторыми другими MMPs (MMP-7, MMP-9, MMP-12) могут ингибировать ангиогенез, что связано с их способностью образовывать ангиогенные полипептиды путем превращения плазминогена в ангиостатин, который угнетает пролиферацию и усиливает апоптоз клеток эндотелия. MMP-2 совместно с MMP-9 участвуют в деградации коллагена IV типа и желатина [33]. Желатиназа В (MMP-9) также имеет наибольшую протеолитическую активность в отношении разных типов коллагена, включая коллаген IV типа, ламинин и эластин, а также компонентов базальных мембран. Источниками MMP-9 являются кератиноциты, моноциты, лейкоциты, макрофаги и фибробласты. MMP-9 принимает участие в процессах воспаления (так же, как MMP-2, может обладать про- и противовоспалительной активностью), ремоделирования тканей и репарации. В процессе заживления ран MMP-9 обладает как про-, так и антиангиогенными эффектами. Чрезмерная экс-

прессия MMP-9 отмечается при различных патологических состояниях, характеризующихся избыточным фиброзом, включая идиопатический легочный склероз, бронхиальную астму, билиарный фиброз, хронический панкреатит [26, 33, 64]. В исследованиях Kim W.-U. и соавт. (2005) уровень циркулирующего трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) четко коррелировал с концентрацией MMP-9. Таким образом, MMP-9 может опосредованно принимать участие в фибротической реакции через активацию TGF- $\beta$  – возможного фиброгенного фактора [26].

Различия в моделировании раны могут резко изменить результат, создавая тем самым потенциально противоречивые выводы. Так Argumugam S. и др. (1999) отметили, что высокие уровни MMP-2 и MMP-9 сохраняются даже после закрытия раны, предполагая, что эти металлопротеиназы играют важную роль в образовании рубца [60]. Кроме того, Salo T. (1994) и др., оценивая заживление ран слизистой оболочки полости рта, определили, что уровень MMP-2 остается стабильным на протяжении всего процесса заживления, в то время как уровень MMP-9 достигает пика между 2-м и 4-м днями. Они предположили, что MMP-9 не только участвует в процессах воспаления, но и в реконструкции внеклеточного матрикса, потенциально способствуя более эффективной клеточной миграции [30]. Makela M. (1999) обнаружил, что кератиноциты продолжали расти и мигрировать, когда гетероциклические карбонат-производные соединения ингибировали MMP-8. Когда ингибировались MMP-2 аналогами тетрациклинов, отмечалось резкое сокращение темпов роста кератиноцитов, и, таким образом, было сделано предположение о том, что MMP-2 играет ключевую роль в продвижении и миграции кератиноцитов вдоль внеклеточной матрицы [41].

Стромелизины (MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-11 и MMP-12) играют роль в деградации коллагена IV, V, IX, X типов, эластина, фибронектина и некоторых протеингликанов. MMP-3 и MMP-10 расщепляют коллагены IV типа. По сравнению с другими стромелизинами, MMP-7 обладает высоким сродством к эластину, а также энтактину. В литературе существуют недостаточно данных об активности этих ферментов при физиологическом заживлении тканей у человека. Argumugam S. и др. (1999) обнаружили, что MMP-3 появлялись только на 6 день, который совпал с началом сокращения раны [60]. Таким образом, выделение и последующая активность MMP-3 может играть определенную роль в формировании матрицы в процессе физиологического заживления тканей.

Дисбаланс между MMP и TIMP является причиной как замедленной репарации, так и развития фиброза. У трансгенных мышей гиперэкспрессия TIMP-1 замедляет процесс реэпителизации. На сегодняшний день известно четыре типа TIMPs (TIMP 1-4) [15, 65]. TIMP-1 способен подавлять все MMP, однако преимущественно ингибирует активность коллагеназы-1, в то время как TIMP-2 является более сильным инги-

битором желатиназ А и В. TIMP-1 и TIMP-2 подавляют рост опухолей и метастазирование. TIMP-2 образует комплекс с MT1-MMP и в низких концентрациях принимает участие в активации желатиназ, в то время как высокие его концентрации ингибируют активацию MMP. Сывороточные уровни TIMP-2 повышены у пациентов с системным склерозом [15].

Protopapas A., Markaki S., Mitsis T. и др. (2010) исследовали зависимость между активностью матриксных металлопротеиназ MMPs-1, -2, -3, -9, тканевых ингибиторов TIMPs-1 и -2 и клинической тяжестью эндометриоза. Наличие хронической тазовой боли (СПП) достоверно коррелировало с отсутствием экспрессии TIMPs-1 и -2. Производство TIMPs наиболее активно на начальных стадиях заболевания, по мере прогрессирования заболевания их уровень снижается, что приводит к развитию фиброза и хронических тазовых болей [35]. Сообщалось также о значительном уменьшении секреции TIMP-1, дисбалансе между уровнями MMP-9 и TIMP-1 в эндометриоидных гетеротопиях по сравнению с тканью эндометрия здоровых женщин. Так, в работе Wang D. (2011) было показано, что в эндометриоидных гетеротопиях повышена экспрессия MMP-9 и снижена экспрессия TIMP-1 [53].

В отличие от других TIMP, TIMP-3 связан с внеклеточным матриксом и имеет способность ингибировать TNF- $\alpha$ -превращающий фермент, а также подавляет коллагеназы-1, желатиназы А и В и стромелизин-1 так же эффективно, как и TIMP-1. TIMP-4 является мощным ингибитором коллагеназы-1, желатиназы А и В, стромелизина-1 и матрилизина, но в основном ингибирует матрилизин и желатиназы, как TIMP-2 [65].

**Влияние цитокинов на процесс спайкообразования.** Перитонеальная жидкость находится в постоянном контакте с поверхностью брюшины, клеточными медиаторами, которые существуют в перитонеальной жидкости и могут отражать биохимическую динамику образования спаек. Концентрация цитокинов в сыворотке крови в наибольшей степени соответствует системному ответу на стресс, в то время как местная реакция брюшины может быть оценена только путем измерения содержания цитокинов в брюшной полости [21]. Для того чтобы более точно определить роль цитокинов в процессе спайкообразования, необходимо учитывать изменения цитокинов в следующих ситуациях: при остром воспалении, в процессе формирования спаек и при длительно существующем спаечном процессе.

При остром воспалительном процессе в брюшной полости в перитонеальной жидкости повышается концентрация провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ . Острое воспаление сопровождается привлечением большого количества клеток, преимущественно макрофагов. Цитокины IL-1 и TNF-1 имеют значение в ранней фазе заживления и производятся активированными макрофагами перитонеальной жидкости. Производство

IL-6 регулируется IL-1 во время воспалительного процесса. Известно, что TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6 могут взаимодействовать с фибринолитической системой, принимающей активное участие в процессе образования спаек. Концентрация плазмина оказывает влияние на мобилизацию и освобождение данных цитокинов. TNF- $\alpha$  и IL-1, в свою очередь, подавляют образование tPA, в том числе на уровне мРНК, тем самым помогая регулировать воспалительный процесс и, возможно, степень и тяжесть спаечного процесса [51].

Корреляция между концентрацией цитокинов и степенью адгезии отражает особенности причинно-следственных связей в процессе спайкообразования. В исследовании Cheong Y. C. и др. (2001) показано, что степень спаечного процесса через 48 ч. после проведенного адгезиолизиса была связана с показателем содержания в перитонеальной жидкости IL-1, IL-6 и не зависела от уровня TNF- $\alpha$ , измеряемого в том же промежутке времени. Адгезия > 10% через 48 ч. после адгезиолизиса коррелировала с высокой концентрацией IL-6 через 12 ч. и высокой концентрацией IL-1 через 48 ч. [61].

Интерлейкин-1 (IL-1) – многофункциональный цитокин с широким спектром действия, играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета. Ранний провоспалительный цитокин IL-1, который существует в двух формах – IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , освобождается, главным образом, моноцитами и имеет много свойств, аналогичных TNF- $\alpha$ . С повышением уровня этого цитокина в крови сопряжены активация эндотелиальных клеток с повышением экспрессии на них адгезионных молекул, активация нейтрофилов, повышенный синтез острофазовых белков и компонентов комплемента, синтез коллагенов и коллагеназ, активация фибробластов. При наличии острых воспалительных гинекологических заболеваний отмечается значительное возрастание содержания IL-1 и TNF- $\alpha$  в перитонеальной жидкости и повышение уровня продукции этих цитокинов перитонеальными макрофагами. Учитывая высокий риск спайкообразования при данных заболеваниях, предполагается, что повышенная продукция IL-1 и TNF- $\alpha$  при воспалении инфекционной или травматической природы коррелирует с возрастанием количества и тяжести спаек. В экспериментальных условиях установлено, что при внутрибрюшинном введении крысам IL-1 процесс формирования спаек активируется, напротив, введение антител к IL-1 в полость малого таза достоверно уменьшает спаечный процесс [61].

Фактор некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor- $\alpha$ ) – провоспалительный цитокин, который характеризуется способностью как индуцировать процесс ангиогенеза, так и ингибировать его. TNF- $\alpha$  является продуктом моноцитов/макрофагов, эндотелиальных, тучных клеток и активированных Т-лимфоцитов. Существует три основных направ-

ления действия TNF: цитотоксическое, направленное на клетки опухоли; иммуномодулирующее и противовоспалительное, вызываемое активацией макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и эндотелиальных клеток. Под действием TNF- $\alpha$  увеличивается синтез провоспалительных (IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8) и проангиогенных (VEGF, bFGF, ENA-78) факторов эндотелиальными клетками. TNF-альфа, подобно IL-1, может индуцировать продукцию FGF-7. С другой стороны, TNF- $\alpha$  способен увеличивать секрецию PAI-1 и снижать секрецию tPA, что приводит к торможению ангиогенеза. При генитальном эндометриозе в перитонеальной жидкости отмечено повышение уровня TNF- $\alpha$ , причем высокие его концентрации коррелируют со стадией заболевания. К числу эффектов TNF- $\alpha$  при НГЭ относят стимуляцию адгезии и пролиферации эндометриальных клеток, усиление экспрессии металлопротеиназ [63].

Существуют данные, подтверждающие участие TGF- $\beta$  в процессе спайкообразования. В исследованиях Chegini N. (2001) повышение концентрации TGF- $\beta$  в перитонеальной жидкости коррелировало с увеличением числа спаек и в клинике у человека, и в экспериментальных условиях на животных [18]. TGF- $\beta$  является мощным индуктором фиброза при заживлении ран брюшины. Во время острой фазы воспалительной реакции TGF- $\beta$  вырабатывается макрофагами и клетками мезотелия. Он может способствовать синтезу ECM, стимулируя производство фибробластами коллагена и фибронектина. В перитонеальных спайках TGF- $\beta$  активируется плазмином. При использовании иммуноцитохимического окрашивания Chegini N. и соавт. (1997) показали наличие различных изоформ TGF- $\beta$  в индуцированных спайках у крыс. Кроме того, крысы, получавшие внутрибрюшинно TGF- $\beta$  в течение 5 дней, имели значительно более выраженный спаечный процесс, чем в группе контроля [16]. In vitro TGF- $\beta$  повышает экспрессию PAI-1 мРНК и снижает экспрессию tPA мРНК в клетках мезотелия, что приводит к уменьшению фибринолитической активности брюшины. Также TGF- $\beta$  снижает MMP-1, но увеличивает экспрессию TIMP-1 мРНК, препятствуя резорбции ECM [20]. Таким образом TGF- $\beta$  может дифференцированно регулировать MMP и TIMP, PAI и tPA на уровне транскрипции и может увеличить производство ECM, что оказывает существенное влияние на результаты перитонеального заживления и спайкообразования.

В отличие от IL-1 и TNF- $\alpha$ , о роли IL-6 в процессе спайкообразования существуют противоречивые данные. Интерлейкин-6 (IL-6, Interleukin-6) относится к провоспалительным цитокинам, индуцирует синтез белков острой фазы, в связи с чем (так же как и IL-1 и TNF- $\alpha$ ) может быть отнесен к цитокинам воспаления. Он секретируется многочисленными клетками, в том числе моноцитами/макрофагами, лимфоцитами, гранулоцитами и эндотелиальными клетками, а также клетками мезотелия брюшины.

IL-6 способен усиливать миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, участвуя в процессах ангиогенеза, способствует адгезии гетеротопичных имплантов на брюшине [25, 57]. Данный цитокин обладает двухфазностью действия – выраженной провоспалительной активностью на ранних стадиях развития патологического процесса (например, при атеросклерозе) и проявляет противовоспалительные свойства при более длительном течении заболевания. Экспрессия гена VEGF может быть индуцирована IL-6. Аналогично реакции IL-1 и TNF- $\alpha$ , содержание IL-6 увеличивается локально после травмы. Как и в отношении IL-1, существуют противоречивые данные в приложении к IL-6 как маркеру адгезии. Так при введении IL-6 в брюшную полость крысам отмечено прогрессирование спаечного процесса [25]; а повышенные концентрации IL-6 коррелируют с неэндометриоидными тазовыми спайками. Однако по данным Parkin A. и соавт. (2000), концентрация IL-6 не соотносится с наличием и тяжестью перитонеальных спаек [47].

Наиболее вероятно предположение о том, что измененный цитокиновый профиль у больных спаечной болезнью представляет собой особую среду, способствующую спайкообразованию. При исследовании перитонеальной жидкости больных НГЭ были выделены хемокины, концентрация которых при наличии спаечного процесса органов малого таза значительно превышала группу контроля [2]: MCP-1, MIG, IP-10, IL-8.

MCP-1 (monocyte chemotactic protein) является хемоаттрактантом в отношении моноцитов, макрофагов, усиливает миграцию моноцитов из кровяного русла в очаг воспаления, обеспечивает адгезию гетеротопий на брюшине и развитие фиброза [46]. В присутствии данного фактора увеличивается продукция VEGF, RANTES, IL-8. В мышинной модели относительно заживления кожных ран макрофаг-воспалительные белки MIP-1 $\alpha$ , MCP-1 и RANTES играют важную роль в подготовке макрофагов. MCP-1 привлекает моноциты к поврежденным тканям в период от 48 до 96 часов после травмы, и они дифференцируются в макрофаги. Активированные макрофаги являются важным фактором перехода процесса заживления ран в пролиферативную фазу и посредником в процессе ангиогенеза, фиброплазии и синтезе оксида азота. Известно, что MCP-1, IL-8 активно выделяются клетками мезотелия [59].

MIG (monokine induced by gamma-Interferon) обладает антиангиогенной активностью, подавляя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, препятствуя таким образом росту опухолей. Он играет роль в воспалительных и восстановительных процессах. При НГЭ III-IV степени и наличии выраженного спаечного процесса отмечается максимальная концентрация MIG по сравнению с НГЭ I-II степени [2].

IP-10 (Interferon-inducible protein-10) оказывает влияние на процессы ангиогенеза, апоптоза, про-

лиферации и дифференцировки клеток в эндометрии, регулирует локальную выработку TNF- $\alpha$ , IFN $\alpha$ , IL-1. IP-10 является провоспалительным хемокином с антиангиогенной активностью, подавляет пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, блокируя таким образом рост опухолей. IP-10 является хемоаттрактантом для лимфоцитов, инфильтрирующих опухоли и инициирующих цитотоксические реакции в отношении опухолевых клеток, оказывает ингибирующее действие на выработку VEGF эндотелиальными клетками и участвует в сохранении баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами, поддерживая контролируемый ангиогенез [13]. IP-10 экспрессируется на высоком уровне при воспалительных дерматозах, в том числе псориазе. Он активно синтезируется и выделяется кератиноцитами человека и представлен на раневых поверхностях, но, возможно, оказывает негативное влияние на заживление ран. У трансгенных животных, которые конституционально больше экспрессируют IP-10 в кератиноцитах, заживление ран задерживается.

Интерлейкин-8 (IL-8, Interleukin-8) является хемоаттрактантом для нейтрофилов и моноцитов, активирует ангиогенез и экспрессию различных цитокинов и ферментов, стимулирует пролиферацию эндометриоидных клеток. IL-8 секретируется макрофагами, Т-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками. Он продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, главным образом TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-17. Повышенный уровень IL-8 ассоциируется с хроническими и острыми воспалительными состояниями и коррелирует с тканевой инфильтрацией нейтрофилов. IL-8 – мощный хемоаттрактант, увеличивается в перитонеальной жидкости при эндометриозе и коррелирует со степенью распространения патологического процесса. Обладая мощным ангиогенным потенциалом, IL-8 оказывает влияние на выработку MMP и некоторых хемокинов (RANTES, MCP-1, MIP-2), тем самым усиливая ангиогенез и способность клеток эндометрия к перитонеальной адгезии [28]. Уровень хемокина IL-8 увеличивается в дерме при хирургических ранах, однако высокие уровни этого хемокина были обнаружены в незаживающих ранах человека. Выраженность спаечного процесса в брюшной полости сопоставима с интенсивностью продукции IL-8 в перитонеальной жидкости [2].

**Заключение.** Таким образом, дальнейшие исследования патофизиологических механизмов спайкообразования могут быть направлены на продолжение изучения маркеров адгезии в перитонеальной жидкости для сравнительного анализа между показателями естественной и патологической перитонеальной репарацией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антиангиогенная терапия и спаечный процесс в малом тазу: перспективы профилактики и лечения / В.А. Бурлев, Е.Д. Дубинская, Н.А. Гаспаров [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 25-31.
2. Кондратьева П.Г. Роль ангиогенных и провоспалительных факторов в развитии наружного генитального эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2010. – 37 с.
3. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Послеоперационные спайки (этиология, патогенез и профилактика). – М.: Медицина, 1998. – 528 с.
4. Пересада О.А. Внематочная беременность // Медицинские новости. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 7-17.
5. Спаечная болезнь брюшной полости / А.Г. Бебуришвили, А.А. Воробьев, И.В. Михин [и др.] // Эндоскопич. хирургия. – 2003. – № 1. – С. 51-63.
6. Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) // Арх. патологии. – 1991. – № 7. – С. 7-14.
7. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, вып. 1. – С. 113-125.
8. Adamson G.D. The modern role of reproductive surgery // Clin Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 54, № 4. – P. 710-719.
9. Adenovirus-mediated overexpression of human tissue plasminogen activator prevents peritoneal adhesion formation/reformation in rats / H.M. Atta, A. Al-Hendy, M.A. El-Rehany // Surgery. – 2009. – Vol. 146. – P. 12-17.
10. Adhesion prevention and reduction: current status and future recommendations of a multinational interdisciplinary consensus conference / M.P. Diamond, S.D. Wexner, G.S. diZerega [et al.] // Surg Innov. – 2010. – Vol. 17. – P. 183-188.
11. Adhesion prevention in gynaecological surgery / D. Robertson, G. Lefebvre, N. Leyland [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. – 2010. – Vol. 32, № 6. – P. 598-608.
12. Alpay Z., Saed G.M., Diamond M.P. Postoperative adhesions: from formation to prevention // Semin Reprod Med. – 2008. – Vol. 26. – P. 313-321.
13. Becker C.M., D'Amato R.J. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis // Microvasc Res. – 2007. – Vol. 74. – P. 121-130.
14. Berkes E., Bokor A., Rigó J.Jr. Current treatment of endometriosis with laparoscopic surgery // Orv Hetil. – 2010. – Vol. 151, № 28. – P. 1137-1144.
15. Cao J., Zucker S. Biology and chemistry of matrix metalloproteinases (MMPs) URL:([www.abcam.com/index.html?pageconfig=resource&rid=11034](http://www.abcam.com/index.html?pageconfig=resource&rid=11034).)
16. Chegini N. The role of growth factors in peritoneal healing: transforming growth factor beta (TGF-beta) // Eur J Surg Suppl. – 1997. – Vol. 577. – P. 17-23.
17. DeWilde R.L., Trew G. Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert consensus position // Gynecol Surg. – 2007. – Vol. 4, № 3. – P. 161-168.
18. Differential expression of TGF-beta1 and TGF-beta3 in serosal tissues of human intraperitoneal organs and peritoneal adhesions / N. Chegini, K. Kotseos, Y. Zhao [et al.] // Hum Reprod. – 2001. – Vol. 16. – P. 1291-1300.
19. Differential Regulation of Matrix Metalloproteinase 2 and Matrix Metalloproteinase 9 by Activated Protein C Relevance to Inflammation in Rheumatoid Arthritis / M. Xue [et al.] // Arthritis Rheumatism. – 2007. – Vol. 56, № 9. – P. 2864-2874.
20. Differential regulation of mesothelial cell fibrinolysis by transforming growth factor beta 1 / P. Falk, C. Ma, N. Chegini [et al.] // Scand J Clin Lab Invest. – 2000. – Vol. 60. – P. 439-447.
21. DiZerega G.S., Tulandi T. Prevention of intra-abdominal adhesions in gynaecological surgery // Reprod Biomed Online. – 2008. – Vol. 17. – P. 303-306.
22. DiZerega G.S. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation // Peritoneal surgery / ed. G.S. DiZerega. – Springer Verlag, 2000. – P. 3-37.
23. Dynamics of the matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-8 in acute open human dermal wounds / B.C. Nwomeh, H.X. Liang, R.F. Diegelmann [et al.] // Wound Repair Regen. – 1998. – Vol. 6, № 2. – P. 127-134.
24. Effect of collagen turnover and matrix metalloproteinase activity on healing of venous leg ulcers / F.J. Meyer, K.G. Burnand, S. Abisi [et al.] // Br J Surg. – 2008. – Vol. 95, № 3. – P. 319-325.
25. Effects of IL-6 and its neutralising antibodies on peritoneal adhesions formation and wound healing / A. Saba, A. Kaida, V. Godziachvili // Am. Surg. – 1996. – Vol. 6. – P. 569-772.
26. Elevated matrix metalloproteinase-9 in patients with systemic sclerosis / W.-U. Kim [et al.] // Arthritis res. Ther. – 2005. – Vol. 7. – P. R71-R79.

27. Expression of gelatinase (MMP-2) in diabetic and non-diabetic wounds / R. Lobman, A. Ambrosch, G. Schultz [et al.] // Diabetologia. – 2001. – Vol. 4. – P. 44.
28. Expression of interleukin-8 and monocyte chemotactic protein-1 in adenomyosis / E.C. Ulukus [et al.] // Hum Reprod. 2005. – Vol. 20, № 10. – P. 2958-2963.
29. Expression of matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions / N. Chegini, K. Kotseos, Y. Zhao [et al.] // Fertil Steril. – 2001. – Vol. 76. – P. 1212-1219.
30. Expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 during early human wound healing / T. Salo, M. Makela, M. Kylmaniemi [et al.] // Lab Invest. – 1994. – Vol. 70. – P. 176-182.
31. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? / C.N. Gutt, T. Oniu, P. Schemmer // Surg Endosc. – 2004. – Vol. 18. – P. 898-906.
32. Flor H., Turk D.C. eds. Chronic pain: An Integrated Biobehavioral Approach. – London: Informa Healthcare Publishing Group, 2011. – 511 p.
33. Grimm W.A. Regulation of matrix metalloproteinase-9 in cutaneous wound healing. Faculty of the Graduate School University of Southern California in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree Master of Science // Experimental and Molecular Pathology. – 2008. – P. 11-29.
34. Higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) and metalloproteinase-9 (MMP-9) in a rat model of peritoneal endometriosis is similar to cancer disease / Machado D.E. [et al.] // J. Experimental Clin. Cancer Res. – 2010. – Vol. 29, № 4. (<http://www.jeccr.com/content/29/1/4>)
35. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases, their tissue inhibitors, and cathepsin-D in ovarian endometriosis: correlation with severity of disease / A. Protopapas, S. Markaki, T. Mitsis [et al.] // Fertil Steril. – 2010. – Vol. 94, № 6. – P. 2470-2472.
36. International Society for Fibrinolysis and Proteolysis URL: (<http://www.fibrinolysis.org>.)
37. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis / T.Z. Jacobson, J.M. Duffy, D. Barlow [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – Vol. 20, № 1. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091519>)
38. Lozeau A.M., Potter B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy // Am. Fam. Physician. – 2005. – Vol. 72. – № 9. – P. 1707-1714.
39. Manicone A.M., McGuire J.K. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation // Sem. Cell Dev. Biol. – 2008. – Vol. 19. – P. 34-41.
40. Mast cells facilitate local VEGF release as an early event in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions / R.A. Cahill, J.H. Wang, S. Soohkai // Surgery. – 2006. – Vol. 140. – P. 108-112.
41. Matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A) is related to migration of keratinocytes / M. Makela, H. Larjava, E. Pirila [et al.] // Exp Cell Res. – 1999. – Vol. 251. – P. 67.
42. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing / M. Muller, C. Trocme, B. Lardy [et al.] // Diabet Med. – 2008. – Vol. 25, № 4. – P. 419-426.
43. Mutsaers S.E. Mesothelial cells: Their structure, function and role in serosal repair // Respirology. – 2002. – Vol. 7. – P. 171-191.
44. Parker M.C. Epidemiology of adhesions: the burden // Hosp Med. – 2004. – Vol. 65. – P. 330-336.
45. Peritoneal fluid concentrations of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta in women with pelvic adhesions / Y.C. Cheong, J.B. Shelton, S.M. Laird [et al.] // Fertil Steril. – 2003. – Vol. 79. – P. 1168-1175.
46. Peritoneal fluid in patients with endometriosis / X. Zhang [et al.] // Mol Hum Reprod. 2007. – Vol. 13. – P. 135-140.
47. Peritoneal fluid interleukin-6 in women with chronic pelvic pain / A. Rapkin, M. Morgan, C. Bonpane [et al.] // Fertil Steril. – 2000. – Vol. 74, № 2. – P. 325-328.
48. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation / Y.C. Cheong, S.M. Laird, T.C. Li [et al.] // Hum Reprod Update. – 2001. – Vol. 7. – P. 556-566.
49. Pitsos M., Kanakas N. The role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Endometriosis // Reproductive Sciences. – 2009. – Vol. 16, № 8. – P. 717-726.
50. Post-operative abdominal adhesions-awareness of UK gynaecologists – a survey of members of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists / Geoffrey Trew, Ian Cooke, Adrian Lower [et al.] // Gynecological Surgery. – 2009. – Vol. 6, Issue 1. – P. 25-37.
51. Preoperative administration of antibodies against tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-1 (IL-1) and their impact on peritoneal adhesion formation / A.A. Kaidi, M. Nazza, T. Gurchumelidze [et al.] // Am Surg. – 1995. – Vol. 61. – P. 569-572.
52. Prevention of postoperative adhesions by an antibody to vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in a murine model / A.K. Saltzman, T.A. Olson, D. Mohanraj [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 1996. – Vol. 174. – P. 1502-1506.
53. Puerarin suppresses invasion and vascularization of endometriosis tissue stimulated by 17b-estradiol / D. Wang [et al.] // PloSONE. – 2011. – Vol. 6, № 9.
54. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers / G.P. Ladwig, M.C. Robson, R. Liu [et al.] // Wound Repair Regen. – 2002. – Vol.10, № 1. – P. 26-37.

55. Reduction of experimental adhesion formation by inhibition of plasminogen activator inhibitor type 1 / K. Falk, P. Björquist, M. Strömqvist [et al.] // Br J Surg. – 2001. – Vol. 88. – P. 286-289.
56. Role of a mini-invasive approach in the diagnosis and treatment of tubo-peritoneal infertility as an alternative to IVF / R. Marana, S. Ferrari, A. Merola [et al.] // Minerva Ginecol. – 2011. – Vol. 63, № 1. – P. 1-10.
57. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis / E.E.-D. Othman, D. Hornung, H.T. Salem [et al.] // Eur J Obstet. Gynecol Reprod Biol. – 2008. – Vol. 137. – P. 240-246.
58. Slemp A.E., Kirschner R.E. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management // Curr. Opin. Pediatr. – 2006. – Vol. 18. – P. 396-402.
59. Swank D.J., Hop W.C., Jeekel J. Reduction, regrowth, and de novo formation of abdominal adhesions after laparoscopic adhesiolysis: a prospective analysis // Dig Surg. – 2004. – Vol. 21, № 1. – P. 66-71.
60. Temporal activity of plasminogen activators and matrix metallo-proteinases during cutaneous wound repair / S. Arumugam, Y.C. Jang, C. Chen-Jensen [et al.] // Surgery. – 1999. – Vol. 125. – P. 687.
61. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot study / Y.C. Cheong, S.M. Laird, J.B. Shelton [et al.] // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17, № 4. – P. 1039-1045.
62. Tissue markers as predictors of postoperative adhesions / M.L. Ivarsson, M. Bergström, E. Eriksson [et al.] // Br J Surg. – 1998. – Vol. 85. – P. 1549-1554.
63. Tumor necrosis factor alpha secretion by peritoneal macrophages in patients with endometriosis / O.N. Richter [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2005. – Vol. 271. – P. 143-147.
64. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation / B.W. Hellebrekers, T.C. Trimbo-Kemper, J.B. Trimbo [et al.] // Fertil Steril. – 2000. – Vol. 74. – P. 203-212.
65. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Structure, Function, and Biochemistry // Circulation Research. – 2003. – Vol. 92. – P. 827-839.
66. Wound repair and regeneration / G. C. Gurtner [et al.] // Nature. – 2008. – Vol. 453. – P. 314-321.
67. Yager D.R., Benedict C., Nwomeh M.D. The proteolytic environment of chronic wounds // Wound Repair and Regeneration. – 1999. – Vol. 7. – P. 433-441.
68. Zaja-Milatovic S., Richmond A. CXCL chemokines and their receptors: A case for a significant biological role in cutaneous wound healing // Histol Histopathol. – 2008. – Vol. 23, № 11. – P. 1399-1407.

УДК 616.831-085

## УСТРАНЕНИЕ ЛАКТАТ-АЦИДОЗА, ВЫЗВАННОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ ДИСТОНИИ, С ПОМОЩЬЮ «НОБЕНА»

А.П. Ельчанинов, Ю.Н. Чайковский, И.В. Светличная, А.В. Артюшкин, М.А. Светавская, М.А. Фофанова, И.В. Арбенина

ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»

А.Р. Elchaninov, Yu.N. Chaikovski, I.V. Svetlichnaya, A.V. Artyushkin,  
M.A. Svetavskaya, M.A. Fofanova, I.V. Arbenina

### ELIMINATION OF LACTATE ACIDOSIS CAUSED BY ANTIPHOSPHOLIPID ACTIVITY OF HEMOSTASIS WITH THE HELP OF NOBEN IN PATIENTS WITH CEREBRAL VENOUS DYSTONIA

Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

**РЕФЕРАТ:** В выполненных нами более ранних исследованиях установлено, что больные с антифосфолипидной активностью гемостаза (АФЛАГ) проявляют общую тенденцию к лактат-ацидозу крови и функциональной гипосплении. В течение последних 15 лет с успехом применяется препарат «Нобен», который является синтетическим аналогом кофермента Q10. У 22 больных с церебральной венозной дистонией, ассоциированной с АФЛАГ (ЦВД-АФЛАГ), до и после 1,5-месячного курса приема «Нобена» в суточной дозе 90 мг определяли содержание лактата в сыворотке крови натощак и pH в цельной капиллярной крови. На основании результатов проведенного исследования констатировали, что наличие АФЛАГ способно стать причиной вторичной митохондриальной недостаточности с лактат-ацидозом смешанного типа. В результате лечения наблюдали достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение среднего уровня лактата с  $2,60 \pm 0,29$  ммоль/л до  $1,7 \pm 0,2$  ммоль/л. Таким образом, препарат «Нобен» может быть использован в качестве стимулятора окислительного фосфорилирования и аэробного гликолиза при ЦВД-АФЛАГ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** антифосфолипидная активность гемостаза, АТФ, лактат-ацидоз, «Нобен», церебральная венозная дистония, дисциркуляторная энцефалопатия.

В исследованиях последних лет, посвященных проблеме защиты мозга от очаговой ишемии, подчеркивается приоритет метаболических нарушений в развитии нежизнеспособности нервных клеток. Аденозинтрифосфат (АТФ) играет фундаментальную роль в функционировании мозга. В норме более 95% АТФ синтезируется в процессе окислительного фосфорилирования, вклад гликолиза в этот процесс не столь значителен. При растормаживании гликолиза выход АТФ увеличивается на 5% [18]. Косвенная оценка скорости синтеза АТФ по количеству утилизируемой глюкозы, плотности митохондрий и (или) содержанию их ферментов (в том числе цитохром с-оксидазы) показывает, что ЦНС является гетерогенной структурой,

**SUMMARY:** In our earlier studies we established that patients with antiphospholipid activity of hemostasis tend to serum lactate acidosis and functional hyposplenism. The coenzyme Q10 synthetic analogue Noben has been using successfully for last 15 years. In our present research we studied noben in a daily dose of 90 mg in 22 patients with cerebral venous dystonia associated with antiphospholipid activity of hemostasis. Prior to and 1,5 months after the course of treatment serum lactate and pH of capillary blood levels were assessed. We established that antiphospholipid activity of hemostasis can be a reason of secondary mitochondrial insufficiency with mixed type lactate acidosis. As a result of treatment, we registered significant ( $p < 0,05$ ) decrease in the average lactate level from  $2,60 \pm 0,29$  mmole/l to  $1,7 \pm 0,2$  mmole/l. Therefore drug Noben can be used as a stimulator of oxidative phosphorylation and aerobic glycolysis in patients with cerebral venous dystonia associated with antiphospholipid activity of hemostasis.

**KEYWORDS:** antiphospholipid activity of hemostasis, ATP, lactate acidosis, cerebral venous dystonia, chronic cerebral ischemia.

в которой уровень энергетического обмена различен для разных областей, типов клеток и даже отдельных частей одной и той же клетки. Основная часть (до 50-60%) произведенной клеткой в форме АТФ энергии используется для поддержания ионных градиентов (мембранного потенциала действия) [1, 20]. На внемитохондриальное окисление, происходящее на мембранах эндоплазматического ретикулума и в пероксисомах, приходится 5-10% кислорода, поступающего в организм [5]. Особый интерес представляют каротиноксисомы – комплекс ферментных систем и органоидов клетки, куда включены и каротиноиды – группа флавиновых жиросодержащих ферментов. Исследования В.Н. Карнаухова [8] показали активное



участие каротиноидов в окислительном метаболизме нервных клеток животных. Обнаружена четкая связь между степенью ишемии и гипоксии мозга человека и содержанием этих внутриклеточных пигментов в крови [10, 11]. Принимая во внимание, что основным энергетическим субстратом каротиноидов являются жирные кислоты, при окислении которых образуется почти в 4 раза больше АТФ, чем при аэробном гликолизе, можно согласиться с мнением авторов о том, что эти органические клетки играют не последнюю роль в ее жизнеобеспечении. Снижение уровня макроэргов (АТФ и креатинфосфата) считается одним из главных признаков гипоксии мозга [6, 20]. Показано, что при гипоксии среды, окружающей клетку, одновременно происходит изменение активности митохондриальных ферментов (биоэнергетическая гипоксия), которое начинается не на цитохромном, а на субстратном участке дыхательной цепи в области митохондриального ферментного комплекса I [11]. При тяжелой и длительной кислородной задолженности структуры мозга повреждаются в порядке, обратном их эмбриогенезу. Наиболее чувствительными к гипоксии оказываются более васкуляризованные слои коры, а также гиппокамп, мозжечок, центральные серые ядра [9]. Известно, что недостаток кислорода и других источников энергии, сочетающихся с нарушением метаболизма эндотелиоцитов мозговых капилляров, ведет к накоплению потенциально опасных нейротоксинов в интерстициальной жидкости мозга. Длительно сохраняющаяся адекватность нейронов в условиях субперфузии свидетельствует о включении реликтовых механизмов биоэнергетического обеспечения. Одним из них является анаэробный гликолиз. Однако обладая незначительной энергетической ценностью, последний приводит к развитию лактат-ацидоза (ЛА), который, снижая pH ткани мозга, входит в спектр ведущих повреждающих факторов, вызывающих выраженные функциональные и морфологические изменения нервных клеток [6]. Повышение лактата крови положительно коррелирует с вязкостью крови и отрицательно с вязкостью эритроцитов. При повышении вязкости крови увеличивается содержание лактата крови, напротив, микроциркуляторная адаптация способствует удалению лактата, влияя на поддержание баланса между углеводами и окислением жиров, которые служат главными детерминантами концентрации лактата крови при физиологических условиях [15]. Хорошо известно, что токсические концентрации лактата в мозге возникают в ответ не только на его очаговую ишемию, но и при таких состояниях, когда системная гипоксия, недостаточность кровообращения или лекарственное отравление сами по себе непосредственно нарушают окислительный метаболизм ЦНС [9, 14]. Более 20 лет назад на большой группе больных с различными неврологическими заболеваниями была продемонстрирована дифференциально-диагностическая ценность определения молочной кислоты в спинномозговой жидкости. Наиболее часто содержание лактата

было повышено в ликворе при инфарктах мозга, его контузии, раке, воспалении, нейрорлейкемии, атеросклеротической деменции и непосредственно после больших эпилептических припадков [21]. Молекулы лактата имеют небольшую массу и проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) по механизму активного переноса, что увеличивает концентрацию лактата в мозге примерно в 3-4 раза по сравнению с его нормальным содержанием в плазме, составляющем 0,5-1,6 ммоль/л. Имеются данные, что анаэробный гликолиз, отражаемый по уровню лактата крови, коррелирует со степенью повреждения мозга и определенным образом связан с периферической вазодилатацией [22, 23]. Особенно заметным ЛА крови становится при артериальной гипотензии в условиях экспериментальной гипоксии [17]. Учитывая, что дистрофические изменения нейрона могут наблюдаться задолго до вовлечения в ишемический процесс микроциркуляторного русла, привлекают внимание антифосфолипидные механизмы повреждения митохондрий головного мозга. В самом начале изучения антифосфолипидного синдрома (АФС) P.L. Meroni и соавт. [16] описали перекрестную реактивность антител (At) к митохондриям типа M5 и антикардиолипинам (АКЛ). Как известно, кардиолипин представляет 10% всех фосфолипидов (ФЛ) на внутренней мембране митохондрий. Еще более притягательными для антифосфолипидных антител (АФА) могут быть основные немитохондриальные АТФ-энергопроизводящие органоиды (каротиноксисомы), расположенные в цитоплазме клеток и состоящие на 20-50% из липидов и ФЛ. [8, 10]. Складывается впечатление, что по мере совершенствования enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) число белков-кофакторов для АФА будет расти. Так в качестве кандидатов обсуждается ферментирующая ФЛ наружной мембраны митохондрий фосфолипаза A<sub>2</sub> [7]. Нетромботические проявления АФС, как и митохондриальный дистресс, не входят в число опубликованных в 2006 г. Международным обществом гемостаза и тромбоза (ISTH) классификационных критериев этого заболевания. Поэтому мы считаем оправданным при выявлении АФА у больных с упорными цефалгиями, эпилепсией, мигренями и другими проявлениями пароксизмального мозга считать эти случаи ассоциированными с антифосфолипидной активностью гемостаза (АФЛАГ). Таким образом, предложенный нами термин учитывает рекомендации ISTH по клинической стратификации АФС, не противоречит его лабораторным критериям и отражает наличие факторов гемостаза не только в крови и на сосудистой стенке, но и далеко за ее пределами. На сегодняшний день наиболее актуальными остаются: (1) поиск коагулологических эффектов волчаночного антикоагулянта (ВА); (2) результаты антикардиолипинового теста на все изотипы АКЛ; (3) оценка титра At к β<sub>2</sub>-гликопротеину I (At-β<sub>2</sub>-ГПИ) и аннексину V (At-Ann V). По-видимому, тромбоопасность, как и «несосудистые» осложнения АФА, не столь уж зависимы от уровня АФЛАГ ELISA.

