ВЕСТНИК
Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

ОСНОВАН **№ 1 ТОМ 2 2010 г.**
февраль 2009 г. **ВЫПУСКАЕТСЯ ЕЖЕКВАРТАЛЬНО**

Научно-практический журнал

Учредитель: Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор — В. И. Мазуров, доктор медицинских наук профессор член-корреспондент РАМН

Заместители главного редактора:
В. И. Симаненков (д-р мед. наук профессор), А. Е. Борисов (д-р мед. наук профессор)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Н. И. Глушков (д-р мед. наук проф.)
В. П. Земляной (д-р мед. наук проф.)
О. Ю. Кузнецова (д-р мед. наук проф.)
С. В. Лобзин (д-р мед. наук проф.)
Ю. В. Лобзин (д-р мед. наук проф., академик РАМН)
В. П. Медведев (научный редактор, д-р мед. наук проф.)
В. И. Новиков (д-р мед. наук проф.)
С. Л. Плавинский (д-р мед. наук проф.)
М. А. Репина (д-р мед. наук проф.)
Ф. П. Романюк (д-р мед. наук проф.)
С. А. Сайганов (канд. мед. наук доцент)
С. В. Столов (отв. секретарь, д-р мед. наук)
В. Н. Филатов (д-р мед. наук проф.)
А. В. Цимбалистов (д-р мед. наук проф.)
В. А. Цинзерлинг (д-р мед. наук проф.)
Ю. А. Шнейдер (д-р мед. наук проф.)
С. Б. Шустов (д-р мед. наук проф.)
А. П. Щербо (д-р мед. наук проф.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Председатель — О. Г. Хурцилава (доктор медицинских наук)

Н. М. Аничков (Санкт-Петербург)
С. Ф. Багненко (Санкт-Петербург)
А. Г. Баиндурашвили (Санкт-Петербург)
А. Ю. Барановский (Санкт-Петербург)
А. Б. Белевитин (Санкт-Петербург)
Н. Н. Климко (Санкт-Петербург)
В. А. Козлов (Санкт-Петербург)
И. В. Маев (Москва)
Е. Л. Насонов (Москва)
В. А. Неверов (Санкт-Петербург)
М. М. Одинак (Санкт-Петербург)
Е. А. Селиванов (Санкт-Петербург)
С. А. Симбирцев (Санкт-Петербург)
В. Н. Смирнов (Санкт-Петербург)
Г. Б. Федосеев (Санкт-Петербург)
И. С. Фрейдлин (Санкт-Петербург)
Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург)
Ф. Шерперель (Франция)
Ю. Ямашита (Япония)
Д. Сесавен (США)

ISSN 2075-8839 Индекс издания: **66021**

Управление Федеральной службы по надзору в сфере связи
и массовых коммуникаций по Санкт-Петербургу и Ленинградской области ПИ № ТУ 78-00257

АДРЕС РЕДАКЦИИ:
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41,
редакция журнала «Вестник Санкт-Петербургской
медицинской академии последипломного образования»
Телефоны: 273-93-98 Факс: 273-93-98
Интернет: www.eLibrary.ru., spbmapo.ru *E-mail*: vestnik@spbmapo.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ СИСТЕМНЫХ НЕКРОТИЗИРУЮЩИХ ВАСКУЛИТАХ 4
В.И.Мазуров, С.В.Долгих

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЛИЯНИЕ ПЕРВИЧНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ НА ДИНАМИКУ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ИНФАРКТЕ ОБОИХ ЖЕЛУДОЧКОВ 9
С.А.Сайганов, О.Г.Хурцилава

ПОДБОР ОПТИМАЛЬНОЙ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЗАДЕРЖКИ У ПАЦИЕНТОВ С ДВУХКАМЕРНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЕЙ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ 14
Ю.А.Шнейдер, Н.М.Рогачева, С.Р.Кузьмина-Крутецкая, П.В.Красноперов, В.А.Басова

ЭВОЛЮЦИЯ ТАКТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ 19
А.Е.Борисов, Ю.Е.Веселов, Н.Э.Заркуа, Д.А.Творогов

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ И ОРГАНИЧЕСКИЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ У ЮНОШЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА 22
К.К.Кубачева, Л.И.Великанова, Н.В.Ворохобина, З.Р.Шафигуллина, И.О.Крихели, Е.М.Королева

РОЛЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ИНСУЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ТОНУСА ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ 28
А.В.Печерский, Ю.А.Домбровская, О.В.Печерская, Б.Т.Мороз

ТОРАКОСКОПИЯ И ПРОГРАММА «DAMAGE CONTROL» ПРИ ТРАВМЕ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ 34
В.В.Лишенко, Д.А.Зайцев, К.С.Элмурадов, А.В.Кукушкин

ВАРИАНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕМ ПАНКРЕАТИТЕ 38
Д.С.Сагитова, Ю.Е.Веселов, Н.Э.Заркуа, Н.В.Петрова

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕЛЬМИНТНО-ПРОТОЗОЙНЫХ ИНВАЗИЙ У ДЕТЕЙ 42
В.Е.Одинцева, В.А.Александрова

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ГИГИЕНЫ

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЭКСПЕРТИЗЕ ПРОЕКТОВ САНИТАРНО-ЗАЩИТНЫХ ЗОН 50
А.П.Щербо, А.В.Киселёв, А.С.Белкин

ПОСЛЕДИПЛОМНАЯ ПОДГОТОВКА ВРАЧЕЙ

РЕСУРСЫ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ПОСЛЕДИПЛОМНОЙ ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ НА ПРИМЕРЕ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ 56
В.А.Мазурок, К.М.Лебединский, Т.В.Решетова

ЛЕКЦИИ

НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ПИТАНИЯ ЗДОРОВОГО И БОЛЬНОГО ЧЕЛОВЕКА 66
А.Ю.Барановский, Н.М.Тимофеева

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ 83
В.А.Ташлыков

ОБЗОР

МЕСТО НЕГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА 86
И.В.Мосягина

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ТРАВМЕ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ 91
А.А.Назаренко, Ю.Е.Веселов, Н.В.Рутович

CONTENTS

EDITORIAL

THE SIGNIFICANCE OF THE BIOLOGIC MARKERS IN PRIMARY NECROTIZING VASCULITIS DIAGNOSIS 4
V.I.Mazurov, S.V.Dolgikh

ORIGINAL ARTICLES

THE INFLUENCE OF PRIMARY CORONARY ANGIOPLASTY ON THE DYNAMICS OF ACUTE HEART FAILURE CAUSED BY INFARCTION OF BOTH VENTRICLES 9
S.A.Sayganov, O.G.Khurtsilava

OPTIMIZING AV-DELAY IN DDD PATIENTS WITH ECHOCARDIOGRAPHY 14
Yu.A.Shneyder, N.M.Rogacheva, S.R.Kuzmina-Krutetskaya, P.V.Krasnoperov, V.A.Basova

THE EVOLUTION OF TREATMENT TACTICS OF ACUTE CHOLECYSTITIS IN MULTIFIELD HOSPITALS: UNSOLVED ISSUES 19
A.E.Borisov, Y.E.Veselov, N.A.Zarkua, D.A.Tvorogov

THE FUNCTIONAL AND ORGANIC HYPERCORTICISM IN OVERWEIGHT YOUNG PATIENTS 22
K.K.Kubacheva, L.I.Velicanova, N.V.Vorokhobina, Z.P.Shafigullina, I.O.Krikheli, E.M.Koroleva

THE ROLE OF SEX HORMONES IN REGULATING THE EXPRESSION OF INSULIN RECEPTORS AND TONUS OF SMOOTH MUSCLE 28
A.V.Pechersky, Yu.A.Dombrovskaya, O.V.Pecherskaya, B.T.Moroz

THORACOSCOPY AND THE PROGRAM «DAMAGE CONTROL» AT CHEST TRAUMA 34
V.V.Lishenko, D.A.Zaitsev, K.S.Elmuradov, A.V.Kukuschkin

USAGE VARIANTS OF THE DIRECTED TRANSPORT OF THE MEDICINALLY MODIFIED LEUCOCYTES IN ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS 38
D.S.Sagitova, U.E.Veselov, N.E.Zarkua, N.V.Petrova

PECULIARITIS CLINIC MANIFISTATIONS, METHODS OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF HELMINTH AND PROTOZOAN IN CHILDREN IN MODERN CONDITIONS 42
V.E.Odintseva, V.A.Alexandrova

GENERAL PROBLEMS IN HYGIENE

NEW APPROACHES IN THE PROJECTS EXAMINATION OF SANITARY-PROTECTIVE ZONES 50
A.P.Sherbo, A.V.Kiseleuv, A.S.Belkin

PROFESSIONAL TRAINING

RESOURCES FOR QUALITY IMPROVEMENT OF PHYSICIANS' POSTGRADUATE EDUCATION SYSTEM ON EXAMPLE OF ANAESTHESIOLOGISTS 56
V.A.Mazurok, K.M.Lebedinsky, T.V.Reshetova

LECTURES

THE SCIENTIFIC PRINCIPLES OF NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE 66
A.Yu.Baranovsky, N.M.Timofeeva

CLINIC PECULIARITIES AND DEPRESSION THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS 83
V.A.Tashlykov

REVIEW ARTICLES

THE SIGNIFICANCE OF NONHORMONAL METHODSIN TREATMENT OF CLIMACTERIC SYNDROME 86
I.V.Mosyagina

SURGICAL MANAGEMENT OF ISOLATED DUODENAL INJURY 91
A.A.Nazarenko, Y.E.Veselov, N.V.Rutovich

УДК 616.15–07

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ СИСТЕМНЫХ НЕКРОТИЗИРУЮЩИХ ВАСКУЛИТАХ

В.И.Мазуров, С.В.Долгих

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

THE SIGNIFICANCE OF THE BIOLOGIC MARKERS IN PRIMARY NECROTIZING VASCULITIS DIAGNOSIS

V.I.Mazurov, S.V.Dolgikh

St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© В.И.Мазуров, С.В.Долгих, 2010

В статье представлены результаты изучения диагностической значимости цитокинового и хемокинового звеньев иммунной системы, а также ростовых факторов при первичных системных некротизирующих васкулитах. Показаны различия в нарушении механизмов иммунорегуляции при этих заболеваниях. Установлена решающая роль хемокинов в инициации и поддержании иммуновоспалительного процесса при микроскопическом полиангиите, синдроме Черджа — Стросс, гранулематозе Вегенера и узелковым полиартериите.

Ключевые слова: первичные системные некротизирующие васкулиты, микроскопический полиангиит, синдром Черджа — Стросс, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, цитокины, хемокины, хемокиновые рецепторы, ростовые факторы.

Article is devoted studying of the diagnostic importance of cytokines and chemokines, grows factors in primary necrotizing vasculitis. The main role chemokines in initiation and maintenance of inflammation process is established at microscopic polyangiitis, Churge-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and polyarteritis nodosa.

Key words: primary necrotizing vasculitis, microscopic polyangiitis, Churge-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa, cytokines, chemokines, growth factors.

Введение. В основе первичных системных васкулитов лежит развитие иммуновоспалительного процесса в сосудистой стенке, что сопровождается ишемией и некрозом органов и тканей, кровоснабжаемых соответствующими сосудами. Среди системных васкулитов особый интерес представляет группа первичных системных некротизирующих васкулитов (гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, синдром Черджа — Стросс и узелковый полиартериит), протекающих с поражением сосудов среднего и мелкого калибра и имеющих во многом сходную клиническую картину, что затрудняет их диагностику.

Достижение в понимании патогенеза системных васкулитов с поражением сосудов мелкого калибра относится к 80-м годам XX века, когда J. Savige et al. сообщили о выявлении антител, реагирующих с человеческими нейтрофилами (антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АНЦА) у больных с некротизирующими гломерулонефритами [1–3]. Методом непрямой иммунофлюоресценции при исследовании фиксированных спиртом человеческих нейтрофилов были выявлены три типа свечения: цитоплазматический (цАНЦА), перинуклеарный (пАНЦА) и гомогенный (аАНЦА). Первые антитела оказались специфичными в отношении протеиназы-3, вторые — миелопероксидазы. Гомогенное свечение характеризует так называемые атипичные АНЦА, их значение остается неясным до настоящего времени [4, 5].