### Лабораторные показатели, которые целесообразно определять у больных с цереброваскулярными заболеваниями

Обычные биохимические и гематологические показатели
• Электролиты и лактат крови
• Мочевина, креатинин
• Креатинфосфокиназа (КФК), МВ-фракция КФК
• Трансаминазы
• СОЭ, С-реактивный белок
• Фенотипирование липидов сыворотки крови
• Эритроциты, лейкоциты
• Фибриноген, Д-димер, гематокрит
• Внутрисосудистая активация тромбоцитов (ВАТ)
• Гомоцистеин (ГЦ)
• Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)*, международное нормализованное отношение <sup>3</sup> (МНО)
Специальные лабораторные показатели (некоторые пациенты)
• Скрининг на АФС: скинтиграфия печени и селезенки
• ELISA уровней АКЛ, At-β <sub>2</sub> GPI, At-Ann V
• Скрининг и подтверждающий тесты на ВА
• Система протеинов С и S (естественные антикоагулянты плазмы), резистентность активированного протеина С
• Скрининг на васкулит
• Показатели спинномозговой жидкости

ПРИМЕЧАНИЯ. \* – «укороченное» значение указывает на состояние «гиперкоагуляции» и в большинстве случаев не имеет клинического значения. При удлинении АЧТВ должен быть выполнен поиск патологических антикоагулянтов (в первую очередь ВА) и продуктов деградации фибрина (Д-димер);

\*\* – по имеющимся данным, в 10-15% наблюдений САК (по некоторым сведениям, до 48,3%) ангиография не выявляет сосудистой мальформации. При этом в преморбиде обычна семиотика синдрома «лимбической» доли: головные боли, головокружения, артериальная гипотензия, панические атаки и т.д., что характерно для патологии капиллярной системы центральных образований, обусловленной аутоиммунной тромбофилией. Подобные случаи могут иметь в основе микроангиопатию головного мозга, сопряженную с носительством антифосфолипидных антител волчаночного (ВА) и иных типов.

Стоит отметить также патогенетическую значимость At-β<sub>2</sub>-ГПИ в развитии тромбозов, тогда как β<sub>2</sub>-ГПИ-зависимые АКЛ, как правило, обнаруживаются при различных инфекционных заболеваниях и не приводят к развитию тромбозов [7]. Мнение о том, что At-Ann V необходимо исследовать лишь при фетонатальной патологии, вряд ли можно признать справедливым. В действительности почти все аннексины называются плацентарными белками, так как были обнаружены в плаценте, хотя продуцируются и в других нормальных тканях, включая ЦНС, эндотелии, а также в опухолевых клетках. Широкое представительство и биологические свойства этих ингибиторов тромбопластина позволили выделить новый класс заболеваний с условным названием «аннексинопатии» [12]. При диагностике цереброваскулярных заболеваний

Таблица 1

целесообразно использовать нерутинные методы и следовать систематизированным, стандартизированным и ясным методам, адаптированным к лабораторной медицине (таблица 1).

В выполненных нами более ранних исследованиях установлено, что больные с АФЛАГ проявляют общую тенденцию к ЛА крови в отсутствие у них других предикторов митохондриального дефицита. Доказано также, что такая наиболее частая разновидность тромбофилии вызывает первичный ответ не только со стороны центрального головного мозга, но и облигатно сопровождается скинтиграфическим паттерном функциональной гипосплении, по-видимому, связанной с блокадой терминального русла органа микросгустками и фибрином (на рисунке 1 – передняя проекция распределения <sup>99m</sup>Tc технефита с низкой радиоактивностью селезенки справа). Для сравнения приводим картину нормальной перфузии селезенки (рисунок 2).

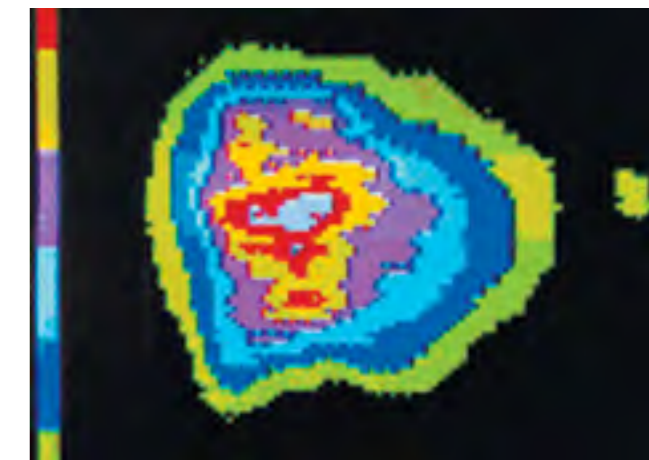


Рис. 1. Скитиграфическая картина печени и селезенки с <sup>99m</sup>Tc технефитом при ЦВД-АФЛАГ (передняя проекция). Печень увеличена в размерах. Участки неравномерной фиксации РФП макрофагами печени и радионуклидным феноменом (на рисунке справа) функциональной гипосплении

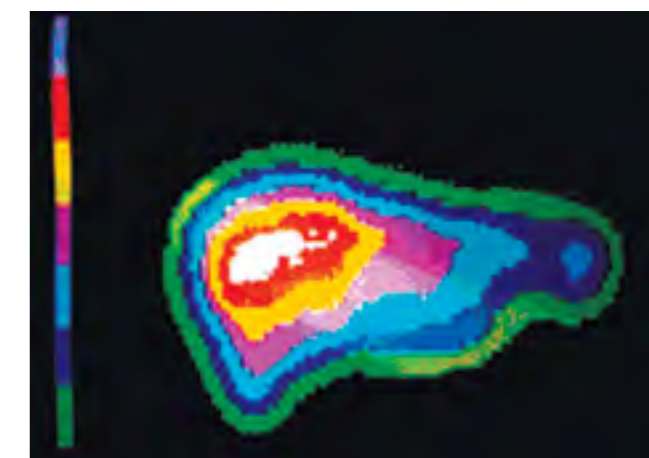


Рис. 2. Нормальная скитиграфическая картина печени и селезенки с <sup>99m</sup>Tc технефитом (передняя проекция)

В клинической картине заболевания доминирует подтвержденная методом дуплекса церебральная венозная дистония (ЦВД-АФЛАГ) с синдромом «пароксизмального мозга»: паническими атаками, венозными цефалгиями, мигренями, дисмнестическими эпизеквивалентами по типу *déjà vu*. В отличие от артериальной гипертензии, изучению хронической конституциональной гипотензии (ХКГ) уделялось меньше внимания. Между тем ХКГ (в нашей стране, наряду с этим англоязычным определением, используются также термины «первичная артериальная гипотензия», «нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу», «нейроциркуляторная астения») сочетается с гиперкоагуляционной способностью крови, с отставанием в физическом и половом развитии детей, возникновении маскированной депрессии у взрослых. ХКГ характеризуется уменьшением систолического артериального давления (САД) ниже 100 мм рт. ст. и является самостоятельным фактором риска ИБС и, как это ни кажется парадоксальным, эссенциальной гипертензии. Диастолическое артериальное давление имеет значение лишь для диагностики позиционной артериальной гипотонии (уменьшение САД ниже 100 мм рт. ст. только в положении стоя) и ортостатического синдрома. Представленность ХКГ в популяции различна в разных возрастных группах: до 20 лет – у женщин 16,6%, у мужчин 2,4%, от 21 года до 30 лет, – соответственно, 38,5 и 14,5%, от 31 года до 40 лет – 18,1 и 3,9%, от 41 года до 50 лет – 4,4 и 1,95% [13]. ХКГ представляет реальную угрозу развития дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) и гиподиагностики этого состояния на доинсультной стадии – «псевдоневроза». Как и инсульт, ДЭ гетерогенна, что находит свое отражение в особенностях клинической и параклинической картины заболевания. Однако, по-видимому, не вполне верно считать ДЭ аналогом хронической ишемии мозга. Ишемическое изменение нейронов, трактуемое как коагуляционный некроз клетки, наблюдается не только при ишемии мозга (состоянии, которому обязано своим происхождением это определение), но и при олигемических, аноксических, гипоксических и гипогликемических состояниях [3]. Благодаря внедрению ультразвуковой доплерографии выяснилось наличие неатеросклеротических форм ДЭ, вызванных внутричерепным венозным застоем в отсутствие значимого дефицита артериального кровоснабжения. По нашим данным, существует гиподиагностика АФЛАГ-зависимой ДЭ, имеющей определенные клинические и параклинические критерии (таблица 2). Немаловажно, что в перечень основных причин тромбозов внутричерепных венозных синусов входят любые нарушения гемостаза при том, что в течение нескольких десятилетий они диагностировались в основном на аутопсии [2]. Таким образом, для статистического учета ЦВД-АФЛАГ может быть использована рубрика I67.6

Таблица 2  
Клинические и параклинические критерии ЦВД-АФЛАГ

1.	Стойкая метеозависимая венозная цефалгия с синдромом «пароксизмального мозга» (мигрени, панические атаки, височные эпипароксизмы - <i>déjà vu</i> и др.), в отсутствие артериальной гипертензии и метаболических нарушений у лиц моложе 55 лет
2.	Склонность к ХКГ, липотимии, подкожной кровоточивости («синячкостости»), фотосенсибилизации, эритеме; древовидный подкожный сосудистый рисунок (ливедо-ангиит)
3.	Фетонатальная патология у женщин (синдром утраты плода: повторные выкидыши, «замершая беременность», тяжелые гестозы)
4.	Поли- и олигоартриты (артрозы) – сакроилеит, или болевая дисфункция крестцово-подвздошных сочленений
5.	Экстракраниальный и экстракардиальный тромбоз (флеботромбоз, ТЭЛА микроциркуляторного типа и т.д.)
6.	Допплерографический паттерн венозной гиперемии мозга
7.	Радионуклидный паттерн функциональной гипосплении
8.	ЛА крови

(негнойный тромбоз: вен мозга, внутричерепного венозного синуса) МКБ-10.

В течение последних 15 лет с успехом применяется препарат «Нобен» (идебенон), производимый ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко». Это синтетический аналог кофермента Q10 (КоQ10) – липофильного бензохинона, содержащегося в мембране митохондрий и участвующего в цепи дыхания. Доказана важная роль этого синтезируемого в печени и сходного по структуре с витаминами К и Е подвижного компонента дыхательной цепи в поддержании нормальной функции сердца посредством регуляции энергетического метаболизма миокарда [19]. Нобен, обладая по сравнению с КоQ10 меньшей молекулярной массой, легче проникает через ГЭБ и имеет определенные преимущества среди антиоксидантов, используемых в лечении когнитивных нарушений [4].

**Материал и методы.** У 22 больных с ЦВД-АФЛАГ, 7 мужчин и 15 женщин в возрастном диапазоне от 23 до 67 лет (средний возраст – 39 лет), до и после 1,5-месячного курса приема «Нобена» в суточной дозе 90 мг определяли содержание лактата в сыворотке крови натощак на анализаторе электролитов и метаболитов крови и мочи EML 100 фирмы Radiometr (Дания) и, с помощью анализатора кислотно-основного состояния и газового состава крови ABL 50 той же фирмы, исследовали pH в цельной капиллярной крови. Измерения титров суммарно IgG-, IgM-, IgA-АКЛ и At- $\beta_2$  GPI, а также типов IgG- и

IgM-At, распознающих в конформационном эпитопе App V, проводили стандартизированным ELISA; BA – в соответствии с рекомендациями субкомитета по BA ISTH ФЛ-зависимых At. Критерием включения считали радионуклидную иллюстрацию гипосплении. Критерием исключения рассматривали нарушения гомеостаза глюкозы.

Для сцинтиграфии печени и селезенки использовали коллоидный радиофармпрепарат (РФП) –  $^{99m}$ Tc технефита, который получали непосредственно перед инъекцией, соединяя элюат из генератора с реагентами отечественного производства. Регистрация изображения проводилась на радиодиагностической системе (гамма-камере, сопряженной со специализированным компьютером) MB 9100-9101/A производства ГАММА (Венгрия).

Анализ полученных данных производился при помощи программы Microsoft Office Excel 2003 и пакета прикладных программ STATISTICA 99. Непараметрические критерии (критерий Вилкоксона) были использованы для проверки гипотезы о различии выборок. При  $p < 0,05$  различия между выборками считались достоверными.

В задачу исследования не входила дифференциация процесса с генетически детерминированным подавлением аэробного биологического окисления – митохондриальными болезнями. Выбор препарата был связан с его повышенной способностью проникать в клетки и преодолевать ГЭБ, ингибировать снижение уровня АТФ, а также увеличивать концентрацию лактата и свободных жирных кислот.

**Результаты и обсуждение.** У всех больных до и после лечения pH крови был в диапазоне нормы, составляя  $7,420 \pm 0,026$  до курса «Нобена» и  $7,416 \pm 0,028$  после лечения (изменения статистически незначимы:  $p > 0,05$ ). Иную картину наблюдали в отношении молочной кислоты, средний исходный уровень которой составил  $2,60 \pm 0,29$  ммоль/л, превышая верхнюю границу нормы. В результате

лечения произошло достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение среднего уровня лактата до  $1,7 \pm 0,2$  ммоль/л. Согласно полученным цифрам, известным и предполагаемым механизмам тканевой гипоксии при АФЛАГ мы предлагаем относить обнаруженный ЛА к смешанному типу. При этом учитывалось: (1) отсутствие ацидоза, что характерно для ЛА I типа, наблюдающегося при физических нагрузках, гипервентиляции, действии глюкагона, гликогена, тяжелой анемии, введении пирувата или инсулина, приеме аспирина, вальпроатов, чего не было у наших больных; (2) возможность гиперпродукции лактата вследствие тканевой гипоксии, которая усиливает анаэробный гликолиз, в результате чего клетки восстанавливают АТФ в условиях анаэробного ЛА. Однако отсутствие выраженного сдвига кислотно-щелочного равновесия не соответствовало анаэробному (тип IIA) ЛА; (3) возможность разобщения окислительного фосфорилирования, что имеет место при идиопатическом ЛА типа IIB. В случае такого – аэробного ЛА не происходит адекватной утилизации лактата путем его окисления или включения в глюконеогенез, что влечет изменения pH крови и наблюдается примерно у 50% больных сахарным диабетом.

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования можно констатировать, что наличие АФЛАГ способно стать причиной системного пониженного аэробноза без значимого сдвига pH крови. Митохондриальная недостаточность у больных ЦВД-АФЛАГ имеет вторичный характер, так как вполне объяснима биологическими свойствами АФА. Препарат «Нобен» может быть использован в качестве стимулятора окислительно-фосфорилирования и аэробного гликолиза при этом заболевании. При подозрении на АФС наряду с АФЛАГ-ELISA и коагулологическими тестами на BA в качестве скрининга мы предлагаем сцинтиграфию гепатолиенальной системы и анализ крови на молочную кислоту.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия человека: в 2 т.: пер. с англ./ Р. Мари, Д. Греннер, П. Мейес [и др.]. – М.: Мир, 1993. – Т. 1. – 384 с.: ил.
2. Бурцев Е.М. Тромбозы внутричерепных венозных синусов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – Т. 99, № 7. – С. 55-59.
3. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.: ил.
4. Воронкова К.В., Мелешков М.Н. Применение нобена (идебенона) в терапии деменции и нарушений памяти, не достигших степени деменции // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т.108, № 4. – С. 27-32.
5. Глушков С.И. Биомедицинское значение окислительного метаболизма // Биохимические и морфологические основы метаболической терапии нервных болезней / под ред. Н.М. Жулева, В.И. Головкина. – СПб.: РИФ Роза мира, 2007. – С. 4-11.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
7. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. – М.: Медицина, 2003. – 256 с.
8. Карнаузов В.Н., Федоров Г.Г. Каротиноиды в адаптации клеток животных к высокогорной гипоксии. – Пушино, 1982. – С. 1-42.

9. Квитницкий-Рыжов Ю.Н., Белявский В.Г. Кислородный баланс мозга при экзогенных нейроинтоксикациях: обзор // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1989. – Т. 89, № 4. – С. 132-142.
10. Кузин В.М., Колесникова Т.И. Значение каротиноидов в формировании компенсаторных реакций организма при гипоксии // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1987. – Т. 87, № 1. – С. 42-46.
11. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятия, механизмы и способы коррекции // Бюлл. эксп. биол. мед. – 1997. – Т.124, № 9. – С. 244-254.
12. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. – СПб.: Наука, 2001. – С. 423 .
13. Окнин В.Ю., Федотова А.В., Вейн А.М. Применение малата цитруллина (стимола) у лиц с вегетативной дистонией в сочетании с артериальной гипотензией // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – Т. 99, № 1. – С. 30-36.
14. Плам Ф., Познер Дж.Б. Диагностика ступора и комы. – М.: Медицина, 1986. – 544 с.
15. Ройтман Е.В. Клиническая гемореология // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2003. – № 3(15). – С. 3-27.
16. Anti-mitochondrial type M5 and anti-cardiolipin antibodies in autoimmune disorders: studies on their association and cross-reactivity / P.L. Meroni, E.N. Harris, A. Brucato [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1987. – Vol. 67. – P. 484-491.
17. Brain injury from marked hypoxia in cats: Role of hypotension and hyperglycemia / G.M. De Courten-Myers, S.-I. Yamaguchi, K.R. Wagner [et al.] // Stroke. – 1985. – Vol. 16, № 6. – P. 1016-1021.
18. Clarck D., Sokoloff L. Circulation of energy metabolism in brain // Basic Neurochemistry (molecular, cellular and medical aspects). – 5th ed. – N.Y.: Raven Press, 1994. – P. 645-681.
19. Effects of coenzyme Q10 on exercise tolerance in chronic stable angina pectoris / T. Kamikawa, A. Kobayashi, T. Yamashita [et al.] // Amer. J. Cardiol. – 1985. – Vol. 56, № 4. – P. 247-251.
20. Erecinska M., Silver I.A. ATP and brain function // J. cerebr. Blood Flow. – 1989. – Vol. 9, № 1. – P. 2-19.
21. Horing C.R., Busse O., Kaps M. Die Bedeutung der Liquorlaktatbestimmung bei neurologischen Krankheiten // Klin. Wschr. – 1983. – Vol. 61, № 7. – P. 357-361.
22. Laktatkonzentration im Ventrikelliquor und Blutplasma nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma / R. Dauberschmidt, V. Bender, G. Klages [et al.] // Zbl. Neurochir. – 1985. – Vol. 46, № 2. – P. 126-132.
23. Relation of arterial blood lactate to oxygen delivery and hemodynamic variables in human shock states / A.B.J. Groeneveld, A.D.M. Kester, J.J.P. Nauta [et al.] // Circ. Shock. – 1987. – Vol. 22, № 1. – P. 35-53.

УДК 616.833-053.2

## ТИПЫ ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

*В.Н. Команцев, Н.В. Скрипченко, Е.С. Сосина, А.В. Климкин*  
 ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций  
 Федерального медико-биологического агентства»

V.N. Komantsev, N.V. Skripchenko, E.S. Sosina, A.V. Klimkin  
**TYPES OF THE PERIFERAL NERVOUS SYSTEM IMPAIRMET  
 IN CHILDREN WITH CRITICAL CARE**

Research Institute of Children Infections, Federal Medical and Biological Agency

**РЕФЕРАТ:** В обзоре представлены данные иностранной и отечественной литературы, посвященные диагностике, клиническим проявлениям, критериям постановки диагноза, течению и лечению основных типов поражения периферической нервной системы при критических состояниях у детей. Выделено 5 типов поражения периферической нервной системы: изолированные полинейропатии критических состояний, полинейропатии, сочетающиеся с миопатиями, синдромом Гийена-Барре, множественная мононейропатия, компрессионная мононейропатия. Развитие полинейромиопатии критических состояний приводит к увеличению сроков нахождения пациентов на искусственной вентиляции легких, длительной реабилитации, формированию тяжелых последствий, снижению качества жизни, повышению смертности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** электронейромиография, полинейропатия, периферическая нервная система, критическое состояние.

**SUMMARY:** In our review we summarize data on critical illness polyneuropathy and myopathy (CIPM) clinical signs, manifestations, differential diagnosis, pathogenesis, electroneuromyographic characterization, clinical course, treatment and prognosis. Data presented concerns pediatric practice. CIPM leads to the lengthening of the ALV, longer rehabilitation treatment, worse outcomes, lesser quality of life and higher mortality. Main mechanisms of CIPM occurrence are tissue electroexcitability disturbances, microcirculation failure, hyperglycemia, proteolysis activation, mitochondrial dysfunction, oxidative stress and proinflammatory cytokines production. CIPM can be prevented or minimized in case of proper early diagnostics, which includes detailed review of clinical symptoms (muscle weakness and polyneuropathy signs acquired during ICU treatment), ENMG and muscle biopsy. All that allows to correct therapy accordingly to the CIPM danger.

**KEYWORDS:** electroneuromyography, polyneuropathy, the peripheral nervous system, critical illness.

**Введение.** Поражение периферической нервной системы (ПНС) при критических состояниях (КС) является малоизученным ввиду недостаточной осведомленности врачей о возможности развития этого осложнения, трудности клинической диагностики, отсутствия разработанных критериев выявления поражения ПНС. Развитие критического состояния непосредственно связано или приводит к церебральной дисфункции с последующим развитием комы различной степени тяжести. Дополнительное осуществление инспираторной поддержки таких больных, использование миорелаксантов, седативных препаратов ведет к физиологически обусловленной бездвиженности пациентов и отсутствию произвольного дыхания, т.е. клиническим проявлениям значительного снижения функции периферической нервной и мышечной систем. Развитие в этих условиях поражения ПНС вследствие причин, обуславливающих критическое состояние, становится трудно диагностируемым даже для врачей отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Нарушение функции ПНС и связанный с ней парез/паралич мышц попадают в поле зрения врача только при безуспешной попытке перевести пациента на самостоятельное

дыхание после восстановления функции сердечной и дыхательной систем. Страдание периферических нервов конечностей также может быть изолированным и не сопровождаться поражением диафрагмального нерва и соответственным нарушением функции дыхательных мышц. Это еще в большей степени затрудняет диагностику истинной причины мышечной слабости конечностей, которая может трактоваться как один из компонентов астенического синдрома на фоне транзиторной энцефалопатии критического состояния. После описания С. Bolton поражения ПНС при критических состояниях как полинейропатии критического состояния (ПКС) ее клинические, морфологические и нейрофизиологические проявления в достаточной степени изучены у взрослых [7]. Одновременно с нарушением функции ПНС при критических состояниях было выявлено поражение мышц, которое получило название миопатии критического состояния (МКС) [37]. Дополнительное страдание мышц в условиях критического состояния еще в большей степени затрудняет диагностику состояния ПНС. В настоящее время при наличии достаточных обзоров и публикаций клинических наблюдений по ПКС и МКС взрослых пациентов аналогичные ис-

следования у детей, в том числе при инфекционной патологии, носят эпизодический характер [4]. Опубликованный единственный обзор литературы по полинейромиопатии критических состояний (ПМКС) в 2007 году показывает отсутствие значимых научных исследований для своевременной ранней диагностики, лечения и профилактики ПМКС у детей [49]. В сложившихся условиях анализ достижений в области ПМКС, включая эпидемиологические аспекты, варианты (типы) клинических проявлений поражения ПНС, патогенез, методы диагностики, течение и исходы, лечение заболевания у детей с соматической и инфекционной патологией, сравнительную оценку аналогичных показателей у взрослых, представляется весьма актуальным. В нашем обзоре мы представляем современное состояние проблемы ПНС при критических состояниях.

**Определение, эпидемиология и этиология.** Поражение ПНС при критических состояниях проявляется рядом вариантов, которые обусловлены лежащим в основе КС основным заболеванием (системное поражение соединительной ткани с развитием васкулита), длительностью коматозного состояния (ПКС, МКС), условиями нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (компрессионная нейропатия). Ведущим типом поражения ПНС при КС является ПКС.

Полинейропатия критических состояний – острая аксональная сенсорно-моторная полинейропатия с мышечной слабостью в конечностях, возникающая у пациентов, длительно находящихся в отделениях интенсивной терапии в критическом состоянии (более 7 дней), при развивающейся полиорганной недостаточности, сепсисе с возникновением проблем отключения от искусственной вентиляции легких (ИВЛ), не связанных с сердечно-сосудистой и легочной патологией [31]. В 30% случаев ПКС сочетается с МКС.

Миопатия критических состояний – острая миопатия с выраженностью проявлений от незначительных функциональных до грубой миопатии со структурными нарушениями, от нормальной гистологической картины до миопатии с атрофией и некрозом [31].

Впервые полинейропатия критических состояний была описана С. Bolton с соавт. в 1986 году, хотя единичные случаи ПКС упоминались уже в конце XIX века [7]. Позже нейрофизиологические и морфологические исследования показали, что при критическом состоянии первично могут поражаться мышцы в виде нарушения их цитоархитектоники и развития некроза мышечных волокон – «миопатия критического состояния» [17, 30, 37, 41]. В дальнейшем клинические и нейрофизиологические исследования показали, что развитие полинейропатии может сочетаться с первично-мышечным поражением и дает основание говорить о «полинейромиопатии критических состояний» [47].

Изолированные полинейропатии критических состояний и изолированные миопатии критических

состояний развиваются в 70% случаев поражения нервно-мышечной системы (в соотношении 1:1), а сочетание полинейропатии и миопатии возникает в 30% случаев [42].

Частота встречаемости ПМКС, по данным зарубежной литературы, в зависимости от нозологии, ведущей к развитию КС, составляет: 7% у пациентов после пересадки органов [10], 33% у пациентов, находящихся в астматическом статусе [16], 60% у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [13], 50-70% у пациентов с сепсисом или синдромом системного воспалительного ответа [50], 100% у пациентов с полиорганной недостаточностью [42].

В значительной степени на развитие ПМКС влияет длительность пребывания на ИВЛ. Состояние возникает у 25-33% (по клиническим данным) и 58% (по ЭНМГ данным) пациентов, находящихся на ИВЛ 4-7 дней [11, 12, 21, 36], 68% пациентов, пробывших на ИВЛ более 7 суток [11], и у 100% пациентов, находившихся на ИВЛ более 4 недель.

К факторам риска развития ПМКС относят: пожилой возраст, женский пол, лечение кортикостероидами и аминогликозидами, гипоксию и гипотензию, гипертермию, гипергликемию, гипоальбуминемию, парентеральное питание.

Частота встречаемости полинейропатии критического состояния у детей меньше, чем у взрослых, вследствие значительно меньшей частоты развития синдрома системного воспалительного ответа в педиатрических, нежели во взрослых отделениях интенсивной терапии. ПМКС описана в одной работе у 5 и в другой – у 20 детей в возрасте от 2 до 17 лет, в том числе у ребенка с менингококковой инфекцией [45, 49].

**Клинические проявления.** Поражение нервно-мышечной системы при КС имеет типичные клинические признаки, однако проявления этих нарушений завуалированы церебрально обусловленными изменениями двигательной сферы и трудно выявляются из-за нарушения сознания. Расстройства чувствительной сферы клиническими приемами не определяются у пациентов в условиях КС, но хорошо диагностируются нейрофизиологически. Со стороны двигательной сферы отмечается снижение мышечного тонуса, отсутствие рефлексорной двигательной активности в ответ на болевые стимулы при сохранности, в ряде случаев, мимических проявлений. При длительном нахождении на ИВЛ (более 10 дней) отмечаются гипотрофии мышц как верхних, так и нижних конечностей.

**Типы поражения ПНС**  
**Полинейропатии критических состояний**

Клинически полинейропатия критических состояний проявляется развитием вялых, обычно симметричных, парезов; снижением мышечной массы; потерей температурной, болевой и вибра-

ционной чувствительности; снижением или отсутствием глубоких сухожильных рефлексов. Лицевая мускулатура поражается редко. В единичных случаях развивается офтальмоплегия [7, 9, 52]. Распространенность поражения нервов, включая диафрагмальный нерв, вследствие пареза дыхательной мускулатуры приводит к развитию дыхательной недостаточности, что является преградой для снятия в дальнейшем пациентов с ИВЛ.

Пациенты детского возраста с генерализованными бактериальными инфекциями, осложнившимися сепсисом с синдромом полиорганной недостаточности, имеют схожие со взрослыми пациентами симптомы ПКС, клинически проявляющиеся слабостью мышц конечностей, а также электрофизиологические признаки полинейропатии [4].

**Полинейропатии критических состояний и миопатии критических состояний**

Присоединение к ПКС поражения мышц (миопатии) значительно ухудшает состояние пациентов и формирует тип поражения, который обозначается как полинейропатия-миопатия КС (ПМКС). Развитие в тяжелых случаях некроза мышц ухудшает течение и прогноз заболевания. В клинической картине к поражениям дистальных отделов конечностей вследствие ПКС присоединяются парезы проксимальной группы мышц вследствие первично-мышечного страдания [52].

**Синдром Гийена-Барре и ПКС**

Развитие синдрома Гийена-Барре (СГБ) в ОРИТ у больных, находящихся в критическом состоянии вследствие патологии легких или в период осложненного постоперационного течения, может имитировать ПКС и требует наблюдения и проведения дифференциальной диагностики, которая складывается из клинических и нейрофизиологических показателей [14]. Кроме того, тяжелое течение СГБ требует нахождения ряда пациентов в ОРИТ вследствие развития у них критического состояния. В этих случаях не исключается возможность развития у больных с СГБ дополнительно и ПКС. Описаны 41 пациент с СГБ, у 68% из которых впоследствии развилась ПКС [25]. В отличие от пациентов с изолированным СГБ, имевших демиелинизирующие невральные нарушения, у пациентов с сочетанной полинейропатией развивается, по данным динамического ЭНМГ исследования, аксональный вариант невального поражения. При сходных начальных клинических проявлениях тяжести двигательных и чувствительных расстройств, частоты развития сепсиса пациенты с аксональным характером поражения ПНС имели преобладающие сроки нахождения на вентиляции легких (25 против 11 дней), пребывания в ОРИТ (26 против 15 дней) и длительности госпитализации (29 против 18 дней). Возможность развития такого сложного сочетания различных, диаметрально противоположных, по характеру поражений ПНС с развитием сочетанной демиелинизирующей и ак-

сональной полинейропатии требует тщательного наблюдения за пациентами с СГБ с использованием динамического ЭНМГ исследования.

**Множественная мононейропатия**

Возникновение мышечной слабости у детей в период нахождения в ОРИТ может быть обусловлено сопутствующим основному заболеванию развитием васкулита с поражением периферических нервов [53]. Слабость конечностей, как правило, несимметрична с мононевральным типом распределения выраженности парезов в соответствии с вовлечением в патологический процесс тех или иных периферических нервов.

**Компрессионная нейропатия**

Нахождение пациентов в ОРИТ из-за тяжести состояния длительно в одном положении может вызывать компрессионную мононейропатию верхних и нижних конечностей. Поражение сразу нескольких нервов может симулировать клиническую картину ПКС [14]. Так сдавление локтевого нерва происходит на уровне локтевого сгиба, лучевого нерва – в спиральном канале на плече, малоберцового нерва – на уровне головки малоберцовой кости. Компрессия чаще связана с длительным нахождением конечности в одном положении из-за неподвижности или фиксации конечности, развития локального инфаркта кожи или миозита. В ряде случаев возможно сочетание ПКС с компрессионной мононейропатией, так как начальная стадия ПКС повышает чувствительность периферических нервов к компрессионному поражению [46]. Наиболее часто компрессионное поражение нервов отмечается на нижних конечностях: перонеальных и седалищных нервов [33, 48]. Клиническая диагностика компрессионных мононейропатий, особенно в сочетании с ПКС, достаточно затруднена. Использование нейрофизиологической диагностики (стимуляционная ЭМГ) позволяет выявлять блоки проведения в местах компрессии нервов, что является специфическим диагностическим маркером при проведении дифференциальной диагностики с ПКС. При наличии последней блоки проведения, как и нарушения других показателей проводимости (скорости проведения импульсов (СПИ), терминальной латентности, длительности моторных ответов), отсутствуют. Характерным является снижение амплитуд моторных и сенсорных ответов.

**Методы диагностики**

**Клиническая диагностика**

Диагностическими критериями ПМКС являются: (1) наличие критического состояния (сепсис, полиорганная недостаточность, синдром системного воспалительного ответа (ССВО)); (2) затрудненность отлучения от ИВЛ после исключения причин, обусловленных патологией сердца и легких; (3) слабость мышц конечностей; (4) отсутствие глубоких сухожильных рефлексов.

Диагностика ПМКС осуществляется при помощи шкалы MRC (Medical Research Council) (ПМКС диагностируется при оценке <48 баллов), креатинфосфокиназы (не повышается при отсутствии миопатии; повышение часто носит транзиторный характер и может быть пропущено).

Вследствие коматозного состояния пациентов клинически диагностировать ПМКС достаточно сложно, так как шкала MRC требует непосредственного вербального контакта между врачом и пациентом. По этой причине ЭНМГ диагностика является важным методом исследования, так как не требует вербального контакта с пациентом и позволяет выявлять изменения, характерные для ПМКС, на ранних этапах заболевания.

#### **Электронейромиография**

В классическом представлении ПКС – сенсомоторная аксональная полинейропатия [7], однако были описаны изолированные сенсорные и моторные формы [52]. Первые изменения на ЭНМГ могут появиться на 2-5 день болезни и проявляются снижением амплитуды сенсорного или моторного ответов или того и другого ответов вместе. Скорость проведения не изменяется [41]. Изменения на игольчатой ЭМГ (положительные острые волны, потенциалы фибрилляции) появляются только на 2-3 неделе заболевания [17, 50]. ЭНМГ-скрининг показал, что снижение амплитуды на 2 и более сигмы от нормальных средних значений является достоверным показателем ПМКС [13].

Witt N.J. с соавт. (1991) предложили использовать индекс функции нерва (ИФН) (Nerve functional index), который позволяет характеризовать степень вовлечения ПНС в патологический процесс по ЭНМГ показателям амплитуд моторных и сенсорных ответов, интегрированных с проявлениями денервационной активности мышц по репрезентативной выборке нервов и мышц верхних и нижних конечностей. ИФН представляет собой средний показатель в процентах значений амплитуд от нижней границы нормы и выраженности денервационной активности, рассчитанной для каждого нерва с учетом возраста и пола. Индекс является интегральным показателем функциональной активности ПНС и, при необходимости, его можно сопоставлять с клиническими и другими медицинскими и биологическими данными для оценки закономерности течения заболевания, прогнозирования исхода болезни.

#### **Биопсия нервов и мышц**

Биопсия нервных волокон при ПКС выявляет гибель аксонов, преимущественно в дистальных отделах, по сравнению с проксимальными. Воспалительные проявления в участках гибели аксонов отсутствуют [52]. Биопсия мышц при ПКС выявляет неспецифические проявления в виде атрофии мышечных волокон II типа, а также обычно атрофию волокон I типа, а при МКС – некроз мышечных волокон. Иммуногистохимически и при электронной

микроскопии показано разрушение миофиламентов миозина [52].

#### **Комплексная диагностика**

Комплексная диагностика поражения нервно-мышечной системы при развитии критического состояния может быть дифференцированной с выделением ПКС и МКС и недифференцированной с выделением состояния, обозначаемого как приобретенная в ОРИТ мышечная слабость (ПОРИТМС, intensive care unit-acquired weakness, ICUAW), которая может быть обусловлена поражением периферических нервов, мышц, нарушением нервно-мышечной проводимости при отсутствии иной причины, кроме самого критического состояния. Диагностические критерии ПОРИТМС, ПКС, МКС, включающие комплекс клинических, нейрофизиологических и гистологических параметров, приняты на конференции в Брюсселе [43].

#### **Критерии ПОРИТМС**

1. Генерализованная мышечная слабость, развившаяся после начала критического состояния.
2. Мышечная слабость диффузная (одинаково вовлекаются как проксимальные, так и дистальные группы мышц), симметричная, вялые парезы, обычно без вовлечения черепных нервов.
3. Сумма баллов по MRC < 48 или усредненная сумма баллов по MRC < 4, выявленная дважды с интервалом более 24 ч.
4. Затрудненность отлучения от ИВЛ.
5. Отсутствие других причин нервно-мышечных нарушений. Для постановки диагноза необходимы 1, 2, 3 или 4, 5 критерии.

#### **Критерии ПКС**

1. Соответствие критериям ПОРИТМС.
2. Амплитуда суммарного потенциала действия мышцы меньше 80% нижней границы нормы для двух и более нервов.
3. Амплитуда потенциала действия сенсорного нерва меньше 80% нижней границы нормы для двух и более нервов.
4. Нормальная или почти нормальная скорость проведения импульса без блока проведения.
5. Отсутствует декремент при ритмической стимуляции.

#### **Критерии МКС**

1. Соответствие критериям ПОРИТМС.
2. Амплитуда потенциала действия сенсорного нерва не менее 80% нижней границы нормы для двух и более нервов.
3. Игольчатая электромиография в двух и более группах мышц выявляет короткие, низкоамплитудные потенциалы двигательных единиц с ранним или нормальным феноменом рекрутирования, а также наличием или отсутствием потенциалов фибрилляций.
4. Снижение электровозбудимости при прямой стимуляции мышц (отношение мышца/нерв более 0,5) в двух и более группах мышц [38].
5. Гистологические признаки миопатии.

Критерии вероятного развития МКС: (I) 1, 2, 3 или 4; или (II) 1 и 5 критерии.

Критерии убедительного развития МКС: (I) 1, 2, 3 или (II) 4, 5 критерии.

#### **Течение и прогноз**

При успешном лечении первичного заболевания, полиорганной недостаточности, сепсиса прогноз при ПМКС благоприятный. Восстановление функций при ПКС – сложная задача, которая занимает недели в случае умеренной тяжести состояния и годы – при тяжелых вариантах его течения [1, 2, 3, 24].

В течении ПМКС можно выделить три стадии: развития, стабилизации и регресса. В начале заболевания выраженность ПМКС прогрессирует, но к 4-8 суткам при благоприятном течении отмечается переход в стадию стабилизации, длительность которой индивидуальна для каждого пациента. Затем идет стадия восстановления, которая может быть неполной [2].

Внутрибольничный показатель летальности у пациентов с ПКС в ОРИТ выше, чем без ПКС (84 % против 56,5 %,  $p=0,01$ ) [20]. Летальность в ОРИТ в 3,5 раза выше для пациентов с ПМКС против пациентов без таковой [35]. Возраст более 60 лет, а также почечная недостаточность способствуют внутрибольничной летальности у пациентов с ПМКС [22].

Прогноз восстановления пациентов с МКС более благоприятный, чем с ПКС. Исследование при ПМКС показало, что пациенты с МКС восстанавливались в течение 6 месяцев, тогда как с ПКС восстанавливались намного дольше либо оставались инвалидами, а также имели показатель смертности выше, чем при МКС [22].

Данные по длительным наблюдениям за состоянием пациентов систематизированы и приведены в таблице 1.

Полное восстановление утраченных функций в среднем наблюдалось у 30,2% пациентов. У 25% пациентов длительно либо пожизненно наблюдались выраженные функциональные нарушения в виде тетрапареза, параплегии, выраженной слабости дыхательной мускулатуры (вплоть до ИВЛ), мышечной атрофии, болезненной гиперестезии. Средняя летальность пациентов, по данным приведенных исследований, составляет 29,7% (диапазон 0-70%).

По данным S. Williams с соавт. (2007), прогноз восстановления у детей после ПМКС такой же, как и у взрослых. Глубокая слабость повышает летальность у детей от сепсиса и ССВО, а также является причиной значительной долгосрочной инвалидности [49].

#### **Патогенез**

Каскад патофизиологических процессов развития ПКС и МКС сложен и до конца не изучен. В начале критического состояния медиаторы системного воспаления вызывают каскад патологических реакций, что приводит к развитию ПМКС несколькими параллельными путями. К основным патологическим механизмам относятся: нарушение электровозбудимости тканей, микроциркуляции, гипергликемия, активация протеолиза, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс,

продукция провоспалительных цитокинов.

S. Bolton с соавт. предложили гипотезу о микроциркуляторных нарушениях в эндоневрии, которые являются определяющими в развитии полинейропатии. При ПКС это может быть опосредовано повышенной экспрессией E-селектина в эндотелии сосудов периферических нервов, индуцированной провоспалительными цитокинами. Известно также, что цитокины, синтезирующиеся при сепсисе, обладают гистаминоподобными свойствами, которые могут повышать проницаемость капилляров [8, 18]. Гипергликемия также может привести к нарушению микроциркуляции в эндоневрии периферических нервов.

Теория снижения активности факторов роста нерва предполагает дефицит аксонального транспорта с последующим развитием аксонопатии.

Иммунологическая теория объясняет развитие полинейропатии перекрестной выработкой аутоантител к структурам ПНС с последующим аутоиммунным воспалением и некрозом.

Исследования образцов биопсии мышц с помощью электронного парамагнитного резонанса обнаружили при критическом состоянии митохондриальную дисфункцию [44]. Митохондриальная дисфункция вызывает первичную аксональную дегенерацию, преимущественно в дистальных отделах нерва.

Активация протеолиза происходит двумя механизмами: Са-зависимый – путём активации калпаинов [40] и АТФ-зависимый – через убеквинтиновые протеосомы [29]. Потеря белка происходит в основном за счёт тяжёлых цепей миозина, в норме составляющего до 40% всего миофибриллярного протеина взрослого здорового человека.

Одним из значимых механизмов является нарушение функции натриевых каналов мембраны нервного и мышечного волокон, что приводит к снижению, а в дальнейшем к отсутствию возбудимости клеток. Нарушение электровозбудимости мышц объясняется механизмом инактивации натриевых каналов мышечной ткани [38]. Натриевые каналы могут быть инактивированы ФНО- $\alpha$  [5], а также за счёт экспрессии генов натриевых каналов [39]. Нейрофизиологически проявление этих нарушений ведет к отсутствию произвольной и вызванной активности мышц вследствие невозбудимости как нервных, так и мышечных волокон, ведущей к полинейропатии и/или миопатии [34]. Генерализация утраты мембранной возбудимости клеток может лежать в основе ослабления сердечной деятельности (кардиопатии) и функции головного мозга (энцефалопатии). Отсутствие структурных нарушений на МРТ головного мозга, при биопсии икроножного нерва и мышц на начальных стадиях полиорганной недостаточности при сепсисе может объясняться функциональными нарушениями мембранной возбудимости при септической энцефалопатии, полинейропатии и миопатии.

Таблица 1

## Исходы ПМКС по данным литературы

Автор	Число пациентов с ПМКС	Период наблюдения	Исход заболевания
D.Zochodne et al., 1987	19	10 месяцев - 2 года	58% умерло (11) 42% – полное восстановление, первой восстанавливалась сила в верхних конечностях, проксимальных отделах нижних конечностей, затем дыхательная мускулатура и в конце – дистальные отделы нижних конечностей (8)
N.Witt et al., 1991	43	10-190 дней, в среднем 72 дня	53% умерло (20 в госпитале и 3 в постгоспитальный период) 47% – умеренная и средняя тяжесть поражения (20)
F.Leijten et al., 1995	11	4 недели после выписки из ОРИТ и до 1 года	27,3% умерло (3) 72,7% больных с умеренным и выраженным парезом (5 из 8 инвалиды в течение 1 года)
K.Berek et al., 1996	22	3 месяца	32% умерло (7) 9% – умеренная слабость (2) 18% – лёгкая слабость (4) 41% – полное восстановление (9)
E.Hund et al., 1996	7	От 3 месяцев до 3,5 лет	28,6% умерло в течение 8 недель(2) 14,3% – тяжёлый тетрапарез (1) 42,8% – с легким остаточным дефицитом (3) 14,3% – полное восстановление (1)
N.Latronico et al., 1996	24	8-18 месяцев	70,8% умерло (17) 4,2% – вегетативное состояние (1) 25% – полное восстановление (6)
De Seze et al., 2000	19	2 года	21% умерло в течение 2 месяцев (4) 5,3% – парапарез в течение 2 лет (1) 15,8% – тетрапарез в течение 2 лет (3) 57,9% – полное восстановление (4 восстановились за 3 месяца, 4 – за 6 месяцев, 3 – за 1 год)
U.Zifko et al., 2000	26	13-24 месяцев	27% отказались от дальнейшего исследования (7) 23% умерло (2 в госпитале и 4 в течение 1 года) 7,7% – полное восстановление (2) 42,3% – неполное восстановление (11 со значительным снижением качества жизни, из них 1 с тяжёлой инвалидностью)
De Jonghe et al., 2002	24	9 месяцев	29,2% умерло (7) 50% – полное восстановление (12, из них 3 сразу при выписке, 9 после реабилитационного центра) 1,6% – неполное восстановление (4) 4,2% было потеряно для наблюдения (1)
S.Fletcher et al., 2003	22	43 месяца (диапазон 12-57)	91% – полное восстановление (20), из них: 27% – сенсорный дефицит (6) 18% – моторный дефицит (4) 14% – сенсомоторный дефицит (3) 14% – слабость верхних конечностей (3) 18% – двусторонний перинеальный парез (4). 9% – неполное восстановление (2)
B.Guarneri, et al., 2008	15	1 год	26,7% ПМКС (4), из них: 6,6% – тетраплегия (1), 13,3% – мышечная слабость (2), 6,6% – полное восстановление через 1 год (1) 40% МКС (6), из них: 6,6% умерло (1), полное восстановление у 20% (3) за 3 месяца и у 13,3% (2) – за 6 месяцев 20% ПМКС (3), из них: 6,6% умерло (1), 6,6% – тетраплегия (1), 6,6% – полное восстановление за 6 месяцев (1) 13,3% отказались от исследования (2)
D.Intiso et al., 2011	42	31,7±15,8 месяцев	Индекс Бартела: в начале исследования – 16,7 ± 8,6 при выписке – 81,7 ± 16,4 при наблюдении – 86,7 ± 15,9

В основе аксонопатии лежат метаболические нарушения в нейронах, приводящие к дистальному распаду аксонов. Обычно развитие аксонной дегенерации периферического нерва наблюдается при системных метаболических заболеваниях и действии экзогенных токсинов, однако точная последовательность изменений в нервной ткани, результатом которых является аксонопатия, остаётся неясной.

**Лечение**

Лечение поражений ПНС при КС проводится в соответствии с общими принципами терапии полинейропатии и мононейропатий: (1) поддержание жизненно важных функций организма; (2) проведение коррекции системных метаболических нарушений; (3) восполнение дефицита витаминов и питательных веществ; (4) назначение нейрометаболических и нейротрофических средств; (5) осуществление активной поэтапной реабилитации, включающей лечебную гимнастику, массаж, методы физиотерапии; (6) обеспечение психологической поддержки пациента. При компрессионно-ишемических невропатиях дополнительно предотвращение отёка нерва и периневральных тканей, улучшение местного и общего кровообращения и лимфообращения [2]. При СГБ патогенетическая терапия включает плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулина класса G в дозе 0,4 г/кг массы тела ежедневно в течение 5 суток [2, 26].

Лечение ПКС предполагает лечение основного заболевания, сепсиса и включает в себя использование антибиотиков, противовирусных препаратов для противодействия инфекции, применение инотропных средств и введение жидкости для контроля гипотензии [2, 3]. Адекватная инсулинотерапия в течение 7 дней снижает частоту ПКС до 38,9% и время механической вентиляции больных [23].

**Заключение**

Проведенный анализ современных исследований поражения ПНС и мышц при КС показывает, что клиническая картина представлена пятью типами: ПКС, ПМКС, компрессионными мононейропатиями, множественными мононейропатиями, СГБ. Несмотря на большую значимость и частоту встречаемости ПКС, остальные типы клинических проявлений поражений ПНС важно учитывать как самостоятельные проявления, так и сочетающиеся с ПКС. Своевременная диагностика и мониторинг типов поражения ПНС при КС должна включать как «золотой стандарт» использование ЭНМГ исследования у пациентов, находящихся в КС более 5 дней. Единичные исследования состояния ПНС при КС у детей и при инфекционной патологии, к сожалению, не позволяют определить специфику, особенности развития и течения поражения ПНС, требуют углубленного и сравнительного со взрослой возрастной группой изучения.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Алашеев А.М. Синдром нервно-мышечных нарушений при критическом состоянии в нейрореаниматологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2006. – 18 с.
- Жулёв Н.М. Невропатии: руководство для врачей / под ред. Н.М. Жулёва. – СПб.: издательский дом СПбМАПО, 2005. – 416 с.
- Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – 496 с.
- Саввина И.А. Острая полинейромиопатия у детей с тяжёлым сепсисом и полиорганной недостаточностью // Материалы II Беломорского симпозиума «Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии и высокотехнологическая помощь медицины критических состояний. – Архангельск., 2009. – С. 79-80.
- Appel H.J. The muscle in the rehabilitation process // Orthopade. – 1997. – № 26. – P. 930-934.
- Berek K., Margreiter J., Willeit J. Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation // Intensive Care Med. – 1996. – Т. 22, № 9. – P. 849-55.
- Bolton C.F., Laverty D.A., Brown J.D. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barre syndrome // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1986. – № 49. – P. 563-573.
- Bolton C.F. Neuromuscular manifestations of critical illness // Muscle Nerve. – 2005. – № 32. – P. 140-163.
- Bolton C.F., Gilbert J.J., Hahn A.F. Polyneuropathy in critically ill patients // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1984. – № 47. – P. 1223-1231.
- Campellone J.V., Lacomis D., Kramer D.J. Acute myopathy after liver transplantation // Neurology. – 1998. – № 50. – P. 46-53.
- Coakley J.H., Nagendran K., Yarwood G.D. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness // Intensive Care Med. – 1998. – № 24. – P. 801-807.
- De Jonghe B., Sharshar T., Lefaucheur J.P. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study // JAMA. – 2002. – № 288. – P. 2859-2867.
- Deja M., Grimm C., Wolf S. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome // Crit Care Med. – 2005. – № 33. – P. 711-715.

14. Dhand U.K. Clinical Approach to the Weak Patient in the Intensive Care Unit // *Respiratory care*. – 2006. – Т. 51, № 9. – P. 1024-1041.
15. deSeze M., Petit H., Wiart L. Critical illness polyneuropathy. A 2-year follow-up study in 19 severe cases // *Eur Neurol*. – 2000. – № 43. – P. 61-69.
16. Douglass J.A., Tuxen D.V., Horne M. Myopathy in severe asthma // *Am Rev Respir Dis*. – 1992. – № 146. – P. 517-519.
17. Faragher M.W., Day B.J., Dennett X. Critical care myopathy: an electrophysiological and histological study // *Muscle Nerve*. – 1996. – № 19. – P. 516-518.
18. Fenzi F., Latronico N., Refatti N. Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders // *Acta Neuropathol*. – 2003. – № 106. – P. 75-82.
19. Fletcher S.N., Kennedy D.D., Ghosh I. R. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness // *Crit Care Med*. – 2003. – Т. 31, № 4. – P. 1012-1016.
20. Garnacho-Montero J., Madrazo-Osuna J., García-Garmendia J.L. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients // *Intensive Care Med*. – 2001. – № 27. – P. 1288-1296.
21. Garnacho-Montero J., Amaya-Villar R., García-Garmendia J.L. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients // *Crit Care Med*. – 2005. – № 3. – P. 349-354.
22. Guarneri B., Bertolini G., Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicenter CRIMYNE study // *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2008. – Т. 79, № 7. – P. 838-841.
23. Hermans G., Wilmer A., Meersseman W. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2007. – Т. 175, № 5. – P. 480-489.
24. Hermans G., Jonghe De, Bruyninckx F. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy // *Critical Care*. – 2008. – № 12. – P. 238.
25. Ho D., Thakur K., Gorson K.C. Influence of critical illness on axonal loss in Guillain-Barre syndrome // *Muscle Nerve*. – 2009. – Т. 39, № 1. – P. 10-15.
26. Hughes, R.A. Systematic reviews of treatment for inflammatory demyelinating neuropathy // *J. Anat*. – 2002. – Т. 200, № 4. – P. 331-339.
27. Hund E.F., Fogel W., Krieger D. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure // *Crit Care Med*. – 1996. – Т. 24, № 8. – P. 1328-1333.
28. Intiso D., Amoruso L., Zarrelli M. Long-term functional outcome and health status of patients with critical illness polyneuromyopathy // *Acta Neurol Scand*. – 2011. – Т. 123, № 3. – P. 211-219.
29. Klaude M., Fredriksson K., Tjäder I. Proteasome proteolytic activity in skeletal muscle is increased in patients with sepsis // *ClinSci (Lond)*. – 2007. – № 112. – P. 499-506.
30. Lacomis D., Zochodne D.W., Bird S.J. Critical illness myopathy // *Muscle Nerve*. – 2000. – № 23. – P. 1785-1788.
31. Latronico N., Shehu I., Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness // *Curr Opin Crit Care*. – 2005. – № 11. – P. 381-390.
32. Latronico N., Fenzi F., Recupero D. Critical illness myopathy and polyneuropathy // *Lancet*. – 1996. – Т. 347. – № 9015. – P. 1579-1582.
33. Lee R., Fann A.V., Sobus K. Bilateral sciatic nerve entrapment due to weight loss // *J Ark Med Soc*. – 1998. – Т. 95, № 4. – P. 153-155.
34. Lefaucheur J.P., Nordine T., Rodriguez P. Origin of ICU acquired paresis determined by direct muscle stimulation // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2006. – Т. 77, № 4. – P. 500-506.
35. Leijten F.S., Harinck-de Weerd J.E., Poortvliet D.C. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation // *JAMA*. – 1995. – Т. 274, № 15. – P. 1221-1225.
36. Leijten F.S., de Weerd A.W., Poortvliet D.C. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator // *Intensive Care Med*. – 1996. – № 22. – P. 856-861.
37. Myopathy in critical illness / D.W. Zochodne, C.F. Bolton, R.T. Thompson [et al.] // *Muscle Nerve*. – 1986. – № 9. – P. 652.
38. Rich M., Bird S.J., Raps T.C. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy // *Muscle Nerve*. – 1997. – № 20. – P. 665-673.
39. Rich M., Pinter M.J. Sodium channel inactivation in an animal model of acute quadriplegic myopathy // *Ann Neurol*. – 2001. – № 50. – P. 26-33.
40. Showalter C., Engel A.G. Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis // *Muscle Nerve*. – 1997. – № 20. – P. 316-322.
41. Spitzer A.R., Giancarlo T., Maher L. Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency // *Muscle Nerve*. – 1992. – № 15. – P. 682-686.
42. Stevens R.D., Dowdy D.W., Michaels R.K. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review // *Intensive Care Med*. – 2007. – Т. 33, № 11. – P. 1876-1891.
43. Stevens R.D., Marshall S.A., Cornblath D.R. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness // *Crit Care Med*. – 2009. – Т. 37, № 10. – P. 299-308.

44. Svistunenko D., Davies N., Brealey D. Mitochondrial dysfunction in patients with severe sepsis: an EPR interrogation of individual respiratory chain components // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2006. – №1757. – P. 262-72.
45. Tabarki B., Coffinières A., Van Den Bergh P. Critical illness neuromuscular disease: clinical, electrophysiological, and prognostic aspects // *Arch Dis Child*. – 2002. – №86. – P. 103-07.
46. Tan M.J., Kandler R., Baxter P.S. Focal neuropathy in children with critical illness // *Neuropediatrics*. – 2003. – Т. 34, №3. – P. 149-51.
47. Van Mook W.N., Hulsewé-Evers R.P. Critical illness polyneuropathy // *Current Opinion in Critical Care*. – 2002. – №8. – P. 302-10.
48. Wiis J., Qvist J. Peroneal nerve paresis after long-term bed rest in intensive care patients // *Ugeskr Laeger*. – 1999. – Т. 161, №33. – P. 4641-642.
49. Williams S., Horrocks I.A., Ouvrier R.A. Critical illness polyneuropathy and myopathy in pediatric intensive care: a review // *Pediatr Crit Care Med*. – 2007. – №8. – P. 18-2.
50. Witt N. J., Zochodne D.W., Bolton C.F. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure // *Chest*. – 1991. – №99. – P. 176-84.
51. Zifko U.A. Long-term outcome of critical illness polyneuropathy // *Muscle Nerve Suppl*. – 2000. – №9. – P. 49-2.
52. Zochodne D.W., Bolton C.F., Wells G.A. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure // *Brain*. – 1987. – № 110 (Pt 4). – P. 819-841.
53. Zochodne D.W., Semmler R.T., Ludwin S.K. Acute fulminant symmetrical vasculitic polyneuropathy: need for early biopsy // *Clin Neuropathol*. – 1996. – Т. 15, № 2. – P. 113-115.

УДК 616.136-007.64-092

## К ВОПРОСУ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ АНЕВРИЗМ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

<sup>1,2</sup>A.B. Svetlikov, <sup>1</sup>A.S. Shapovalov, <sup>1</sup>P.A. Galkin, <sup>2</sup>M.V. Melnikov<sup>1</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации<sup>1,2</sup>A.V. Svetlikov, <sup>1</sup>A.S. Shapovalov, <sup>1</sup>P.A. Galkin, <sup>2</sup>M.V. Melnikov  
REGARDING PATHOGENESIS OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS<sup>1</sup>Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency<sup>2</sup>Mechnikov' Northwest State Medical University

**РЕФЕРАТ:** Аневризма абдоминальной аорты (ААА) относится к социально значимым заболеваниям с высокой степенью риска развития угрожающих жизни осложнений. Данные последних экспериментальных, клинических работ и рандомизированных исследований заставляют по-новому взглянуть на патогенез АА. Современные данные о роли генных мутаций и факторов, детерминирующих гетерогенность частоты заболеваемости в различных отделах аорты, существенно поменяли наши представления о патогенезе аневризматической трансформации. Обнаружение новых источников протеаз, принимающих участие в деструкции элементов ВКМ, уточнение роли гладкомышечных (ГМК) и эндотелиальных клеток позволяет на качественно новом уровне взглянуть на процесс формирования АА. В данной работе подведены итоги основных современных исследований патогенеза АА, обозначены основные направления возможных новых методов лечения этого серьезного заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аневризма аорты, патогенез, механизмы развития аневризм.

**Введение.** Аневризма абдоминальной аорты (ААА) относится к социально значимым заболеваниям с высокой степенью риска развития угрожающих жизни осложнений, распространенность которого составляет, по данным профессора Ю.В. Белова с соавт. (2009), более 40 на 100 000 населения [1, 2].

Несмотря на стремительное развитие современных методов диагностики и лечения аневризм аорты (АА), до сих пор неясными представляются отдельные детали патогенеза этого заболевания. Не подлежит сомнению корреляция частоты возникновения аневризм с факторами риска, такими как мужской пол, возраст, артериальная гипертензия, атеросклероз, курение и наследственная предрасположенность. Однако сущность и степень воздействия этих факторов на процесс аневризматической трансформации изучена недостаточно [2].

Данные последних экспериментальных, клинических работ и рандомизированных исследований заставляют по-новому взглянуть на патогенез АА. Многие из существующих ныне теорий патогенеза подвергаются обоснованной критике. Так в ряде

**SUMMARY:** Aneurysms of abdominal aorta (AAA) are very important issue for community due to high risk of morbidity and mortality. The up-to-date data of experimental, clinical works bring the new ideas for understanding of AAA pathogenesis. The modern data regarding the genetic mutations, and other results dramatically changed our view on the pathogenesis of aneurysmatic transformation. The role of different cells allows to have new opinion on AA formation. This papers gives the updated information on pathogenesis and new ways for the treatment of this disease.

**KEYWORDS:** aneurysm of aorta, pathogenesis, mechanisms of aneurysm formation.

исследований было показано отсутствие достоверной взаимосвязи между воздействием отдельных инфекционных агентов, в том числе Chlamidia pneumoniae, и частотой развития аневризматической дилатации аорты [3, 45].

Известно, что стенка аорты наряду с эндотелиоцитами и гладкомышечными клетками содержит большое количество внеклеточного матрикса (ВКМ). ВКМ, как структурный компонент, отвечает за упругость и эластичность стенки аорты, выражающейся в способности к упругой деформации в ответ на воздействие пульсовых волн и тока крови. Структурно-функциональными последствиями деградации элементов внеклеточного матрикса аорты являются дилатация, истончение, расслоение и разрыв ее стенки.

Частота возникновения аневризм варьирует в зависимости от изучаемого отдела аорты. Встречаемость аневризм абдоминального отдела аорты (ААА), как минимум, в три раза выше, чем аневризм её грудного отдела и диссекций аорты [31, 42].

Современные данные о роли генных мутаций и факторов, детерминирующих гетерогенность ча-

стоты заболеваемости в различных отделах аорты, существенно поменяли наши представления о патогенезе аневризматической трансформации. Обнаружение новых источников протеаз, принимающих участие в деструкции элементов ВКМ, уточнение роли гладкомышечных (ГМК) и эндотелиальных клеток позволяет на качественно новом уровне взглянуть на процесс формирования АА.

**Молекулярно-генетические аспекты патогенеза аневризм аорты.** Наблюдения М.А. Clifton (1977), первым описавшего случай семейного поражения брюшного отдела аорты у трех братьев, легло в основу гипотезы о наследственном характере аневризматической болезни [14]. На сегодняшний день семейный тип заболевания выявляется примерно в 20% случаев аневризм грудной [19] и брюшной аорты [42]. Болезни аорты, развивающиеся вследствие генетических aberrаций и системных заболеваний соединительной ткани, могут сочетаться с множественными другими аномалиями развития [46]. Семейный и синдромальный характер аневризм аорты существенно ухудшает прогноз и тяжесть течения заболевания в сравнении со спорадическими формами. Клиническая манифестация отмечается в этом случае в более раннем возрасте, характерен быстрый рост аневризм и крайне высокий риск их разрыва [19, 42].

В клинических опытах на мышах некоторые генные мутации, в связи с нарушением эмбрионального ангиогенеза, приводили к внутриутробной смерти плода, связанной с разрывом кровеносных сосудов. У пациентов с аневризмой и диссекцией грудной аорты были идентифицированы мутации в генах, кодирующих белки ВКМ, рецепторы фактора роста и сократительных белков клетки. В экспериментах in vivo мутации в этих генах также выражались в функциональной неспособности аортальной стенки адекватно переносить гемодинамическую нагрузку [20]. Плеотропное действие генной мутации в этом случае заключается в триггерном каскаде молекулярных, клеточных и тканевых перестроек, приводящих к дилатации, расслоению и разрыву аортальной стенки.

Синдром Марфана (СМ) является одним из наиболее изученных и наглядных прототипов генной мутации, приводящей к развитию аневризматической трансформации аорты [46]. Как известно, синдром Марфана – это генетическое заболевание с аутодоминантным механизмом наследования, характеризующееся поражением зрения, опорно-двигательной и сердечно-сосудистой систем. СМ вызывается мутацией гена, расположенного в 15-й хромосоме и кодирующем структуру белка фибриллина-1. Фибриллин является белком ВКМ, формирующим основу эластина и функционирующим в составе микрофибриллярных комплексов. Однако дискретное нарушение синтеза эластина в эксперименте не приводит к формированию аневризм кровеносных сосудов, а иногда, напротив, может характеризоваться аорталь-

ными стенозами, например при синдроме Вильямса.

В конечном итоге мутация гена фибриллина приводит к фрагментации цепей эластина матричными металлопротеиназами (ММП), регуляция действия которых резко нарушена у пациентов с СМ [18, 28]. Выявлена прямая взаимосвязь между мутацией гена фибриллина-1 и ММП-индуцированным протеолизом. Повышенная восприимчивость мутантного фибриллина к протеолизу и опосредованное стимулирование экспрессии ММП его фрагментами подтверждено научными наблюдениями. В свою очередь продукты деградации фибриллина являются сильным хемотактантом для макрофагов – циркулирующих резервуаров ММП [46].

Второй механизм, по которому мутация гена фибриллина может вызывать заболевания аорты, связан с вовлечением в патологический круг трансформирующего ростового фактора – бета 1 (TGF-beta 1). Этот регуляторный белок в избыточных количествах обнаруживается в клетках аневризматической стенки аорты у больных с СМ. Повышенная активность TGF-beta 1 через опосредованную активацию гиалуронидазы приводит к запуску механизмов апоптоза гладкомышечных клеток (ГМК) и угнетает репаративные процессы сосудистой стенки. Блокада рецепторов TGF-beta 1 с помощью нейтрализующих антител или непрямое фармакологическое блокирование через ангиотензиновые рецепторы 2-го типа (например, лозартан) тормозит процесс формирования аневризмы в экспериментальных моделях in vivo [7].

Следует признать, что механизм воздействия мутации гена фибриллина на синтез сигнальных молекул TGF-beta1 остается не до конца изученным. Имеются данные, что производные фибриллина имеют определенное сродство с латентным TGF-beta1 связывающим белком (LTBP), являющимся своеобразным депо неактивного TGF-beta 1. LTBP регулирует, в свою очередь, сигнальную функцию активной формы TGF-beta1. Существуют наблюдения, что мутантный фибриллин, несмотря на более низкое сходство с LTBP, приводит к высвобождению его избыточного количества.

На сегодняшний день описано более 600 мутаций гена, кодирующего структуру фибриллина-1. Эти мутации встречаются не только у пациентов с СМ, но также у больных с изолированными аномалиями развития черепа, протекающими без вовлечения в патологический процесс крупных сосудов и аорты, или в форме изолированной аортальной патологии. Изменяя структуру различных функциональных участков фибриллина, генетические aberrации могут иметь различные биологические последствия.

У пациентов с аневризмами аорты также были выявлены мутации в других генах, помимо гена фибриллина, кодирующих белки, отвечающие за прямую или опосредованную регуляцию активности TGF-beta1 [46]. Выражаясь в увеличении активности TGF-beta1, генная мутация может не приводить к значимому изменению функции коди-



руемого белка. Вследствие нарушения сигнальной активности трансформирующего фактора роста мутации рецепторов TGF-beta 1 и 2 вызывают синдром Loeys-Dietz (также известный как синдром Марфана II-го типа). Фенотипически этот синдром характеризуется гипертелоризмом, расщепленным язычком и небом, извитостью артериальных сосудов и склонностью к образованию аневризм, включая аневризму восходящего отдела аорты [6, 25].

У лабораторных мышей мутации в генах, кодирующих структуру фибриллина, регулирующих активацию TGF-beta рецепторов, выражались в развитии дилатации восходящего отдела аорты. Развитие изолированной формы семейной грудной аневризмы также может быть связана с мутациями генов рецепторов TGF-beta 1 и 2 [19]. Мутации гена белка GLUT10, отвечающего за транспорт клеточной глюкозы, также вызывают нарушение регуляторной активности TGF-beta1 и приводят к патологической извитости аорты [30].

Основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что избыточная сигнальная активность TGF-beta может быть следствием мутаций различных регуляторных и структурных белков, что в свою очередь ведет к дилатации стенки аорты у пациентов с семейной и синдромальной формами аневризматической болезни.

Генетический анализ мутационного фона пациентов с аневризмами аорты различных локализаций позволил выявить нарушения в структуре белков, не связанных напрямую с активацией сигнальной активности TGF-beta. Так мутация коллагена III является основной причиной развития IV типа синдрома Ehlers-Danlos.

Мутации генов сократительных белков ГМК, таких как ACTA2 и MYH11, отвечающих за синтез альфа-актина и тяжелой миозиновой цепи, также приводят к формированию семейной формы аневризмы грудной аорты. [10, 29]. Мутации белков тяжелой цепи миозина сочетаются с появлением избыточного количества провоспалительного ангиотензина 2 и инсулиноподобного фактора роста в аневризматически измененной сосудистой стенке. Этот факт подтверждает предположение о том, что нарушение сократительной функции вследствие мутаций миозина может являться не основной причиной формирования аневризмы, как и дефект эластина не является прямой причиной поражения аортальной стенки при СМ.

Опосредованный генетически аутоиммунный механизм повреждения аортальной стенки, по мнению некоторых исследователей, также играет немаловажную роль в развитии ААА. Так, например, в исследованиях Rasmussen et al. установлена корреляция между типами главного комплекса гистосовместимости HLA, а именно классами HLA-DR2 и HLA-DR4, и частотой встречаемости аневризматической трансформации брюшного отдела аорты [22].

Несмотря на разнородность генетических де-

фектов у пациентов с аневризмой аорты, необходимо признать наличие общих патологических путей дилатации артериальной стенки, выражающихся процессами протеолитической деструкции эластина, кистозной дегенерации меди и нарушении биомеханических свойств сосудистой стенки. Подтверждением этой точки зрения является факт обнаружения у пациентов с аневризмой аорты повышенного уровня агрегации тромбоцитов и протромбина, пропорционально диаметру аневризмы аорты и вне зависимости от ее первичной этиологии [15].

**Роль протеазной активности в развитии аневризматической дилатации аорты.** Спектр протеолитических ферментов, обнаруживаемых в избыточных количествах в аневризматически измененной стенке аорты, включает в себя матриксные металлопротеиназы (ММП), катепсины, химазы, триптазы, нейтрофильную сывороточную эластазу и ферменты плазминового каскада (тканевой и урокиназный активаторы плазминогена (t-PA, u-PA) и плазмин). Считается, что некоторые из этих протеаз могут участвовать в процессах физиологического ремоделирования тканей. Однако известно, что их основная протеолитическая активность направлена на деструкцию ВКМ аортальной стенки и, как следствие, процесс аневризматической трансформации. Впервые это было доказано экспериментальными работами Dobrin B.V. et al. (1984), показавшего развитие дилатации, элонгации и разрыва артериальной стенки при перфузии ее растворами эластазы и коллагеназы. В дальнейшем ключевая роль протеолитического механизма была подтверждена Michel J.B. (1990), воссоздавшим экспериментальную модель в опытах на мышах *in vivo*. Обнаружение в меди аневризматически измененной артериальной стенки ММП-12 и остаточных фрагментов эластина также является весомым аргументом в пользу тропности ММП к элементам ВКМ.

Обычно в тканях организма сохраняется баланс между протеолитической активностью протеаз и их физиологическими ингибиторами. Было показано, что экспрессия эндогенных ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP) и ингибиторов t-PA и u-PA резко угнетена в стенке аневризматической артерии. Разница в уровне экспрессии обнаружена и в сравнении с артериями, пораженными облитерирующим атеросклерозом, подтверждая, что деструкция ВКМ и увеличение концентрации ММП сочетается с угнетением системы их эндогенных ингибиторов [42].

Роль ММП, энзимов плазминового каскада и их ингибиторов в формировании аортальных аневризм также была продемонстрирована в опытах *in vivo* с транслокацией генов [27, 39]. Также была найдена связь аневризматической дилатации аорты с увеличенной экспрессией отдельных типов протеаз, а именно ММП-9 [11]. Было установлено, что доксицилин, ингибитор синтеза и активности ММП-9, тормозит процесс формирования аневризмы грудного отдела аорты в опытах на мышах *in vivo* [28]. Однако

следует заметить, что уровень активности ММП-9 и ряда других протеаз у пациентов с аневризмой аорты при СМ достаточно низок, что поднимает вопрос о роли протеолитического механизма дилатации аорты в данном случае.

Полученные научные данные не оставляют сомнений в исключительной роли ММП в формировании аневризм, но их происхождение и механизмы регуляции их накопления в сосудистой стенке остаются достаточно плохо изученными.

**Источники протеаз. Мононуклеарные макрофаги.** В формировании аневризмы восходящего отдела аорты большую роль играет воспалительный процесс, но основной источник протеолитических ферментов напрямую зависит от основного этиологического фактора. Спорным остается вопрос о макрофагальной инфильтрации восходящей аорты у пациентов с СМ [21]. Однако прямая взаимосвязь между воспалением и повышенной протеазной активностью документирована в случае локализации аневризм в брюшном отделе аорты. Воспаление аутоиммунной природы, по-видимому, может быть основным механизмом тканевой деструкции при аневризме брюшного отдела аорты [26]. Было обнаружено, что при брюшной локализации аневризматического процесса активированные Т- и В-лимфоциты имеют тенденцию к образованию фолликулярных структур в адвентициальном слое аорты [13]. В опытах на животных фармакологическое ингибирование с-Jun киназы, сигнальной молекулы воспалительного каскада, снижающее макрофагальную инфильтрацию наряду с концентрацией ММП-9, вызывает регресс аневризматических изменений в сосудах [40]. Более высокий уровень экспрессии ММП-9 обнаруживается в аневризмах большого диаметра, что позволяет сделать вывод о том, что нарушение целостности стенки аорты, воспаление и активность протеолитических ферментов являются взаимосвязанными процессами. Определить дискретную роль активности протеаз мононуклеарных макрофагов в развитии заболеваний аорты является сложной задачей. Недавние исследования показали, что мононуклеарные макрофаги могут быть не единственными клеточными источниками протеаз.