Существуют две точки зрения на роль АНЦА при васкулитах. Первая основана на том, что АНЦА играют существенную роль в возникновении заболевания. Это доказано в экспериментальных моделях с индуцированным васкулитом: введение крысам АНЦА, полученных от больных АНЦА-ассоциированными васкулитами, через некоторое время вело к развитию васкулита (в том числе гломерулонефрита) и, что особенно важно, происходило перекрестное реагирование и выработка АНЦА, но уже крысиных. Сторонники второй точки зрения утверждают, что АНЦА являются лишь кофактором, а не причиной развития васкулита [6, 7].

Однако около 20% АНЦА-ассоциированных системных васкулитов серонегативны по АНЦА. По мнению ряда авторов, в этих случаях инициация и поддержание иммуновоспалительного процесса происходит за счет цитокинового и хемокинового звеньев иммунной системы. Такие варианты представляют особый интерес в связи с трудностью диагностики, оценки активности заболевания и выбором адекватной тактики лечения.

Материалы и методы. В исследование были включены 53 больных с первичными системными некротизирующими васкулитами, разделенные на две группы. В первую группу вошел 31 больной с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (микроскопический полиангиит, синдром Черджа — Стросс и гранулематоз Вегенера), у них медиана возраста была равна 53 годам, а медиана длительности заболевания — 18 месяцам. Вторую группу составили 22 больных с узелковым полиартериитом, серонегативные по АНЦА, у которых медианы возраста и длительности заболевания равнялись соответственно 51 году и 24 месяцам.

В I группе наблюдалось поражение кожи в 67% случаев, верхних дыхательных путей — в 27%, почек — в 49%. Во II группе вовлечение в иммунопатологический процесс сердечно-сосудистой системы отмечено у 81% больных, центральной нервной системы — у 44%, периферической нервной системы — у 51%.

Больные I и II групп получали лечение метотрексатом в дозе 10–15 мг в неделю, по показаниям назначали преднизолон в дозе 5–10 мг/сут. При высокой активности васкулита интенсифицировали лечение (пульс-терапия) с применением циклофосфана 1000 мг внутривенно однократно и метилпреднизолона в дозе 1000 мг три дня подряд.

Иммунологическое исследование включало определение содержания С-реактивного белка, иммуноглобулинов A, M, G, ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) к миелопероксидазе и протеиназе-3.

Методом проточной флюориметрии изучено содержание следующих цитокинов в периферической крови: фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), интерферон-гамма (IFN-γ), антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1ra), IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17), а также уровни хемокинов IL-8, эотаксина (Eotaxin), интерферон-индуцируемого протеина (IP-10), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), макрофагального воспалительного протеина-1α (MIP-1α), макрофагального воспалительного протеина-1β (MIP-1β), Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted (RANTES) и факторов роста — фактора роста фибробластов (FGF), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB), васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF).

Содержание матричной РНК хемокинов (Eotaxin, Eotaxin-2, IL-8, MIP-1α, MIP-1β, RANTES) и хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR3, CCR5, CXCR1, CXCR2) в периферической крови определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Полученные результаты экспрессии матричной РНК хемокинов и хемокиновых рецепторов были оценены относительно β-актина (полуколичественная оценка ПЦР).

Для оценки активности системного васкулита использованы Бирмингемская шкала активности васкулита (BVAS) и индекс повреждения васкулита (VDI), которые исходно в группах не различались. Так в I группе шкала BVAS составила 12 [9; 21] баллов, индекс VDI — 5 [3; 7] баллов, а во II группе, соответственно — 11 [8; 16] баллов и 5 [3; 9] баллов, что характеризовало наличие у больных низкой и средней степени активности иммуновоспалительного процесса.

Контрольную группу составили 20 человек без аутоиммунной патологии, медиана их возраста была сопоставима с группами обследованных больных — 50,5 лет.

Полученные данные обработаны программной системой STATISTICA (версия 8.0) при помощи непараметрических методов (критерии Манна — Уитни, Вилкоксона, χ^2-Пирсона, Мак-Намара, ANOVA Краскелла — Уоллиса). За критерий статистической достоверности принимали $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При изучении провоспалительных цитокинов выявлен более высокий уровень IL-6 у пациентов I и II групп (6,2 пг/мл и 4,3 пг/мл соответственно) по сравнению с контрольной группой (1,8 пг/мл). Уровень IL-1β у больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, в отличие от больных II группы, был достоверно выше (0,47 пг/мл), чем в группе контроля (0,02 пг/мл). Содержание фактора некроза опухоли-α в крови у пациентов I, II группы и контрольной группы лиц статистически значимо не различалось (рис. 1).

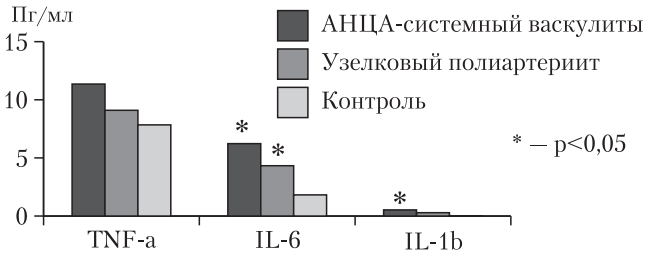


Рис. 1. Уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у обследованных больных

Можно полагать, что при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах и узелковом полиартериите в развитии и поддержании иммуновоспалительного процесса важная роль принадлежит IL-6 и IL-1β.

Уровни противовоспалительных цитокинов (IL-10 и антагонист рецептора к IL-1) оказались выше у больных I группы по сравнению с контрольной группой лиц и составили соответственно 1,15 пг/мл и 224 пг/мл. Достоверных различий между содержанием IL-10 и антагониста рецептора к IL-1 у обследованных I и II групп выявить не удалось (рис. 2).

Приведенные данные дают основание считать, что повышение продукции IL-10 и антагониста рецептора к IL-1 у больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами является закономерной реакцией иммунной системы в ответ на повышенное содержание провоспалительных цитокинов (IL-1β и IL-6).

У больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, в отличие от больных с узелковым полиартериитом, выявлен достоверно более высокий уровень IL-2 и интерферона-гамма (4,7 пг/мл и 26,9 пг/мл), по сравнению с группой контроля, что свидетельствует об активации Th1-клеток (Т-хелперов 1 типа).

Установлен также значимо более высокий уровень стимулятора пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов — IL-13 — у обследованных I и II групп (4,9 пг/мл и 3,9 пг/мл, соответственно), чем в группе контроля (0,3 пг/мл). На основании полученных данных можно полагать, что АНЦА-ассоциированные системные васкулиты имеют общие механизмы нарушения иммунорегуляции, характеризующиеся активацией Th2-клеток (Т-хелперов 2-го типа).

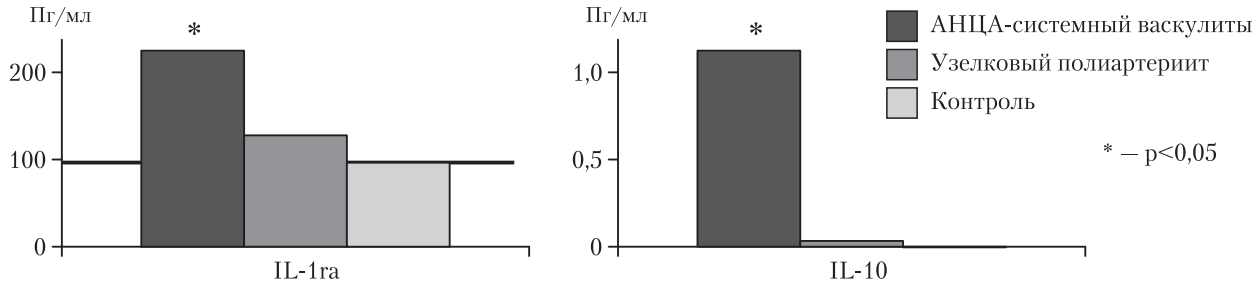


Рис. 2. Уровни противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у обследованных больных

Уровни IL-4 и IL-5 оказались значимо выше у больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами по сравнению с контрольной группой. При этом более высокий уровень IL-5 наблюдался у пациентов I группы (1,9 пг/мл), по сравнению с больными узелковым полиартериитом (0,9 пг/мл).

Обращал на себя внимание и тот факт, что достоверно более высокий уровень IL-17 также отмечался у больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (15,9 пг/мл), по сравнению с контрольной группой лиц (7,1 пг/мл). Известно, что IL-17, продуцируемому Th 17, отводится большое значение в развитии аутоиммунной патологии в связи с его способностью активировать продукцию провоспалительных цитокинов.

Содержание IL-12, основного регулятора Т-клеточного звена иммунной системы, было значимо выше у больных I и II групп (4,3 пг/мл и 3,1 пг/мл), чем в контрольной группе (1,9 пг/мл). Важно отметить, что у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами его концентрация оказалась выше, чем у больных с узелковым полиартериитом (p<0,05). Уровни стимуляторов гемопоэза и предшественников костномозговых лимфоцитов (IL-7 и IL-9), а также IL-15 были значимо выше в I группе по сравнению с группой контроля (p<0,05). У пациентов с узелковым полиартериитом содержание этих цитокинов в сыворотке крови существенно не отличалось от нормы.

Известно, что АНЦА-ассоциированные системные васкулиты и узелковый полиартериит относятся к гипоиммунным, поэтому более высокие уровни интерлейкинов (IL-2, IL-5, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15 и IL-17) у обследованных I группы, скорее всего, имеют прямую связь с формированием антинейтрофильных цитоплазматических антител.

Таким образом, на основании полученных нами результатов можно полагать, что у больных с первичными системными некротизирующими васкулитами нарушения иммунорегуляции имеют общие закономерности, но у больных с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами повышены уровни цитокинов Th1, Th2, Th17 клеток, а у пациентов с узелковым полиартериитом — уровни IL-6, IL-9 и IL-13.

Уровни гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) у обследованных I и II групп были статистически выше, чем у лиц контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Уровни факторов роста в крови у больных I и II групп, Me [LQ; HQ]

Показатель, пг/мл	Группа контроля (n=20)	I группа (n=49)	II группа (n=36)	P_{2-3}	P_{2-4}	P_{3-4}
1	2	3	4	5	6	7
G-CSF	15,1 [13,8; 7,1]	17,2 [11,4; 24,3]	13,8 [10,9; 19,0]	>0,05	>0,05	>0,05
GM-CSF	4,3 [3,7; 7,0]	9,9 [5,7; 16,3]	7,4 [4,8; 12,3]	0,0009	0,05	>0,05
FGF basic	14,4 [9,6; 17,1]	27,3 [14,3; 35,8]	16,9 [3,1; 30,8]	>0,05	>0,05	>0,05
PDGF-BB	892 [508; 1017]	1046 [877; 2273]	1255 [485; 2036]	>0,05	>0,05	>0,05
VEGF	4,1 [2,7; 8,7]	10,2 [6,5; 12,8]	6,9 [4,4; 18,4]	0,009	0,05	>0,05

Таким образом, полученные данные подтверждают важную роль GM-CSF в стимуляции макрофагального звена иммунной системы и VEGF в неоангиогенезе при иммуновоспалительном процессе, который лежит в основе диффузных заболеваний соединительной ткани, в том числе первичных системных некротизирующих васкулитов.

При оценке хемокиновой регуляции удалось установить, что у больных I и II групп наблюдалось статистически значимое повышение уровней таких хемокинов, как эотаксин (CCL11/Eotaxin), интерферон-индуцируемый протеин (CXCL10/IP-10), макрофагальный воспалительный протеин-1β (CCL4/MIP-1β) и интерлейкин-8 (CXCL8/IL-8) по сравнению с группой конт-

роля. Статистически значимых различий в содержании исследуемых хемокинов между обследованными группами больных выявить не удалось (табл. 2).

Повышение уровня указанных хемокинов ведет к усилению хемотаксиса Т-лимфоцитов, макрофагов и гранулоцитов в очаг воспаления. Можно полагать, что их роль возрастает по мере увеличения активности иммуновоспалительного процесса. Данное положение явилось основанием для изучения экспрессии матричной РНК хемокинов и хемокиновых рецепторов методом ПЦР. Оказалось, что у больных I и II групп экспрессия мРНК эотаксина-2 (CCL24/Eotaxin-2), интерлейкина-8 (CXCL8/IL-8), макрофагального воспалительного протеина-1β (CCL4/MIP-1β) и CCL5/RANTES была достоверно ниже, чем в контрольной группе. При этом уровень экспрессии мРНК эотаксина (CCL11/Eotaxin) и макрофагального воспалительного протеина-1α (CCL3/MIP-1α) у пациентов с узелковым полиартериитом, в отличие от пациентов I группы, был существенно ниже, чем в группе контроля ($p<0,05$).