**Полиморфноядерные нейтрофилы и тромботические массы.** Внутрипросветный тромб при ААА также является резервуаром протеаз, транспортируемых нейтрофилами. Развитие пристеночного тромбоза может продолжаться годами, на его поверхности всегда содержится тонкий слой активного фибрина, являющегося мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов [24, 41]. Поверхность тромба иногда отграничена от аневризматической стенки слоем жидкости, где также аккумулируются протеолитические ферменты [32]. Эти данные поддерживают точку зрения о том, что нейтрофилы, абсорбируемые тромботическими массами, являются основным ис-

точником протеаз, распределяемых центробежно от поверхности тромба к аневризматической сосудистой стенке. Нейтрофильная эластаза, помимо деградации элементов ВКМ, приводит также к нарушению целостности контактов ГМК и ВКМ, вызывая гибель высококодифференцированных клеток и блокируя развитие мезенхимальных клеток в тромботических массах [38]. В опытах на мышах истощение полиморфноядерных нейтрофилов препятствует формированию аневризмы после внутриаортальной инфузии эластазы [23]. У пациентов с диссекцией аорты повышенный уровень ММП-9 обнаруживается в плазме уже спустя 1 час после клинической манифестации заболевания, подтверждая тот факт, что деградация полиморфноядерных нейтрофилов отвечает за высвобождение протеаз в этом случае.

Стенка аневризмы брюшной аорты, покрытая тромбом, более тонкая по сравнению с непокрытыми участками, содержит меньше ГМК и имеет структурно поврежденную эластиновую сеть. Эти данные также нашли свое отражение в клинических наблюдениях, показавших, что риск разрыва ААА соотносим с диаметром внутрипросветного тромба [44], а образования тромботических масс в ложном просвете аорты при хронической диссекции сочетается с увеличением летальности [37].

**Мезенхимальные клетки и неоангиогенез.** Другими потенциальными источниками протеаз в развитии заболеваний аорты являются мезенхимальные клетки, ГМК и фибробласты. Newman K.M. et al. (1994) установил, что в отличие от ММП-9 и ММП-3, ММП-1 (коллагеназа) совместно с мезенхимальными клетками обнаруживается в стенке ААА. В ГМК аневризматической стенки обнаружены мембранные комплексы, приводящие к активации ММП-2. Мезенхимальные клетки, являясь источником ММП-1, ответственны за деструкцию коллагена, а путем активации ММП-2 могут приводить к повреждению эластина. Интересным представляется тот факт, что гистологическая картина воспалительного процесса (инфильтрация макрофагами и Т-лимфоцитами) менее выражена в месте разрыва аневризмы, чем в ее интактных областях. Однако в области разрыва обнаруживается большое количество незрелых микрососудов и избыточные количества активированных ММП, а также клеток иммунного свойства, предположительно фибробластов [4]. Эти данные хотя и нуждаются в дополнительном подтверждении, но позволяют предположить, что процессы неоангиогенеза и миграция фибробластов являются потенциальными источниками протеаз в локусе аневризматического разрыва.

Анализируя данные наблюдений, следует сделать вывод, что аневризматическое поражение аорты представляет собой гетерогенную группу расстройств, механизм развития которых напрямую зависит от источника протеолитических ферментов

в каждом конкретном случае. Наличие или отсутствие внутрипросветных тромботических масс и последовательность фаз истончения и формирования разрыва модулирует клеточный состав аортальной стенки, а следовательно, и источников протеаз.

#### Гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Вклад ГМК в развитие аневризматического процесса в стенке аорты является комплексным. В аневризмах восходящего отдела аорты неатеросклеротического генеза плотность слоя ГМК сильно варьирует в зависимости от возраста, пола и места ее формирования [21]. Для атеросклеротической аневризмы, напротив, характерно резкое уменьшение количества ГМК в меди [46]. Причину гибели ГМК при AAA исследователи часто относили к побочным явлениям деструкции аортальной стенки. Однако существующие данные свидетельствуют о том, что гибель ГМК может быть одним из ключевых звеньев в формировании и прогрессировании аневризматической трансформации. Истончение слоя ГМК обнаруживается не только в местах воспалительной и протеолитической деструкции ВКМ меди аневризм, но также в покрышках изъязвленных атеросклеротических бляшек. В опытной модели AAA на крысах увеличение клеточной популяции ГМК предотвращало развитие аневризматического процесса [35] и тормозило прогрессированный рост уже сформировавшихся аневризм [48]. В других опытах воздействие фактора роста ГМК (bFGF) также предотвращало формирование AAA в экспериментальной модели [9]. Эти несколько механизмов могут объяснить тот факт, что увеличение количества ГМК тормозит процессы аневризматической трансформации. Во-первых, ГМК сосудистой стенки осуществляют формирование ВКМ [36]. Во-вторых, ГМК, обладая паракринным эффектом, могут приводить к снижению выраженности местной воспалительной реакции и протеолитической деструкции посредством выработки ингибиторов ММП и TGF-beta1 [34, 35]. В эксперименте было установлено, что повышение экспрессии TGF-beta1 приводит к стабилизации размеров растущей AAA [5].

Помимо своего воздействия на процессы воспаления и протеолиза, уменьшение количества ГМК выражается в увеличении ригидности аортальной стенки и снижении ее резистентности к радиальной нагрузке, оказываемой пульсовой волной. Необратимость аневризматической трансформации брюшной аорты является следствием неадекватного ответа тканей на действие травмирующей силы и функционального нарушения тканевой репарации. Увеличение числа ГМК является одним из звеньев гипертрофии артериальных сосудов в ответ на повышение радиальной нагрузки, например, при гипертонической болезни и артериализации венных сосудов после шунтирующих оперативных вмешательств [49]. В опытах *in vitro* показано, что ГМК, стимулированные механическими раздра-

жителями, образуют элементы ВКМ, ингибиторы протеолитической активности и TGF-beta1, приводящие к увеличению клеточной массы сосудистой стенки [33]. В отличие от ГМК, макрофаги отвечают на механическое раздражение выбросом протеаз и деструкцией ВКМ. Таким образом, результатом воздействия механической силы на обедненную ГМК и инфильтрированную макрофагами стенку аневризмы скорее станет ее деструкция, нежели локальный гипертрофический ответ.

Последствием снижения плотности ГМК в стенке аневризмы брюшного отдела аорты является ее неспособность к полноценному заживлению. В отличие от гипертрофии меди и интимы в сосудах, богатых ГМК, стенка AAA компенсирует атрофию этих слоев увеличением толщины адвентициального слоя. Этот процесс регулируется в большей степени фибробластами нежели ГМК.

Интересным представляется также тот факт, что в случае диссекции аорты можно наблюдать картину увеличения толщины интимального лоскута с течением времени. Являются ли отличия в природе репаративных процессов следствием состояния системы гомеостаза пациента или они зависят от места возникновения повреждения аортальной стенки, остается неясным. Относительно подтверждением гипотезы о системном снижении тканевых репаративных процессов является частое образование аневризм аутовенозных шунтов у пациентов с AAA.

#### Топические детерминанты болезней аорты.

Распределение частоты встречаемости и причин возникновения аневризматической трансформации широко варьирует в зависимости от изучаемого отдела аорты. Так, например, 50% аневризм грудной аорты располагается в восходящем ее отделе, 40% – в нисходящей части и 10% – в области дуги [18]. Атеросклеротический процесс может приводить к формированию аневризм в любом отделе аорты, но крайне редко является основной причиной развития патологической дилатации в восходящей ее части. Приоритет в этом случае имеют гемодинамические факторы, поражение аортального клапана, генетические и дегенеративные заболевания. Атеросклеротические аневризмы, как минимум, в 3 раза чаще встречаются в брюшном отделе, чем в нисходящей части грудной аорты.

Макроскопически и гистологически вид аневризмы также сильно отличается в зависимости от ее локализации. Просвет аневризмы восходящего отдела аорты всегда свободен от тромботических масс, в отличие от более дистальной локализации.

Плотность расположения ГМК в меди также различна. Для наиболее дилатированных участков восходящего отдела аорты характерно сохранение количества ГМК, а для аневризм брюшной аорты, напротив, характерно резкое снижение их количества.

Выраженность неоангиогенеза также различ-

на в зависимости от пораженного отдела аорты и причин заболевания. Прорастание меди вновь образованными сосудами часто наблюдается в аневризмах восходящего отдела аорты, тогда как в брюшном отделе эти гистологические признаки характерны для зоны предстоящего разрыва [21].

Первой детерминантой, определяющей гетерогенность распределения возникающей аортальной патологии, может быть ее анатомическая структура. Wolinsky H. и Glagov S. (1969) предложили эластическую слоистую модель как структурно-функциональную единицу аорты. В своих наблюдениях они выявили взаимосвязь между уровнем артериального давления, диаметром аорты и количеством эластических волокон у различных видов животных [50]. Количество эластических волокон сокращается по мере уменьшения диаметра аорты. Соотношение между эластином и коллагеном носит достаточно постоянный характер на протяжении всей аорты, кроме брюшного отдела, где наблюдается его снижение.

Уменьшение общего количества эластических волокон и тот факт, что лишь небольшое их количество должно быть повреждено для инициации процесса формирования аневризмы, может объяснить превалирование AAA над аневризмами других локализаций.

Показатели гемодинамического растяжения также напрямую зависят от рассматриваемого отдела аорты. Этот показатель также является физиологической детерминантой, обуславливающей специфичность локального поражения аорты. Существует ряд фактов, подтверждающих взаимосвязь между силой гемодинамического растяжения и возникновением заболеваний аорты. Например, известно, что апоптоз ГМК выражен сильнее в более дилатированных участках нисходящего отдела аорты у пациентов с клапанными пороками сердца, даже в отсутствии аневризматического расширения [43]. В свою очередь, данные о том, что пациенты с ампутацией нижней конечности имеют больший риск развития AAA, заставляют полагать, что асимметричное отражение систолической волны в течение сердечного цикла является причиной повреждения ВКМ аортальной стенки [8].

Касательное напряжение и упругое сопротивление, возникающие в аорте, могут иметь влияние на процесс формирования аневризмы. В экспериментах на крысах более высокий показатель касательного напряжения предотвращал развитие AAA после инфузии эластазы. Защитный эффект увеличения касательного напряжения связан, по-видимому, со стимуляцией репаративных процессов, торможением миграции макрофагов и снижением уровня ММП-9 аортальной стенки [49]. Частота развития AAA выше у пациентов с облитерирующим атеросклерозом и повреждением спинного мозга, состояниями, приводящими к снижению показателей касательного напряжения.

Более редкая встречаемость аневризм грудной аорты, где удельное сопротивление току крови значительно ниже, чем в брюшном отделе, также может являться доказательством протективной роли касательного напряжения.

Сократительная сила ГМК артериальной стенки зависит от циклического взаимодействия между альфа-актином и тяжелой цепью миозина, кодируемых генами ACTA2 и MYH11. Связь между мутациями этих генов и развитием семейных форм аневризм грудной аорты [10, 30] может означать, что повреждение сократительной активности ГМК предрасполагает к развитию патологической дилатации, так как мобильность стенок аорты в течение сердечного цикла в этом отделе значительно выше, чем брюшного.

Эмбриональное происхождение ГМК и механизмы их взаимодействия с TGF-beta также топически специфичны для различных отделов аорты. ГМК проксимальных отделов аорты происходят преимущественно из нервного гребешка, в то время как более дистальные отделы являются производными мезодермы. TGF-beta1 потенцирует клеточный рост и продукцию коллагена 1-го типа в ГМК невральное происхождения и в то же время ингибирует рост или не имеет эффекта на продукцию коллагена ГМК мезодермального происхождения [47]. Следовательно, ответная реакция на действие TGF-beta1 детерминирована эмбриональным происхождением ГМК.

Таким образом, ГМК являются одним из ключевых патогенетических звеньев формирования [35] и прогрессивного роста [48, 49] аневризм аорты. Механизмы их апоптоза, пролиферации и синтеза элементов ВКМ в ответ на действие факторов роста, таких как TGF-beta1, могут определять исход воспаления и протеолиза элементов сосудистой стенки, а также ответ на гемодинамическую нагрузку. TGF-beta1 является мощным регулятором воспалительной реакции и протеолиза. Активация TGF-beta1 в эксперименте приводит к дилатации проксимальных отделов аорты у мышей с воспроизведенным CM. Напротив, экспрессия TGF-beta1 тесно связана с показателями стабильности атеросклеротической бляшки, а стимуляция продукции мутантного TGF-beta1 методом эндотелиальной геновой терапии тормозит рост AAA у мышей [36].

**Заключение.** Подводя итоги, необходимо заметить, что протеолитическая дегенерация ВКМ, вызывающая аортальную дилатацию, является ключевым этапом патогенетического каскада, детерминированного генетическим фоном, ростом и гибелью ГМК, воспалением и формированием тромботических масс. Гетерогенность заболеваний в различных отделах аорты определяется вкладом ГМК, воспалительной реакцией и формированием внутрипросветного тромба. Структурное разрушение стенки аорты сопряжено с функциональным угнетением ее репаративных процессов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Ю.В., Абугов С.А., Серебряков С.В. Сравнительная оценка хирургического и рентгенэндоваскулярного методов лечения аневризм инфраренального отделов аорты // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 5. – С. 38-43.
2. Молекулярные инструменты в ранней (доклинической) диагностике аневризм крупных сосудов / И.А. Винокуров, О.М. Богопольская, Э.Р. Чарчян [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 2. – С. 39-45.
3. Abdominal aortic aneurysm and the impact of infectious burden / A. Nyberg, E. Skagius, E. Englund [et al.] // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2008. – Vol. 36(3). – P. 292-296.
4. Abdominal aortic aneurysm rupture is associated with increased medial neovascularization and overexpression of proangiogenic cytokines / E. Choke, M.M. Thompson, J. Dawson [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 2077-2082.
5. Allaire E., Clowes A.W. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the intimal hyperplastic response // Ann Thorac Surg. – 1997. – Vol. 63. – P. 582-591.
6. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGFbeta receptor / B.L. Loeys, U. Schwarze, T. Holm [et al.] // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 788-798.
7. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states / R.D. Cohn, C. van Erp, J.P. Habashi [et al.] // Nat Med. – 2007. – Vol. 13(2). – P. 204-210.
8. Aortic aneurysms as late sequelae of above knee amputation / J.F. Vollmar, E. Paes, P. Pauschinger [et al.] // Lancet. – 1980. – Vol. 2. – P. 834-835.
9. Aortic wall cell proliferation via basic fibroblast growth factor gene transfer limits progression of experimental abdominal aortic aneurysm / K. Hoshina, H. Koyama, T. Miyata [et al.] // J Vasc Surg. – 2004. – Vol. 40. – P. 512-518.
10. Avidan N. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections / D.C. Guo, H. Pannu, V. Tran-Fadulu [et al.] // Nat Genet. – 2007. – Vol. 39. – P. 1488-1493.
11. Candidate gene association studies in abdominal aortic aneurysm disease: a review and meta-analysis / A.R. Thompson, F. Drenos, H. Hafez [et al.] // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2008. – Vol. 35(1). – P. 19-30.
12. Cellular localization of matrix metalloproteinases in the abdominal aortic aneurysm wall / K.M. Newman, C. Jean, H. Li [et al.] // J Vasc Surg. – 1994. – Vol. 20. – P. 814-820.
13. Characterisation of T and B lymphocytes infiltrating abdominal aortic aneurysms / E. Ocana, J.C. Bohorquez, J. Perez-Requena [et al.] // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 170. – P. 39-48.
14. Clifton M.A. Familial abdominal aortic aneurysms // Br J Surg. – 1977. – Vol. 64. – P. 765-766.
15. Dilation-dependent activation of platelets and prothrombin in human thoracic ascending aortic aneurysm / Z. Touat, L. Lepage, V. Ollivier [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2008. – Vol. 28(5). – P. 940-946.
16. Dobrin P.B., Baker W.H., Gley W.C. Elastolytic and collagenolytic studies of arteries. Implications for the mechanical properties of aneurysms // Arch Surg. – 1984. – Vol. 119. – P. 405-409.
17. Elastase-induced experimental aneurysms in rats / S. Anidjar, J.L. Salzmann, D. Gentric [et al.] // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 973-981.
18. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with Marfan syndrome / J.S. Ikonomidis, J.A. Jones, J.R. Barbour [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1365-1370.
19. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms / M.A. Coady, R.R. Davies, M. Roberts [et al.] // Arch. Surg. – 1999. – Vol. 134. – P. 361-367.
20. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction / D.M. Milewicz, D.C. Guo, V. Tran-Fadulu [et al.] // Annu Rev Genomics Hum Genet. – 2008. – Vol. 9. – P. 283-302.
21. Heterogeneity in the remodelling of aneurysms of the ascending aorta with tricuspid aortic valves / M. Kirsch, C. Radu, M. Taurel [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2006. – Vol. 132. – P. 1010-1016.
22. Human leukocyte antigen class II immune response genes, female gender, and cigarette smoking as risk and modulating factors in abdominal aortic aneurysms / T.E. Rasmussen, J.W. Hallet, H.D. Tazellar [et al.] // J Vasc Surg. – 2002. – Vol. 35. – P. 988-993.
23. Influence of intraluminal thrombus on structural and cellular composition of abdominal aortic aneurysm wall / M. Kazi, J. Thyberg, P. Religa [et al.] // J Vasc Surg. – 2003. – Vol. 38. – P. 1283-1292.
24. Involvement of the mural thrombus as a site of protease release and activation in human aortic aneurysms / V. Fontaine, M.P. Jacob, X. Houard [et al.] // Am J Pathol. – 2002. – Vol. 161. – P. 1701-1710.
25. Judge D.P., Dietz H.C. Marfan's syndrome // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1965-1976.
26. Kuivaniemi H., Platsoucas C.D., Tilson III M.D. Aortic aneurysms: an immune disease with a strong genetic component // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 242-252.
27. Local overexpression of TIMP-1 prevents aortic aneurysm degeneration and rupture in a rat model / E. Allaire, R. Forough, M.M. Clowes [et al.] // J Clin Invest. – 1998. – Vol. 102. – P. 1413-1420.

28. Long-term doxycycline is more effective than atenolol to prevent thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome through the inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9 / A.W. Chung, H.H. Yang, M.W. Radomski [et al.] // Circ Res. – 2008. – Vol. 102(8). – P. 73-85.
29. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus / L. Zhu, R. Vranckx, P. Khau Van Kien [et al.] // Nat Genet. – 2006. – Vol. 38. – P. 343-349.
30. Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis and cause arterial tortuosity syndrome / P.J. Coucke, A. Willaert, M.W. Wessels [et al.] // Nat Genet. – 2006. – Vol. 38. – P. 452-457.
31. Natural history of descending thoracic and thoracoabdominal aneurysms / R.B. Griep, M.A. Ergin, J.D. Galla [et al.] // Ann Thorac Surg. – 1999. – Vol. 67. – P. 1927-1930.
32. Neutrophil depletion inhibits experimental abdominal aortic aneurysm formation / J.L. Eliason, K.K. Hannawa, G. Ailawadi [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 232-240.
33. O'Callaghan C.J., Williams B. Mechanical strain-induced extracellular matrix production by human vascular smooth muscle cells: role of TGF-beta(1) // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 319-324.
34. Overexpression of transforming growth factor-beta 1 stabilizes already-formed aortic aneurysms. A first approach to induction of functional healing by endovascular gene therapy / J. Dai, F. Losy, A-M Guinault [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 1008-1015.
35. Paracrine effect of vascular smooth muscle cells in the prevention of aortic aneurysm formation / E. Allaire, B. Muscatelli-Groux, C. Mandet [et al.] // J Vasc Surg. – 2002. – Vol. 36. – P. 1018-1026.
36. Paracrine secretion of transforming growth factor-beta1 in aneurysm healing and stabilization with endovascular smooth muscle cell therapy / F. Losy, J. Dai, C. Pages [et al.] // J Vasc Surg. – 2003. – Vol. 37. – P. 1301-1319.
37. Partial thrombosis of the false lumen in patients with acute type B aortic dissection / T.T. Tsai, A. Evangelista, C.A. Nienaber [et al.] // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 349-359.
38. Plasma levels of metalloproteinases-9 and -2 in the acute and subacute phases of type A and type B aortic dissection / G. Sangiorgi, S. Trimarchi, A. Mauriello [et al.] // J Cardiovasc Med. – 2006. – Vol. 7. – P. 307-315.
39. Prevention of aneurysm development and rupture by local overexpression of plasminogen activator inhibitor-1 / E. Allaire, D. Hasenstab, R.D. Kenagy [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 249-255.
40. Regression of abdominal aortic aneurysm by inhibition of c-Jun N-terminal kinase / K. Yoshimura, H. Aoki, Y. Ikeda [et al.] // Nat Med. – 2005. – Vol. 11. – P. 1330-1338.
41. Role of leukocyte elastase in preventing cellular recolonization of the mural thrombus / V. Fontaine, Z. Touat, eM. Mtairag [et al.] // Am J Pathol. – 2004. – Vol. 164. – P. 2077-2087.
42. Sakalihasan N., Limet R., Defawe O.D. Abdominal aortic aneurysm // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 1577-1589.
43. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell-matrix signaling / C.A. Della Castaldo, C. Quarto, C. Bancone [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2008. – Vol. 135(1). – P. 8-18.
44. Stenbaek J., Kalin B., Swedenborg J. Growth of thrombus may be a better predictor of rupture than diameter in patients with abdominal aortic aneurysms // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2000. – Vol. 20. – P. 466-469.
45. The effect of azithromycin and Chlamydia pneumonia infection on expansion of small abdominal aortic aneurysms-a prospective randomized double-blind trial / L. Karlsson, J. Gnarpe, D.J. [et al.] // Bergqvist Vasc Surg. – 2009. – Vol. 50(1). – P. 23-29.
46. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders / P.N. Robinson, E. Arteaga-Solis, C. Baldock [et al.] // J Med Genet. – 2006. – Vol. 43(10). – P. 769-787.
47. Topouzis S., Majesky M.W. Smooth muscle lineage diversity in the chick embryo. Two types of aortic smooth muscle cell differ in growth and receptor-mediated transcriptional responses to transforming growth factor-beta // Dev Biol. – 1996. – Vol. 178. – P. 430-445.
48. Vascular smooth muscle cell endovascular therapy stabilizes already developed aneurysms in a model of aortic injury elicited by inflammation and proteolysis / E. Allaire, B. Muscatelli-Groux, C. Page's [et al.] // Annals of Surgery. – 2004. – Vol. 239. – P. 417-427.
49. Wall shear stress and strain modulate experimental aneurysm cellularity / K. Hoshina, E. Sho, M. Sho [et al.] // J Vasc Surg. – 2003. – Vol. 37. – P. 1067-1074.
50. Wolinsky H., Glagov S. Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. Deviation of man from the usual pattern // Circ Res. – 1969. – Vol. 25. – P. 677-686.

УДК 616.127-005.4-056.1

## ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ ТИП А – ФАКТОР РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

<sup>1</sup>В.Н. Федорец, <sup>2</sup>А.А. Скоромец, <sup>2</sup>Д.В. Федорец, <sup>3</sup>Н.С. Казанцева, <sup>4</sup>С.С. Леденцова<sup>1</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница №122 имени Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ<sup>3</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН  
<sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия»<sup>1</sup>V.N. Fedorets, <sup>2</sup>A.A. Skoromets, <sup>2</sup>D.V. Fedorets, <sup>3</sup>N.S. Kazantseva, <sup>4</sup>S.S. Ledentsova  
**TYPE A BEHAVIOR AS A RISK FACTOR FOR ISCHAEMIC HEART DISEASE**<sup>1</sup>Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency<sup>2</sup>Pavlov' Saint Petersburg State Medical University<sup>3</sup>Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Northwestern department of RAMS<sup>4</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy

**РЕФЕРАТ:** В обзорной статье представлены данные по изучению поведенческого типа А – фактора риска ишемической болезни сердца. Изложены современные взгляды на психосоциальные, клинико-функциональные особенности у лиц поведенческого типа А с ишемической болезнью сердца.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемическая болезнь сердца, поведенческий тип А, психосоциальные, клинико-функциональные особенности.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидерами среди различных причин заболеваемости и остаются основной причиной смертности населения большинства стран Европы, достигая 40% всех случаев смерти. За последние 30 лет доля ССЗ в структуре смертности населения России практически не снижается, в отдельные периоды превышая 50%. Среди объяснений причин этого явления большое значение придается социально-психологическим факторам. Р.Г. Оганов с соавт. [12, 13], исследуя динамику распространения психосоциальных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, отмечают их взаимосвязь с ростом смертности от ССЗ в России.

В нашей стране ухудшение здоровья населения и рост смертности от ССЗ нельзя полностью объяснить с позиции традиционных факторов риска. По данным некоторых авторов, традиционными факторами риска объясняется только около 50% возникновения ИБС [54, 72]. В то же время важнейшей проблемой современной кардиологии является совершенствование методов прогнозирования возникновения и развития ИБС, ее ранней диагностики, комплексной терапии и профилактики осложнений. Среди методов прогнозирования ИБС сохраняют практическое значение также факторы риска [28].

**SUMMARY:** This review provides data about behavior type A as a risk factor for ischaemic heart disease. Presents modern views on the psychosocial and clinicofunctional changinge at patients CHD behavioral type A.

**KEYWORDS:** coronary heart disease, behavioral type A, psychosocial, clinicofunctional features.

С конца 50-х годов прошлого столетия ведутся интенсивные исследования, направленные на уточнение роли психосоциальных и поведенческих факторов риска ИБС. Ранее отдельные психологические характеристики изучались вне связи с общей структурой личности. Преморбидные личностные особенности трудно было отграничить от приобретенных под влиянием болезней, и был сделан переход от категории «личность» к категории «поведение». Последняя категория в настоящее время чаще всего и используется при исследовании больных с ИБС [9]. Количество объективных и эмпирических данных относительно психологических и социальных факторов и их взаимосвязи с соматическими процессами в возникновении и развитии ССЗ столь велико, что в настоящее время не подлежит сомнению связь психосоциальных явлений с развитием атеросклероза коронарных артерий, стенокардии, инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца.

Еще в начале 80-90-х годов XX столетия J.V. Rosenfeld [67], M. Friedman [48] приходят к выводу, что наиболее значимыми причинами в развитии атеросклероза являются психосоциальные, психологические и поведенческие факторы, которые играют определенную роль еще до появления гиперхоло-

стеринемии и артериальной гипертензии. Предполагается, что психосоциальные факторы риска могут быть одной из причин ухудшения состояния здоровья населения и вносить существенный вклад в заболеваемость и смертность от ИБС [56]. Однако социальные факторы при ИБС изучаются, как правило, вне связи с личностными факторами. В литературе представлены данные о влиянии на заболеваемость инфарктом миокарда профессии [3], социально-экономического статуса, роли семьи и общества, социальной изоляции [43], образования, характера работы [77].

В настоящее время наиболее широкое распространение получила поведенческая концепция, в которой в качестве фактора риска ИБС рассматривается поведение типа А (Type A behavior pattern) [5, 14, 42, 44, 57].

Еще в 1868 г. немецкий врач Von Busch отмечал, что люди с громкой речью, чрезмерно поглощенные своей работой, предрасположены к сердечным приступам. В начале века W. Osler описал некоторые особенности больных с грудной жабой, характеризуя этих людей как сильных, уверенных в себе, склонных к напряженной, яркой, эмоционально окрашенной работе, энергичных и честолюбивых. Таким образом, поиски типа «коронарной личности» начались еще в прошлом веке. Как показали обзоры клинических исследований, в конце XIX – начале XX века клиницисты уже обратили внимание на определенные особенности в поведении пациентов с ИБС, в частности, чрезмерное напряжение, привычку работать с максимальной отдачей сил, агрессивные тенденции. В дальнейшем для описания личности больного ИБС использовались различные термины: «коронарный личностный тип», «сизифов тип», «достигающая личность» [2].

Полное описание этих особенностей в виде целостного поведенческого типа и доказательство его связи с ИБС было сделано американскими кардиологами М. Фридманом и Р. Розенманом [47]. Описанный ими поведенческий синдром получил условное название «поведение типа А». Одни из его характеристик определяются визуально – это торопливая, эмоционально насыщенная речь, напряженность мышц лица и рук, специфическая «неудобная» поза. Так, садясь на стул, эти пациенты «не располагались на нем удобно, а присаживались на самый краешек, и вся их поза свидетельствовала о том, что они спешат как можно быстрее закончить разговор, встать и уйти». Человека этого типа авторы концепции описывали следующим образом: «Обычно он небольшого роста, лысеющий, коренастый, среднего возраста, мужчина с чрезмерной массой тела, хорошим аппетитом. Его пепельница заполнена окурками сигарет, под руками блокнот и разбухший портфель – символ неотложных дел. Живость ума и напористость, спешка в работе, честолюбие и дух соперничества, дисциплинированность, рационализм, отношение к работе как к

средству для повышения социального положения». Эти люди с ускоренным жизненным темпом, преувеличенным чувством недостатка времени, амбициозностью и честолюбием, агрессивностью, способностью энергично добиваться продвижения по службе, постоянной занятостью на работе и дома, отсутствием удовлетворения от завершения работы, их отличают высокая самооценка и недостаточная развитая воля, гипертрофированные желания и не всегда благоприятные условия для их удовлетворения. Обращает на себя внимание тот факт, что сильнейшим эмоциональным стрессом для лиц с поведением типа А была ситуация «бесполезной траты времени» (чтение журналов, слушание радио) и при этом повышение частоты сердечных сокращений в сочетании с нарастанием внешне наблюдаемых признаков возбуждения позитивно коррелировали с реактивной потерей контроля. Эти факторы способствуют формированию негармоничной, эгоцентричной, легко ранимой личности. Такие люди особенно болезненно переживают любой неуспех, они более подвержены развитию психического стресса. Это связано, с одной стороны, с тем, что во время психического стресса они испытывают дополнительное эмоциональное напряжение в силу их чрезмерного восприятия внешних раздражителей. С другой стороны, эти люди так строят свою жизнь, что она изобилует стрессорными ситуациями.

В работах некоторых исследователей было показано, что поведение типа А отражает особенности темперамента, установок и ценностей, стратегий сопротивления стрессу и т.п. [1, 36].

Понятие «тип поведения» не следует смешивать с понятием типа высшей нервной деятельности, типа темперамента. Поведение типа А, – это не законченная модель личности, а комплекс личностных и поведенческих характеристик, которые проявляются у индивида лишь под воздействием психоэмоциональных нагрузок и которыми индивид отвечает на различные меняющиеся требования внешней среды. Поведенческий тип А, – скорее, поведенческий стереотип, которым данные люди реагируют на жизненные различные ситуации. Работы, выполненные на однойцевых близнецах, показали, что поведение типа А не строго детерминировано генетически, а формируется под воздействием различных социальных факторов [39, 44, 61, 62, 70].

M. Friedman et al. [46] считали, что одной из наиболее важных характеристик поведения типа А является голосовая стилистика. Лица этого типа говорят громким голосом, выделяют слова и выражения, часто используют голосовые интонации. Эта их поведенческая черта настолько выражена, что она используется для диагностики поведения типа А. Авторы, описывающие поведенческие особенности типа А, считают, что голосовые характеристики – это неотъемлемая и важная часть поведения типа А. При проведении диагностического

структурированного интервью на эти показатели рекомендуется обращать специальное внимание. M. Friedman et al. [49] отметили положительную корреляционную связь между скоростью речи во время проведения структурированного интервью и степенью повышения систолического и диастолического артериального давления в период психоэмоциональной нагрузки. Исходя из этого, авторами делается вывод о большой значимости голосовых характеристик как важнейшего компонента поведения типа А. С. D. Jenkins et al. [55] отметили, что другой важной поведенческой особенностью лиц типа А является сжимание рук в кулаки при разговоре, напряжение мышц спины и лица. В своих исследованиях они выявили корреляционную зависимость данных характеристик с выраженностью поведения типа А. Практически все авторы, описывая поведенческий тип А, указывают, что такие люди быстро ходят и быстро едят.

P. Warner, P. Bloe [79], изучив некоторые поведенческие и характерологические черты лиц с поведенческим типом А, отмечают, что такие люди плохо оценивают течение времени, им кажется, что оно идет значительно быстрее. В условиях психоэмоционального покоя им несвойственна тревожность, они спокойны и уравновешены. Однако если складываются условия, в которых отсутствует необходимая информация для принятия дальнейшего решения или теряется контроль над ситуацией, в таком случае у лиц с поведением типа А резко возрастает уровень реактивной тревожности, что значительно понижает их устойчивость к эмоциональному стрессу [74]. G. Weidner [80] полагает, что именно в стрессовых ситуациях наиболее полно проявляется их «аутоагрессивное» поведение, которое приводит к развитию сердечных катастроф.

Таким образом, выделение поведенческого типа А, характерного для пациентов с ИБС, послужило началом многочисленных популяционных исследований, посвященных доказательству огромной роли психологических факторов в этиологии и патогенезе различных форм ИБС. Эти исследования проводились в целом ряде стран, и на их основе была создана концепция поведенческого фактора риска ИБС.

В большом количестве исследований было выяснено, что особую роль для типа А играет такая психологическая характеристика, как враждебность [10, 30]. В то же время Y. Gidron и K. Davidson [50] считают, что враждебность является независимым фактором риска ИБС, влияющим на смертность от этого заболевания. С.Н. Ениколоповым и А.В. Садовской [4] получены данные, подтверждающие связь враждебности с тяжестью течения ИБС. Для оценки враждебности широко использовали структурированное интервью, Миннесотский личностный опросник, тест Розенцвейга. Было показано, что выраженность враждебности ассоциируется с поведением типа А и большей выраженностью коронарной

патологии [69]. Анализ работ этого направления позволил считать именно данный аспект поведения проявлением склонности к ИБС и предложить термин «комплекс враждебности» для обозначения относительно стабильной тенденции реагировать на вызывающие фрустрацию события проявлениями гнева, раздражения, возмущения, негодования, обиды и т.п. Следует отметить, что показатели шкалы враждебности из MMPI у студентов 20-25 лет, проанализированные с учетом последующих случаев ИБС, согласуются с оценками комплекса враждебности по структурированному интервью и подтверждают отношение одного из аспектов поведения типа А к этому комплексу. Враждебность не должна рассматриваться как просто заместительная подмена поведения типа А и не имеет прямой связи с настойчивостью и склонностью к конкуренции, определенными в общем поведении [81]. По мнению ряда исследователей, вспыльчивость и агрессивность являются «ядерными образованиями» поведенческого типа А [45, 58]. Подтверждением этого вывода являются данные о низкой частоте коронарной болезни сердца и смертности при низком уровне враждебности [73].

Ретроспективные исследования показали, что признаки типа А значительно более характерны для мужчин и женщин, страдающих ИБС, чем для индивидуумов, не проявляющих ее симптомов [3, 14, 21, 34, 55, 63, 66]. Естественно, при клинических исследованиях неизбежно встает вопрос: можно ли отнести имеющиеся поведенческие проявления к этиологическим и патогенетическим факторам ИБС или они развиваются вторично, вследствие уже проявившей себя болезни. Для решения этого вопроса особое значение имели проспективные исследования, показавшие более высокую вероятность заболеть ИБС (в форме стенокардии или инфаркта миокарда) у лиц с поведением типа А по сравнению с теми, у кого установлено поведение типа Б [29, 31, 55].

Важную роль в доказательстве того, что поведенческий паттерн типа А – самостоятельный предрасполагающий фактор для появления ИБС, сыграли два больших многолетних исследования, сочетавшие проспективный и ретроспективный анализ: Фремингемское исследование и исследование Западной группы [61, 62, 69].

Впервые данные о взаимосвязи поведения типа А и ИБС были получены по результатам 10-летнего проспективного Фремингемского исследования в Калифорнии 3154 человек в возрасте от 39 до 59 лет, не имеющих клинических и электрокардиографических признаков ИБС. За этот период ИБС возникла у 257 человек, среди которых лиц поведенческого типа А было в 2,37 раза больше. Данные исследования показали, что поведение типа А играет большую роль в молодом возрасте. У мужчин в возрасте 45-54 лет с поведением типа А риск возникновения ИБС был в 8 раз выше в сравнении

с лицами типа Б. Фремингемское исследование выявило связь инцидентности ИБС с различным поведением в зависимости от социального статуса, занятости на производстве, расовых различий. Так у женщин, занимающихся домашним трудом, в сравнении с работающими, поведение типа А больше связано с возникновением и развитием ИБС. У мужчин-служащих с поведением типа А риск возникновения ИБС был в 2,9 раза выше, чем у лиц типа Б, у рабочих и инженерно-технического персонала предпенсионного возраста лишь в 1,4 раза, а у лиц пенсионного возраста даже несколько ниже – 0,7 [51, 76]. У молодых женщин с поведением типа А риск был выше в 2,5 раза по сравнению с лицами типа Б, а у пожилых – в 1,9 раза (как у работающих, так и у домохозяек). За этот же период у лиц типа А риск развития летальных сердечных приступов был в 5 раз выше, так же как и риск развития повторного инфаркта миокарда [49].

Полученные данные позволили американским экспертам в своем официальном отчете Национальному институту «Сердце, легкие и кровь» сделать вывод о том, что поведенческий паттерн типа А ведет «причинно и самостоятельно» к ИБС и эквивалентен установленному ранее факторам риска ИБС [66, 70], а комитету экспертов ВОЗ включить поведение типа А в перечень факторов риска ИБС.

Исследования Западной группы проводились на более чем 3000 взрослых трудоспособных мужчин, преимущественно менеджеров, и продолжались в течение 8,5 лет. Учеными установлено, что люди с поведением типа А в два раза чаще имели проявления ИБС, включая стенокардию, инфаркт миокарда и внезапную смерть. Более того, поведение типа А было достоверно связано с выраженностью коронарного атеросклероза на аутопсии, независимо от причин смерти. Второе важное открытие Западной группы состояло в том, что поведение типа А определяет риск возникновения ИБС независимо от других факторов (курение, высокое кровяное давление, высокое содержание холестерина в крови), т.е. имеет самостоятельное значение не только для первичных, но и для повторных случаев коронарной болезни.

Анализ выполненных исследований показывает, что распространенность поведения типа А варьирует (от 15 до 80%) в зависимости от социально-культурной группы и профессии. При этом оно встречается чаще у людей с более высоким уровнем образования, в том числе служащих, руководителей высшего звена [7, 19, 21, 70].

В проспективном исследовании 3500 здоровых мужчин установлено, что в возрасте 30-49 лет лица с поведением типа А заболевают ИБС в 6,5 раза, а в возрасте 50-59 лет – в 1,9 раза чаще, чем мужчины с типом Б (46, 69).

Взаимосвязь поведения типа А с возникновением ИБС подтверждена при проведении японско-американского исследования [36]. Было подвергнуто типированию 2437 человек с использованием

опросника Дженкинса, и хотя из них лишь 15% отнесены к поведенческому типу А, риск инцидентности ИБС у них был в 2-3 раза выше, чем у людей, относящихся к поведенческому типу Б. Аналогичные результаты получены при проведении Миннесотского исследования, в котором для диагностики поведенческого типа использовалась специально разработанная Миннесотская шкала [64]. Авторы Бельгийско-французского проекта по профилактике сердечной патологии подчеркивают, что поведение типа А является более сильным предиктором возникновения различных форм ИБС, чем классические факторы риска ИБС [33]. Подобные результаты получены в работе T. Hosaka, R. Tagawa [32].

В настоящее время определена необходимость ранней диагностики поведения типа А, его медикаментозной и немедикаментозной коррекции, учета особенностей лиц с поведением типа А у больных ИБС пожилого возраста. Установленные различия в характеристике «психосоциального портрета», особенностях клинического течения, состояния коронарных артерий, вегетативной нервной системы, липидного метаболизма, гормонального статуса и вторичного гемостаза у больных ИБС пожилого возраста с различными поведенческими типами позволяют более четко определить прогноз течения и тактику лечения данной категории больных. В настоящее время разработан и внедрен в практику оптимальный лечебно-диагностический алгоритм для больных ИБС пожилого возраста: определение поведенческого типа, исследование психосоциального статуса, показателей липидного обмена, гормонального и вегетативного гомеостаза, состояния вторичного гемостаза, использование функциональных методов исследования, коронароангиографии, с последующим применением психосоматического подхода к профилактике и лечению заболевания, предусматривающего включение β-адреноблокаторов, ангиолитиков и немедикаментозных средств в стандартные схемы терапии [6, 15, 19].

Дальнейшее подтверждение концепции поведенческого фактора риска ИБС получено в целом ряде исследований, показавших, что модификация поведения типа А приводит к снижению частоты возникновения и повторения проявлений коронарных нарушений [36, 38, 49]. Безусловно, вопрос о коррекции поведенческого типа А является едва ли не краеугольным камнем в изучении проблемы поведенческого фактора риска (тип А). Следует подчеркнуть, что целью модификации поведения типа А не является превращение его в поведение типа Б. Речь идет в первую очередь о мероприятиях, направленных на уменьшение выраженности поведенческих реакций типа А в тех или иных жизненных ситуациях, требующих психологической мобилизации [11, 19].

Однако в ряде проспективных исследований [29, 31, 78], в том числе Английское проспективное исследование, которое проводилось в течение 5

лет с участием 7426 человек, не обнаружили взаимосвязи поведения типа А, диагностируемого с использованием шкалы Бортнера, с частотой развития различных форм и смертности от ИБС. Противоречивость результатов различных исследований можно объяснить тем, что в исследованиях включали различный контингент: здоровых людей, лиц с факторами риска развития ИБС и больных, перенесших инфаркт миокарда. Связь поведенческого типа А с развитием ИБС не подтверждалась главным образом в тех исследованиях, которые охватывали уже заболевших ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе) или лиц с высокой степенью риска возникновения ИБС. Результаты некоторых исследований трудно интерпретировать из-за методологических погрешностей [60]. Противоречивость результатов, по мнению некоторых авторов, можно объяснить тем, что связь между проявлением ИБС и поведением типа А более сложная и вариабельная, чем предполагалось ранее [55].

Согласно данным доступных литературных источников, лишь в 5 из 16 крупномасштабных проспективных исследований удалось установить наличие корреляций между поведением типа А и заболеваемостью ИБС. Вместе с тем связь данного поведенческого типа с повышенным риском ИБС неоднозначна: по статистическим данным, у больных с поведением типа А, перенесших инфаркт миокарда, больше шансов на выживание по сравнению с пациентами, принадлежащими к типу В. Это объясняют тем, что пациенты с типом А решительнее меняют поведение после первого инфаркта миокарда [8].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.С., Шпак Л.В. Особенности психовегетативной регуляции у больных инфарктом миокарда с недостаточностью кровообращения // Кардиология. – 1990. – № 4. – С. 76-80.
2. Гаврилова Е.А. Роль поведенческого типа А и психического стресса в развитии ишемической болезни сердца, возможности психопрофилактики и психотерапии заболеваний // Кардиология. – 1999. – № 2. – С.72-77.
3. Ганелина И.Е., Криворучко М.В., Притыкина Н.Я. Сравнительный анализ частоты основных факторов риска, поведенческих особенностей и особенностей трудовой жизни у больных ИБС с нормой и гиполлипидемией 2 и 4 типов // Кардиология. 1979. – Т. 19, № 8. – С. 32-38.
4. Ениколопов С.Н., Садовская А.В. Враждебность и проблема здоровья человека // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – № 7. – С. 59-64.
5. Зайцев В.П., Храмулашвили В.В. Принципы коррекции патогенных форм поведения с целью вторичной профилактики ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1989. – Т. 29, № 3. – С. 113-116.
6. Инвазивные методы изучения анатомии коронарных артерий у больных пожилого возраста различных поведенческих типов с ишемической болезнью сердца: метод. рекомендации / Хавинсон В.Х., Скоромец А.А., Козлов К.Л. [и др.]. – СПб., 2010. – 19 с.
7. Копина О.С. Современное состояние изучения и модификации поведения типа А в профилактической кардиологии. // Социальные проблемы здоровья и продолжительности жизни. – М., 1989. – С. 57-69.
8. Коржова Е.Ю. Человек болеющий: личность и социальная адаптация. – СПб.: ААН., 1994. – 190 с.
9. Максимова М.В. Оценка ограничений жизнедеятельности и реабилитационного потенциала больных, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда, осложненный в остром периоде тяжелыми нарушениями ритма и проводимости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2002. – 22 с.
10. Незнанов Н.Г., Соловьева С.Д. Психологическая коррекция агрессивных состояний у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца // Теория и практика медицинской психологии и психотерапии. – СПб., 1994. – С. 193-199.

Ряд исследований, проводимых в США по изучению распространенности поведения типа А, выявил некоторые интересные закономерности. Так поведение типа А чаще встречается среди молодежи (18-29 лет) и лиц среднего возраста (30-59 лет) и наиболее распространено в индустриальных районах. Также установлено, что лица с поведением типа А чаще встречаются среди людей с высшим образованием, служащих и руководящих работников, семей, имеющих высокий доход [40, 41]. М. J. Dearborn и J. E. Hastings [40] обследовали 133 здоровых женщины и установили, что лица, относящиеся к поведенческому типу А, значительно больше времени проводят на работе, и у них также выше чувство удовлетворенности собственной работой.

S. Laurens [59], B. O. Boekeloo et al. [37], F. A. Treiber et al. [32] считают, что поведение типа А формируется еще в детском возрасте, а ведущими факторами являются стремление к социальной адаптации, нетерпеливость, раздражительность. Исследования, проведенные J. R. Jennings., K. A. Matthews [56], L. R. Bergman., D. Magnusson [35], показали, что поведение типа А является стабильным и с возрастом практически не изменяется.

Таким образом, наличие ряда противоречивых результатов не ставит под сомнение существование проблемы поведения типа А, так как в большинстве исследований отмечена отчетливая корреляция поведения типа А с развитием ИБС, а также смертностью в результате развития различных форм сердечно-сосудистых заболеваний.

11. Немедикаментозные методы коррекции психосоматических нарушений при ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста с поведенческим типом А: метод. рекомендации / Хавинсон В.Х., Скоромец А.А., Козлов К.Л. [и др.]. – СПб., 2010. – 34 с.
12. Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 4-8.
13. Оганов Р.Г., Александрова В.Ю., Сулова Е.А. Динамика распространенности психосоциальных факторов риска хронических, неинфекционных заболеваний в 1988-1994 гг. // Медицинская наука Армении. – 1997. – № 3. – С. 165-169.
14. Положенцев С.Д., Руднев Д.А. Поведенческий фактор риска ишемической болезни сердца (тип А). – Л.: Наука, 1990. – 171 с.
15. Радченко В.Г., Федорев В.Н., Скоромец А.А. Клиническая эффективность влияния анаприлина на психоэндокринные показатели у больных ИБС с поведенческим типом А // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова. – 2003. – Т. X, № 4. – С. 62-65.
16. Скоромец А.А., Радченко В.Г., Федорев В.Н. Значение поведенческих особенностей в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 6. – С. 47-49.
17. Федорев В.Н. Некоторые особенности влияния анаприлина на клиническое течение ишемической болезни сердца и состояния гормонального гомеостаза у больных с поведенческим типом А // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2002. – № 3. – С. 77-79.
18. Федорев В.Н. ИБС у больных пожилого возраста с поведенческим типом А (психосоциальные, клинико-функциональные изменения, возможности коррекции) // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 1. – С. 154-161.
19. Федорев В.Н. Ишемическая болезнь сердца у больных пожилого возраста с поведенческим типом А (психосоциальные, клинико-функциональные, лечебно-профилактические аспекты): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2011. – 50 с.
20. Федорев В.Н. К вопросу о взаимосвязи вегетативной регуляции сердечного ритма и лечения больных ишемической болезнью сердца // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2003. – № 4. – С. 143-147.
21. Федорев В.Н. Нейроциркуляторная дистония у лиц с поведенческим типом А (психосоциальные, клинико-биохимические и нейрогормональные аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1993. – 20 с.
22. Федорев В.Н. Некоторые особенности клинико-фармакологических эффектов транквилизаторов и антидепрессантов при лечении больных ИБС с поведенческим типом А // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 2. – С. 70-71.
23. Федорев В.Н. Психосоциальные, клинико-функциональные изменения у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста с поведенческим типом А // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2011. – Т. 24, № 1. – С. 48-56.
24. Федорев В.Н. Состояние липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца различных поведенческих типов // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2003. – № 1. – С. 193-194.
25. Федорев В.Н. Сравнительные особенности влияния транквилизаторов и антидепрессантов при лечении больных ИБС с поведенческим типом А // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2003. – № 1-2. – С. 141-143.
26. Федорев В.Н., Радченко В.Г., Скоромец А.А. Некоторые аспекты лечения транквилизаторами и антидепрессантами больных ИБС с поведенческим типом А // Российский семейный врач. – 2003. – Т. 7, № 4. – С. 45-47.
27. Федорев В.Н., Радченко В.Г., Скоромец А.А. Психосоматические аспекты лечения больных ИБС с поведенческим типом А // Клиническая медицина. – 2004. – Т. 82, № 5. – С. 54-56.
28. Чепель А.И. Система группы крови Lewis в прогнозировании возникновения и течения ишемической болезни сердца, возможности комплексной терапии и профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2002. – 32 с.
29. A prospective study of the Jenkins activity survey as a risk indicator for coronary heart disease in the Netherlands / A. Appels, P. Mulder, M. van't Hof [et al.] // J. Chron. Dis. – 1987. – Vol. 40, № 10. – P. 959-965.
30. Allison T.Ci. Identification and treatment of psychosocial risk factors for coronary artery disease // Mayo Clin Proc 1996. – Vol. 8. – P. 817-819.
31. Appels A., Mulder P., van't Hof M. Type A behavior and heart attacks; 9,5 year follow-up study of small group // Nederlands Tijdschrift voor de psychologie en haar grensgebieden. – 1985. – Vol. 40, № 1. – P. 20-26.
32. Assessment of children's type A behaviour: Relationship with negative behavioral characteristics and children and teacher demographic characteristics / F.A. Treiber, P.A. Mabe, W. Riley [et al.] // J. Person. Assessment. – 1989. – Vol. 53, № 4. – P. 770-782.
33. Bass C. Type A behaviour: recent developments // J. Psychosom. Res. – 1984. – Vol. 28, № 5. – P. 371-378.
34. Behaviour pattern and serum cholesterol in two groups of normal male / M. Friedman, H.K. Hellerstein, G. Eastwood [et al.] // Amer. J. Med. Sci. – 1968. – Vol. 255, № 2. – P. 237-244.
35. Bergman L.R., Magnusson D. Type A behaviour: A longitudinal study from childhood to adulthood // Psychosom. Med. – 1986. – Vol. 48, № 1-2. – P. 134-142.
36. Blumenthal J.A., Levenson R.M. Behavioral approaches to secondary prevention of coronary heart disease // Circulation. – 1987. – Vol. 76, № 1. – P. 130-137.

37. Boekeloo B.O., Mamon J.A., Evert C.K. Identifying coronary-prone behaviour in adolescent using the Bortner scale self-rating scale // J. Chron. Dis. – 1987. – Vol. 40, № 8. – P. 785-793.
38. Can the type A behaviour pattern be altered after myocardial infarction? A second-year report from the recurrent coronary prevention program / L.H. Powell, M. Friedman, C. Phoresen [et al.] // Psychosom. Med. – 1984. – Vol. 49, № 4. – P. 293-313.
39. Chesney M., Rosenman R.H. Specificity in stress models: example drawn from type A behaviour // Stress research / ed. C. Cooper. – New York, 1983. – P. 42-45.
40. Dearborn M.J., Hastings J.E. Type A personality as a mediator of stress and strain in employed women // J. Hum. stress. – 1987. – Vol. 13, № 2. – P. 53-60.
41. Demographic correlates of self-assessments of type A behaviour / G.E. Moss, T.E. Dielman, P.C. Campanelli [et al.] // Psychosom. Med. – 1986. – Vol. 48, № 8. – P. 564-574.
42. Edwards J.R., Baglioni A.J., Cooper C.L. The psychometric properties of the Bortner type A scale // Brit. J. Psychol. – 1990. – Vol. 81, № 3. – P. 315-333.
43. Elliot R.S. Coronary artery disease: biobehavioral factors // Circulation. – 1987. – Vol. 76, № 1. – P. 110-111.
44. Evans P.D. Type A behavior and coronary heart disease: When will the jury return? // Brit. J. Psychol. – 1990. – Vol. 81, № 2. – P. 147-157.
45. Eysenck H.J. Personality as risk factor in coronary heart disease // Europ. J. Pers. – 1991. – Vol. 5, № 2. – P. 81-92.
46. Friedman M., Brown M.A., Rosenman R.H. Voice analysis test for detection of behaviour pattern // JAMA. – 1969. – Vol. 208, № 6. – P. 828-836.
47. Friedman M., Rosenman R.H. Association of specific overt behavior pattern with and cardiovascular findings // JAMA. – 1959. – Vol. 169, № 9. – P. 1286-1296.
48. Friedman M., Breall W., Goodwin M. Effect of type A behavioral counselling on frequency of episodes of silent myocardial ischemia in coronary patients // Amer. Heart J. – 1996. – Vol. 132. – P. 933-937.
49. Friedman M., Hall J.A., Harris M.J. Type A behaviour nonverbal expressive style and health // J. Pers. Soc. Psychol. – 1985. – Vol. 48, № 5. – P. 1299-1315.
50. Gidron Y., Davidson K. Development and preliminary testing of a brief intervention for modifying CHD – predictive hostility components // J. Behav. Med. – 1996. – Vol. 3. – P. 203-220.
51. Haynes S.G., Feinleib M., Kannel W.B. The relationship of psychosocial factors of coronary heart disease in Framingham study. III. Eight-year incidence of coronary heart disease // Amer. J. Epidemiol. – 1980. – Vol. 111, № 1. – P. 37-58.
52. Hosaka T., Tagawa R. The Japanese characteristic of Type A Behaviour Pattern // Takaj J. Exp. and Clin. Med. – 1987. – Vol. 12, № 5-6. – P. 287-303.
53. Hostility, social support, and coronary heart disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study / S.S. Knox, K.D. Siegmund, G. Weidner [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82, № 10. – P. 1192-1196.
54. Huge variation in Russian mortality rates 1984-1994: artefact, alcohol or what? / D.A. Leon, L. Chenet, V. Shkolnikov [et al.] // Lancet. – 1997. – Vol. 352. – P. 383-388.
55. Jenkins C.D., Rosenman R.H., Friedman M. Development of an objective psychological test for the determination of the coronary-prone behaviour pattern in employed men // J. Chron. Dis. – 1967. – Vol. 20, № 2. – P. 371-376.
56. Jennings J.R., Matthews K.A. The impatience of youth: phasic cardiovascular response in type A and type B elementary school-aged boys // Psychosom. Med. – 1984. – Vol. 46, № 6. – P. 498-511.
57. Kass S.L., Vodanovich S.J. Boredom proneness: Its relationship to type A behaviour pattern and sensation seeking // Psychology. – 1990. – Vol. 27, № 3. – P. 716.
58. Kupfer P. Das Typ A Verhalten nach der Demontage – was bleibt? Bestandesaufnahme und aktueller Forschungsstand // L. Klin. Psychol. – 1993. – Vol. 22, № 1. – P. 22-28.
59. Laurence S. Early temperament and trends of adult type A behaviours // Dev. Psychol. – 1985. – Vol. 21. – P. 1177-1180.
60. Manuck S., Kaplan J., Mattheus K. Behavioral Antecedents of coronary heart disease and atherosclerosis // Arteriosclerosis. – 1986. – Vol. 6, № 1. – P. 2-14.
61. Matthews K.A. Coronary heart disease and type A behaviours: update on and alternative to the Booth-Kewley and Friedman (1987) quantitative review // Psychol. Bull. – 1988. – Vol. 104, № 3. – P. 373-380.
62. Matthews K.A. Psychological perspectives on the type A behaviour pattern // Psychol. Bull. – 1982. – Vol. 91, № 2. – P. 293-323.
63. Miller T.Q., Turner C.W. Reasons for the Trend Toward Null Findings in research on type A Behavior // Psychological Bulletin. – 1991. – Vol. 110, № 3. – P. 169-485.
64. Mortality and coronary heart disease among men studies for 23 year / A. Keys, H.L. Tylor, H. Blackburn [et al.] // Arch. Int. Med. – 1971. – Vol. 128, № 1-2. – P. 201-212.

65. Multivariate prediction of coronary heart disease during 8,5 year follow-up in the Western Collaborative Group Study / R.H. Rosenman, R.J. Brand, R.I. Sholtz [et al.] // Amer. J. Cardiol. – 1976. – Vol. 37, № 3. – P. 903-909.
66. Multivariate prediction of coronary heart disease in the western Collaborative group study compared to the findings of the Framingham study / R.J. Brandt, R.H. Rosenman, R.I. Sholtz [et al.] // Circulation. – 1976. – Vol. 53, № 3. – P. 348-359.
67. Rosenfeld J.B. Are anxiety and stress risk factors for cardiac morbidity and mortality? // Psychosomatic cardiovascular disorders – when and how to treat?. – Bern, 1981. – P. 97-103.
68. Rosenman R.H., Chesney M.A. The relationship of the type A behaviour pattern to coronary heart disease // Act. Nerv. Sup. – 1980. – Vol. 22, № 1. – P. 1-45.
69. Rosenman R.H., Friedman M. Behaviour patterns, blood lipids, and coronary heart disease // JAMA. – 1963. – Vol. 161-184, № 6. – P. 934-938.
70. Rosenman R.H., Friedman M. Modifying type A behaviour pattern // J. Psychosom. Res. – 1977. – Vol. 21, № 3. – P. 323-331.
71. Rosenmann R., Smus R., Jenkins D. Coronary heart disease in the western group study: A follow-up experience of 0,5 years // J. Chron. Dis. – 1970. – Vol. 23. – P. 73-77.
72. Sesso H., Kawachi I., Vokonas P. Depression and the risk of coronary heart disease in the normative aging study // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82, № 7. – P. 851-856.
73. Shekelle R.B., Hulley S., Neaton J. Type A behavior and risk of coronary death in MRFIT Proceeding of the Council of Epidemiology // Am. Heart Ass. California. – 1983. – Vol. 3. – P. 245-251.
74. Sutherland V.J., Cooper C.L. Personality, stress and accident involvement in the offshore oil and gas industry // Pers. and Individ. Diff. – 1991. – Vol. 12, № 2. – P. 195-204.
75. The cultural context of type A behaviour and the risk of CHD / S.B. Cohen, S.L. Syme, C.D. Jenkins [et al.] // Amer. J. Epidemiol. – 1975. – Vol. 102, № 3. – P. 434-446.
76. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham study: Methods and risk factors / S.G. Haynes, M. Feinleib, S. Levine [et al.] // Amer. J. Epidemiol. – 1984. – Vol. 107, № 3. – P. 308-402.
77. Theorell T. On biochemical and physiological indicators of stress relevant to cardiovascular illness // Europ. Heart J. – 1988. – Vol. 9, № 6. – P. 705-708.
78. Type A behavior and survival of the acute myocardial infarction / R.B. Case, S.S. Heller, N.B. Case [et al.] // New Engl. J. Med. – 1985. – Vol. 312, № 12. – P. 737-742.
79. Warner P., Bloer P. Type A behaviour and temporal judgment // Bull. Psychonom. Soc. – 1984. – Vol. 22, № 3. – P. 163-166.
80. Weidner G. Self-handicapping following learned helplessness treatment and type A coronary-prone behaviour pattern // J. Psychosom. Res. – 1980. – Vol. 24, № 6. – P. 319-325.
81. Williams R.B., Littman A. Psychosocial factors: role in cardiac risk and treatment strategies // Cardiol. Clin. – 1996. – Vol. 14. – P. 97-104.

УДК 615.851.13(470+571)

## О МОДЕЛЯХ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПСИХОТЕРАПИИ В РОССИИ

М.М. Решетников

ЧОУ ВПО «Восточно-Европейский Институт Психоанализа»

M.M. Reshetnikov

### ABOUT THE MODELS OF DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL PSYCHOTHERAPY IN RUSSIA

East Europe Institute of Psychoanalysis

Мне хотелось бы начать свою лекцию с анализа того, насколько применимо к психотерапии определение «профессия»? Это очень сложный вопрос, ожесточенные споры вокруг которого идут уже почти два десятилетия во всем мире. Если взять любой справочник по занятости населения, то легко убедиться в том, что определения специальности и профессии практически совпадают. В частности, в том, что и профессия, и специальность соответствующим образом позиционируют человека на рынке труда и приносят ему доход. И все-таки некоторая разница между профессией и специальностью есть. Профессия – более общее понятие. Например, я – по профессии врач, а по специальности – психотерапевт. Таким образом, профессия предполагает наличие специальностей, входящих в нее. Это первое. А второе, что все эти специальности родственные, то есть – имеют одни и те же объект, цели и задачи, а также – методологию и методы деятельности специалистов. В медицине с этим более-менее все понятно. Объект – больной, цели и задачи – сохранение или восстановление здоровья, методология – естественнонаучная, а методы воздействия направлены на тот или иной анатомический субстрат.

На первый взгляд, все это относится и к такой медицинской специальности, как психотерапия. Но есть некоторые нюансы. Мной, например, применительно к пациентам вообще не используется определение «больной», а к их страданиям – «болезнь». У меня также много сомнений в наличии какой-либо естественнонаучной методологии в психиатрии в целом и в психотерапии в частности. Более подробно об этом говорилось в ряде моих работ [2, 4, 5].

Еще одно маленькое отступление: сам термин «психотерапия», по моим представлениям, нередко интерпретируется неверно. В частности, как «лечение души» или душевных расстройств. Если исходить из такого понимания термина, то тогда «физиотерапия» должна подразумевать лечение физики, «бальнеотерапия» – лечение ванны, а «кумысотерапия» – лечение кумыса. Это, естественно,

нонсенс. То есть, с учетом сложившихся языковых конструктов психотерапия должна пониматься как «лечение душой». А поскольку наличие или отсутствие последней неочевидно, то и метод лечения неочевиден. Да и все наше знание о психике неочевидно. Поэтому его так трудно выносить за пределы нашей профессиональной среды.

Когда мы говорим о тех или иных психотерапевтических концепциях, мы должны всегда осознавать, что речь идет о гипотезах – Дюбуа, Фрейда, Уотсона, Перлза и др. Впрочем, то же самое относится и к психиатрии, где ведущей уже более столетия является концепция Эмиля Крепелина. А поскольку мы оперируем гипотезами, наши коллеги – врачи общей практики, иногда говорят о том, что у психотерапии вообще нет методологии, и относят нашу специальность к сфере искусства. Это мнение не лишено оснований, и в некоторых странах уже пытаются отнести психотерапию к свободным профессиям наряду с такими вариантами, как поэт, художник, скульптор и т.д. Но методология у психотерапии все-таки есть, хотя она совершенно не медицинская, а заимствована из других областей знания – психологии и философии. И что не менее важно – это не какая-то одна методология, а несколько методологий.

Количество методов и методик психотерапии уже давно запредельно, но при некотором обобщении мы всегда приходим к весьма ограниченному их перечню. Они хорошо известны, и здесь уместно лишь напомнить их: внушение – директивное и не директивное, рациональная психотерапия, психоаналитическая (и родственная ей психодинамическая), поведенческая, гештальттерапия, а также интегративная (по Б.Д.Карвасарскому) или мультимодальная (по В.В.Макарову). Мы еще вернемся к двум последним родственным направлениям, а пока поясним, почему здесь нет гуманистической и когнитивной. Первое направление возникло как попытка синтеза психодинамического и бихевиорального подходов, но, как отмечают сами приверженцы этого метода, за последние десятилетия в этой области не появилось никаких новых сколь-

ко-нибудь убедительных работ. А когнитивная составляющая (как наследница рациональной психотерапии) входит в качестве обязательной практически во все современные модальности. Но мы были бы не правы, если бы ограничились только этим перечислением, и должны, следуя принципу реальности, немного уточнить классификацию психотерапий. В этой классификации было бы целесообразно выделить:

1. Методы, апеллирующие к научному обоснованию, включающие медицинскую и все ее психологические модели.

2. Альтернативные практики, объединяя этим понятием все варианты народных целительств и их многочисленные модификации, в том числе, например, традиционные заговоры, данс-терапию, камлание и т.д.

Маленькое отступление. Сейчас много сил тратится на попытки объединения различных методов и моделей, а также различных «школ» психотерапии. Надо ли это делать? Не знаю, но, тем не менее, отмечу, что все упомянутые модели – это уже сложившаяся реальность. А вторая реальность состоит в том, что они существуют сепаратно и, возможно, так и будут существовать, и, может быть, мы попросту напрасно тратим силы и время, чтобы объединить то, что в объединении не нуждается. Психиатрическая (точнее – медицинская, а еще точнее – биологическая) модель – более чем самодостаточна и действует, а психологическая постепенно становится такой же самодостаточной и также действует. Более того, следовало бы признать, что она уже сейчас является ведущей, так как, по нашим расчетам, на 1 практикующего психиатра, позиционирующего себя в качестве психотерапевта, сейчас (в 2012 г.) приходится, как минимум, 7-10 психологов, ведущих активную психотерапевтическую практику.

И даже вопреки усилиям примкнувшей к медицинской модели в качестве вспомогательного персонала (весьма незначительной) части психологов, которые с оттенком унижения и зависти сражаются за магическое звание «психотерапевта», большинством высокомерием взирают на (не менее высокомерное) медицински-ориентированное меньшинство, так же как и на их «гордость» – «социо-психо-биологический» подход к терапии. Появление этого нового подхода – это, безусловно, большое достижение двух последних десятилетий, и можно было бы голосовать за него сразу двумя руками, если бы соотношение декларированных в нем понятий хотя бы чуть-чуть приближалось к количеству букв в этом красивом термине; но, к сожалению, следовало бы констатировать, что две первые части реально представлены не более чем двумя буквами.

Если, как мы уже знаем, так непросто объединить психологические и медицинские (претендующие на научные и – вне «внутриведомственных» раз-

ногласий: нередко – почти идентичные) подходы, то что уж тогда думать об объединении с альтернативными практиками?

Нет почвы для объединения, так как оно предполагает (прежде всего) определенное методическое единство или хотя бы признание одних коллег другими в качестве таковых. Возможно ли это? Много ли найдется психотерапевтов или психологов, готовых признать шамана в качестве коллеги? И здесь уже не существуют такие факторы, как эффективность и т.д. Здесь действуют другие, и не всегда очевидные, аспекты. Они связаны даже не столько с образованием (мне приходилось встречать весьма высокообразованных шаманов), сколько с «вектором культуры», который ориентирован и показывает в совершенно определенную сторону (даже не смотря на множество подобию в деятельности, например, колдуна и гипнолога). Но, справедливости ради, стоит отметить, что различие здесь все-таки не методологическое. Оно сугубо культуральное. Примерно такое же, как различие между наскальными рисунками аборигенов и живописью великих голландцев. Вряд ли их противопоставление является адекватным подходом и вряд ли кому-то придет на ум уничтожать наскальные рисунки лишь оттого, что великие голландцы больше соответствуют нашим современным эстетическим представлениям. Мы еще вернемся к этому тезису, но сразу хотел бы сказать, что в условиях кадрового дефицита не стоило бы тратить силы на сражения с «альтернативной волной» в психотерапии. Силы явно неравны: на 2012 год в российской психотерапии действуют примерно 40 тысяч психиатров, психотерапевтов и психологов (вместе взятых) против 300 тысяч (только официально зарегистрированных) представителей так называемой «альтернативной волны».

Таким образом, отвечая на вопрос: «Сколько психотерапий существует?», мы должны сказать: «Много». А на второй вопрос: «Существует ли какая-либо общая методология или хотя бы концепция – единая для всей психотерапии как профессии в целом?» – мы могли бы ответить: «Да, здесь есть нечто общее, но не концепция, а общие принципы взаимодействия терапевтов и пациентов, которые реализуются исключительно на психическом уровне». Меня как-то спросили по этому поводу: «А как же в телесно-ориентированной?». Уберите из телесно-ориентированной терапии предварительные внушения терапевта и начните применять ее в «чистом виде» – посмотрим, что у вас получится.

Не будем пытаться подробно разбирать различные терапевтические концепции, оставив эту благодарную задачу для теоретиков от психотерапии. Их много и становится все больше, к сожалению, чаще не из числа практиков. То, что психотерапия функционирует на основе всем хорошо знакомых процессов мышления, речи и чувств, очень многих вводит в заблуждение и в искушение «попретендовать» на собственную точку зрения в этой



области. И здесь мало удивительного, ибо даже специалисты нередко обозначают психотерапию как «лечение разговором». Но профессиональный психотерапевт не беседует с пациентом, он исследует его проблемы, его индивидуальную историю развития и ситуацию, его комплексы, его паттерны поведения, его сознание и бессознательное, и именно поэтому апеллирует к его чувствам и речи, в которых все эти аспекты (чаще всего – неявно) манифестируются.

Мной уже неоднократно отмечалось, что психотерапия не имеет ничего общего с обычной беседой, кроме того, что и там, и здесь используются слова. Я позволю себе еще одно (многократно озвученное) образное сравнение: мы все умеем пользоваться ножом, скальпель – это тоже вариант ножа, и им также можно воспользоваться в бытовых целях. Но возьмет ли на себя смелость умеющий пользоваться ножом или скальпелем на бытовом уровне оперировать, например, мозг человека, который устроен намного проще, чем психика? То, чему труднее всего научиться будущему терапевту любой модальности, – это умение постоянно анализировать, не что говорит пациент, а как он говорит, и почему он говорит именно об этом и именно так; какие структуры личности при этом активизируются, какие паттерны поведения повторяются, где находятся точки фиксации? – и это, конечно, не полный перечень. И это далеко не праздные и очень сложные вопросы. Но все это (вопреки досужему мнению дилетантов, которые нередко этим и ограничиваются) составляет лишь предварительный этап исследования проблем пациента. Все это делается лишь для того, чтобы затем сопоставить свои наблюдения с конкретной концепцией психотерапии, то есть той системой координат, по которой определяются пути интеграции личности пациента, вектор движения, а также определяется методика и техника психотерапевтического воздействия. Подчеркнем – воздействия в каждом случае глубоко индивидуального. Никаких «лечений» по утвержденной или некоей стандартной схеме, к которой все более тяготеет медицина, а вслед за ней и медицинская модель психотерапии.

Если эти предварительные (диагностические) наблюдения не соотношены с конкретной (хорошо проработанной, научно обоснованной и выверенной практикой) концепцией психотерапии, то в абсолютном большинстве случаев это обрекает и терапевта, и пациента на бесконечное блуждание в «бескоординатном пространстве» со все более слабой надеждой на «авось вывезет». Внеконцептуальная психотерапия, по моим представлениям, – это «авось-психотерапия».

Когда сообщают о какой-либо новой концепции психотерапии, всегда уместно спросить: «А сколько она существует?». То есть, выдержала ли она проверку временем и практикой? Вся западная психотерапия остается глубоко концептуальной. И, пусть

меня обвинят в предвзятости, независимо от того, признается это или нет, практически вся мировая психотерапия говорит на психоаналитическом языке. В докладах участников любых терапевтических конференций звучат одни и те же термины: перенос, сопротивление, защиты, эдипальные проблемы, шизофреногенная мать, отреагирование, контейнирование и т.д. К сожалению, нередко эти понятия понимают и употребляют без глубокого понимания их смысла и содержания. В этой связи мне хотелось бы напомнить слова нашего выдающегося коллеги профессора Б.Д. Карвасарского, сказанные на 1-ом съезде психотерапевтов РПА, в частности, о том, что знание основ психоанализа обязательно для терапевта любой модальности.

Почему же у нас сохраняется такое стойкое пренебрежение к вопросу концепций в психотерапии? Попробую ответить на этот вопрос. Мне не хотелось бы чрезмерно апеллировать к истории, поэтому лишь напомню, что психиатрия и психотерапия, как самостоятельные направления, появились вопреки широко распространенному мнению, не столько в результате развития медицины, сколько в процессе импlications философского и психологического (то есть, гуманитарного) знания в медицинскую (биологически ориентированную) науку и практику. Еще в XIX веке в качестве психиатров, психотерапевтов и вообще специалистов «по душе» в большинстве случаев выступали не врачи, а философы, в том числе, например, Кант.

Затем в конце XIX века во Франции появилась одна из первых кафедр психиатрии, которую возглавил профессор Ж. Шарко, который исходно с большим сомнением относился к тому, что психические расстройства могут быть связаны с каким-либо органическим субстратом. Тем не менее, поиски этого анатомического, биохимического и инфекционного «субстрата» самым активным образом велись во всем мире вплоть до конца 80-х годов прошлого века, но так и не увенчались успехом, и их начали постепенно «сворачивать» во всем мире. В наследство от этих поисков осталась лишь психиатрическая модель «психотерапии» и бурный расцвет психофармакологии. Как отмечают многие специалисты, психофармакология была революционным открытием и качественно изменила облик психиатрических отделений. С этим трудно не согласиться. Врачам и сестрам стало много легче. Но легче ли пациентам? Существует ли вообще химическое решение психических проблем? Мне также очень хотелось бы верить в это простое решение, и я готов поверить, как только мне предъявят препарат от национализма, тоталитаризма, фашизма, терроризма, который не просто «иммобилизует» этих «делинквентов», а приведет хотя бы к сколько-нибудь заметному улучшению их мировоззрения и мироощущения.

Совсем недавно с легким недоумением прочитал в одном из новейших руководств по психотерапии

(2003 года), что для установления контакта с человеком, страдающим депрессией, ему нужно сразу объяснить, что это такое же заболевание, как диабет и т.д. Это типичный пример предельно примитивизированного переноса субъектно-объектных отношений из медицинской практики (где врач остается внешним наблюдателем и субъектом, а больной идентифицируется с болезнью и становится объектом). Но психотерапия не может строиться на такой основе, ибо она исходно предполагает субъектно-субъектные (межличностные) отношения – психические по своей природе и содержанию.