При изучении экспрессии мРНК хемокиновых рецепторов удалось установить более высокий уровень мРНК CCR-3 у больных с узелковым полиартериитом (93,7 ед.), по сравнению с контрольной группой (80,6 ед.). Достоверных различий между уровнями экспрессии мРНК других хемокиновых рецепторов у больных с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами и узелковым полиартериитом по сравнению с уровнями в контрольной группе не выявлено. Низкая экспрессия мРНК хемокинов в сочетании с их высокими уровнями в крови у больных I и II групп дают основание полагать, что это несоответствие обусловлено нарушением этапов синтеза и продукции указанных хемокинов у больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами и узелковым полиартериитом.

Таким образом, на основании полученных данных можно полагать, что первичные системные некротизирующие васкулиты имеют общие нарушения механизмов иммунорегуляции, в основе которых лежит дисбаланс между провоспалительными, противовоспалительными и регуляторными цитокинами, а также хемокинами.

Таблица 2

Уровни хемокинов в крови у больных I и II групп, Me [LQ; HQ]

Показатель, пг/мл	Группа контроля (n=20)	I группа (n=49)	II группа (n=36)	P_{2-3}	P_{2-4}	P_{3-4}
1	2	3	4	5	6	7
CCL2/MCP-1	0,12 [0,09; 0,15]	0,17 [0,14; 0,22]	0,14 [0,11; 0,22]	0,002	>0,05	>0,05
CCL3/MIP-1б	3,2 [3,0; 3,6]	4,1 [3,3; 5,2]	3,4 [2,7; 4,4]	0,07	>0,05	>0,05
CCL4/MIP-1в	11,0 [8,2; 13,3]	19,1 [16,6; 26,1]	15,6 [13,3; 19,9]	0,00008	0,005	>0,05
CCL5/RANTES	144,1 [142,5; 149,1]	150,3 [146,5; 153,5]	146,1 [144,1; 150,9]	0,008	>0,05	0,06
CCL11/Eotaxin	7,7 [6,7; 10,0]	19,7 [15,6; 25,3]	17,9 [12,3; 26,8]	0,00002	0,0001	>0,05
ltCXCL8/IL-8	0,7 [0,5; 1,4]	1,9 [1,5; 2,8]	1,5 [1,2; 2,9]	0,00003	0,002	>0,05
CXCL10/IP-10	45,6 [32,4; 53,2]	130,7 [102,4; 274,9]	115,9 [73,5; 201,4]	0,00001	0,00003	>0,05

Выводы

1. Поддержание иммуновоспалительного процесса у больных с первичными системными некротизирующими васкулитами осуществляется через провоспалительные цитокины интерлейкин-6 и интерлейкин-1α.

2. При микроскопическом полиангииите, гранулематозе Вегенера, синдроме Черджа — Стросс наблюдается повышение уровней цитокинов, продуцируемых Th1, Th2, Th17 клетками, в то время как у больных с узелковым полиартериитом отмечено увеличение продукции лишь IL-6, IL-9 и IL-13.

3. Гранулоцитарно-моноцитарный и васкулоэндотелиальный факторы роста играют важную роль в стимуляции макрофагального звена иммунной системы и процессах неоангиогенеза при первичных системных некротизирующих васкулитов.

4. У больных с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами и узелковым полиартериитом выявлено нарушение соотношения этапов синтеза и продукции различных хемокинов.

Литература

1. *Kallenberg C.G.* Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis // C.G. Kallenberg // J. Autoimmun.— 2008.— Vol. 30, № 1–2.— P. 29–36.
2. *Savige J.* Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features / J. Savige // Kidney Int.— 2000.— Vol. 57.— P. 846–862.

3. *Schönermarck U.* Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA / U. Schönermarck // Rheumatology (Oxford).— 2001.— Vol. 40, № 2.— P. 178–184.
4. *Csernok E.* A. critical evaluation of commercial immunoassays for antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 and myeloperoxidase in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis / E. Csernok // Rheumatology (Oxford).— 2002.— Vol. 41, № 11.— P. 1313–1317.
5. *Csernok E.* Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and pathogenesis of small vessel vasculitides / E. Csernok // Autoimmun. Rev.— 2003.— Vol. 2, № 3.— P. 158–164.
6. *D'Agati V.* Antineutrophil cytoplasmic antibody and vasculitis: much more than a disease marker / V. D'Agati // J. Clin. Invest.— 2002.— Vol. 110, № 7.— P. 919–921.
7. *Harper L.* IgG from myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-positive patients stimulates greater activation of primed neutrophils than IgG from proteinase 3-antineutrophil cytosplasmic antibody-positive patients / L. Harper // Arthritis Rheum.— 2001.— Vol. 44, № 4.— P. 921–930.

УДК 616.124-005.8

ВЛИЯНИЕ ПЕРВИЧНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ НА ДИНАМИКУ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ИНФАРКТЕ ОБОИХ ЖЕЛУДОЧКОВ

С.А.Сайганов, О.Г.Хурцилава

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

THE INFLUENCE OF PRIMARY CORONARY ANGIOPLASTY ON THE DYNAMICS OF ACUTE HEART FAILURE CAUSED BY INFARCTION OF BOTH VENTRICLES

S.A.Sayganov, O.G.Khurtsilava

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© С.А.Сайганов, О.Г.Хурцилава, 2010

Для оценки воздействия первичной ангиопластики на течение острой сердечной недостаточности при инфарктах миокарда нижней локализации и правого желудочка обследованы 42 больных (19 с проведенной ангиопластикой, группа А; 23 — без реваскуляризации, группа Б). На 4-е сутки заболевания у всех больных наблюдали улучшение показателей функции правого желудочка, однако прирост давления в легочной артерии был больше в группе А (5,2±0,51 и 3,2±0,26 мм рт. ст. в группах А и Б соответственно; $p<0,01$). По данным ЭхоКГ, установлено улучшение функции и фракции выброса левого желудочка группе А (35,9±1,06 и 40,2±1,32% в 1-е и 4-е сутки; $p<0,05$), тогда как в группе Б показатели оставались без изменений.

Сделан вывод, что острая сердечная недостаточность при инфаркте миокарда обоих желудочков развивается из-за слабости и правого, и левого желудочков. Острая сердечная недостаточность при поражении правого желудочка в динамике снижается и без реваскуляризации, тогда как первичная ангиопластика повышает сократимость обоих желудочков и улучшает компенсацию острой сердечной недостаточности.

Ключевые слова: инфаркт миокарда правого желудочка, острая сердечная недостаточность, первичная коронарная ангиопластика.

Acute right ventricular failure due to inferior myocardial infarction and right ventricular infarction evaluated in 42 patients (19 — with revascularization, group A; 23 — without revascularization, group B). On day 4, right ventricular functional indices showed an improvement, although pulmonary artery pressure increment was greater in group A (5,2±0,51 and 3,2±0,26 Hg, respectively) $p<0,01$. Echocardiography showed that left ventricular injection fraction rose in group A from 35,9±1.06 to 40,2±1,32%; $p<0,05$, while it remained unchanged in group B.

Our data suggest that acute heart failure caused by myocardial infarction in both ventricles developed due to faulty function of the latter. When the right ventricle is damaged, the course of the disease becomes less acute even without revascularization. Thus angioplasty improves both ventricular contractility and compensation of acute heart failure.

Key words: right ventricular myocardial infarction, acute heart failure, primary coronary angioplasty.

Введение. У больных с инфарктом миокарда нижней локализации при проксимальных окклюзиях правой коронарной артерии часто развивается поражение обоих желудочков. Острая сердечная недостаточность, осложняющая подобный инфаркт миокарда, протекает с преобладанием правожелудочковой недостаточности на фоне некроза миокарда правого желудочка [1]. При правожелудочковой недостаточности гиповолемия малого круга кровообращения в результате слабости правого желудочка и недостаточного наполнения левого желудочка приводит к снижению ударного объема и выраженной гипотензии с синдромом гипоперфузии [2, 3]. Острая сердечная недостаточность при инфаркте ухудшает прогноз заболевания и повышает как госпитальную, так и отдаленную летальность [4–6].

Известно, что коронарная баллонная ангиопластика, ограничивая зону некроза и уменьшая выраженность осложнений, снижает летальность при инфаркте миокарда [1, 7]. Доказано, что после реваскуляризации у больных улучшаются показатели локальной и глобальной сократимости левого желудочка в острый период заболевания и уменьшаются явления хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде. Несмотря на указания об улучшении прогноза при ангиопластике у больных с инфарктом миокарда правого желудочка, влияние реваскуляризации на гемодинамику при острой сердечной недостаточности на фоне бивентрикулярного инфаркта до конца не изучено.

Целью нашего исследования была оценка влияния первичной ангиопластики на течение острой сердечной недостаточности и функцию обоих желудочков при инфаркте правого и левого желудочков и при инфаркте миокарда нижней локализации.

Материалы и методы. В исследование включены 42 больных с инфарктом миокарда обоих желудочков и острой правожелудочковой недостаточностью (ОПЖН) при окклюзии правой коронарной артерии. Все больные находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии Покровской больницы Санкт-Петербурга. К признакам ОПЖН относили артериальную гипотензию с систолическим АД ниже 90 мм рт. ст., сопровождающуюся признаками застоя

в большом круге кровообращения (увеличение печени, набухание шейных вен) при отсутствии застойных явлений в легких на фоне текущего инфаркта миокарда правого желудочка (подъем сегмента *ST* на ЭКГ в отведениях V_{3R} и V_{4R}, нарушение кинетики миокарда правого желудочка).

Пациенты были разделены на 2 группы. В группу А вошли 19 человек (11 мужчин и 8 женщин) со средним возрастом 70,2±2,9 лет, у которых была выполнена первичная коронарная баллонная ангиопластика со стентированием. Группу Б (группа контроля) составили 23 пациента, которым по различным причинам реваскуляризацию не проводили. Группа Б включала 16 мужчин и 7 женщин со средним возрастом 68,9±2,5 лет. Все пациенты получали лечение, направленное на устранение ОПЖН: инотропные препараты, плазмоэкспандеры.

Клинически оценивали уменьшение или исчезновение явлений ОПЖН к 4-м суткам заболевания. Основным критерием считали повышение систолического АД более 90 мм рт. ст. без инотропной поддержки и инфузионной терапии.

У всех больных в 1-е и 4-е сутки заболевания проводили эхокардиографию. Глобальную сократимость миокарда левого желудочка оценивали по фракции выброса, которую определяли в двухмерном режиме методом Симпсона. Локальную сократимость миокарда оценивали путем расчета индекса локальной сократимости миокарда левого желудочка и площади пораженного миокарда в процентном отношении. Размеры левого желудочка в диастолу (ЛЖд) измеряли в М-режиме из парастернального сечения по продольной оси.

Систолическую функцию правого желудочка определяли по амплитуде движения кольца трикуспидального клапана (АДТК), а также по допплерографическим показателям скорости движения кольца трикуспидального клапана (СДТК) и временному интегралу скорости его движения (ВИСДКТ). Поперечный размер правого желудочка в диастолу (ПЖд) измеряли в В-режиме из четырехкамерного сечения и в М-режиме из продольного сечения на уровне хорд митрального клапана. Поперечный систолический размер правого предсердия (ППс) измеряли в В-режиме из четырехкамерного сечения.

У всех больных в течение первых 4 суток инвазивным путем проводили мониторинг давления в легочной артерии (ДЛА), давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), центрального венозного давления (ЦВД). Для определения адекватности перфузии органов и тканей методом термодилюции рассчитывали сердечный индекс (СИ).

Для статистической обработки данных рассчитывали средние величины (М) и стандартную ошибку средних (m) с использованием t-критерия Стьюдента. Сравнительный анализ частоты появления признаков проводили методом χ^2.

Результаты исследования. В обеих группах отмечена положительная динамика течения заболевания. У большинства больных удалось достичь субкомпенсации острой сердечной недостаточности с отменой инотропных препаратов и прекращением инфузии плазмоэкспандеров. В группе А стабилизация состояния к 4-м суткам заболевания наблюдалась у большей части больных. Если у 17 пациентов (89%), которым была проведена ангиопластика, систолическое АД к 4-м суткам заболевания без медикаментозной поддержки было выше 90 мм рт. ст., то без реваскуляризации стойкое повышение АД отмечено всего у 15 человек (65%); $p<0,05$.

При ЭхоКГ левых камер сердца установлено, что в обеих группах в динамике наблюдалось увеличение размеров левого желудочка. На 4-е сутки заболевания его переднезадний размер в группе А возрос с 52,3±0,99 до 52,6±554 мм ($p<0,05$) и в группе Б — с 53,1±0,73 до 55,4±0,73 мм ($p<0,05$). Различия в динамике между группами выявлены в индексе локальной сократимости (ИЛС) и во фракции выброса (табл. 1). Исходно наблюдались довольно низкие значения фракции выброса в обеих группах. Тем не менее у больных с проведенной ангиопластикой произошло уменьшение значений ИЛС в динамике

Таблица 1

Эхокардиографические показатели у больных в группах А и Б (M±m)

Показатель	Группа А		Группа Б	
	1-е сутки	4-е сутки	1-е сутки	4-е сутки
Размеры лев. желудочка в диастолу (ЛЖд), мм	52,3±0,99	55,7±0,92*	52,6±0,58	55,4±0,73*
Фракция выброса (ФВ), %	35,9±1,06	40,2±1,32*	36,8±0,59	35,5±0,73
Индекс локальной сократимости (ИЛС)	1,82±0,03	1,67±0,04*	1,81±0,02	1,86±0,02
Размер прав. жел. в диастолу ПЖд (М), мм	27,1±0,50	26,9±0,41	27,5±0,62	29,5±0,61
Размер прав. жел. в диастолу ПЖд (В), мм	43,5±1,21	44,1±0,91	44,2±0,72	45,6±1,2
Размер правого предсердия в систолу (ППс) мм	44,9±0,54	45,01±0,45	45,8±0,52	46,2±0,49
Амплитуда движения кольца трикуспидального клапана (АДТК), мм	10,7±0,49	11,3±0,46	10,4±0,50	10,8±0,43
Скорость движения кольца трикуспидального клапана СДТК, см/сек	21,6±0,63	24,8±0,67**	21,4±0,53	23,2±0,46*
Временной интеграл СДТК	17,6±0,52	22,9±0,77**	17,9±0,43	21,1±0,35**

Примечание: * — ($p<0,05$) и ** — ($p<0,01$) между показателями в группах в 1-е и 4-е сутки заболевания.

с 1,82±0,03 до 1,67±0,04 и увеличение фракции выброса с 35,9±1,06 до 40,4±1,32 %. У больных группы Б показатели были примерно одинаковы в 1-е и 4-е сутки заболевания (табл. 1).

При анализе показателей ЭхоКГ в динамике выявлено улучшение систолической функцию правого желудочка в обеих группах больных. На 4-е сутки заболевания в группах А и Б, несмотря на отсутствие динамики АДТК, происходило увеличение СДТК и ИСДТК (табл. 1), однако прирост этих показателей в группах больных был разным. Наибольший прирост СДТК был в группе А и составил в среднем 3,1±0,36 см/сек, тогда как в группе Б он был меньше — 1,8±0,19 см/сек; p<0,001. Соответственно и прирост ИСДТК был более значим в группе больных с проведенной ангиопластикой. Его значения в группах А и Б в среднем были равны 5,3±0,44 и 3,2±0,32 соответственно; p<0,05. В обеих группах наблюдали увеличение правых камер сердца без существенной динамики на 4-ые сутки заболевания (табл. 1).

Инвазивный мониторинг центральной гемодинамики при поступлении показывал низкие значения ДЛА и ДЗЛА с высоким центральным венозным давлением (ЦВД) в обеих группах (табл. 2). Сердечный индекс был ниже нормы, что свидетельствовало о гипоперфузии органов и тканей. К 4-му дню заболевания в группах А и Б наблюдали значительное повышение ДЛА и ДЗЛА с уменьшением ЦВД, так же как и у показателей сократимости ПЖ при эхокардиографии, выявлены различия в показателях между группами к 4 дню заболевания (см. рисунок).

Если ДЛА увеличивалось у больных без реваскуляризации на 4-й день заболевания в среднем на 3,2±0,26 мм рт. ст., то в группе оперированных больных прирост составил 5,2±0,51 мм рт. ст. (p<0,01). Прирост значений ДЗЛА также был выше в группе А (3,4±0,17 против 2,4±0,26 мм рт. ст. в группе Б; p<0,05). У больных группы А, наряду с лучшим приростом ДЛА и ДЗЛА наблюдали более значимое уменьшение ЦВД. На 4-й день заболевания у больных после реваскуляризации ЦВД снижалось в среднем на 2,8±0,234 мм рт. ст., а у больных в группе Б — в среднем только на 1,9±0,29 мм рт. ст. Градиент давления через правые камеры сердца (ДЛА-ЦВД), в группе А на 4-й день заболевания возрос больше, чем в группе Б (на 7,9±0,53 и 4,8±0,49 мм рт. ст. в группах А и Б соответственно; p<0,001).

Сердечный индекс, как и ДЛА, в динамике больше возрастал у больных группы А с исходных 1,8±0,05 до 2,25 л/мин/м^2 со средним приростом в 0,4±0,04 л/мин/м^2, в то время как в группе Б прирост составил в среднем 0,21±0,04 л/мин/м^2 (p<0,05).

Обсуждение. Основные исследования острой сердечной недостаточности при нижних инфарктах миокарда и инфаркте миокарда правого желудочка были направлены на изучение функции правого желудочка и описывают снижение его сократимости как единственную причину нарушений гемодинамики [5, 8, 9]. В литературе мы не нашли оценки функции левого желудочка при данной патологии. Также нет однозначного мнения о влиянии реваскуляризации на функцию правого желудочка. Так I.S.Ramzy et al. (2009) определяли улучшение показателей сократимости правого желудочка после коронарной баллонной ангиопластики при инфаркте миокарда обоих желудочков и нижней локализации инфаркта [10]. Исследование O.Karakurt и R.Akdemir (2009), напротив, показало улучшение допплерографических признаков сократимости правого желудочка при его инфаркте после реваскуляризации при передней локализации инфаркта миокарда с отсутствием влияния реваскуляризации на сократимость правого желудочка при нижних инфарктах [11]. Однако анализ летальности однозначно показал, что реваскуляризация методом коронарной баллонной ангиопластики позволяет снизить смертность при инфаркте миокарда правого желудочка. [11–13].

Таблица 2

Показатели центральной гемодинамики в группах А и Б (M±m) в 1-е и 4-е сутки заболевания

Показатель	Группа А		Группа Б	
	1-е сутки	4-е сутки	1-е сутки	4-е сутки
ДЛА мм рт. ст.	15,8±0,33	21,07±0,28**	16,4±0,25	19,7±0,38**
ДЗЛА мм рт. ст.	6,93±0,24	10,4±0,26**	7,1±0,25	9,5±0,27**
ЦВД мм рт. ст.	11,0±0,34	8,1±0,23**	11,3±0,30	9,4±0,29**
Разница ДЛА и ЦВД мм рт. ст.	4,8±0,39	12,7±0,45**	5,1±0,39	9,8±0,57**
СИ л/мин/м^2	1,83±0,04	2,25±0,04**	1,81±0,04*	2,02±0,02*

Примечание: * — (p<0,01) между показателями у больных в группах А и Б; ** — (p<0,001) между показателями в группах А и Б.

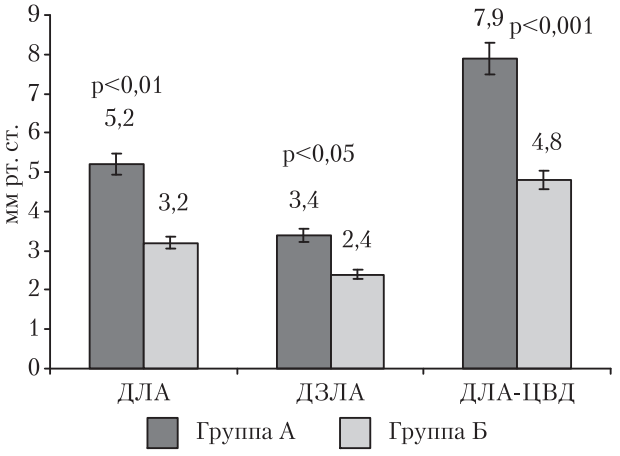


Рисунок. Прирост показателей ДЛА, ДЗЛА и разницы между ДЛА и ЦВД в группах А и Б

Анализ показателей ЭхоКГ в нашем исследовании дал возможность предположить, что синдром малого выброса при инфаркте миокарда обоих желудочков развивается не только из-за гиповолемии малого круга. В обеих группах больных исходно наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка. Вероятно, большая зона поражения, ведущая к уменьшению глобальной сократимости у больных с инфарктом миокарда нижней стенки левого и инфарктом миокарда правого желудочка образуется из-за проксимальной окклюзии правой коронарной артерии. В условиях дефицита возврата крови к левому желудочку у больных со снижением фракции выброса ограничены возможности компенсации. Если у больных с нормальным возвратом крови к левому желудочку уменьшение выброса вследствие снижения глобальной сократимости приводит к увеличению конечных диастолического давления и объема левого желудочка и, как следствие, к перерастяжению миокарда, позволяя увеличить выброс за счет закона Франка — Старлинга, то при малом возврате крови к левому желудочку данный механизм компенсации отсутствует. Таким образом, уменьшение сердечного выброса в большой круг кровообращения при инфаркте обоих желудочков происходит не только из-за правожелудочковой недостаточности, но и вследствие снижения глобальной сократимости левого желудочка.

У всех пациентов в динамике выявлено значительное улучшение показателей сократимости правого желудочка. Улучшались как показатели ЭхоКГ, так и показатели инвазивной гемодинамики. Происходило повышение ДЛА, ДЗЛА, улучшались показатели сократимости правого желудочка, определяемые допплерографией. Поэтому у больных с ОПЖН при инфаркте миокарда правого желудочка в сочетании с инфарктом миокарда нижней стенки летальность ниже, чем у больных с острой левожелудочковой недостаточностью при большой зоне поражения левого желудочка [14, 15]. Более того, в нашем исследовании выявлено, что у больных после реваскуляризации миокарда функция правого желудочка восстанавливалась лучше. В этой группе наблюдали больший прирост ДЛА и ДЗЛА. А разница между ЦВД и ДЛА у реваскуляризированных больных на 4-е сутки заболевания возрастала в большей степени. При допплерографическом исследовании в обеих группах отмечено улучшение показателей СДТК и ИСДТК, тогда как АДТК не изменялась. Это свидетельствует о более высокой чувствительности методики тканевой допплерографии, тогда как исследование амплитуды движения ТК может быть мало информативным.

Тот факт, что даже без реваскуляризации у больных с ОПЖН в динамике происходило улучшение функции правого желудочка, во многом объясняется особенностями его кровотока (кровоснабжение и в систолу, и в диастолу), а также наличием развитого коллатерального кровотока [10, 17]. В результате, после прекращения кровотока значительная часть миокарда не сразу подвергается некрозу, а впадает в состояние гибернации при сохранившемся, хотя и скудном, кровотоке. В динамике при усилении коллатерального кровотока гибернированный миокард переходит в состояние станнирования (англ. — *stunning*, оглушенность) с постепенным восстановлением функции. Реваскуляризация позволяет ускорить этот процесс и обеспечить восстановление функции большей площади миокарда, уменьшая зону некроза.

После выполнения первичной ангиопластики у пациентов с острой сердечной недостаточностью при инфаркте миокарда обоих желудочков выявлено улучшение глобальной функции левого желудочка, чего не наблюдалось у больных без реваскуляризации. Фракция выброса к 4-му дню заболевания возрастала только в группе А. Улучшение сократимости миокарда после реваскуляризации при инфаркте левого желудочка описано многими авторам и, несомненно, благоприятно сказывается на прогнозе заболевания [2, 7].

Отмеченное на 4-й день заболевания в обеих группах пациентов увеличение размеров левого желудочка свидетельствует о возрастании наполнения левого желудочка. Последнее, в свою очередь, зависит от двух факторов: возврата крови к левым камерам сердца из малого круга кровообращения и от диастолических свойств левого желудочка. Увеличение возврата крови к левому желудочку происходило вследствие улучшения сократимости правого желудочка. Даже у больных без реваскуляризации повышение преднагрузки вело к возрастанию выброса и подъему артериального давления. После проведения ангиопластики улучшение сократимости левого желудочка еще больше увеличивало сердечный выброс.