Наша профессия чрезвычайно молода. Еще раз, рискуя быть обвиненным в предвзятости, напомню, что лишь с организацией в 1913 году профессионального психоаналитического сообщества впервые выделилась группа специалистов, которые занимались исключительно душевным состоянием пациента (и ничем более) и реализовали свое взаимодействие исключительно на межличностном уровне. Это был рубеж окончания любительской и начала профессиональной психотерапии. Таким образом, на фоне многотысячелетней медицины мы только приближаемся к столетнему юбилею нашей профессии. В России эта история значительно короче. И современная российская психотерапия (впрочем, как и наши коллеги на постсоветском пространстве) сейчас находится только в начале процесса своего становления, поэтому стоило бы объективно признать, что в этой сфере пока мало практического опыта и много всяческих спекуляций.

Даже в научной литературе концепции личности до настоящего времени нередко излагают в рамках павловских представлений о физиологии высшей нервной деятельности (изученной на собаках) и советской теории личности (усредненной и бесполой), с обязательной апелляцией к марксистской теории деятельности. Но мы хорошо знаем, что труд, в отличие от всех других форм инстинктивного поведения, общих для нас с животными, вовсе не относится к жизненно важным потребностям (только не нужно путать труд и творчество). Причины таких перекосов очевидны: как только мы прикасаемся к проблемам психики и сознания, мы тут же вторгаемся в сферу идеологии, а она не меняется по указу и с конкретной даты. И господствующей (в умах, в учебниках и монографиях) пока остается даже не марксистская (Маркс заслуживает уважения), а большевистская идеология и соответствующие ей теории личности, и, соответственно, подходы к психотерапии.

Старшее поколение помнит, а тем, кто моложе, стоит напомнить, что еще лет 30 назад никого не удивляла фраза о том, что неврозы – это социальные болезни, которые характерны исключительно для западного («загнивающего и умирающего») общества. Поэтому ни психотерапевты, ни психологи нам были не нужны. Тем не менее, какие-то позитивные процессы все-таки шли. В 1966 году открылись первые психологические факультеты.

А затем, 27 лет назад, в 1975 году Приказом МЗО СССР № 791 в нашей стране (только в качестве эксперимента) было открыто 200 первых психотерапевтических кабинетов (100 в Москве, 50 в Ленинграде, и 50 – на всю остальную страну).

Прошло 10 лет эксперимента, о котором периодически просто забывали. И лишь в 1985 году другим приказом МЗО СССР № 750 психотерапия впервые была включена в перечень врачебных специальностей и впервые появилась возможность иметь в штатных расписаниях поликлиник и стационаров должность «врача-психотерапевта». Таким образом, реальная история нашей специальности пока двадцатисемилетняя (со всеми свойственными этому прекрасному возрасту достоинствами и недостатками).

Тем не менее, это был огромный шаг вперед. Главное завоевание состояло в том, что психотерапевтом мог стать любой врач, получивший дополнительную профессиональную подготовку, и это создавало основы для постоянного кадрового роста новой специальности, что с неизбежностью должно было вызвать качественные изменения. Однако в 1995 году третьим приказом МЗО (уже России) № 294 было установлено, что врач-психотерапевт – это исходно врач-психиатр, имеющий, как минимум, 3-летний стаж работы в психиатрическом отделении и получивший дополнительную подготовку по психотерапии. Психотерапия была закреплена в качестве субспециальности в психиатрии.

И об этой подготовке, и о дискриминации психологов в психотерапии мной уже не раз говорилось и еще будет сказано ниже. Главное, что не было учтено в этом решении, что психиатрия и психотерапия – это две принципиально разные специальности, более того, психиатр и психотерапевт – это даже исходно разные типы личности. И тот, кто решил стать психиатром, вовсе не должен испытывать потребность переквалификации в психотерапевта. Косвенным свидетельством этого является множество примеров, когда строгое положение о приходе в психотерапию только через психиатрию повсеместно нарушалось, но одновременно это положение оставалось главным тормозом на пути к кадровому наполнению специальности. Более того, в силу нищенского положения врачей психиатры (занимающие главенствующее положение в специальности) начали постепенно «выдавливаться» психотерапевтов и психологов из клиник. Мотив был простым и понятным – объединить их ставки со своими. При этом наряду с материальными побуждениями особую роль играли и типично психиатрические представления о психотерапии: «Ведь мы тоже разговариваем с пациентами».

Но это только часть проблемы. Вторая часть – методическая, и я бы сказал, более важная и в чем-то даже трагическая. Поскольку (на период появления этой новой специальности) СССР был исключен из всех международных психиатрических организаций (в связи с известной, но существен-

но «раздутой» прессой проблемой «карательной психиатрии»), мы не могли получить какой-либо адекватной методической помощи и поддержки. И поэтому мы «изобретали психотерапию», как могли, пользуясь отрывочными сведениями и источниками (этот упрек мной адресуется в том числе себе). В качестве редкого исключения стоило бы упомянуть ленинградскую школу В.Н. Мясищева, активно воспринявшего идеи психоанализа, но, тем не менее, скорее всего в силу объективной политической ситуации, разработавшего психотерапевтическую концепцию на основе марксистско-ленинских положений о сущности человека как совокупности общественных отношений. При всем критическом отношении к нашим предшественникам нужно признать, что именно благодаря первым энтузиастам психотерапии и их последователям были заложены основы ее развития в нашей стране. Это был период отрывочных знаний и частичного понимания. В конце XX века, когда психотерапия стала впервые официальной специальностью в советской медицине (изолированной от западного профессионального сообщества), это был естественный этап. Но он неоправданно затянулся.

В итоге («надергав» из различных систем психотерапии то, что казалось важным или даже просто понятным) мы получили, как отмечала моя коллега А. Б. Холмогорова [9], «винегрет из различных методов». А для специалистов на достаточно длительный период, по выражению той же Аллы Борисовны, стало характерным «полное пренебрежение к теории и фанатический интерес к техникам и технологиям», и далее она очень образно характеризует типичный (по настоящее время) запрос специалистов: «Дайте нам «гаечный ключ», а с устройством механизма мы как-нибудь сами разберемся». Этот вульгарный конструктивизм продолжает оставаться преобладающим. Многие начинают позиционировать себя в качестве психотерапевтов, не имея ни малейших представлений о том, как развивается и как функционирует психика в норме и патологии. Это характерно как для многих врачей-психотерапевтов, так и в равной степени для психологов-консультантов, взращенных на теории И.П. Павлова о высшей нервной деятельности и психологической теории деятельности А.Н. Леонтьева.

Поэтому вторую часть этого сообщения стоит посвятить проблеме кадрового обеспечения и методическим вопросам подготовки специалистов в современной России и в западных странах. Почему эта проблема так важна? Ответ уже частично дан, но приведу еще несколько достаточно наглядных цифр.

По данным, предоставленным мне профессором В.В. Макаровым, на 2012 год в России имеется 3,5 тыс. психотерапевтов с психиатрической подготовкой и 2,5 тыс. врачей-психотерапевтов без таковой; врачей-психиатров в настоящее время насчитывается около 16 тыс., и подготовлено около

120 тыс. психологов, 35 тыс. из которых обратились к психотерапевтической и консультативной практике. По моим (не сильно отличающимся) данным – в психотерапии действуют около 24 тыс. психологов. Добавим, психологов с весьма различными уровнями подготовки – от 6-летнего университетского образования до годичного курса переподготовки.

Много это или мало? Давайте сравним, хотя это сравнение (с многих точек зрения) не очень адекватное. Например, в США действуют 40 тыс. психиатров (из них – около 75% в частном секторе), более 80 тыс. психотерапевтов, примерно 150 тыс. психологов и около 220 тыс. психиатрических сестер, социальных работников и т.д. В среднем, в большинстве западных стран 1 специалист в области психического здоровья приходится на 800-1000 человек населения, у нас десять лет назад был один – на 10 тыс., а сейчас – один на 3,5 тыс.

Но это, если не считать 300 тыс. представителей так называемой «альтернативной волны». А если учитывать всех магов, экстрасенсов, колдунов, прорицателей («чутко реагирующих» на дефицит квалифицированных кадров), тогда и у нас получится один «специалист» на 500 человек. При всем официальном негативизме к этой «альтернативной волне» мы должны были бы поблагодарить их хотя бы за одно – они объективно демонстрируют нам запрос рынка психотерапевтических услуг – нужно еще, как минимум, 300 тыс. специалистов. А где их взять? Даже если мы переквалифицируем всех психиатров в психотерапевтов, это компенсирует лишь 5% социального запроса. Каждый год всего около 80-100 врачей пытаются переквалифицироваться в психотерапевтов, и это естественно – большинство моих коллег 6 лет учились для того, чтобы лечить тело, и лишь 3% их учебного времени было посвящено весьма поверхностному знакомству с психическими расстройствами. При таком темпе кадрового пополнения профессии (100 человек в год) для достижения желанных 300 тыс. специалистов нам понадобится, как минимум, 3000 лет.

И тогда мы вспомнили о психологах – как возможном варианте кадрового решения проблемы. Этот вопрос обсуждался практически на всех всероссийских конференциях психотерапевтов (в Смоленске, Москве, Иваново, Архангельске, Санкт-Петербурге и др.), но так и не был решен. Неприятие психолога в качестве коллеги оказалось довлеющим. Прежде всего, для представителей главной специальности – психиатров. Но, думаю, это временное явление. Психотерапевты, деятельность которых с точки зрения процесса ничем не отличается от психологического консультирования, более лояльны, но также далеко не всегда готовы признать в психологе коллегу.

В процессе этой острой дискуссии между представителями медицинской и психологической моделями психотерапии мы неоднократно обращались к западному опыту подготовки и сертификации

специалистов-психопатологов. Внимательное изучение этого вопроса показало, что пока мы скопировали лишь формальную сторону подготовки врачей и психологов-психотерапевтов. Попытаюсь кратко осветить то, как эта подготовка реализуется в западных странах, не вдаваясь в детали и выделяя только самое главное.

Теоретическая подготовка (и врача, и психолога) проводится в форме, близкой к нашей интернатуре, однако гораздо больше внимания уделяется теоретической подготовке – лекциям и семинарам, где последовательно разбирается конкретная концепция психотерапии. Срок теоретического обучения (для уже дипломированных врачей и психологов), как минимум, 3-5 лет. Примечательно, что в большинстве таких образовательных центров основными теоретическими направлениями являются два – психодинамическое и бихевиоральное. Кроме назначаемого супервизора (опытного практикующего специалиста, который систематически консультирует практическую работу интерна с пациентами), каждый учащийся обычно имеет еще «эдвайзора», то есть советника, который контролирует и направляет его теоретическую подготовку и формирует его методический потенциал. Подчеркнем еще раз – в течение всех 3-5 лет каждый интерн изучает только конкретный метод психотерапии (к последнему вопросу мы еще вернемся).

Особо следует выделить вопрос, который для России является принципиально новым. Во всех западных странах будущий психотерапевт обязательно проходит персональный психотерапевтический тренинг (то есть – должен отработать определенное количество часов в роли пациента у терапевта именно того направления, которое он изучает). В процессе такого тренинга он знакомится с чувствами, которые испытывает пациент и прорабатывает собственные проблемы, чтобы не привносить их затем в работу с пациентом, а также убеждается в том, что та или иная психотерапевтическая концепция реально действует и подтверждается на практике. Параллельно с личным тренингом (а чаще после него) он начинает практическую работу с пациентами под руководством супервизора. Эта практика подразумевает достаточно длительный период работы с пациентами (также от 3 до 5 лет). До окончания этой подготовки психотерапевтом будущий специалист является только для пациентов учебного центра, но не для коллег.

Общий объем программы подготовки психотерапевтов существенно отличается в различных странах и различных институтах – от 1400 до 3500 тыс. часов, из которых примерно 25% процентов приходится на теоретическое обучение, еще 25% – на прохождение персональной психотерапии (то есть, познание границ собственной личности) и около 50% часов – на практику под руководством супервизора.

Еще раз напомним, что все это уже на базе высшего психологического или медицинского обра-

зования. Поэтому такая подготовка ведется, как правило, без отрыва от прежней профессии или специальности. В некоторых странах, где психотерапия постепенно приобретает статус самостоятельной профессии, например, в Австрии, будущий психотерапевт может иметь любое высшее образование, но его подготовка в этом случае длится, как минимум, 5-7 лет и включает все основные психологические и медицинские предметы и дисциплины, имеющие отношение к психике. Следует отметить, что в последние годы наблюдается тенденция к сокращению сроков подготовки специалистов, но ее структура остается прежней. Мы живем в весьма динамичное время, и 5-7 лет – это слишком большой срок.

Еще один очень важный момент. Чтобы этот вопрос был достаточно ясным, сравним его с нашей практикой подготовки врачей-психотерапевтов. Врач вначале получает первичную подготовку по психиатрии, а затем или одновременно с этим специализацию по психотерапии, и после этого ему выдается государственный сертификат, что он является дипломированным психотерапевтом по всем существующим направлениям психотерапии. В западных странах сертификация носит преимущественно общественный характер, то есть сертификат выдается не каким-то учебным центром от имени государства, а признанным профессиональным сообществом, и только по конкретному направлению психотерапии. И только после того, как способности, навыки и умения кандидата, а также его практика получили позитивную оценку его персонального аналитика, как минимум, двух опытных супервизоров, а публичные презентации его случаев снискали уважение коллег-специалистов именно по этому методу психотерапии. В некотором смысле, это аналогично подготовке в академии художеств: диплом выпускника никому не дает право называться художником – это право должно быть заслужено в процессе длительного труда и в результате признания коллег.

Давайте сравним, как этот процесс осуществляется у нас. Установленные приказами Минздрава часы переподготовки по психотерапии (из которых более половины приходится на повторение курса психиатрии) преподаются на наших кафедрах усовершенствования 4-5 преподавателями, которые читают рациональную, директивную, когнитивную, бихевиоральную, эриксоновскую, групповую, телесно-ориентированную, аутогенную, транзактную, психоаналитическую, НЛП, гештальт, психосинтез, психодраму, арттерапию, символдраму, классический гипноз и т.д. (всего около 40 методов). И так – группа за группой. В среднем на усвоение каждого метода приходится от 2 до 30 часов. И так называемый специалист после этого получает сертификат, приходит в клинику и имеет право применять любой из якобы освоенных им методов или все методы сразу, фактически не владея ни одним.

Мы знаем, что любой психотерапевтический метод имеет в своей основе конкретную методологию (то есть философию) – психодинамическую, бихевиоральную, гуманистическую и т.д. И это кардинально отличает психотерапию от медицины. В силу этого субспециальности в психотерапии даже более различны, чем в медицине. В медицине одна методология – естественнонаучная. И, в общем-то, окулист и проктолог, хотя у них и инструменты разные, и объекты терапии очень непохожие, друг друга легко поймут, они действуют в рамках одной методологии и говорят на одном профессиональном языке. В психотерапии все по-другому: объект один и тот же (психика), а вот методология, методика и «инструменты» и даже большинство основных понятий принципиально не совпадают. И два психотерапевта различных направлений в ряде случаев не только не поймут друг друга, но даже не захотят понимать! Так как индивидуальный выбор того или иного метода психотерапии, как профессии и как методологии, – это вопрос индивидуальных предпочтений, это вопрос психического склада конкретной личности, ее представлений о себе, о межличностных отношениях и мире в целом.

С этой точки зрения, пока мы готовили и продолжаем готовить «специалиста», знающего, как называются основные методы психотерапии, и не умеющего реально пользоваться ни одним из них. В развитие уже использованного примера, это подготовка аналогична теоретическому обучению хирурга – окуло-кардио-проктолога (за 3-5 месяцев), которому сразу после этого теоретического экскурса предлагается взять скальпель и стать к операционному столу один на один с пациентом.

Многие помнят, как много интереса проявляли к нам западные коллеги-психотерапевты в начале 90-х прошлого века. Почему этот интерес угас? Они не знают, с кем контактировать? С их точки зрения – здесь нет коллег, которые бы четко позиционировали себя в качестве специалистов в той или

иной области психотерапии (психодинамической, поведенческой, гештальте и т.д.). Понятие «интегративный» психотерапевт, так же как и «мультимодальный», для многих из западных коллег звучит как «никакой», хотя в западной психотерапии такое наименование также имеется, но оно имеет качественно иное содержательное наполнение.

Как представляется, сейчас было бы целесообразно не спеша начать формировать в наших академиях постдипломного образования новые циклы – строго по конкретным направлениям в психотерапии. Скорее даже не формировать, а способствовать созданию циклов специализации по конкретным направлениям в психотерапии, потому что сложиться они могут только естественным путем (нельзя кого-то назначить бихевиористом, а кого-то гипнологом – это всегда индивидуальный выбор). При этом наиболее сложным этапом будет внедрение института профессионального тренинга и супервизий. Пока эта система в России начала более-менее успешно работать только в частных институтах по подготовке психотерапевтов, но на ее внедрение ушло более десяти лет.

Обобщая этот трудный опыт 1990-х, стоило бы предложить на первом этапе не ориентироваться на европейские стандарты подготовки специалистов по конкретным направлениям психотерапии. На первом этапе эти стандарты должны быть гораздо мягче. Может быть, даже в 3-5 раз мягче, но строго выполняемыми. Иначе начнется повсеместная профанация и фальсификация.

Главный вопрос, который стоит на повестке дня уже почти двадцать лет, – какую модель развития психотерапии избрать? Продолжать развивать ту, которая досталась нам в наследство от советской эпохи, и таким образом обречь себя на профессиональную изоляцию внутри постсоветского пространства или начать создавать реальную систему подготовки и формировать реальные школы психотерапии с учетом обоснованных в мировой практике направлений, принципов и традиций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Доценко С.Н., Первомайский Б.Я. Неврозы. – Л.: Медицина, 1964. – 186 с.
2. Решетников М.М. Методологическое значение классификации, понятий нормы и патологии // Вестник психоанализа. – 2000. – № 1. – С. 18-34.
3. Решетников М.М. Организационно-методические вопросы реформ в российской психотерапии // Базисное руководство по психотерапии / А. Хайгл-Эверс, Ф. Хайгл, Ю. Отт [и др.]. – СПб.: Восточно-Европейский Институт Психоанализа; Речь, 2002. – 784 с.
4. Решетников М.М. Психическая травма. – СПб.: Восточно-Европейский Институт Психоанализа, 2006. – 322 с.
5. Решетников М.М. Психическое расстройство. Лекции. – СПб.: Восточно-Европейский Институт Психоанализа, 2008. – 272 с.
6. Решетников М.М. Психодинамика и психотерапия депрессий. – СПб.: Восточно-Европейский Институт Психоанализа, 2003. – 312 с.
7. Решетников М.М. Типичные ошибки и трудности начала терапии. – СПб.: Восточно-Европейский Институт Психоанализа 2009. – 243 с.
8. Сметанников П.Г. Психиатрия: краткое руководство для врачей. – 2-е изд., доп. – СПб.: СПбМАПО, 1995. – 320 с.
9. Холмогорова А.Б. Методологические проблемы современной психотерапии // Вестник психоанализа. – 2000. – № 2. – С. 83-90.

УДК 681.784.8

## К ВОПРОСУ О СОЗДАНИИ КОНСУЛЬТАТИВНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО БЮРО (ЦЕНТРА) НА ОСНОВЕ ТЕЛЕКОММУНИКАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

<sup>1</sup>А.М. Аронов, <sup>1</sup>В.Л. Пастушенков, <sup>2</sup>А.Н. Дрыгин, <sup>1</sup>Н.Р. Белашенков

<sup>1</sup>Открытое акционерное общество «ЛОМО»

<sup>2</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница №122 имени Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»

<sup>1</sup>A.M. Aronov, <sup>1</sup>V.L. Pastushenkov, <sup>2</sup>A.N. Drygin, <sup>1</sup>N.R. Belashenkov

### REGARDING THE ESTABLISHMENT OF THE ADVISORY DIAGNOSTIC BUREAU (CENTER) BASED ON THE TELECOMMUNICATION TECHNOLOGIES

<sup>1</sup>Open joint-stock company LOMO

<sup>2</sup>Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

**РЕФЕРАТ:** Приведены результаты разработки и характеристики оптико-цифрового комплекса, обеспечивающего автоматическое формирование, регистрацию и обработку изображений биомедицинских объектов в целях неинвазивной диагностики на основе методов цифровой микроскопии и эндоскопии. Комплекс обеспечивает сбор, предварительный анализ и сжатие видеoinформации для передачи по телекоммуникационным каналам.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** телемедицина, видеоэндоскоп, люминесцентная микроскопия, обработка цифровых изображений, сетевые технологии.

**SUMMARY:** There are stated the results of development and specifications of optical-digital system providing the auto imaging, registration and processing of the biomedical objects images for purpose of noninvasive diagnostics based on digital microscopy and endoscopy methods. The system provides the acquisition, preliminary analysis and compression of video information for transmission through the telecommunication channels.

**KEYWORDS:** telemedicine, video endoscope, fluorescence microscopy, digital image processing, network engineering.

В последние годы компьютерные и телекоммуникационные технологии обеспечили качественный скачок в развитии дистанционных медицинских технологий. Это привело к улучшению, особенно в сложных клинко-диагностических случаях, достоверности диагностики, более широкому охвату слоев населения доступными и качественными диагностическими медицинскими услугами и обеспечило снижение стоимости проводимых медицинских манипуляций.

Это стало возможно, в том числе и в результате развития в последнее десятилетие телемедицинских услуг. Рядом ведущих компаний мира разработаны и выпускаются автоматизированные анализаторы микроизображений, такие как Coolscope (фирма Nikon), BioZero и BioRevo (фирма Keyence), телемедицинские комплексы для ультразвуковой и рентгенографической диагностики, электрокардиографии, компьютерной томографии и другие [9-11]. Широкое распространение в мире получили переносные телемедицинские терминалы, позволяющие проводить долговременный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы пациентов, измерять уровень сахара в крови, контролировать другие жизненно важные показатели гомеостаза организма человека. По сведениям Всемирной

организации здравоохранения, в настоящее время в мире реализуется несколько сотен проектов в области телемедицины, среди которых, кроме клинических и информационных, выделяют также образовательные, связанные с телеобучением специалистов в области медицины. Одной из задач, стоящих перед современной телемедициной, является развитие методов медицинской информатики, стандартизация регистрации и формализации медицинских данных, создание специализированных медицинских учреждений, способных оказывать телемедицинские услуги. Для решения этих задач необходимо создать и внедрить в медицинскую практику алгоритмы подготовки информации, определить стандартные формы обмена информацией как на уровне исходных данных, так и на уровне формирования отчета и ведения медицинской документации.

В России телемедицинские технологии в последние годы развиваются весьма интенсивно. В течение последнего десятилетия в нашей стране организован координационный совет Минздрава по телемедицине, утверждена концепция развития телемедицинских технологий, разработан и принят первый национальный стандарт в области медицинской информатики [5], который устанав-

ливают общие положения для разработки требований к организации создания, сопровождения и использования информационных систем типа «электронная история болезни», разработаны и серийно выпускаются биологические цифровые микроскопы нового поколения – микровизоры, обладающие расширенными телекоммуникационными возможностями [7]. В целом, однако, отечественное аппаратное обеспечение телемедицины отстает от мирового уровня, что связано с отсутствием специального оборудования для клинической и лабораторной диагностики, а также отсутствием медицинско-правовых форм для организации специализированных медицинских учреждений, способных оказывать телемедицинские услуги.

Вышесказанное, а также развитие цифровых и компьютерных технологий во всех областях науки и техники послужило толчком к разработке отечественных автоматизированных телемедицинских систем. В качестве первого шага в этом направлении выбрана агрегация систем клинической и лабораторной диагностики, использующих в качестве медицинских данных изображения, получаемые с выходов цифровых микровизионных и видеоэндоскопических систем, реализованная в виде создания комплексов оптико-цифровой диагностики для телемедицины (КОЦДТ). Подобные комплексы позволяют не только расширить функциональные возможности существующих методик, но и создать основу для разработки и внедрения новых перспективных медицинских технологий, к которым можно отнести создание визуально-цифровых баз данных

для создания программ и атласов распознавания «патологических клеток и состояний».

Основным назначением разрабатываемого комплекса является создание инфраструктурного базиса для развития телемедицинских услуг на основе открытой информационной технологии сетевого взаимодействия различных диагностических устройств. Они должны, с нашей точки зрения, иметь форму консультативно-диагностических бюро (центров), созданных на базе ведущих лечебных центров города и страны, а также клинических отраслевых лечебных учреждений ФМБА, МО, РЖД и т.д. Вышеуказанные бюро смогут осуществлять свою деятельность как в режиме консультаций on-line, так и/или на основе визуально-цифровых баз данных.

Хорошо известно, что успешное лечение многих заболеваний определяется в том числе точным и своевременно поставленным диагнозом. Достоверность диагностики определяется большим набором разнообразных факторов, в число которых входит, в первую очередь, квалификация врача-диагноста. Однако одного опыта и врачебной интуиции специалиста иногда недостаточно, нужны точные методики и приборы для их реализации, необходимы долговременный профессиональный мониторинг состояния здоровья человека и максимально возможно полная база данных разнообразных анализов.

Медицинские записи анализов и результатов обследования пациентов в виде бумажных историй болезни осуществлялись медиками на протяжении многих лет, но физические и практические



Рис. 1. Структура сетевого применения комплекса

Для этих целей ЛОМО создало первый отечественный многофункциональный диагностический комплекс для телемедицины (КОЦДТ), использующий достижения отечественной микровизионной и видеоэндоскопической техники в сочетании с современными компьютерными и телекоммуникационными технологиями

ограничения традиционных технологий хранения и организации большого объема разнородных данных в настоящее время совершенно очевидны.

Один из возможных вариантов структуры сетевого применения КОЦДТ представлен на рисунке 1. На схеме (в нижней части рисунка) в качестве примера показаны два комплекса, размещенные в лечебно-диагностическом медицинском учреждении и связанные локальной сетью с сервером верхнего уровня типа «электронный госпиталь». Каждый КОЦДТ включает в себя три функционально связанных системы.

Микровизионная система обеспечивает формирование и визуализацию микроизображений биотканей и медицинских препаратов.

Видеоэндоскопическая система предназначена для проведения эндоскопических обследований желудочно-кишечного тракта с обеспечением формирования и визуализации эндоскопических изображений, документирования и архивирования данных.

Сетевая система служит для документирования и архивирования данных, сжатия информации для передачи по телекоммуникационным каналам, анализа микроизображений при комплексном использовании данных, содержащихся в изображениях различного вида, на основе использования компьютерных технологий. Эта система совместима с современными видеотелеконференционными системами, что открывает возможность проведения консультаций и консилиумов, высокопроизводительного обмена медицинскими данными в локальных, региональных и глобальных телекоммуникационных сетях.

**Описание систем комплекса.** Микровизионную систему КОЦДТ можно характеризовать как систему «все-в-одном», включающую цифровой микроскоп, анализатор изображения и компьютер с сетевым интерфейсом в одном корпусе. Эта система способна функционировать как в ручном, так и в автоматическом режимах, обеспечивает возможность автоматической работы с образцами (сканирование по полю, автоматическая фокусировка, смена методов освещения) по заданной программе, сохранение локальной копии результатов микроскопического исследования, возможность заполнения электронной истории болезни на месте или ее интеграцию в существующие медицинские информационные системы типа «электронный госпиталь». Микровизионная система предоставляет возможность дистанционного доступа к изображениям и функциям управления для удаленных пользователей, работающих в локальной сети или через WEB-интерфейс.

Основным компонентом микровизионной системы является оптико-цифровой анализатор микроизображений (ОЦАМ). Он представляет собой полностью автоматизированный люминесцентный

микровизор со встроенным интегрированным блоком управления на базе персонального компьютера и подключенных к нему контроллеров управления исполнительными механизмами с обратной связью. ОЦАМ обеспечивает проведение микроскопических исследований в режиме наблюдения люминесценции в видимом и ближнем ИК-диапазонах спектра, а также методами светлого поля в проходящем, отраженном свете и в условиях одновременного освещения объектов наблюдения проходящим и отраженным светом видимого спектра.

Для работы в автоматическом режиме ОЦАМ содержит следующие управляемые моторизованные устройства перемещения: двухкоординатный предметный стол, фокусирующий механизм, блок светофильтров проходящего света, диафрагму осветителя проходящего света, револьвер с объективами, блок светоделительных модулей отраженного света, узел включения ИК-канала осветителя отраженного света, узел включения светодиодного осветителя отраженного света, заслонку и устройство перемещения коллектора ртутной лампы.

В режиме дистанционного управления основными функциями ОЦАМ поддерживает сетевой протокол TCP/IP.

Программное обеспечение ОЦАМ обеспечивает регистрацию микроизображений, включая построение панорамных X-Y изображений с автоматической сшивкой границ полей и Z-сканирование с записью изображений в режиме «глубокого фокуса», а также их предварительную обработку, компрессию и передачу для архивирования в сетевую систему комплекса. Для получения микроизображений с наилучшим качеством программное обеспечение ОЦАМ реализует автоматическую оценку контраста и резкости цифровых изображений, а также обеспечивает режим автоматической фокусировки, алгоритмы и основные параметры которых исследованы в работах [2-4].

Видеоэндоскопическая система КОЦДТ разработана как рабочее место врача-эндоскописта и включает установленные на приборной эндоскопической стойке видеоэндоскоп с комплектом инструмента, осветительный блок, блок управления, а также видеомонитор и персональный компьютер с программным обеспечением.

Видеоэндоскопическая система создана с применением ряда новых технических решений, направленных, в первую очередь, на повышение качества изображения, а также на улучшение потребительских свойств и эксплуатационных характеристик. В качестве приемника изображения в видеоэндоскопе применена цветная ПЗС матрица формата 1/6" с размером пикселя 3,275 x 3,150 мкм, для которой разработан новый объектив [8] с угловым полем зрения 140°. Этот объектив обеспечивает высокое качество цветного изображения объекта по всему полю без перефокусировки в диапазоне рабочих расстояний от 3 до 100 мм, улучшено распределение

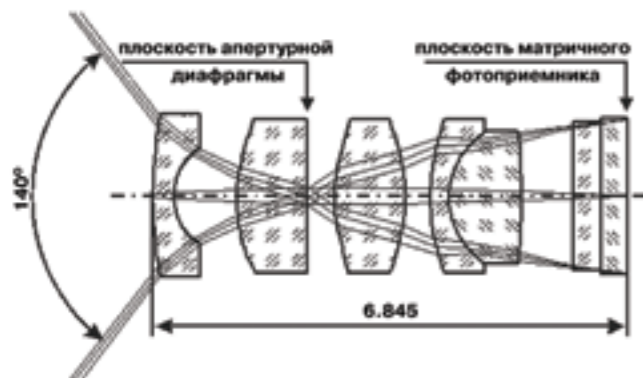


Рис. 2. Оптическая схема объектива видеоэндоскопа

освещенности по полю изображения (неравномерность освещенности не превышает 25%).

На рисунке 2 показана оптическая схема объектива, а в таблице приведены расчетные значения коэффициента передачи контраста изображения для различных рабочих расстояний и пространственных частот.

Кроме этого, конструкция механизма управления изгибаемой частью видеоэндоскопа и тормозных устройств выполнена герметичной, улучшены эргономические характеристики проксимальной части и рукояток управления, форма всех элементов конструкции обеспечивает комфортные условия работы для врачей с различными антропометрическими данными. В осветительном канале видеоэндоскопической системы применено светодиодное освещение. Требуемая освещенность достигнута

Таблица 1  
Расчетные значения коэффициента передачи контраста изображения для различных рабочих расстояний и пространственных частот

Рабочее расстояние, мм	Расчетное значение коэффициента передачи контраста для центра поля на пространственной частоте		
	40 мм <sup>-1</sup>	50 мм <sup>-1</sup>	110 мм <sup>-1</sup>
3	0,50	0,38	-
4,5	-	0,61	-
12	-	0,59	0,27
100	-	0,65	0,33

применением в качестве источника света сверхъяркого белого светодиода, широкоугольных осветительных линз и волоконно-оптических жгутов с повышенным пропусканием (рисунок 3).

Кроме важных с точки зрения медицинского применения функций диагностики, возложенных на микровизионную и видеоэндоскопическую системы, для решения телемедицинских задач КОЦДТ включает сетевую систему. Эта система представляет собой программно-аппаратный комплекс, развернутый на базе сервера HP ProLiant ML150 G6 и поддерживающий программные средства для управления базой данных диагностических исследований, поступающих на сервер с диагностических систем комплекса по протоколу DICOM (Digital Imaging and Communications in

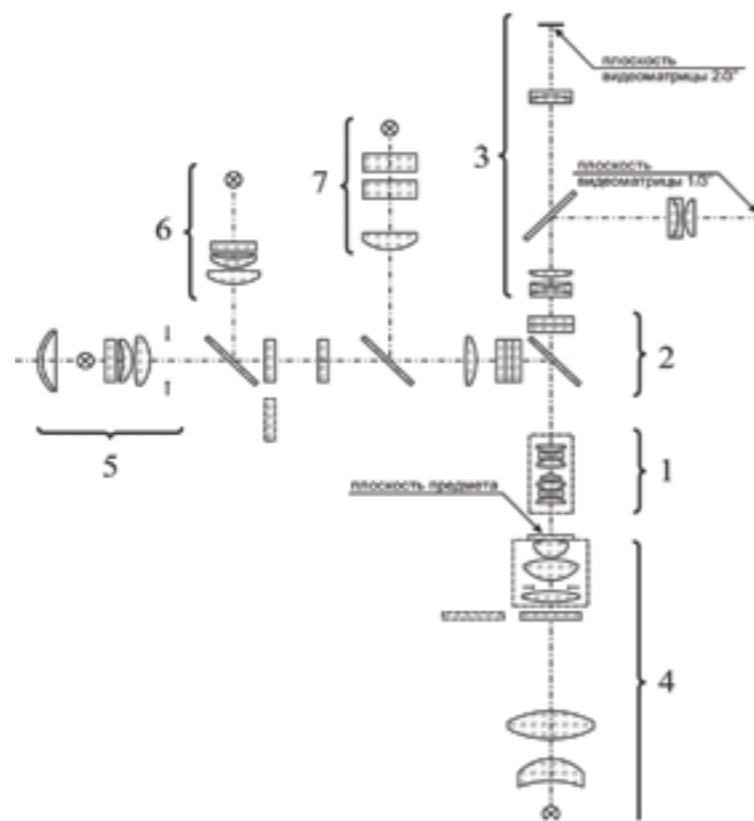


Рис. 3. Оптическая схема опто-цифрового анализатора микроизображений

1 – блок сменных микрообъективов; 2 – блок спектроделителей; 3 – блок фотоприемников; 4 – светодиодный осветитель проходящего света; 5 – осветительный модуль ртутной лампы; 6 – светодиодный осветитель отраженного света; 7 – лазерный осветительный модуль

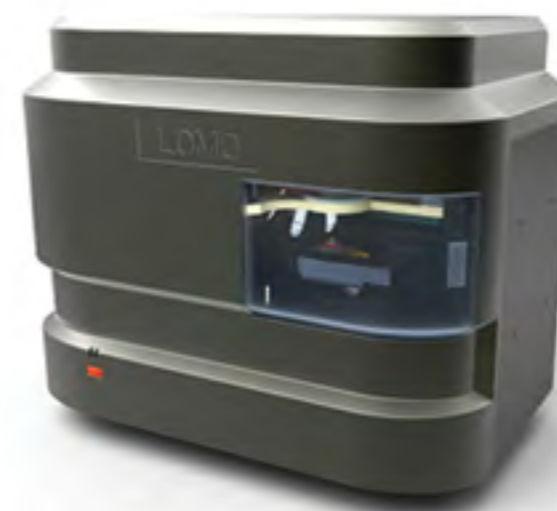


Рис. 4. Внешний вид опто-цифрового анализатора микроизображений

Medicine – отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации медицинских изображений и документов обследованных пациентов). Достоверность диагностики по наблюдаемым изображениям обеспечивается включением в программный комплекс сетевой системы ряда оригинальных компьютерных программ для обработки медицинских изображений [1, 6]. Сетевая система КОЦДТ является открытой информационной системой, способной поддерживать программные продукты других производителей. С ее помощью удаленные пользователи, находящи-

еся как в локальной сети комплекса, так и вне ее, при условии авторизации могут получить доступ к функциям управления микровизионной системой, наблюдению потокового видео, поступающего с выхода видеоэндоскопической системы, а также к персональным электронным медицинским записям пациентов, хранящимся в базе данных диагностических исследований. Возможность подключения к сети Интернет, телекоммуникационные функции собственно сетевой системы определяют жесткие требования по защите персональных данных и информационной безопасности комплекса в целом.

**Заключение.** В результате работы над комплексным проектом ОАО «ЛОМО» и НИУ ИТМО разработан первый отечественный высокотехнологичный комплекс опто-цифровой диагностики для телемедицины. Комплекс предназначен для проведения клинических и лабораторных исследований и решения актуальной задачи повышения качества медицинского обслуживания широких слоев населения России, в том числе проживающего на удаленных территориях вдали от современных диагностических центров. Открытая сетевая архитектура открывает перспективы расширения области применения комплекса в медицинской практике за счет включения в его состав новых диагностических средств (рисунок 4).