Таким образом, первичная ангиопластика, уменьшая ишемическое повреждение обоих желудочков, повышает сократимость их миокарда. В результате повышается наполнение и выброс левого желудочка, что приводит в итоге к более быстрой компенсации острой сердечной недостаточности (на 4-е сутки заболевания субкомпенсация чаще развивалась в группе реваскуляризированных больных). Выраженное уменьшение явлений острой сердечной недостаточности и улучшение сократимости обоих желудочков, выявленное в нашем исследовании, во многом объясняет описанный B.R.Brodie et al. [17], более благоприятный прогноз при первичной ангиопластике у больных с ОПЖН при инфаркте миокарда правого желудочка и инфаркте миокарда нижней стенки по сравнению с эффектом от пластики при острой левожелудочковой недостаточности на изолированных поражениях левого желудочка.

Выводы: 1. Острая сердечная недостаточность при инфаркте миокарда нижней стенки в сочетании с инфарктом миокарда правого желудочка обусловлена не только правожелудочковой недостаточностью, но и уменьшением сократимости миокарда левого желудочка.

2. У больных с инфарктом миокарда обоих желудочков течение острой сердечной недостаточности, как правило, в динамике улучшается даже у больных без реваскуляризации.

3. Первичная ангиопластика, уменьшая ишемическое повреждение, повышает сократимость обоих желудочков и улучшает компенсацию острой сердечной недостаточности.

Литература

1. *Денисенко Б.А., Гольдберг Г.А., Дробышев Ю.П.* Инфаркт миокарда правого и левого желудочков. — Новосибирск: 1987. — 225с.
2. *Ганелина И.Е.* Атеросклероз коронарных артерий и ишемическая болезнь сердца.–СПб.: «Наука», 2004. — 260с.
3. *Romand J.A., Donald F.A., Suter P.M.* Acute right ventricular failure, pathophysiology and treatment. // Mon Arch Chest Dis. — 1995. — Vol. 50. — № 2. — P. 129–133.
4. *Mehta S.R., Eikelboom J.V., Natarajan M.K., et al.* Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. // J Am Coll Cardiol. 2001. — Vol. 37. — № 1 — P. 37–43.
5. *Hamon M., Agostini D., Le Page O.* Prognostic impact of right ventricular involvement in patients with acute myocardial infarction: meta-analysis. // Crit Care Med. — 2008. — Vol. 36. — № 7. — P. 2023–2033.
6. *Zehender M., Kasper W., Kauder E.* Right Ventricular Infarction as an Independent Predictor of Prognosis after Acute Inferior Myocardial Infarction. // NEJM. — 1993. — Vol. 328. — № 14. — P. 981–988.
7. *Сыркин А.Л.* Инфаркт миокарда. — 3-е изд., перераб. и доп.-М.: Мед. информ. агентство, 2003. — 466с.
8. *Alam M., Wardell J., Andersson E. et al.* Right ventricular function in patients with first inferior myocardial infarction: assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. // Am Heart J. — 2000. — Vol. 139. — № 4. — P. 710–715.
9. *Brookes C., Ravn H., White P., et al.* Acute right ventricular dilatation in response to ischemia significantly impairs left ventricular systolic performance.// Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 761–767.
10. *Ramzy I.S., O'Sullivan C.A., Lam Y.Y. et al.* Right ventricular stunning in inferior myocardial infarction. // Int J Cardiol. — 2009. — Vol. 136. — № 3. — P. 294–299.
11. *Karakurt O., Akdemir R.* Right ventricular function in ST elevation myocardial infarction: effect of reperfusion. // Clin Invest Med. — 2009. — Vol. 32. — № 4. — P. E285–292.
12. *Owens C.G., McClelland A.J., Walsh S.J. et al.* In-hospital percutaneous coronary intervention improves in-hospital survival in patients with acute inferior myocardial infarction particularly with right ventricular involvement. // J Invasive Cardiol. — 2009. — Vol. 21. — № 2. — P. 40–44.
13. *Assali A.R., Teplitsky I., Ben-Dor I., et al.* Prognostic importance of right ventricular infarction in an acute myocardial infarction cohort referred for contemporary percutaneous reperfusion therapy. // Am Heart J. 2007. — Vol. 153. — № 2. — P. 231–237.
14. *Goldstein J. A.* Right versus left ventricular shock. // J Am Coll Cardiol. — 2003. — Vol. 41. — № 10. — P. 1280–1282.
15. *Orozovic V., Rafajlovski S., Gligic B. et al.* Diagnostic value of biohumoral markers of necrosis and inflammation in patients with right ventricular myocardial infarction. // Prilozi. — 2007. — Vol. 28. — № 1. — P. 23–38.
16. *Sheehan F., Redington A.* The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging Heart. — 2008. — Vol. 94. — № 11. — P. 1510–1515.
17. *Brodie B.R., Stuckey T.D., Hansen C. et al.* Comparison of late survival in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarction versus left ventricular pump failure following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction. // Am J Cardiol. — 2007. — Vol. 99. — № 4. — P. 431–435.
18. *Jacobs A.K., Leopold J.A., Bates E. et al.* Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK registry. // J Am Coll Cardiol. — 2003. — Vol. 41. — № 8. — P. 1273–1279.

УДК 616.12-008

ПОДБОР ОПТИМАЛЬНОЙ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЗАДЕРЖКИ У ПАЦИЕНТОВ С ДВУХКАМЕРНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЕЙ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Ю.А.Шнейдер, Н.М.Рогачева, С.Р.Кузьмина-Крутецкая, П.В.Красноперов, В.А.Басова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

OPTIMIZING AV-DELAY IN DDD PATIENTS WITH ECHOCARDIOGRAPHY

Yu.A.Shneyder, N.M.Rogacheva, S.R.Kuzmina-Krutetskaya, P.V.Krasnoperov, V.A.Basova

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

Изучены возможности использования эхокардиографии для определения гемодинамической значимости атриовентрикулярной блокады 1 степени и подбора оптимальной AV-задержки у пациентов с двухкамерной электрокардиостимуляцией. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе (22 человека) оптимальные параметры ЭхоКГ регистрировались при исходном ритме (они не нуждались в постоянной желудочковой стимуляции). Исходный AV-интервал менее 250 мс. 2 группа — 18 человек, у которых оптимальные эхокардиографические показатели были определены на фоне желудочковой стимуляции. AV-интервал при синусовом ритме >250 мс. В 1 группе пациентов AV-блокада не являлась гемодинамически значимой. Оптимально программирование максимальной AV-задержки, при которой снижается процент нежелательной стимуляции правого желудочка. Во 2-й группе AV-блокада являлась гемодинамически значимой. Наилучшие клинические и эхокардиографические результаты регистрировали при программировании укороченной AV-задержки.

Ключевые слова: физиологическая стимуляция, атриовентрикулярная задержка, диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность, трансмитральный кровоток.

The study researches echocardiography usefulness for determine hemodynamic AV-1 block meaning and define optimal AV-delay for DDD patients. Patients were separated on 2 groups. 1 group included 22 patients. Optimal echocardiographic parameters were registered with sinus rhythm. Intrinsic AV-interval <250 ms. 2 group included 18 patients. Optimal echocardiographic parameters were registered with RV pacing. Intrinsic AV-interval >250 ms. AV-1 block didn't hAV-e hemodynamic meaning in 1 group. Programming maximal AV-delay helped to decrease right ventricular pacing percent for these patients. AV-1 block made worse hemodynamic in 2 group. Best clinical and echocardiographic results was registered with short AV-delay.

Key words: physiological pacing, atrioventricular delay, diastolic dysfunction, heart failure, mitral flow.

С середины 80-х годов XX века ведется поиск максимально физиологичного режима электрокардиостимуляции (ЭКС). В нескольких исследованиях [1–3] показан положительный эффект атриовентрикулярной (AV) синхронизации по сравнению с изолированной желудочковой стимуляцией: улучшение гемодинамических показателей, снижение смертности и улучшение качества жизни, уменьшение частоты инсультов, риска развития фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности (СН), синдрома кардиостимулятора. Параллельно с данными о благоприятном влиянии на гемодинамику двухкамерной частотноадаптивной ЭКС появились сообщения о нефизиологичности стимуляции верхушки правого желудочка в связи с возникновением желудочковой диссинхронии [4–7].

Физиологическая стимуляция включает AV-синхронизацию, частотную адаптацию и желудочковую синхронизацию. Последняя в двухкамерных моделях достигается за счет программирования максимальной AV-задержки.

Однако у пациентов с нарушениями AV-проведения длинная AV-задержка:

— способствует гемодинамически значимому удлинению AV-интервала при транзиторных AV-блокадах второй и более степени;

— при тахикардии вызывает блокаду 2 : 1 за счет увеличения поствентрикулярного атриального рефрактерного периода (PVARP).

Результатом подбора максимально физиологических параметров кардиостимуляции в двухкамерных ЭКС является оптимизация AV-задержки и снижение частоты нежелательной правожелудочковой стимуляции. В современных аппаратах это достигается с помощью алгоритмов поиска собственного AV-проведения (Search AV-, MVP) [8]. Для оценки изменений гемодинамики в зависимости от длительности AV-интервала также изучаются возможности применения эхокардиографии (ЭхоКГ).

В этой связи целью нашего исследования явилось изучение возможности использования ЭхоКГ для определения гемодинамической значимости AV-блокады 1-й степени и подбора оптимальной AV-задержки у этой категории пациентов.

Материалы и методы

Принципы оптимизации AV-задержки под контролем ЭхоКГ. Изменяя AV-интервал, можно добиться максимально эффективного диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) и вследствие этого — увеличения его ударного объема (рис. 1).

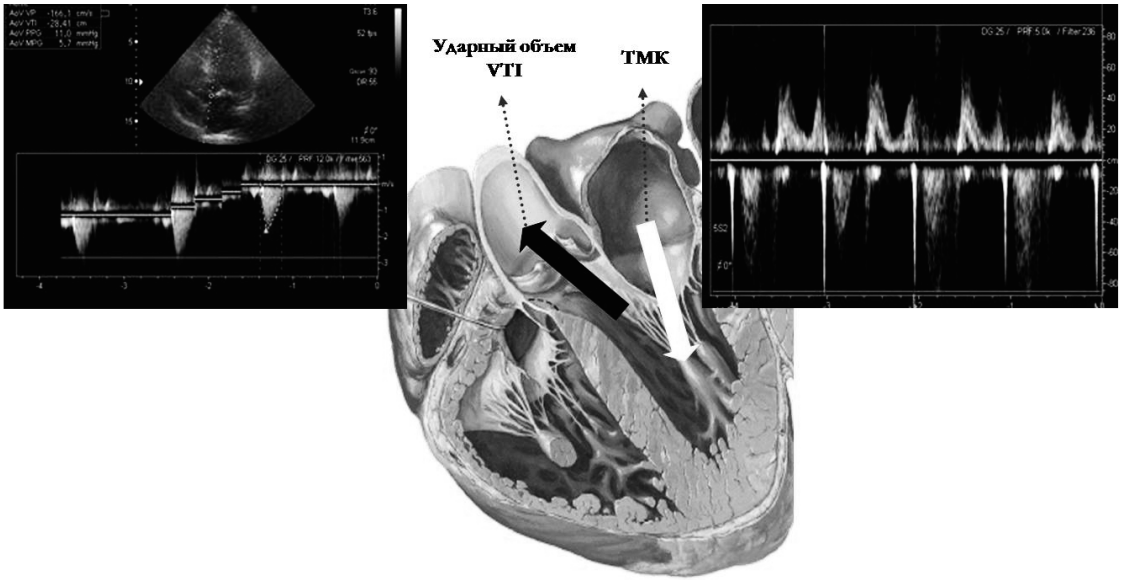


Рис. 1. Изменение гемодинамики в зависимости от длительности AV-интервала

Наиболее полезными показателями ЭхоКГ для изучения диастолического наполнения ЛЖ являются характеристики трансмитрального кровотока (ТМК). Мы измеряли кровоток на уровне краев створок митрального клапана в импульсно-волновом допплеровском режиме.

ТМК при синусовом ритме имеет две волны (рис. 2). Первая — волна раннего диастолического наполнения (Е), представляет собой пассивный кровоток из предсердий в желудочки по градиенту давления. Скорость и величина этого потока зависят, прежде всего, от характеристик релаксации ЛЖ. Вторая — волна позднего диастолического наполнения (А). Она отражает кровоток во время сокращения предсердий и регистрируется только при синусовом ритме [6, 9, 10].

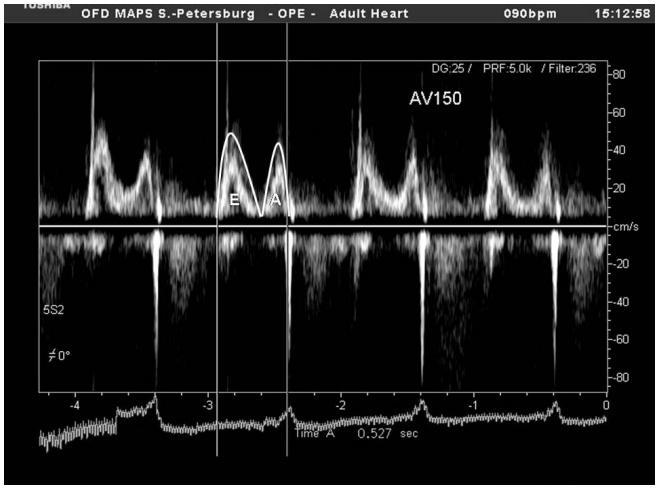


Рис. 2. Трансмитральный кровоток

Помимо этого мы измеряли интеграл скорости кровотока в путях оттока ЛЖ (VTI). Этот показатель позволяет судить об ударном объеме ЛЖ и является легко воспроизводимым методом оценки изменения гемодинамики (рис. 3). Обязательным условием исследования является наличие синхронной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) и ЭхоКГ данных.

В зависимости от длительности и гемодинамической значимости AV-интервала выделяют 3 типа наполнения левого желудочка.

1 тип — ТМК при гемодинамически коротком AV-интервале (рис. 4). Продолжительность волны Е нормальна. Волна А прерывается преждевременно. Время наполнения ЛЖ укорачивается, наполнение в позднюю диастолу ухудшается. Это обусловлено тем, что при программировании короткого AV-интервала систола желудочков начинается раньше, закрытие створок митрального клапана (МК) происходит преждевременно, а диастолическое наполнение оказывается незавершенным. Такое укорочение AV-интервала приводит к значимым гемодинамическим последствиям, прежде всего у пациентов с диастолической дисфункцией и нарушением релаксации ЛЖ [9–12]. У этих пациентов изначально большая часть диастолического наполнения происходит за счет систолы предсердий (волна А).

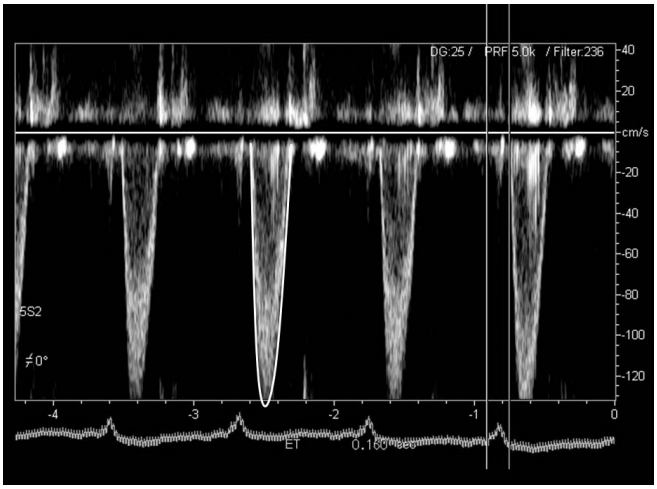


Рис. 3.Кровоток в путях оттока левого желудочка (VTI)

2 тип — ТМК при гемодинамически длинном AV-интервале (рис. 5). Он также характеризуется неадекватным наполнением ЛЖ. У пациентов с AV-блока-

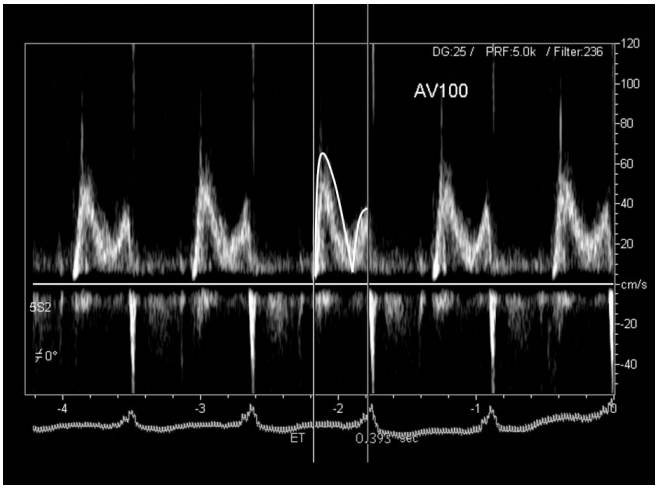


Рис. 4. Гемодинамически короткий AV-интервал

дой 1-й степени из-за длинного интервала PQ запаздывает электрическая, а вследствие этого и механическая систола желудочков. Соответственно меньше времени остается на диастолическое наполнение. Укорочение диастолы происходит за счет позднего начала диастолического наполнения (волны E) и слияния волн E и A диастолического кровотока. Волна A завершается задолго до начала систолы ЛЖ. Это приводит к увеличению времени изоволюмического сокращения (IVC) и появлению пресистолической митральной регургитации. Ситуация усугубляется при увеличении ширины комплекса QRS.

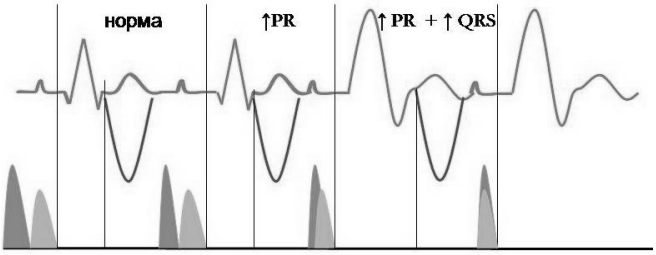


Рис. 5. Гемодинамически длинный AV-интервал

3-й тип — ТМК при оптимальном AV-интервале (рис. 6). Раннее и позднее диастолическое наполнение (волны E и A) завершаются полностью. IVC нормальное. Пресистолическая митральная регургитация отсутствует.

В исследование было включено 40 больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Показаниями к имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ПЭКС) явились наличие синдрома слабости синусового узла и преходящей полной AV-блокады. Пациентам были имплантированы двухкамерные ПЭКС с функцией частотной адаптации.

По данным суточного мониторирования ЭКГ, у всех пациентов доминирующим являлся синусовый ритм на фоне AV-блокады 1-й степени. По данным ЭхоКГ, все больные имели нарушение диастолической функции вследствие замедления релаксации. Фракция выброса (ФВ) по Симпсону оставалась нормальной или была несколько снижена. Пациенты страдали сердечной недостаточностью (СН) II–III функциональных классов (ФК), обусловленной диастолической дисфункцией ЛЖ. В связи с этим мы предприняли попытку оптимизировать диастолическое наполнение ЛЖ и подобрать параметры AV-задержки под контролем ЭхоКГ.

В послеоперационном периоде всем пациентам подбирали параметры кардиостимуляции под контролем ЭхоКГ. Для оценки диастолического наполнения ЛЖ мы определяли параметры ТМК и IVC. Последовательно устанавливали режимы ЭКС с AV-задержкой от 80 мс с пошаговым интервалом 20 мс. При каждом изменении интервала оценивали тип ТМК и VTI в пяти последовательных циклах ЭКГ с вычислением среднего показателя.

Оптимальной считалась AV-задержка при адекватном наполнении ЛЖ по ТМК и регистрации максимального VTI [8, 13].

Результаты и обсуждение

В соответствии с гемодинамическими параметрами пациенты были разделены на 2 группы. 1 группу составили 22 человека с оптимальными параметрами ЭхоКГ при спонтанном синусовом ритме и исходном AV-интервале (они не нуждались в постоянной желудочковой стимуляции). 2-ю группу составили 18 человек, у которых оптимальные показатели ЭхоКГ регистрировали на фоне желудочковой стимуляции.

AV-интервал при синусовом ритме у пациентов 1-й группы был меньше 250 мс, во 2 группе — больше 250 мс. По таким параметрам, как возраст и ФВ, пациенты обеих групп достоверно не различались. Средний возраст составил 64±5 и 62±4 лет в 1-й и 2-й группах соответственно. Больные имели нормальную или несколько сниженную ФВ (средний показатель 54±4 и 53±2% в 1-й и 2-й группе соответственно). Исходные данные пациентов обеих групп представлены в табл. 1.

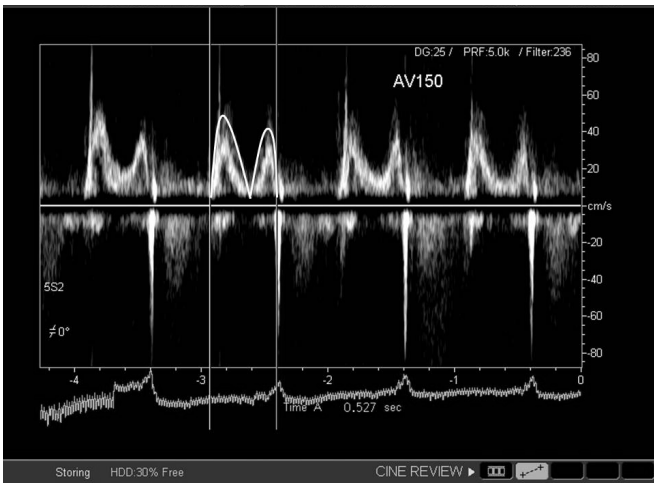


Рис. 6. Оптимальный AV-интервал

По результатам теста 6-минутной ходьбы больные 1-й группы относились ко второму, а больные 2-й группы к третьему функциональному классу СН.

При ЭхоКГ-исследовании пациенты 1-й группы имели оптимальный тип ТМК и нормальное среднее значение VTI 17,9±0,8 см. Во 2-й группе тип ТМК

Таблица 1

Исходные данные пациентов

Параметры	1 группа (n = 22)	2 группа (n = 18)
ПЖ стимуляция	–	+
AV-интервал при синусовом ритме, мс	<250	>250
Возраст, лет	64±5**	62±4**
Пол, % мужчин	58	62
ФВ (В), %	54±4**	53±2**
Тест 6-минутной ходьбы, м	410±15*	349±10*

Примечание: * — p_{1-2}<0,05; ** — p_{1-2}>0,05.

был характерен для гемодинамически длинной AV-задержки. Среднее значение VTI было достоверно ниже чем в 1 группе. Таким образом, 2 группа пациентов нуждалась в коррекции AV-задержки. Исходные гемодинамические параметры представлены в табл. 2.

В 1 группе укорочение AV-задержки и включение стимуляции верхушки правого желудочка (ПЖ) приводило к ухудшению гемодинамических и клинических показателей: уменьшению VTI до 14,5±0,9 см, дистанции 6-минутной ходьбы — до 361±13 м. Вероятно, это было обусловлено появлением желудочковой диссинхронии. Во 2-й группе оптимальные параметры ЭхоКГ регистрировались при программировании укороченной AV-задержки и составили соответственно 17,1±0,5 см — средний VTI и 391±11 м — дистанция 6-минутной ходьбы. Однако мы обратили внимание на то, что значения VTI и теста 6-минутной ходьбы пациентов 2-й группы были достоверно ниже, чем в 1 группе. По нашему мнению, более низкие показатели можно объяснить появлением желудочковой диссинхронии у части пациентов этой группы. Результаты подбора AV-задержки в группах представлены в табл. 3.

Таблица 2

Исходные ЭхоКГ-параметры

Параметры	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=18)
ПЖ стимуляция	–	+
Тип ТМК	Характерный для оптимальной AV-задержки	Характерный для гемодинамически длинной AV-задержки
VTI, см	17,9±0,8*	14,1±1,1*

Примечание: * — p<0,001.

Таблица 3

Результаты подбора AV-задержки

AV-задержка	Группа 1 (<250 мс)		Группа 2 (>250 мс)	
	VTI, см	Тест 6-мин. ходьбы, м	VTI, см	Тест 6-мин. ходьбы, м
Исходная	17,9±0,8	410±15	14,1±1,1	349±10
Укороченная	14,5±0,9*	361±13**	17,1±0,5*	391±11**

Примечание: * — p<0,001; ** — p<0,05.