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аверкин А.Н., Потапов А.С. Применение метода восстановления глубины из фокусировки для микроскопических изображений // Оптический журнал. – 2011. – Т. 78, № 11. – С. 52-59.
2. Беззубик В.В., Белашенков Н.Р. Устинов С.Н. Оптимизация алгоритмов автофокусировки цифрового микроскопа // Оптический журнал. – 2009. – Т. 76, № 10. – С. 16-22.
3. Белашенков Н.Р., Беззубик В.В., Никифоров В.О. Анализ влияния дефокусировки и шума на качество цифрового изображения // Научно-технический вестник Санкт-Петербургского государственного университета информационных технологий, механики и оптики. – 2011. – Вып. 6(76). – С. 59-64.
4. Белашенков Н.Р., Беззубик В.В., Никифоров В.О. Метод количественной оценки контраста цифрового изображения // Научно-технический вестник Санкт-Петербургского государственного университета информационных технологий, механики и оптики. – 2010. – Вып. 6(70). – С. 86-88.
5. ГОСТ Р 52636-2006. Электронная история болезни. Общие положения. – Введ. 2006 – 12-27. – М.: Стандартинформ. – 20 с.
6. Дырнаев А.В. Метод подсчета эритроцитов на изображениях мазков крови // Научно-технический вестник Санкт-Петербургского государственного университета информационных технологий, механики и оптики. – 2011. – Вып. 2(78). – С. 17-22.
7. Микровизоры – новое поколение цифровых микроскопов / Н.Р. Белашенков, Т.Ф. Калинина, А.И. Лопатин [и др.] // Оптический журнал. – 2009. – Т. 76, № 10. – С. 52-57.
8. Пат. 2464599 Российская Федерация, МПК G02B9/34, G02B23/24. Объектив эндоскопа / Сокольский М.Н., Совз И.Е., Варламова Л.Л., Богомолова Л.Е.; заявитель и патентообладатель ОАО «ЛОМО». – № 2011126386; заявл. 27.06.11; опубл. 2011.10.12. (<http://www.freepatent.ru>).
9. Falconer J., Giles W., Villanueva H. Realtime ultrasound diagnosis over a widearea network WAN using off-the-shelf components // Journal of Telemedicine and Telecare. – 1997. – № 3. – P. 28-30.
10. The contribution of telemedicine to cardiology / M.J. Tsagaris, M.V. Papavassiliou, P.D. Chatzipantazi [et al.] // Journal of Telemedicine and Telecare. – 1997. – № 3. – P.63-64.
11. Thrall J.H., Boland G. Telemedicine in practice // Seminars in Nuclear Medicine. – 1998. – Vol. 28, № 2. – P. 145-157.

# ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ В МЕДИЦИНЕ

В.А. Григорьев

ФГБУЗ «Клиническая больница №122 имени Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»

V.A. Grigoriev

## COST-EFFECTIVE IMPLEMENTATION OF AUTOMATED INFORMATION SYSTEMS IN MEDICINE

Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

**РЕФЕРАТ:** Высказывается мнение, что внедрение информационных технологий принципиально убыточно, так как трудно оценить экономическую эффективность от внедрения информационных технологий, если результаты не являются доходами. Возможность такой оценки показана на примерах внедренных проектов информатизации за 15 лет. Приведенные примеры оценки эффективности внедрения информационных технологий в работу КБ №122 ставят под сомнение тезис убыточности ИТ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** совокупная стоимость владения, капитальные затраты, ежегодные эксплуатационные затраты, выгода, предотвращение потерь.

Вкладывая деньги в покупку нового оборудования или ремонт помещений, руководитель всегда задается вопросом экономической эффективности инвестиций. И всегда получает от экономистов конкретный ответ, так как в этом случае всегда можно получить количественное сопоставление затрат и результатов [1].

Другое дело – вложение в информационные технологии. В оценке экономической эффективности данных проектов только в редких случаях можно использовать унифицированный подход. В большинстве случаев применяется эвристический характер оценки эффективности. При этом оценки основываются на изучении затрат и экономических последствий внедрения информационных систем в каждом конкретном случае.

Специфика оценки эффективности внедрения информационных технологий состоит в отражении их результатов, которые не являются доходами. В связи с этим часто высказывается мнение, что внедрение информационных технологий принципиально убыточно.

Если так обстоит дело в производственной сфере, то что говорить о таком специфическом производстве, как медицина. Действительно ли внедрение информационных технологий в медицину убыточно, а их отдача выражается только такими качественными показателями, как:

**SUMMARY:** It has been suggested that the introduction of information technology is fundamentally a loss, since it is difficult to estimate the cost-effectiveness of the introduction of information technologies, if the results are not income. The possibility of such assessment is shown in the example of the implementation projects of information in KB122. The above examples assess the effectiveness of the implementation of information to put into question the thesis of loss of IT.

**KEYWORDS:** the total cost of ownership, capital costs, annual operating costs, profit, loss prevention.

- повышение качества медицинского обслуживания
- облегчение работы медицинского персонала
- улучшение управляемости учреждения и др.

Или экономическую эффективность можно оценить с помощью количественных показателей? Возможно ли количественно сопоставить затраты на информатизацию ЛПУ и полученные результаты?

Существует множество финансовых способов оценки эффективности, вот наиболее популярные:

- соотношение чистого приведенного дохода к стоимости
- экономическая добавленная стоимость
- совокупный экономический эффект.

В общем случае экономическая эффективность оценивается как соотношение результата к затратам. Под затратами будем понимать совокупную стоимость владения (ССВ) информационной системой. Термин совокупной стоимости владения (Total Cost of Ownership) был введен Полем Страссманом. Существуют разные методики расчета ССВ. Один из вариантов структуры ССВ с соотношением величин затрат приведен в таблице 1.

В приведенной структуре ССВ учтены затраты как на приобретение самой информационной системы, так и ее последующую эксплуатацию. В данной структуре соотношение затрат приведено на основе

Таблица 1

Структура совокупной стоимости владения	
Капитальные вложения на построение информационной системы предприятия, включая: – техническую инфраструктуру (компьютеры, сеть, серверы); – разработку или покупку программного обеспечения, в том числе системного	46%
Управление и администрирование информационной системой предприятия	12%
Техническая поддержка, обновление оборудования и программного обеспечения, затраты на коммунальные расходы	32%
Затраты, связанные с активностью непосредственно пользователей рабочих мест информационной системы предприятия	10%

15-летнего опыта внедрения и эксплуатации Автоматизированной системы управления (АСУ) в КБ №122. ССВ рассчитывается по формуле:  
 $ССВ = K + \sum_{n=1}^n \frac{Э}{(1+r)^n}$ , где  
 K – капитальные затраты (46% в общем случае),  
 Э – ежегодные эксплуатационные затраты, n – период оценки (число лет).

Любое инвестирование, в данном случае ССВ АСУ, осуществляется с целью получения выгоды. Под «выгодой» будем понимать такие количественные показатели, как:

- предотвращение потерь
- экономия материальных ресурсов.

С 1997 по 2011 год в КБ №122 было реализовано 9 проектов информатизации различного объема инвестиций и направлений.

1997-1999	– Учетно-регистрационная система «Авиценна»
2002-2003	– Учетно-регистрационная система «Ариадна»
2004	– АСУ «Ариадна», программа «Движение»
2006	– АСУ «Ариадна», программы «Аптека», «Склад»
2006	– АСУ «Ариадна», программа «Врач диагностики»
2007	– АСУ «Ариадна», программа «Монитор»
2007-2009	– АСУ «Ариадна», программа «История болезни», ЛИС КБ №122
2010-2011	– МИС «ИнфоКлиника», программа «Амбулаторная история болезни».

Попробуем оценить экономический эффект от внедрения информационных технологий на примерах завершенных за этот период проектов. За выгоду примем предотвращение потерь.

Первым был проект внедрения Учетно-регистрационной системы для обработки счетов пациентам по ДМС. В 1997 году в КБ №122 была внедрена учетно-регистрационная информационная система, с

помощью которой во время регистрации пациента определялся «плательщик» – страховая компания, возмещающая затраты на лечение. Затем регистрировались все услуги, оказанные пациенту во время лечения, и по коду страховой компании формировался счет за пролеченного больного с использованием преискуранта услуг. Система состояла из 26 рабочих мест и 2 серверов, объединенных локальной сетью. ССВ Учетно-регистрационной системы за пять лет эксплуатации составила счетов на сумму 2 645 800р. (в ценах 1998 года).

Стоимость программного обеспечения	– 550 000р.
Стоимость создания инфраструктуры	– 665 600р.
Администрирование	– 317 496р.
Сопровождение и техническая поддержка	– 850 000р.
Затраты на обучение пользователей	– 258 000р.
Всего ССВ	– 2 645 800р.

Оценка эффективности производилась за 5-летний период эксплуатации информационной системы (срок службы персонального компьютера).

Количественным показателем для оценки эффективности возьмем предотвращенные потери от услуг, не вошедших в счета страховой компании.

До внедрения АСУ в 1997 году на каждого пролеченного больного в среднем регистрировалось и выставлялось в счет страховой компании 14 услуг. С внедрением АСУ в 1998 году стало учитываться 45 услуг, что составило на 150 581 услугу больше из расчета пролеченных в 1997 году (рисунок 1). При средней стоимости услуги в 1997 году 12 рублей сумма возмещения затрат, полученная клиникой в первый год внедрения информационной системы, возросла на 1 806 972 р. Данная сумма очищена от ежегодного увеличения цен, так как средняя цена услуги взята за предыдущий год. И ежегодного увеличения числа пациентов, так как расчет производился по числу пациентов прошлого года. Таким образом, по самым скромным подсчетам, общая стоимость предотвращенных потерь за счет не учтенных медицинских услуг (не вошедших в счета) составила за пять лет 9 034 860р.

Экономическая эффективность проекта оценивалась как отношение суммы предотвращенных потерь к ССВ:  $9\,034\,860 / 2\,645\,800 \cdot 100 = 341\%$ .

Окупаемость затрат на внедрение, эксплуатацию и поддержку информационной системы составила 341%.

Следующий пример – это проект внедрения системы Управления коечным фондом. Для управления коечным фондом внедренная ранее учетно-регистрационная информационная система была расширена соответствующими функциональными приложениями и дополнительными рабочими местами.

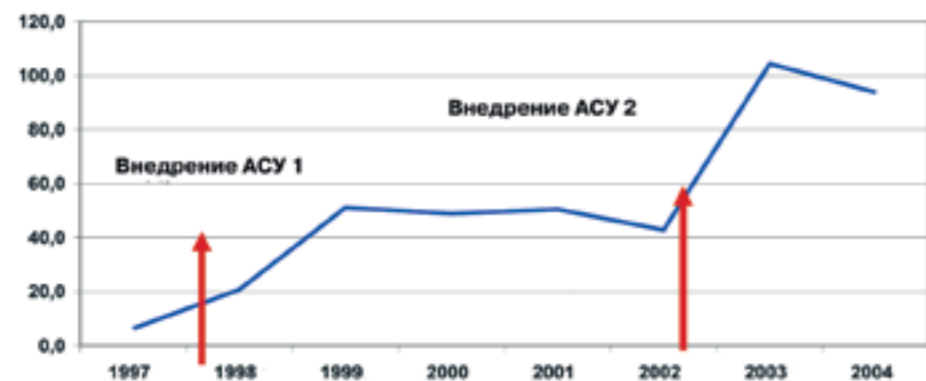


Рис. 1. Количество услуг, регистрируемых на один случай

Дополнительные функции автоматизировали учет движения пациента в стационаре и позволяли получать достоверную информацию и контролировать использование коечного фонда в режиме реального времени.

Система была расширена на 14 рабочих мест, и установлено два программных приложения. ССВ по данному проекту в первый год составила 678 966 р. В последующие 4 года – 1 302 850 р. Всего ССВ за пять лет составила 1 981 816 р.

С внедрением системы число дополнительных койко-дней в год за счет увеличения оборота койки увеличилось на 4 767 (рисунок 2). Если принять минимальную стоимость койко-дня в 2004 году 840 рублей, а рассматривать доходную часть только от пациентов ДМС (30%), то сумма предотвращенных потерь от нерационального использования коечного фонда составит 6 006 420 рублей. Экономическая эффективность проекта оценивается:

$$6\,066\,420 / 1\,981\,816 * 100 = 303\%.$$

Таким образом, эффективность составила 303%. И это без учета дохода от дополнительно пролеченных пациентов.

В 2006 году была внедрена система автоматизированного персонализированного учета медикаментов. По сути, это была надстройка в существующей учетно-регистрационной системе, расширяющая ее функции. Затраты на расширение компьютерной инфраструктуры были минимальны. Затраты на приобретение программного продукта ограничивались приобретением программного мо-

дуля «Аптека» и небольшого количества лицензий на операционные системы для дополнительных рабочих мест. Всего в 2006 году на этот проект было потрачено:

ССВ АРМ «Аптека», 2006г.	
Стоимость программы	370 000р.
Инфраструктура	300 000р.
Лицензии	45 000р.
ССВ всего	715 000р.

Ежегодные эксплуатационные затраты на данную систему рассчитывались как пропорциональная доля общих затрат на АСУ в 2007-2010 гг. Всего ССВ данного проекта за пять лет составила 2 515 000 р.

Стоимость медикаментов в счетах только для страховых компаний ДМС в 2006 году увеличилась с 8,4 до 12,5 млн рублей (рисунок 3). С учетом 20% ежегодного повышения цен на медикаменты и 10% ежегодного увеличения объема услуг фармтерапии сумма возмещенных потерь составляет 2,87 млн рублей. За 5 лет эксплуатации системы общая сумма предотвращенных потерь от неполного учета расхода медикаментов составила 14, 35 млн рублей.

Экономическая эффективность проекта оценивается:

$$14\,350\,000 / 2\,515\,000 * 100 = 529\%.$$

Таким образом, эффективность проекта только по одному источнику возмещения затрат составила 529%.

При этом сокращение необоснованных запасов медикаментов на отделениях, расхода медикаментов базового перечня, уменьшение потери от спи-

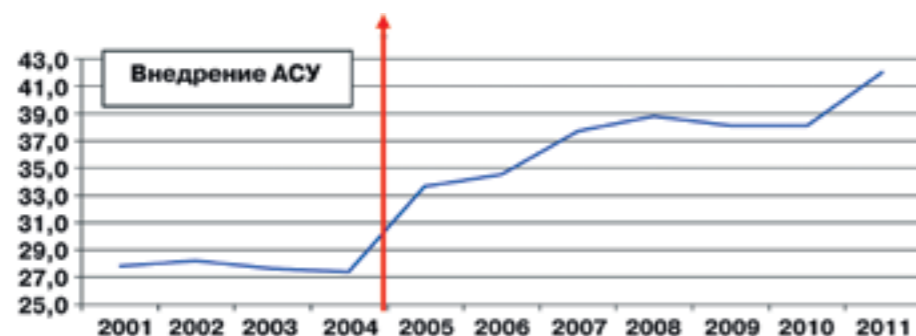


Рис. 2. Динамика оборота койки



Рис. 3. Учет стоимости медикаментов в счетах для страховых компаний

сания просроченных медикаментов оценивались как качественные эффекты.

Приведенные примеры расчета эффективности внедрения информационных проектов в медицине не бесспорны по точности расчета. Поэтому расходы, входящие в расчет ССВ, заведомо завышались, а «предотвращенные потери» брались минимальные с учетом инфляции, цен первого года проекта и максимальной ежегодной динамики количественных показателей. Но даже с учетом перечисленных завышений расходов и занижения суммы предотвращенных потерь экономический эффект впечатляет.

Что касается оценки экономического эффекта при более длительном сроке расчета ССВ, то из приведенных примеров видно, что ССВ в последующие годы значительно меньше первого года внедрения. Это указывает на то, что при более длительном сроке расчета величина экономического эффекта будет больше. Связано это с тем, что современная компьютерная техника морально устаревает значительно медленнее для решения данного рода задач, а реальный срок службы компьютерного парка составляет в среднем 6-7 лет.

Приведенные примеры можно отнести к расчету прямого экономического эффекта, в то же время существуют другие, плохо измеряемые деньгами результаты внедрения IT-решения, имеющие качественную природу. К таким относятся медицинские информационные системы.

В подтверждение могу привести следующие примеры.

После внедрения в КБ №122 медицинской информационной системы практически исключились

случаи необоснованных повторных назначений лабораторных исследований пациенту. Повысилась эффективность использования диагностического оборудования за счет электронной системы обработки заявок и планирования загрузки диагностических отделений.

Но есть еще косвенные показатели. Такие как повышение качества ведения медицинской документации, сокращение времени получения данных диагностики, сокращение числа ошибок за счет экспертной системы контроля назначений. В конечном итоге повышение качества оказания медицинской помощи тоже имеет право на экономическую оценку. Если принять во внимание все выгоды, окупаемость системы становится очевидной.

Приведенные примеры оценки эффективности внедрения информационных технологий в работу ЛПУ не безупречны и могут быть подвергнуты справедливой критике. Одно бесспорно, даже если считать полученные показатели завышенными, они настолько внушительны, что тезис «о принципиальной убыточности внедрения ИТ» следует считать несостоятельным.

Аналогичные примеры можно привести из опыта информатизации клиник США, где электронные медицинские карты заменили обычные, бумажные карты на 70% [2].

По данным американских экономистов [3], ежегодные расходы на внедрение информационных технологий в систему здравоохранения США в стационарном секторе составляют 6,7 млрд долларов, а средние финансовые выгоды – 31,3 млрд долларов, окупаемость затрат на медицинские информационные технологии в этом секторе превышает 350%.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по оценке эффективности инвестиционных проектов: утв. 21.06.1999. – М.: Экономика, 2000. (www.complexdoc.ru)
2. A Cost-Benefit Analysis of Electronic Medical Records in Primary Care / Samuel J. Wang, Blackford Middleton, Lisa A. Prosser [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 114. – P. 397-403
3. Girosi F., Meili R., Scoville R. Extrapolating evidence of health information technology savings and costs. – Santa Monica, Calif.: RAND Corporation, 2005.

УДК 616.34-006-06:616.381-003.215

## СПОНТАННЫЙ РАЗРЫВ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ТОНКОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЁННЫЙ ГЕМОПЕРИТОНЕУМОМ

В.А. Кащенко, В.В. Тoidзе, Е.Л. Васюкова, М.Ю. Шерстнов, Г.А. Раскин  
ФГБУЗ «Клиническая больница №122 имени Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»

V.A. Kashchenko, V.V. Toidze, E.L. Vasyukova, M.Yu. Sherstnov, G.A. Raskin  
SPONTANEOUS RUPTURE OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR  
COMPLICATED BY HEMOPERITONEUM

Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

**РЕФЕРАТ:** В статье приводятся результаты редкого клинического наблюдения и оперативного лечения пациента с гастроинтестинальной стромальной опухолью тонкой кишки, осложнённой спонтанным разрывом в брюшную полость.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гастроинтестинальная стромальная опухоль, спонтанный разрыв, хирургическое лечение.

**SUMMARY:** Article describes unusual complication of gastrointestinal stromal tumor – spontaneous rupture and consists of clinical case and literature data.

**KEYWORDS:** gastrointestinal stromal tumor, spontaneous rupture, surgical treatment.

**Введение.** Гастроинтестинальные стромальные опухоли (Gastrointestinal Stromal Tumor - GIST) являются мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта и имеют особые иммуногистохимические и ультраструктурные характеристики, что отличает их от других новообразований (прежде всего лейомиом и лейомиосарком) и выделяет в отдельную нозологическую группу. GIST встречаются достаточно редко, по разным данным, приблизительно в 0,1-3% случаев всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [6]. Типичной локализацией гастроинтестинальных стромальных опухолей является желудок (60-70%). В тонкой кишке GIST локализуются реже, приблизительно в 25%. Основной механизм, ответственный за развитие данного новообразования, – гиперэкспрессия клетками GIST тирозин-киназного рецептора CD-117 (c-kit) и его гиперактивация [1]. Таким образом, диагностика данных опухолей основывается на иммуногистохимическом исследовании – определении CD117 и/или DOG1 (discovered on GIST1). Опухоли длительно протекают бессимптомно. Диагностика опухолей тонкой кишки достаточно сложна, особенно опухолей небольших размеров, прогноз у которых после хирургического лечения несомненно более благоприятный. Наиболее часто заболевание манифестирует кровотечением. Значительно более редкой патологией является разрыв опухоли в брюшную полость. Мы представляем собственное наблюдение спонтанного разрыва GIST тонкой кишки.

### Клинический случай.

**Пациент А.** 64 лет поступил в клинику 28.06.2012 г. с жалобами на боли в левой поясничной области, повышение температуры до 38°C. Из анамнеза известно, что за неделю до поступления больной находился на лечении в другом стационаре с диагнозом почечной колики, где 20.06.2012 г. пациенту была выполнена внутривенная урография и при исследовании выявлен камень средней трети левого мочеточника 0,5 см в диаметре. 22.06.2012 г. пациент выписан на амбулаторное лечение. Однако 28.06.2012 г. у больного вновь возникли жалобы на боли в левой половине поясничной области, в связи с чем пациент в экстренном порядке госпитализирован в КБ №122. Состояние при поступлении больного было удовлетворительное. Пульс 80 ударов в минуту, АД 140/80 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах.

Через сутки появились жалобы на боли в левой подвздошной области, сохранялась лихорадка до 38°C. При объективном осмотре выявлено напряжение мышц брюшной стенки и перитонеальные симптомы в гипогастрии. Лабораторные данные: гемоглобин – 92г/л, лейкоциты – 13,7x10<sup>9</sup>/л со сдвигом до 15% палочкоядерных лейкоцитов. По данным обзорной рентгенографии – единичный уровень жидкости в тонкой кишке. Выполнена СКТ брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, на которой кпереди от хвоста поджелудочной железы прослеживался «конгломерат» из петель тонкой кишки, стенки которых были утолщены (рисунок 1). Конкрементов в проекции



Рис. 1. СКТ органов брюшной полости

мочевых путей и нарушений уродинамики не выявлено. В связи с клиникой перитонита пациент был экстренно оперирован.

### Краткое описание операции.

Лапароскопия, лапаротомия, резекция тонкой кишки, санация и дренирование брюшной полости.

При обзорной лапароскопии: мутное содержимое в правом и левом боковых каналах, малом тазу и межпетельно. Петли тонкой и толстой кишки расширены. Визуализировать источник перитонита не удалось. Конверсия доступа.

Выполнена средне-нижнесрединная лапаротомия. В брюшной полости умеренное количество геморрагической мутной жидкости с фибрином (посев). При ревизии: на расстоянии 60 см от гастроэнтероанастомоза (пациент после резекции 2/3 желудка по Гофмейстеру-Финстереру по поводу язвенной болезни в 1982 году) выявлена опухоль (рисунок 2), исходящая из брыжеечного края



Рис. 2. Этап операции. Визуализирована исходящая из брыжеечного края опухоль тонкой кишки

тонкой кишки, размерами 4x4 см с истончённой капсулой и признаками прикрытой перфорации (GIST?). Метастатических лимфоузлов не выявлено. Другой патологии в брюшной полости не выявлено. Выполнена резекция петли тонкой кишки, несущей опухоль.

**Препарат.** Часть тонкой кишки с опухолью в области мышечного и подслизистого слоев 4x4x3 см, на разрезе – слизистая не изменена, ткань опухоли на разрезе серого цвета с некрозом, кровоизлияниями и формированием кистозной полости (рисунок 3).



Рис. 3. Макроскопический вид опухоли

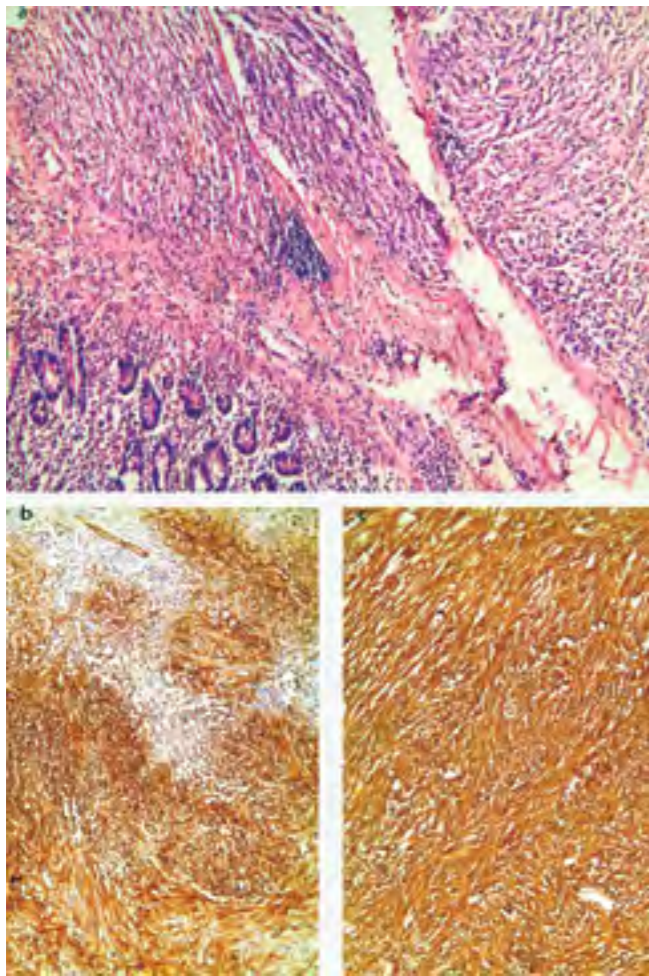
**Послеоперационный диагноз.** Опухоль тонкой кишки (GIST?), осложнённая перфорацией. Разлитой фибринозный перитонит.

При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании препарата выявлен рост веретенчатой опухоли с позитивной реакцией на CD117, CD34 в опухолевых клетках (рисунок 4). Негативная реакция на S100, SMA и десмин в опухоли. Пролиферация по Ki-67=7%. Митотическая активность: 2 митоза на 50 HPF (полей зрения при большом увеличении). Основываясь на данном заключении, опухоль была классифицирована как GIST тонкой кишки, митотическая активность: 2 митоза на 50 HPF.

Пациент выписан на 11 сутки послеоперационного периода. Обследован через 3 месяца (СКТ грудной и брюшной полости) – патологии не выявлено.

Термин GIST впервые ввели в 1983 году М. Mazur и Н. Clark для описания неэпителиальных новообразований желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения [7]. Исторически эти опухоли рассматривались как лейомиомы и лейомиосаркомы, так как гистологически GIST может не отличаться от данных опухолей. В последние годы благодаря открытию молекулярных механизмов, приводящих к развитию GIST, достигнут прогресс в диагностике и лечении данной патологии. GIST состоят из веретенообразных или эпителиоидных клеток, не имеющих маркеров мышечных или шванновских





**Рис. 4. Гастроинтестинальная стромальная опухоль тонкой кишки**  
 а – гистологическое исследование: слизистая тонкой кишки с прилегающей веретенноклеточной опухолью, увеличение 1:100, окраска гематоксилином и эозином;  
 б, с – иммуногистохимическое исследование на CD34, CD117 соответственно. Позитивная цитоплазматическая коричневая реакция в опухолевых клетках, хромоген – диаминобензидин, контр-окрашивание – гематоксилин Майера, увеличение 1:100

клеток и в 90-95% наблюдений дающих положительную реакцию на с-kit (CD-117). В настоящее время GIST является нозологической единицей, входящей в международную классификацию опухолей (код 8936).

Предположительно стромальные опухоли происходят из клеток, регулирующих перистальтику желудочно-кишечного тракта (клетки Кахала, Cajal cells) или их предшественников, экспрессирующих рецептор тирозинкиназы (CD117). В настоящее время установлено, что пусковым фактором для развития опухолевой прогрессии является мутация гена с-kit, расположенного в 4 хромосоме.

Белок с-kit, кодируемый геном с-kit, является трансмембранным тирозин-киназным рецептором. В норме экстрацеллюлярный домен рецептора связывается со специфическим лигандом – фактором роста, затем сигнал передается через трансмембранный домен к цитоплазматическому тирозин-киназному домену, в котором происходит перенос фосфатной группы от АТФ и фосфорилирование тирозина, и начинается каскадная передача сигнала внутри цитоплазмы с последующей пролиферацией клеток. При наличии мутации рецептора с-kit происходит лиганднезависимое аутофосфорилирование тирозин-киназного домена рецептора, что приводит к стимуляции митотической активности и опухолевой прогрессии [1].

Длительное время опухоли протекают бессимптомно, а первые клинические проявления неспецифичны и зависят от размеров и локализации опухоли. Большинство опухолей размером меньше 2 см выявляются случайно при обследовании по другому поводу. Первое клиническое проявление опухоли как перфорации полого органа, что представлено в нашем случае, происходит достаточно редко. Спонтанный разрыв опухоли чаще происходит в просвет желудочно-кишечного тракта в результате изъязвления опухоли и проявляется желудочно-кишечным кровотечением. Механизм развития гемоперитонеума состоит, по-видимому, в возникновении кровотечения внутри опухоли с образованием гематомы, последующим разрывом капсулы (вследствие истончения стенки в результате кистозной дегенерации), развитием кровотечения в брюшную полость и перитонитом. Более высокий риск разрыва имеют опухоли больших размеров. В нашем случае опухоль имела небольшие размеры (4x4 см), и диагностика патологии была затруднительна.

Из методов визуализации рекомендуется использовать эндоскопические методы, СКТ и ПЭТ-КТ [5]. Поскольку первичная опухоль не затрагивает слизистый слой органа желудочно-кишечного тракта, то существуют определённые трудности в гистологической верификации диагноза на предоперационном этапе.

Стандартом лечения локализованных GIST является хирургический метод – полная хирургическая экцизия без диссекции клинически негативных лимфатических узлов [3]. Целью операции является выполнение R0 резекции. Иммуногистохимическое исследование в диагностике GIST является обязательным. Основным отличием стромальных опухолей является экспрессия иммуногистохимического маркера CD117 (с-kit) [2]. В основном встречаются CD117 позитивные GIST, однако около 5% истинных GIST могут являться CD117 негативными [3]. Необходимо отметить, что ряд таких опухолей, как меланома, семинома и другие имеют экспрессию CD117, поэтому необходим комплексный подход в диагностике GIST.

GIST рассматриваются как потенциально злокачественные опухоли. Основными параметрами злокачественности являются локализация, размер опухоли и митотический индекс, который выражается в числе митозов в полях зрения. Данные

Таблица 1  
**Риск развития рецидива опухоли (по Joensuu, 2008)**

Категория риска	Размер опухоли	Митотический индекс	Локализация
Очень низкий	≤2 см	≤5	Любая
Низкий	>2≤5 см	≤5	Любая
Средний	>2≤5 см	>5	Желудок
	≤5 см	6-10	Любая
	>5≤10 см	≤5	Желудок
Высокий	Любой	Любой	Разрыв опухоли
	>10 см	Любой	Любая
	Любой	>10 см	Любая
	>5 см	>5 см	Любая
	>2≤5 см	>5 см	Не желудочной локализации
	>5≤10 см	≤5	

критерии используются для стратификации риска рецидива. В зависимости от вероятности рецидива и диссеминации GIST делят на опухоли с очень низким, низким, промежуточным и высоким риском (таблица 1) [4].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach / C.D. Fletcher, J.J. Berman, C. Corless [et al.] // Int J Surg Pathol. – 2002. – Vol. 10(2). – P. 81-89.
2. Gastrointestinal stromal tumours: Consensus statement on diagnosis and treatment / M.E. Blackstein, J.Y. Blay, C. Corless [et al.] // Can. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 20, N 3. – P. 157-163.
3. Casali P.G., Blay J.Y. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. – 2010. – Vol. 21, № 5. – P. 98-102.
4. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor // Hum Pathol. – 2008. – Vol. 39. – P. 1411-1419.
5. Consensus report on the radiological management of patients with gastrointestinal stromal tumours (GIST): recommendations of the German GIST Imaging Working Group / J. Kalkmann, M. Zeile, G. Antoch [et al.] // Cancer Imaging. – 2012. – Vol. 12(1). – P. 126-135.
6. Incidence, prevalence, phenotype, and biologic spectrum of gastrointestinal stromal tumors (GIST): a population-based study / L.G. Kindblom, J.M. Meis-Kindblom, P. Blumming [et al.] // Ann Oncol. – 2003. – Vol. 13. – P. 157.
7. Mazur M.T., Clark H.B. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis // Am J Surg Pathol. – 1983. – Vol. 7(6). – P. 507-519.

Потенциально все GIST ассоциированы с риском метастазирования, в связи с чем пациентам показано наблюдение (выполнение СКТ грудной клетки и брюшной полости).

Адьювантная терапия GIST проводится с использованием таргетных препаратов, блокирующих патогенетический механизм опухолевого роста – трансмембранный тирозин-киназный рецептор с-kit. Целесообразность назначения адьювантной терапии иматинибом (гливек) определяется размерами опухоли и митотическим индексом и проводится преимущественно пациентам со средним и высоким риском рецидива. Необходимость назначения блокаторов тирозин-киназного рецептора при развитии перитонита у больных с небольшими размерами опухоли и низким митотическим индексом до сих пор дискутируется. Небольшое количество пациентов с данной патологией в настоящее время не позволяет сделать однозначное заключение и оставляет простор для исследований в будущем.

Таким образом, спонтанный разрыв опухоли тонкой кишки – довольно редкая презентация GIST. В данной статье мы показали особенности клинического течения и лечебно-диагностической тактики при GIST тонкой кишки.

УДК 616.995.1

## СЛУЧАЙ ОБНАРУЖЕНИЯ ТРАНСМИССИВНОГО ЗООНОЗНОГО ГЕЛЬМИНТОЗА В ПОДКОЖНОМ ОБРАЗОВАНИИ

Л.Р. Куликова, Е.А. Беляева, И.Ю. Несмачная  
ФГБУЗ «Клиническая больница №122 имени Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»

L.R. Kulikova, E.A. Belyaeva, I.Yu. Nesmachnaya  
A CASE REPORT OF DIROFILARIASIS OF SUBCUTANEOUS  
ADIPOSE TISSUE

Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

Пациентка С., 48 лет, в феврале 2013 года обратилась в Центр фототерапии за консультацией и последующим удалением атеромы волосистой части головы. На приеме пациентка сообщила, что заметила данное образование в конце декабря 2012 года, когда у нее появилась резкая головная боль, которая в дальнейшем сконцентрировалась в области образования. Болевые ощущения сохранялись в течение нескольких дней. При осмотре на волосистой части головы справа в теменной области имелось мягко-эластичное образование округлой формы размером около 2,0 см в диаметре, безболезненное, с четкими контурами, кожа над образованием не изменена. Непосредственно над образованием имелся очаг потери волос диаметром около 0,5 см. Был поставлен диагноз атерома волосистой части головы. Рекомендовано удаление образования. Удаление проводилось



Рис. 1. Извлеченный белый подвижный нитевидный паразит

аппаратом Сургитрон под местной анестезией убистезин форте. Выполнили разрез в месте наибольшего выпухания атеромы. После вскрытия капсулы произошло истечение прозрачной желтоватой жидкости, а затем был извлечен белый подвижный нитевидный паразит длиной около 10 см (рисунок 1). После извлечения паразит был доставлен в лабораторию, где был идентифицирован как филярия, предположительно *Dirofilaria immitis*. При повторном опросе пациентки было выяснено, что летом 2011 года пациентку укусила мошка/комар в область правой молочной железы. Через несколько месяцев в месте укуса, со слов пациентки, появилось образование по типу «жировика» размером около 0,5 см.

Осенью 2012 года пациентка заметила, что образование самопроизвольно исчезло. Со слов пациентки, она не выезжала за пределы Санкт-Петербурга и Ленинградской области с 2004 года. Пациентке назначен немозол 400 мг 1 раз в день на 3 дня под прикрытием эссенциале форте, обработка раны 70% спиртом, повторная явка через неделю с целью проведения контрольного УЗИ кожи в месте образования. Все рекомендации пациентка соблюдала, заживление прошло без осложнений, терапию перенесла хорошо. При УЗИ кожи на месте удаленного образования определяется участок гипоэхогенности размером 2,4 x 4,0 мм. Принято решение о динамическом наблюдении пациентки с контрольным УЗИ кожи через 1,5 месяца.

Дирофиляриоз (*Dirofilariasis*, от лат. «diro, filum» – «злая нить») – заболевание, вызываемое паразитированием нематоды рода *Dirofilaria* в организме человека. Это гельминтоз, характеризующийся медленным развитием и длительным хроническим течением.



Рис. 2. Нематоды рода *Dirofilaria*

Заражение человека происходит трансмиссивным путем через укусы кровососущих комаров, зараженных инвазионными личинками дирофилярий. Источником заражения комаров обычно являются инвазированные домашние собаки, а также кошки, реже дикие животные.

Возбудитель дирофиляриоза относится к классу круглых червей *Nematoda*, отряду *Spirurina*, подотряду *Spiruromorpha*, семейству *Filarioidea*, роду *Dirofilaria* (рисунок 2). Всего описано несколько видов червей, из которых наибольшее распространение имеют *D. immitis*, *D. repens*. Именно ими вызывается абсолютное большинство случаев заболевания человека. Возбудители инвазии *D. repens* и *D. immitis* являются облигатными паразитами плотоядных семейств псовых и кошачьих.