В 1-й группе пациентов AV-блокада составила <250 мс и являлась гемодинамически незначимой, предпочтение было отдано синусовому ритму. Таким образом, в этой группе достигнуто значительное снижение частоты нежелательной ПЖ стимуляции. Во 2 группе пациентов AV-блокада составила >250 мс и являлась гемодинамически значимой. Электротерапия в форме двухкамерной ЭКС показала наилучшие результаты в этой группе.

Заключение

Подбор AV-задержки под ЭхоКГ контролем является эффективным методом определения оптимальных параметров стимуляции. Пациентам с двухкамерной ЭКС и СН показано определение типа ТМК для выбора оптимальных параметров стимуляции. У пациентов с замедлением наполнения ЛЖ подбор оптимальной AV-задержки приводит к увеличению VTI и удлинению теста 6-минутной ходьбы. Пациентам с исходным AV-интервалом менее 250 мс показана имплантация ПЭКС с алгоритмом поиска собственного AV-проведения или программирование максимальной AV-задержки и стимуляция в режиме ADI. Пациентам с исходным AV-интервалом более 250 мс и замедлением релаксации ТМК показана электрокардиотерапия в режиме DDD с укороченной AV-задержкой. Необходимо избегать постоянной стимуляции ПЖ у пациентов, которые в ней не нуждаются.

Литература

1. *Бокерия О.Л.* Электрокардиостимуляция при сердечной недостаточности: показания и выбор оптимального метода и режима стимуляции // Анналы аритмологии. — 2004. — № 1 — стр. 22–32.
2. *Sweeny M.O., Hellkamp A.S., Ellenbogen K.A., et al.* Mode Selection Trial investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. // Circulation. — 2003. — Vol. 107 (23). — P. 2932–2937.
3. *Nielsen J.C. Kristensen L., Andersen H.R., Mortensen P.T., Pedersen O.L., Pedersen A.K.* A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiagraphic and clinical outcome // J. Am. Cardiol. — 2003. — Vol. 42 (4). — P. 614–623.
4. *Auricchio A., Ding J., Kramer A.* Comparison of the left ventricular pacing sites for the heart failure patients // Circulation. — Vol. 98. № 1. — P. 302.
5. *Blanc J.J., Etienne Y., Gilard M. et al.* Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with heart failure. Results of an acute haemodynamic study // Ibid. — 1997. — Vol. 96. — P. 1825–1831.
6. *Boerth R.C., Covell J.W.* Mechanical performance and efficiency of the left ventricle during ventricular pacing // Am. J. Physiol. — 1986. — Vol. 251. — P. J428–J435.
7. *Sogaard P., Hassager C.* Tissue Doppler imaging as a guide to resynchronization therapy in patients with congestive heart failure// Curr. Opin. Cardiol. — 2004. — Vol. 19. — P. 447–451.
8. *Melzer C., et al.* Enhanced search AV- (ESAV-) reduces ventricular pacing in DDD patients with sick sinus syndrome // PACE. — 2004. NASPE Scientific Sessions. Abstract ID#4153.
9. *Brecker S.J., Gibson D.G.* What is the role of pacing with optimal AV- delay in congestive heart failure: a randomized study // Europace. — 1999. — Vol. 1, № 3. — P. 174– 178.
10. *Connolly S., Kerr C., Gent M. et al.* Dual — chamber versus ventricular pacing // Circulation. — 1996. — Vol. 94. — P. 578–583.
11. *Garcia M.J., Thomas J.D., Klein A.L.* New doppler echocardiographic application for the study of diastolic function // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 32. — P. 865–875.
12. *Lane R.E., Chow A.W.C., Chin D. et al.* Selection and optimization of biventricular pacing role of echocardiography // Heart. — 2004. — Vol. 90 (Suppl VI). — P. vi10–vi16.
13. *Brecker S.J., Xiao H.B., Sparrow J. et al.* Effect of dual-chamber pacing with short atrio-ventricular delay in dilated cardiomyopathy // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1303–1312.

УДК 616.366-002

ЭВОЛЮЦИЯ ТАКТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

А.Е.Борисов, Ю.Е.Веселов, Н.Э.Заркуа, Д.А.Творогов

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

THE EVOLUTION OF TREATMENT TACTICS OF ACUTE CHOLECYSTITIS IN MULTIFIELD HOSPITALS: UNSOLVED ISSUES

A.E.Borisov, Y.E.Veselov, N.A.Zarkua, D.A.Tvorogov

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

Представлен опыт различных подходов при лечении острого холецистита в условиях многопрофильного стационара. На основании сравнительных данных лечения 10518 больных показан оптимальный подход в лечении острого холецистита.

Ключевые слова: острый холецистит, тактика лечения, эндовидеохирургия.

This work describes the results of different approaches to the in-patient treatment of acute cholecystitis in diversified hospital. On the basis of comparative data collected from 10518 patients' records, the work develops the optimal choice in the treatment of acute cholecystitis.

Key words: acute cholecystitis, treatment tactics, endovideosurgery.

В последние десятилетия наблюдается отчетливая тенденция повышения заболеваемости и, соответственно этому, отмечается неуклонный рост числа пациентов, подвергающихся хирургическому лечению по поводу острого холецистита [1, 3]. Широкое внедрение новых диагностических и лечебных технологий в лечение больных острым холециститом незначительно повлияло на результаты лечения. Частота интра- и послеоперационных осложнений за последние 10 лет также не подверглась значительным изменениям. Надежды, возлагаемые на эндовидеохирургические вмешательства, оправдались не в полной мере. До сих пор остаются нерешенными главные вопросы: качество дооперационной диагностики острого холецистита; критерии выбора лечебной тактики; сроки выполнения операции; условия профилактики постхолецистэктомического синдрома и ятрогенных повреждений [2–5]. В последние годы, вследствие широкого внедрения в практическую медицину лапароскопических технологий, появилась тенденция к увеличению количества резидуальных конкрементов.

Цель работы — анализ результатов лечения больных острым холециститом и высоким операционно-анестезиологическим риском, госпитализированных в Александровскую больницу Санкт-Петербурга в 1993–2008 гг. За это время было госпитализировано 10 518 больных острым холециститом.

Для сравнительного анализа непосредственных результатов лечения пациентов и высоким операционно-анестезиологическим риском больные были разделены на 2 группы. Контрольная группа больных составила 5137 человек, которые были пролечены в Александровской больнице за 1993–2000 гг. При лечении этих пациентов определялись показания к консервативной терапии, неотложным, отсроченным и плановым операциям.

Показаниями к оперативному лечении служили неэффективность консервативной терапии, прогрессирование воспалительного процесса и нарастание тяжести интоксикации, гангренозный либо перфоративный холецистит, абсцессы брюшной полости или разлитой перитонит, обструкция внепеченочных желчных протоков с нарастающей механической желтухой или билиарным панкреатитом.

Основная группа (5381 больных) проходила лечение в Александровской больнице с 2001 по 2008 гг. При лечении больных этой группы применялась активная и активно этапная тактика с использованием пункционных и эндовидеохирургических методов лечения.

Для сравнительного анализа непосредственных результатов лечения пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском больные основной группы были разделены на 2 подгруппы. 1 подгруппа включала 193 пациентов, которые были пролечены в Александровской больнице за 2001–2003 гг. При лечении этих пациентов применялась консервативная терапия или, при наличии показаний, оперативное лечение традиционным либо эндовидеохирургическим способом. Показаниями к оперативному лечении служили: неэффективность консервативной терапии, прогрессирование воспалительного процесса и нарастание интоксикации, гангренозный либо перфоративный холецистит, абсцессы брюшной полости или разлитой перитонит, обструкция внепеченочных желчных протоков с нарастающей механической желтухой или холангитом. 2-я подгруппа (329 больных) проходила лечение в Александровской больнице с 2003 по 2008 гг. Для улучшения результатов лечения этой группы была разработана и осуществлена программа внедрения пункционных методов лечения острого холецистита.

Критерии оценки для всех групп (анализируемые точки) включали следующие показатели:

1) осложнения заболевания, их тяжесть, количество, сроки наступления;

2) сроки госпитализации (до 6 ч, 6–24 ч, свыше 24 ч);

3) сроки и характер оперативного вмешательства, время верификации диагноза после поступления пациента в стационар;

4) своевременность выполнения оперативного вмешательства — сроки операции после поступления (до 6 ч, 6–24 ч, свыше 24 ч);

5) результаты лабораторных и инструментальных исследований;

6) летальность общая, послеоперационная;

7) оперативная активность;

8) количество послеоперационных осложнений;

9) койко-день, время пребывания в отделении реанимации;

10) диагностические и тактические ошибки;

11) доля завершения операций с применением эндовидеохируургических технологий, доля завершения операций открытым способом.

Для выполнения поставленных задач была определена группа больных высокого операционно-анестезиологического риска (не менее IV степени по классификации ASA). Критериями отбора, наряду с преклонным возрастом, являлись характер сопутствующего заболевания и степень компенсации функции компрометированного органа, которая, несмотря на постоянную медикаментозную коррекцию, оставалась субкомпенсированной либо острое осложнение хронического заболевания. Удельный вес больных, с перечисленными параметрами, соответствующими операционно-анестезиологическому риску IV–V степени, за анализируемый период составил 9,6%.

Тенденция своевременности оперативного вмешательства: в целом по Александровской больнице 51,43% больных оперируется в сроки позднее 24 ч после поступления. (табл. 1).

Таблица 1

Динамика сроков оперативного вмешательства

Сроки операции	Оперировано (% и годы)			
	1993	2000	2001	2008
До 6 ч	16,43	18,40	20,52	26,40
Позже 24 ч	50,82	51,25	52,42	56,26

Средний срок операции после госпитализации в Александровской больнице снизился в 2008 г до 12,5 ч ($p<0,01$), что связано с введением эндовидеотехнологий и изменением тактики лечения больных с острым холециститом.

Имеет место прямая зависимость послеоперационной летальности от срока госпитализации при остром холецистите (табл. 2).

По мере накопления опыта эндовидеохирургический (ЭВХ) метод стал широко применяться и при остром холецистите, что привело к росту оперативной активности. Доля лапароскопических холецистэктомий, проведенных по поводу острого холецистита, составила 8,8% в 2001 г., 14,6% — в 2003 г. и 23,5% — в 2004 г. Если в первые годы деструктивный холецистит с перивезикальными изменениями клетчатки и гнойным процессом трактовался как противопоказание к ЭВХ-вмешательству, то сегодня спектр противопоказаний сужен до минимального. Доля лапароскопических холецистэктомий, выполненных по поводу острого холецистита, за период с 2001 по 2008 годы, составила от 8,8 до 82,7%.

Таблица 2

Послеоперационная летальность при остром холецистите

Летальность при разных сроках госпитализации (%)			
1993–2000 гг. контрольная группа		2001–2008 гг. основная группа	
Общая	Операция позже 24 ч	Общая	Операция позже 24 ч
4,1	2,1	3,6	0,5

Таблица 3

Факторы, влияющие на причины летальных исходов (% от общего числа больных)

Факторы	1993–2000 гг. контрольная группа	2001–2008 гг. основная группа
Тяжесть основной и сопутствующей патологии	38,9	36,5
Ятрогенные осложнения	1,7	1.9

По мере накопления опыта частота конверсий при экстренной лапароскопической холецистэктомии за тот же период снизилась с 3,7% в 2000 г. до 2,2% в 2008 г.

В дифференциальной диагностике острого холецистита ведущим методом инструментальной диагностики была сонография. Вследствие невозможности полноценного использования у всех больных в ургентной хирургии современных методов лучевой диагностики (контрастная КТ-холангиография, МРТ-холангиография, эндоскопическое УЗИ, интраоперационное УЗИ) у 11% больных нельзя было обеспечить дифференцированный подход к определению показаний к операции и этапность предполагаемых вмешательств. Поэтому показания к операции в некоторых группах больных завышены.

Сравнение результатов показало, что применение эндовидеохирургических технологий позволило улучшить результаты лечения, снизить летальность и количество койко-дней в целом по группе. При этом необходимо выделить группы пациентов, у которых активная тактика с помощью эндовидеотехнологий не позволяет достичь хороших результатов.