**Эпидемиология.** Дирофилярии развиваются с двойной сменой хозяев. Половозрелые оплодотворенные самки отрождают в кровь дефинитивного хозяина микрофилярии, которые, не изменяясь морфологически, циркулируют в кровеносной системе до 2,5 лет или до того момента, когда попадут к кровососущему насекомому, при этом сначала микрофилярии попадают с кровью в кишечник

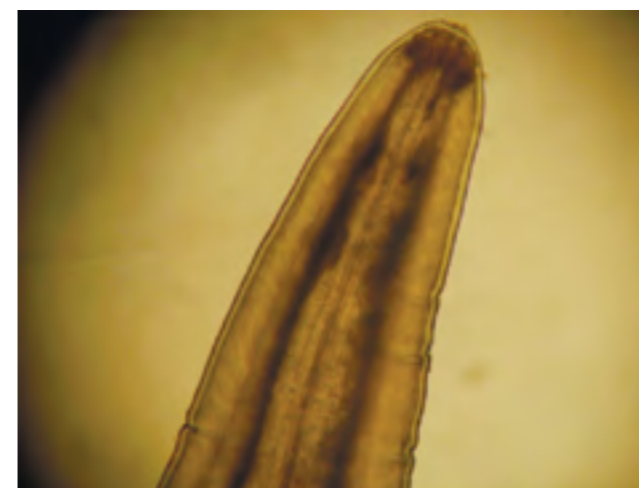


Рис. 3. Нематоды рода *Dirofilaria* под микроскопом

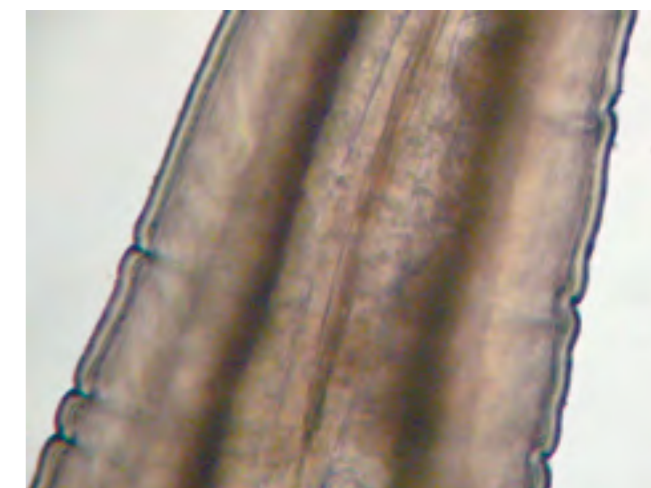
комара, затем они мигрируют в полость тела и развиваются до инвазионной стадии (L3) в мальпигиевых сосудах. Человек является случайным, тупиковым хозяином червей *Dirofilaria*, поскольку самки не достигают в его организме половой зрелости (рисунок 3). Как полагают, большинство личинок при попадании в организм человека гибнет.

В России дирофиляриоз выявляется среди лиц самых разных возрастных групп – от 3 до 75 лет. Максимум пациентов приходится на возраст 30-39 лет, однако существенных различий по возрастной заболеваемости (кроме явного минимума в группе 1-9 лет) не наблюдается.

**Распространение заболевания.** Дирофиляриоз характеризуется очаговым распространением. Виды червей по планете распределены неравномерно. В странах СНГ и бывшего СССР встречается только подкожный дирофиляриоз из-за инвазии *D. repens*, который распространен среди жителей Казахстана, Узбекистана, Туркмении, Грузии, Армении, Украины, Белоруссии и России.

Источником инвазии для заражения комаров в синантропном очаге являются инвазированные дирофиляриями домашние собаки, реже кошки. Заражение человека и животных происходит в период активности различных видов комаров с мая по сентябрь, с незначительными колебаниями в зависимости от географической зоны.

**Клинические аспекты дирофиляриоза у людей.** Вероятность инвазии не зависит от возраста человека, а зависит по большей части от возможности контакта с зараженными комарами, в пике активности которых и происходит наибольшее число заражений. Период клинической инкубации зависит от реактивности организма и скорости роста паразита и составляет от одного месяца до нескольких лет. В подавляющем большинстве случаев обнаруживается единственная особь – неполовозрелая самка, поэтому микрофилярии у людей не описаны, но не исключены полностью.



Обычно спустя несколько дней после укуса заражённым комаром на месте укуса возникает небольшое уплотнение размером с просыное зерно, иногда сопровождающееся зудом. Вскоре зуд и уплотнение могут исчезнуть, однако в дальнейшем уплотнение появляется снова и увеличивается, достигая диаметра 0,5-4,0 см. Кожа над уплотнением обычно незначительно гиперемирована, иногда отмечается умеренная отечность. Развивающийся вторичный воспалительный процесс приводит к появлению зуда от умеренного до очень сильного, болям и при покое, и при пальпации. Характерным симптомом дирофиляриоза является миграция возбудителя – перемещение уплотнения или самого гельминта под кожей, которое отмечается у 10-40% инвазированных. Расстояние, на которое перемещается дирофилярия, составляет несколько десятков сантиметров, скорость перемещения – до 30 см за 1-2 суток. У многих больных инвазия имеет рецидивирующее течение с фазами затихания

и обострения процесса. При несвоевременном удалении гельминта может происходить развитие абсцесса в месте его локализации. В ряде случаев больные извлекают гельминта при расчёсах кожи, или в результате спонтанного вскрытия гнойника гельминт выходит наружу самостоятельно. Эозинофилия периферической крови в отличие от многих других гельминтозов не характерна для дирофиляриоза. После извлечения гельминта у человека обычно клинические признаки исчезают.

**Прогноз.** Прогноз заболевания условно благоприятный: при своевременной диагностике и адекватном лечении заболевание полностью излечивается, трудоспособность полностью восстанавливается. Токсико-аллергические реакции у человека при дирофиляриозе обычно не развиваются даже при длительном сроке инвазии в связи с отсутствием микрофиляриемии. Интоксикация возникает лишь в случае гибели паразита или при нагноении инфильтрата.

## СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ, АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И АНЕВРИЗМОЙ АБДОМИНАЛЬНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

<sup>1,2</sup>А.В. Светликов, <sup>3</sup>А.В. Карев, <sup>2</sup>М.В. Мельников, <sup>1</sup>Ю.М. Боробов, <sup>1</sup>С.В. Литвиновский, <sup>1</sup>П.А. Галкин, <sup>1</sup>Т.Х. Гамзатов, <sup>1</sup>А.С. Шаповалов

<sup>1</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница №122 имени Л.Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

<sup>3</sup>ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»

<sup>1,2</sup>Svetlikov A.V., <sup>3</sup>Karev A.V., <sup>2</sup>Mel'nikov M.V., <sup>1</sup>Borobov Yu.M., <sup>1</sup>Litvinovskiy S.V.,  
<sup>1</sup>Galkin P.A., <sup>1</sup>Gamzatov T.Kh., <sup>1</sup>Shapovalov A.S.

### CASE REPORT OF SUCCESSFUL TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED CORONARY ARTERY DISEASE OF THE LOWER EXTREMITIES COMBINED WITH ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

<sup>1</sup>Sokolov' Hospital №122, Federal Medical and Biological Agency

<sup>2</sup>Mechnikov' Northwest State Medical University

<sup>3</sup>Leningrad Regional Clinical Hospital

Начальными стадиями облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (перемежающаяся хромота) в России страдает порядка 4 260 000 пациентов. Каждый год регистрируется около 70 000 случаев хронической критической ишемии сосудов нижних конечностей (500 на 1 млн населения). В то же время 4,5 миллиона людей живут с аневризмами абдоминальной аорты в развитых странах мира (1,5 млн в США). Каждый год выявляется 600 тыс. новых случаев.

Пациент К., 1959 г.р. поступил в отделение сосудистой хирургии Клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова 22.04.2011 г. с жалобами на боли покоя в правой стопе, отек, похолодание правой голени и стопы. Заболел остро, когда ночью появилось онемение, похолодание в правой голени и стопе. На следующий день поднялась температура до 38,0°C, присоединилась гиперемия в нижней трети правой голени, ещё через день появился отек правой голени. Страдает облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с 2002 г. 04.2003 г. выполнена петлевая эндартерэктомия правой поверхностной бедренной артерии. 25.11.2003 г. пациент перенес подколленно-тибиальное шунтирование и 12.2003 г. – тромбэктомию из ПБА справа. Обращался в стационары города, в связи с рожистым воспалением правой нижней конечности реконструктивное лечение не предлагалось. Выполнено комплексное дообследование сердечно-сосудистой системы, дуплексное сканирование аорты и периферических артерий. Наличие рожистого воспаления правой

нижней конечности представляло собой противопоказание к выполнению ангиографии.

При поступлении в клинику пациенту поставлен следующий диагноз: распространенный атеросклероз коронарных артерий, аорты, артерий нижних конечностей, окклюзия поверхностной бедренной, подколенной, задней большеберцовой артерий справа. Тромбоз подколленно-берцового шунта. Аневризма бедренной артерии справа. Состояние после неоднократных реконструктивных вмешательств на артериях правой нижней конечности. Аневризма брюшного отдела аорты. Кри-

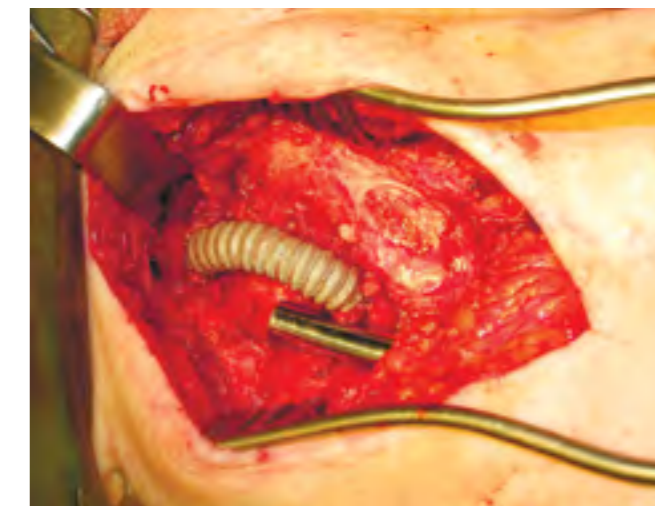


Рис. 1. Подвздошно-глубокобедренное протезирование синтетическим протезом SilverGraft



Рис. 2. Экстраанатомическое протезо-переднетибиальное шунтирование композитным шунтом

тическая ишемия правой нижней конечности 4 ст. по А.В. Покровскому.

Осложнение основного диагноза: некроз нижней трети правой голени, на тыле стопы и в 1-м межпальцевом промежутке правой стопы 1ст. по Wagner.

Сопутствующий диагноз: ИБС, ПИКС (2003), стенокардия 2 ф. Кл.

25.04.2011 стали присоединяться трофические нарушения в виде некроза в нижней трети правой голени по передней поверхности размером 0,5x0,5 см.

03.05.2011 выполнена операция – поясничная симпатэктомия справа.

04.05.2011 к терапии добавлен иломедин в дозе 0,5 нг/кг/мин.

В конце 10-дневного курса у пациента регрессировала боль покоя в правой стопе, отметилась положительная динамика со стороны некрозов правой голени и стопы, регресс явлений рожистого воспаления. 13.05.2011 г. выполнена аорто-артериография таза и нижних конечностей – выявлена проходимость правой переднеберцовой артерии.

18.05.2011 г. была выполнена реконструктивно-пластическая операция: резекция аневризмы правой ОБА. Подвздошно-глубокобедренное протезирование синтетическим протезом SilverGraft (рисунок 1).

Экстраанатомическое протезо-переднетибиальное шунтирование композитным шунтом (дакроновый протез SilverGraft 8 мм+аутовена) справа (рисунок 2).

Пациент переведен на варфарин. В раннем послеоперационном периоде пациент отметил улучшение самочувствия в виде отсутствия болевого синдрома в покое правой нижней конечности, значительное увеличение дистанции безболевого ходьбы, наметилась явная положительная динамика со стороны трофических язв. На 6-е сутки пациент выписан на амбулаторный этап.

Через 5 месяцев (27.10.2012) успешно выполне-

но маммарокоронарное шунтирование огибающей ветви, шунтирование правой коронарной артерии лучевой артерией на работающем сердце.

Через 4 месяца произведено эндопротезирование аневризмы абдоминальной аорты. В удовлетворительном состоянии пациент был выписан на 6-е сутки на амбулаторное лечение (рисунок 3).

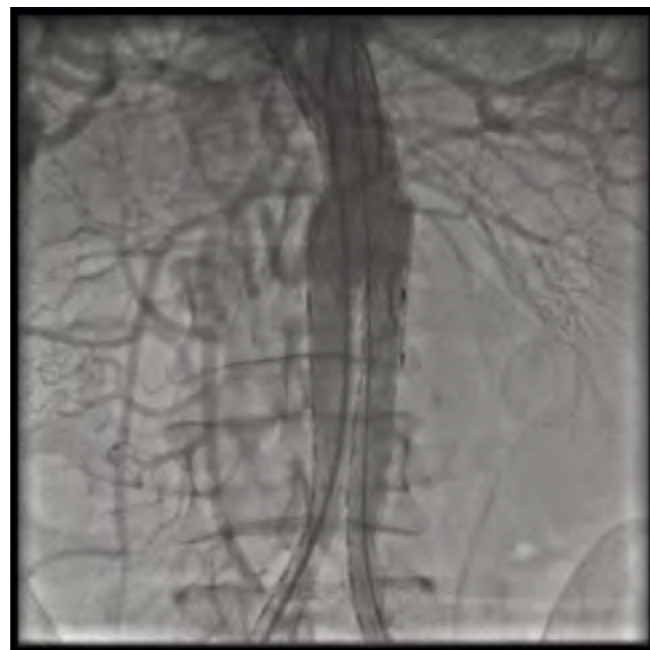


Рис. 3. Эндопротезирование аневризмы абдоминальной аорты

Результаты данного наблюдения подтвердили эффективность и безопасность использования комплексного подхода в лечении распространённого мультифокального атеросклероза. При наличии аневризм аорты у пациентов с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями наиболее безопасным методом лечения является эндоваскулярный.

Я.А. Накатис

**Гнеушев Г.И., Малашенко А.В.  
ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ПАТОЛОГИЯ  
У ГОРНОРАБОЧИХ УРАНОВЫХ ШАХТ.**

– Под ред. академика Л.А. Ильина, М. – ООО ПКФ «Аллана». – 2007. – 149 с.

Ya.A.Nakatis

**Gneushev G.I., Malashenko A.V.  
OCCUPATIONAL LUNG DISEASES IN URANIUM MINERS.**

– Edited by acad. L.A.Ilyin. Moscow.- PKF "Allana" Ltd. – 2007.- 149 P.

Монография является первым отечественным изданием, посвященным комплексному изучению особенностей развития профессиональных легочных заболеваний у шахтеров урановых рудников по разработке двух крупных урановых месторождений – гидротермального Желтореченского на Украине и осадочного Уч-Кудукского в Узбекистане.

В ней освещены результаты более чем 30-летних гигиенических, клиничко-функциональных, рентгенологических, патоморфологических, биофизических исследований огромного фактического материала с обработкой полученных данных современными эпидемиологическими и статистическими методами. Заболеваемость и смертность горнорабочих проанализирована с помощью построенных динамических рядов и когорт, сформированных по разным периодам наблюдения, с учетом разновременного распределения различных факторов труда и экспозиций к ним.

Установлена прямая чёткая зависимость выраженности кониотических изменений в легких и темпов их развития от кумулятивных уровней пылерадиационного воздействия. Изучена динамика развития кониотических изменений от доклинических их стадий до развитых форм пылевой патологии. Отмечено, что в кониотический процесс одновременно вовлекаются бронхиальное дерево и легочная паренхима. Не было выявлено случаев силикоза без патоморфологических проявлений пылевого бронхита. Выявленные закономерности позволили авторам классифицировать весь комплекс структурных изменений как единый кониотический процесс в органах дыхания – пневмокониоз, что является существенным вкладом в теорию и практику профилактической медицины.

Впервые в практике медицины труда на урановых рудниках определен предельный уровень нако-

пления в легких кварцсодержащей пыли урановой руды, ниже которого кониотические изменения не достигали стадии развитого силикоза. Отмечено усугубляющее влияние дочерних продуктов распада радона на развитие силикоза и силикотуберкулеза.

Показано, что значительная физическая нагрузка, условия микроклимата рудников, курение табака, респираторные инфекции способствуют большему поступлению и накоплению в легких пыли урановой руды и дочерних продуктов распада радона и, тем самым, создают необходимые предпосылки для более вероятной реализации эффектов сочетанного пылерадиационного воздействия.

Эпидемиологически выявлена прямая и четкая зависимость частоты рака легких от уровней пылерадиационной экспозиции. Получены данные об удвоении избыточных случаев рака легких, по сравнению с ожидаемым, а также развитие новых случаев силикоза в условиях сочетанного воздействия пылевого и радиационного факторов на допустимом их уровне. Отмечен многофакторный генез рака легких. Развитие его происходит на фоне силикоза или кониотических изменений, предшествующих развитию силикозу.

Статистически установлено, что рак легких у шахтеров развивался в сравнительно молодом трудоспособном возрасте, с более высокой его частотой, чем у прочих работников, с явным преобладанием мелкоклеточных его типов, с быстрыми темпами развития, с более ранними ближайшими и отдаленными метастазами.

Дано представление о морфо- и гистогенезе мелкоклеточного рака легких у шахтеров урановых рудников.

Совместно с инженерно-технической службой Уч-Кудукского месторождения был обоснован и разработан оптимальный по пылевому фактору

способ добычи урановой руды на осадочном месторождении методом нарезки и крупного скола, внедрение которого позволило значительно снизить пылевую нагрузку на органы дыхания шахтеров забойной группы, что привело к снижению числа новых случаев силикоза в 7 раз и смертности шахтеров от рака легких в 2 раза, а также существенно снизить экономический ущерб от профессиональных легочных заболеваний на урановых рудниках.

На основании тщательного анализа данных о дозовой зависимости в развитии отдельных форм пневмокониоза и величины риска развития рака легких научно обоснованно ставится вопрос о возможном пересмотре ныне действующих санитарных норм в урановых рудниках в сторону снижения рудничной запыленности с 2 мг/м<sup>3</sup> до 1 мг/м<sup>3</sup>, а уровня кумулятивной радиационной экспозиции дочерними продуктами распада радона за 30 лет

работы в шахте со 100 РУМ до 50 РУМ, что может исключить вероятность развития новых случаев силикоза и обеспечить снижение риска смерти шахтеров от профессионального рака легких до приемлемой величины.

Рецензируемая монография является актуальной как по объему представленного фактического материала и по длительности периода наблюдения, так и по научной и практической значимости полученных результатов по обеспечению максимальной безопасности шахтеров урановых рудников.

В ней изложены четко аргументированные экспозиции, соблюдение которых явится основой предупреждения их влияния на здоровье горнорабочих. Монография вносит существенный вклад в медицину труда работников уранодобывающей промышленности. Она заслуживает большего тиража лучших мировых медицинских издательств.

*Главный оториноларинголог-эксперт  
Министерства здравоохранения России,  
доктор медицинских наук, профессор,  
Заслуженный врач РФ  
Я.А. Накатис*

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

1. Азанов Борис Андреевич, анестезиолог-реаниматор ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, тел. (812) 558-9435, e-mail: semigolovski@yandex.ru
2. Акимов Владимир Павлович, хирург ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, д.м.н., доцент, тел. (812) 558-8859, e-mail: hirurgy@med122.com
3. Арбенина Ирина Владимировна, врач клиничко-лабораторной диагностики ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, тел. +7 (906) 255-8596, e-mail: chaikovski@inbox.ru
4. Аронов Александр Михайлович, генеральный директор ОАО «ЛОМО», д.э.н., профессор, тел. +7 (906) 228-9779, e-mail: pastprof@mail.ru
5. Артюшкин Анатолий Вячеславович, заведующий отделением радиоизотопной диагностики ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, к.м.н., тел. +7 (906) 255-8596, e-mail: chaikovski@inbox.ru
6. Бабаченко Ирина Владимировна, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России, д.м.н, доцент, в.н.с., тел. (812) 234-2987; e-mail: babachenko-doc@mail.ru
7. Байлюк Евгений Николаевич, ФГБУ НИИАГ им. Д.О. Отта, СЗО РАМН, к.м.н, тел. (812) 325-3220, e-mail: bailuk@mail.ru
8. Беженарь Виталий Федорович, руководитель отделения оперативной гинекологии ФГБУ НИИАГ им. Д.О. Отта СЗО РАМН, д.м.н., профессор, тел. (812) 328-9803, e-mail: bez-vitaly@yandex.ru
9. Белашенков Николай Романович, помощник технического директора ОАО «ЛОМО», к.ф.м.н., доцент, тел. +7 (906) 228-9779, e-mail: pastprof@mail.ru
10. Беляева Екатерина Андреевна, дерматовенеролог ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, тел. (812) 558-9303, e-mail: derma@med122.com
11. Богданова Наталья Николаевна, аспирант кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБУ ВПО СПбГУ, тел. +7 (911) 196-8960, e-mail: nanibo@pochta.ru
12. Боробов Юрий Михайлович, анестезиолог-реаниматор ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, к.м.н., тел. (812) 558-9895, e-mail: elsin@med122.com
13. Борода Юрий Иванович, доцент кафедры нейрохирургии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова МЗ РФ, д.м.н., тел. +7 (921) 314-6363
14. Васюкова Евгения Леонидовна, хирург ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, к.м.н., тел. (812) 558-8859, e-mail: hirurgy@med122.com
15. Верцинский Евгений Константинович, анестезиолог-реаниматор ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, тел. (812) 558-9435, e-mail: semigolovski@yandex.ru
16. Воронина Лариса Анатольевна, специалист отдела клинических исследований ФГКВБОУ ВПО ВМедА им. С.М.Кирова МО РФ, тел. (812) 292-3263, e-mail: comvma@list.ru
17. Галкин Павел Андреевич, хирург ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, тел. +7 (906) 279-1516, e-mail: pavelgalkin09@rambler.ru
18. Гамзатов Темирлан Хизриевич, сердечно-сосудистый хирург ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, к.м.н., тел. +7 (905) 280-0866, e-mail: tgamzatov@mail.ru
19. Григорьев Владимир Алексеевич, заместитель главного врача по ИС ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, к.г.м.н., тел. (812) 559-1165, e-mail: grig@med122.com
20. Гуревич Виктор Савельевич, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, д.м.н., профессор, e-mail: ater@med122.com
21. Дрыгин Алексей Никонорович, заместитель главного врача по научной работе ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, д.м.н., Учёный секретарь Учёного совета, тел. (812) 559-9762, e-mail: nauka@med122.com
22. Дячук Александр Владимирович, заведующий отделением гинекологии ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, д.м.н., тел. (812) 558-9088, e-mail: gynec@med122.com
23. Ельчанинов Александр Петрович, заведующий отделением неврологии ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, д.м.н., тел. (812) 558-9128, e-mail: neurol@med122.com
24. Енькин Александр Анатольевич, заведующий отделением гемодиализа ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», тел. +7 (911) 794-2845, e-mail: dr\_mazurenko@mail.ru
25. Загатин Михаил Михайлович, заведующий отделением кардиохирургии ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, к.м.н., тел. (812) 449-6012, e-mail: cardiohirurgy@med122.ru
26. Захматов Иван Геннадьевич, нейрохирург НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО РЖД», к.м.н., тел. +7 (905) 283-4370
27. Иванова Елена Владимировна, анестезиолог-реаниматор ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, тел. (812) 558-9435, e-mail: semigolovski@yandex.ru
28. Иващенко Александр Иванович, анестезиолог-реаниматор ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, к.м.н., тел. (812) 449-6012, e-mail: cardiohirurgy@med122.ru
29. Казанцева Наталья Сергеевна, научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, тел. +7 (921) 323-7291, e-mail: viktor.fedorec@rambler.ru.
30. Карев Андрей Владимирович, врач интервенционный радиолог ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», д.м.н., тел. (812) 936-6329

31. Кашченко Виктор Анатольевич, заместитель главного врача по хирургической помощи ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, д.м.н., профессор, тел. (812) 558-9854, e-mail: oper@med122.com
32. Климкин Андрей Васильевич, лаборант-исследователь отдела функциональных и лучевых методов диагностики ФГБУ НИИДИ ФМБА России, тел. +7 (906) 228-2762, e-mail: sosina.evgeniya@mail.ru
33. Козлов Виктор Константинович, Институт высоких медицинских технологий СПбГУ, профессор, д.м.н., тел. +7 (921) 903-0603, e-mail: sp2@med122.com
34. Команцев Владимир Николаевич, ФГБУ НИИДИ ФМБА России, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела функциональных и лучевых методов диагностики, тел. +7 (906) 228-2762, e-mail: sosina.evgeniya@mail.ru
35. Крюкова Ольга Анатольевна, заведующая дневным стационаром ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, тел. +7 (921) 903-0603, e-mail: sp2@med122.com
36. Куликова Людмила Руслановна, заведующая кожно-венерологическим отделением ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, к.м.н., тел. (812) 558-8723, e-mail: derma@med122.com
37. Леденцова Светлана Сергеевна, ассистент ГБОУ ВПО СПбГПМУ, тел. +7 (921) 323-7291, e-mail:viktor.fedorec@rambler.ru.
38. Литвиновский Сергей Владиславович, сердечно-сосудистый хирург ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, к.м.н., тел. +7 (911) 099-9200
39. Мазуренко Оксана Генриховна, врач-рентгенолог Центра остеопороза и метаболических заболеваний скелета ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, к.м.н., тел. +7 (911) 794-2845, e-mail: dr\_mazurenko@mail.ru
40. Мазуренко Сергей Олегович, руководитель Центра остеопороза и метаболических заболеваний скелета ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, д.м.н., тел. +7 (911) 794-2845, e-mail: dr\_mazurenko@mail.ru
41. Малашенко Анатолий Васильевич, заведующий паталого-анатомическим отделением ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, д.м.н., тел. (812) 559-9672
42. Маленковская Диана Геннадьевна, врач отделения кардиологии ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, e-mail: diana@mail.ru
43. Матышева Нина Николаевна, врач клиничко-лабораторной диагностики СПб ГУЗ «Детская городская больница №2 Св. Марии Магдалины», врач-иммунолог, тел. +7 (921) 903-0603, e-mail: sp2@med122.com
44. Мельников Михаил Викторович, профессор кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова МЗ РФ, д.м.н., тел. +7 (921) 335-6739
45. Мурина Елена Александровна, руководитель отдела вирусологических и молекулярно-биологических методов исследования ФГБУ НИИДИ ФМБА России, д.б.н., тел. (812) 234-2987, e-mail: babachenko-doc@mail.ru
46. Нагибович Олег Александрович, начальник научно-исследовательского центра ФГКВОУ ВПО ВМедА им. С.М.Кирова МО РФ, д.м.н. доцент, тел. +7 (911) 223-1848, e-mail: sergey.i.popov@gmail.com
47. Накатис Яков Александрович, главный врач ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, тел. (812) 558-0508, e-mail: infomed@med122.com
48. Несмачная Ирина Юрьевна, врач клиничко-лабораторной диагностики ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, тел. (812) 558-8658, e-mail: kdl@med122.com
49. Ниаури Дариго Александровна, ФГБУ НИИАГ им. Д.О. Отта СЗО РАМН, д.м.н., профессор, тел. (812) 325-3220, e-mail: d.niauri@mail.ru.
50. Павлов Сергей Анатольевич, Центр трансплантации органов и тканей на базе городской больницы №31, к.м.н., тел. +7 (911) 196-8960, e-mail: nanibo@pochta.ru
51. Пайвин Артём Александрович, сердечно-сосудистый хирург ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, д.м.н., тел. (812) 449-6012, e-mail: cardiohirurgy@med122.ru
52. Пастушенков Владимир Леонидович, советник генерального директора ОАО «ЛОМО», д.м.н., профессор, тел. +7 (906) 228-9779, e-mail: pastprof@mail.ru
53. Пищик Вадим Григорьевич, ФГБУ ВПО СПбГУ, кафедра госпитальной хирургии медицинского факультета, д.м.н., профессор, тел. +7 (911) 196-8960, e-mail: nanibo@pochta.ru
54. Попов Сергей Игоревич, старший ординатор отделения нефрологии ФГКВОУ ВПО ВМедА им. С.М.Кирова МО РФ, 1 кафедра терапии (усовершенствования врачей), к.м.н, тел. +7 (911) 223-1848, email: sergey.i.popov@gmail.com
55. Простомолотов Максим Николаевич, заочный аспирант кафедры нейрохирургии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова МЗ РФ, тел. +7 (911) 985-7666, e-mail: maxim198666@yandex.ru
56. Разумова Дина Владимировна, заведующая отделением профилактической дезинфекции ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, тел. (812) 559-9886
57. Раскин Григорий Александрович, врач патологоанатом ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, к.м.н., тел. (812) 559-9896
58. Рембовский Владимир Романович, директор ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА, д.м.н., профессор, тел. (812) 449-6177, e-mail: grech@fmbamail.ru
59. Решетников Михаил Михайлович, ректор ЧОУ ВПО «Восточно-Европейский Институт психоанализа», д.п.н., к.м.н., профессор, академик
60. Савельева Татьяна Вячеславовна, врач-рентгенолог ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, к.м.н., тел. (812) 449-6035, e-mail: mri@med122.com
61. Светавская Мария Александровна, врач клиничко-лабораторной диагностики ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, тел. +7 (906) 255-8596, e-mail: chaikovski@inbox.ru

62. Светликов Алексей Владимирович, заведующий отделением хирургии №5 ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, тел. +7 (921) 755-5691, e-mail: asvetlikov@mail.ru
63. Светличная Инна Владимировна, невролог ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, тел. +7 (906) 255-8596, e-mail: chaikovski@inbox.ru
64. Сельков Сергей Алексеевич, ФГБУ НИИАГ им. Д.О. Отта, СЗО РАМН, д.м.н., профессор, тел. (812) 325-3220, e-mail: selkovsa@mail.ru.
65. Семиголовский Никита Юрьевич, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, д.м.н., профессор, тел. (812) 558-9435, e-mail: semigolovski@yandex.ru
66. Скоромец Александр Анисимович, ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, д.м.н., профессор, тел. +7 (921) 323-7291, e-mail:viktor.fedorec@rambler.ru.
67. Скрипченко Наталья Викторовна, ФГБУ НИИДИ ФМБА России, профессор, заместитель директора по научной работе, тел. +7 (906) 228-2762, e-mail: sosina.evgeniya@mail.ru
68. Сосина Евгения Сергеевна, м.н.с. отдела функциональных и лучевых методов диагностики ФГБУ НИИДИ ФМБА России, тел. +7 (906) 228-2762, e-mail: sosina.evgeniya@mail.ru
69. Сплендер Екатерина Игоревна, кардиолог ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, тел. (812) 449-6012, e-mail: cardiohirurgy@med122.ru
70. Старосельский Константин Георгиевич, заведующий отделением гемодиализа СПбГУЗ «Городская больница №26», тел. +7 (911) 794-2845, e-mail: dr\_mazurenko@mail.ru
71. Суборова Татьяна Николаевна, ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, д.б.н., врач-микробиолог, тел. (812) 559-9886
72. Суслов Дмитрий Николаевич, старший научный сотрудник Центра трансплантации органов и тканей на базе городской больницы №31, тел. +7 (911) 196-8960, e-mail: nanibo@pochta.ru
73. Титков Юрий Сергеевич, заведующий отделением кардиологии ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, д.м.н., профессор, тел. (812) 559-9931, e-mail: cardio@med122.com
74. Тоидзе Важа Васильевич, заведующий отделением хирургии №2 ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России, к.м.н., тел. (812) 558-8851, e-mail: hirurgy@med122.com
75. Уразгильдеева Сорейя Асафовна, ведущий научный сотрудник отдела атеросклероза Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» СПбГУ, д.м.н., тел. (812) 559-9759, e-mail: docsau64@yandex.ru
76. Усанов Евгений Иванович, профессор кафедры нейрохирургии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова МЗ РФ, д.м.н., тел. +7 (921) 382-5591
77. Федорец Виктор Николаевич, кардиолог ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, д.м.н., профессор ГБОУ ВПО СПбГПМА, тел. +7 (921) 323-7291, e-mail:viktor.fedorec@rambler.ru
78. Федорец Дмитрий Викторович, студент ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, тел. +7 (921) 323-7291, e-mail:viktor.fedorec@rambler.ru
79. Филиппов Вадим Леонидович, заведующий лабораторией ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА, д.м.н., профессор, тел. (812) 449-6168, e-mail: grech@fmbamail.ru
80. Филиппова Юлия Вадимовна, ведущий научный сотрудник лаборатории ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА, к.м.н., тел. (812) 449-6177, e-mail: niigrech@rihophe.ru
81. Фофанова Мария Александровна, врач клиничко-лабораторной диагностики ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, тел. +7 (906) 255-8596, e-mail: chaikovski@inbox.ru
82. Хубулава Геннадий Григорьевич, начальник 1 кафедры хирургии усовершенствования врачей ФГКВОУ ВПО ВМедА им. С.М.Кирова МО РФ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, лауреат государственной премии, заслуженный врач РФ, тел. (812) 449-6012, e-mail: cardiohirurgy@med122.ru
83. Цыган Василий Николаевич, ФГКВОУ ВПО ВМедА им. С.М.Кирова МО РФ, Учёный секретарь Учёного совета, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, тел. (812) 292-3263, e-mail: comvma@list.ru
84. Чайковский Юрий Николаевич, невролог ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, тел. +7 (906) 255-8596, e-mail: chaikovski@inbox.ru
85. Чепракова Валентина Анатольевна, ведущий научный сотрудник отдела подготовки научно-педагогических кадров и организации НИР ФГКВОУ ВПО ВМедА им. С.М.Кирова МО РФ, к.м.н., тел. (812) 292-3263, e-mail: comvma@list.ru
86. Шаповалов Александр Сергеевич, хирург ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, тел. +7 (921) 755-5691, e-mail: asvetlikov@mail.ru
87. Шарипова Елена Витальевна, м.н.с. отдела респираторных (капельных) инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России, к.м.н., тел. (812) 234-2987, e-mail: babachenko-doc@mail.ru
88. Шатова Евгения Станиславовна, аспирант ФГБОУ ВПО СПбГУ, тел. (812) 326-0326, e-mail: eugenia.shatova@gmail.com
89. Шевелева Марина Анатольевна, доцент кафедры факультетской терапии ФГБУ ВПО СПбГУ, к.м.н., тел. +7 (911) 794-2845, e-mail: dr\_mazurenko@mail.ru
90. Шерстнов Михаил Юрьевич, руководитель специализированного маммологического центра ФГБУЗ КБ №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, к.м.н., доцент, тел. (812) 448-0562, e-mail: sherstnov@med.ru
91. Шустов Сергей Борисович, заведующий 1 кафедрой терапии (усовершенствования врачей) ФГКВОУ ВПО ВМедА им. С.М.Кирова МО РФ, д.м.н. профессор, тел. +7 (911) 223-1848, e-mail: sergey.i.popov@gmail.com

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ:**

Журнал «Клиническая больница» ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства» выпускается ежеквартально.

В журнал принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, лечебно-профилактической и клинической, а также учебной и учебно-методической работы.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии со следующими требованиями:

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа формата А4, с полуторными интервалами между строчками, со стандартными полями (слева – 3 см, справа – 1 см, сверху и снизу – 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Текст необходимо печатать в редакторе Word версии до 2003 включительно, шрифтом Times New Roman, 14 кеглем, без переносов.

2. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц печатного текста, оригинальных исследований, исторических статей – 10 страниц, включая список литературы.

3. Присылать следует 1 распечатанный экземпляр, подписанный на титульном листе всеми авторами с указанием даты, и электронный вариант на электронном носителе. В начале первой страницы указываются инициалы и фамилии авторов, название статьи, наименование учреждения, где выполнена работа (на русском и английском языках), краткие сведения об авторах, а также должность, телефонный номер и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией.

4. Первая страница должна содержать резюме на русском и английском языках (объемом не более 100 слов). В резюме должны быть изложены основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Резюме не должно содержать аббревиатур. Далее должны быть приведены ключевые слова на русском и английском языках (не более 10 слов).

5. Текст статьи должен быть тщательно выверен и не содержать смысловых, орфографических, пунктуационных и стилистических ошибок.

6. Особенно тщательно следует описывать материалы и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму-изготовителя и страну происхождения.

7. Недопустимо использовать в статье фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

8. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

9. Все иллюстрации должны быть предоставлены отдельными файлами в СМΥК-модели, в формате TIFF либо EPS (без использования JPG-компрессии) с разрешением не меньше 300dpi в масштабе 1:1. Название приложенного файла должно соответствовать порядку нумерации рисунка в тексте. Подписи к иллюстрациям должны быть размещены в основном тексте. На каждый рисунок, диаграмму или таблицу в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть выполнены в программе Excel и приложены отдельным файлом.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках и соответствовать списку литературы в конце статьи. В начале списка в алфавитном порядке указываются отечественные авторы, затем – зарубежные, также в алфавитном порядке. Общий объем ссылок не более 15.

11. Библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

12. Не принимаются работы, ранее опубликованные в других изданиях.

13. Редакция имеет право требовать от авторов уточнений, изменений, а также сокращения объема материала.

14. Материалы, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

15. Присланные материалы по усмотрению редколлегии направляются для рецензирования членам редакционного совета.