1. Стадия острого холецистита, в которой инфильтративный процесс, захватывающий желчный пузырь и элементы гепатодуоденальной связки приводил к ятрогенным повреждениям гепатохоледоха или полого органа.

2. Пациенты с высокой степенью анестезиологического риска.

Сравнение непосредственных результатов лечения в двух сопоставимых подгруппах больных показало, что при консервативной терапии у пациентов 1-й подгруппы группы оперативная активность составила 85%, а летальность — 6,5%, в то время как у 2-й подгруппы — 39,6% больных при послеоперационной летальности 3,6%. Поэтому оптимальный подход в лечении острого холецистита с использованием современной тактики должен учитывать возможность дифференцированного этапного применения навигационных, эндоскопических, эндобилиарных и эндовидеохирургических вмешательств, направленных на максимально быструю и эффективную декомпрессию и восстановление проходимости билиарного тракта, купирование явлений холангита, верификацию и устранение причин билиарной обструкции.

Пункционные методы лечения острого холецистита под УЗИ-контролем показаны при операционно-анестезиологическом риске IV–V степени с целью декомпрессии и санации желчного пузыря. У 59% больных они позволяют снизить степень операционно-анестезиологического риска с возможностью выполнения хирургического вмешательства. Методики навигационной хирургии под УЗИ-контролем могут быть окончательными методами лечения при остром холецистите у 50,8% и позволяют снизить общую летальность на 4,1%.

Литература

1. *Бебуришвили А.Г., Лозовой А.В., Зюбина Е.Н.* Этапное эндохирургическое лечение осложненного холецистита // Эндоскопическая хирургия. — 2001. — № 3. — С.29.
2. *Ермолов А.С.* Хирургическое лечение острого холецистита у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия. — 1998. — № 2. — С. 11–12.
3. *Лейшнер У.* Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. — 264 с.
4. *Майстренко Н.А., Андреев А.Л., Стукалов В.В. и др.* Программный подход в лечении больных желчнокаменной болезнью с высоким операционным риском // Анналы хирургической гепатологии. — 2002. — Т. 7, № 1. — С. 127–128.
5. *Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Дзарасова Г.Ж.* Острый холецистит: диагностика и лечение. // Вестник РГМУ. — 2000. — № 3. — С. 21–26.

УДК 577.175.3:616-055.13

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ И ОРГАНИЧЕСКИЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ У ЮНОШЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА

К.К.Кубачева, Л.И.Великанова, Н.В.Ворохобина, З.Р.Шафигуллина, И.О.Крихели, Е.М.Королева

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

THE FUNCTIONAL AND ORGANIC HYPERCORTICISM IN OVERWEIGHT YOUNG PATIENTS

K.K.Kubacheva, L.I.Velicanova, N.V.Vorokhobina, Z.P.Shafigullina, I.O.Krikheli, E.M.Koroleva

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

Обследованы 116 юношей в возрасте 15–23 лет с ИМТ от 25 до 34,9 кг/м^2. Установлены информативные критерии лабораторной диагностики функционального и органического гиперкортицизма у юношей с избыточной массой тела и с ожирением по данным обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. У 67% юношей с избыточной массой тела и с ожирением выявлен функциональный гиперкортицизм, у 11,7% — субклиническая форма синдрома Иценко – Кушинга.

Ключевые слова: подростки: ожирение; высокоэффективная жидкостная хроматография; субклиническая форма синдрома Иценко – Кушинга; функциональный гиперкортицизм; дифференциальный диагноз.

The aim of the study was to investigate the features of adrenal steroid synthesis in overweight young people. We examined 116 juveniles (15–23 years old) with BMI from 25 to 34,9 kg/m^2 by high-efficiency liquid chromatography and determined informative laboratory criteria of functional and organic hypercorticism. Our data illustrated that 67% of young overweight patients have «functional hypercorticism» and 11,7% were diagnosed to have subclinical Cushing's disease. This findings support the hypothesis that activation and abnormalities in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis are associated with high occurrence of obesity in young peoples.

Key words: adolescents, obesity, high-efficiency liquid chromatography, subclinical Cushing's disease, functional hypercorticism. differential diagnosis of functional and organic hypercorticoidism.

Наиболее частой причиной ожирения у подростков является гиперкортицизм, чаще функционального характера [1, 2]. Многими исследованиями у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП) доказана повышенная секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) аденогипофизом и гиперфункция глюкокортикоидов корой надпочечников [1, 3]. При этом у 66,1% больных выявлено нарушение естественного суточного ритма секреции кортизола [1]. Метаболизм кортизола редко оценивают у пациентов с ожирением [2]. Последние работы указывают на важную роль метаболизма кортизола в патогенезе заболеваний [4–7].

Известно, что ГСПП следует в первую очередь дифференцировать от синдрома и болезни Иценко – Кушинга [2]. Синдром Иценко – Кушинга у детей обычно вызван гиперсекрецией АКТГ аденомой гипофиза [3]. В ряде случаев диагностируют синдром Иценко – Кушинга гипофизарного генеза без клинических признаков гиперкортицизма при наличии дефекта периферической конверсии кортизона в кортизол [8–10]. Особую сложность представляет диагностика заболеваний коры надпочечников с субклиническим течением, она требует изучения не только секреции кортизола, но и промежуточных продуктов стероидогенеза [4].

Данных об эндокринном статусе субклинического синдрома Кушинга в литературе нет, как и не выяснен предел, выше которого автономная секреция кортизола вызывает патологию [11–14]. В связи с этим актуальна разработка четких лабораторных критериев диагностики заболеваний гипофизарно-надпочечниковой системы на фоне ожирения и выявление субклинических форм синдрома Иценко – Кушинга.

Материалы и методы. Обследованы 116 юношей в возрасте от 15 до 23 лет (средний возраст 19,3±0,3 лет). Критерием отбора явился индекс массы тела, по которому юноши были разделены на 3 группы. Группа 1 — 20 больных с ИМТ 25–27,4 кг/м^2, (средний возраст 19,7±0,61 лет). Группа 2 — 22 больных с ИМТ 27,5–29,9 кг/м^2 (средний возраст 18,52±0,73 лет). Группа 3 — 56 больных с ожирением 1 степени и ИМТ 30–34,9 кг/м^2 (средний возраст 19,83±0,43 лет). 22 здоровых юноши, средний возраст 18,33±0,95 лет, с нормальной массой тела и отсутствием повышения артериального давления, составили контрольную группу (группа 4).

В работе использованы следующие методы исследования: обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (ОФ ВЭЖХ), иммуноферментный анализ гормонов (ИФА) с помощью стандартных тест-наборов фирмы DRG Instruments, Германия, радиоиммунологический анализ (РИА) гормонов с помощью стандартных тест-наборов фирмы IMMUNOTECH; Функциональные пробы с дексаметазоном (2 мг и 8 мг).

Определено содержание в крови АКТГ, кортизола (К), альдостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата

(ДГЭА-С), Δ4-андростендиона, активности ренина плазмы (АРП). Для оценки состояния системы гипофиз — кора надпочечников определяли базальный уровень АКТГ в 9 ч, уровни в крови кортизола в 9 ч (Ку) и 21 ч (Кв), проводили пробу на подавление выработки кортизола с дексаметазоном. Оценку показателя, отражающего отклонение циркадного ритма секреции кортизола, рассчитывали по следующей формуле: коэффициент ритма (k ритма) = (Кв /Ку) × 100%.

Методом ОФ ВЭЖХ исследовали кортикостероиды в сыворотке крови и моче на жидкостном хроматографе HPP-4001 с ультрафиолетовым детектором LCD 2563 фирмы «Laboratorni Pristroje Praha» (Чехия) в режиме изократического элюирования и на жидкостном хроматографе фирмы «Shimadzu» с диодно-матричным спектрофотометрическим детектором с градиентным элюированием, колонка Luna (5 мкм), 100Å, 150 × 2 мм. Количественно определяли в сыворотке крови уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дезоксикортикостерона (DOC), 11-дезоксикортизола (S), а также экскрецию свободного кортизола (UFF) и свободного кортизона (UFE) с мочой.

Функциональные пробы с дексаметазоном. Использовали «малую дексаметазоновую пробу» с 2 мг дексаметазона. Решением согласительного симпозиума в 2003 г. в г. Анкона, Италия, явный синдром Иценко – Кушинга исключается при подавлении уровня кортизола на пробе с дексаметазоном в утренние часы <50 нмоль/л [6].

Проба включала: а) изучение фоновых и на 4-й день уровней в крови кортизола, кортизона, кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола и АКТГ (в 8 ч утра); б) изучение суточной экскреции с мочой UFF и UFE до и на 3 сутки приема дексаметазона. Обследуемый принимал внутрь дексаметазон по 0,5 мг каждые 6 ч (2 мг/сут) в течение трех суток и 0,5 мг в 6 ч утра на 4-е сутки. При недостаточном подавлении уровня кортизола крови малой дексаметазоновой пробой, проводили «большую дексаметазоновую проба» с 8 мг дексаметазона (по 2 мг дексаметазона каждые 6 ч в течение 3 суток). Уровень кортизола на фоне пробы с 2 мг дексаметазона (Кпр.) 50 нмоль/л и более свидетельствовал о нарушении регуляции гипофизарно-адреналовой системы.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета STATISTICA for WINDOWS (версия 5.5.). Для создания матрицы данных использовали программу Excel 7.0. Количественные показатели представлены в виде средних значений (M) ± стандартная ошибка от среднего (m). Сравнение средних значений количественных показателей проводили непараметрическими методами (критерий Манна — Уитни, Вилкоксона, корреляция Спирмена). Выводы основаны только на статистически достоверных различиях.

Таблица 1

Содержание гормонов в сыворотке крови у юношей с избыточной массой тела

Показатели	ИМТ кг/м^2			Контроль (n=22)
	25–27,4 (n=15)	27,5–29,9 (n=25)	30–34,9 (n=54)	
	1	2	3	4
АКТГ пг/мл	45,5±6,2 p=0,02	38,6±10,4 p=0,04	44,0±5,2 p=0,03	28,2±2,3
Кортизол в 9 ч. (Ку) нмоль/л	545,5±57,4 p=0,004	551,1±48,9 p=0,005	508,3±29,9 p<0,001	346,5±21,7
Кортизол в 21 ч. (Кв) нмоль/л	272,6±44,8 p=0,05	305,7±47,1 p=0,01	298,4±24,0 p<0,001	138,2±11,4
(Кв/Ку)×100%	44,7±7,4 p=0,43	52,9±4,8 p=0,01	67,3±6,3 p=0,002	31,8±1,7
Кпр. нмоль/л	31,7±7,2 p=0,11	62,8±15,8 p=0,53	83,9±23,1 p=0,92	33,4±2,8
ДЭА-С мкг/мл	3,3±0,2 p=0,09	3,4±0,3 p=0,01	3,4±0,3 p=0,002	2,6±0,1
Δ4-андростендион нг/мл	4,9±0,6 p=0,006	6,1±0,89 p=0,002	4,9±0,7 p=0,003	1,7±0,2
Альдостерон пг/мл	140,9±17,6 p<0,001	161,7±20,8 p<0,001	122,4±12,9 p<0,001	69,7±4,8
АРП нг/мл/час	2,3±0,7 p=0,27	1,4±0,3 p=0,60	1,5±0,3 p=0,11	0,85±0,1

Примечание: p — уровень достоверности различий по сравнению с группой здоровых. Кпр — уровень кортизола в крови при проведении пробы с 2 мг дексаметазона.

Результаты. У юношей с избыточной массой тела и ожирением отмечено увеличение глюкокортикоидной, минералокортикоидной и андрогенной функций коры надпочечников.

Среднее содержание в крови базального кортикотропина и кортизола было повышено у юношей с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с группой здоровых лиц (табл. 1). Повышение вечернего уровня кортизола в крови по сравнению с груп-

пой контроля наблюдалось в группах с ИМТ выше 27,5 кг/м^2, о чем свидетельствует увеличение коэффициента ритма секреции кортизола (Кв/Ку × 100%) более 50% в группах 2 и 3. Наиболее высокое значение коэффициента ритма секреции кортизола (67,3±2,5%) отмечено в группе с ожирением (табл. 1).

ны в группах 2 и 3 (ИМТ более 27,5 кг/м^2). У них установлено увеличение по сравнению с группой контроля уровня кортикостерона в крови и экскреции свободного кортизона с мочой. Индекс UFF/UFE у юношей 1, 2 и 3 групп не отличался от соответствующего показателя у здоровых (табл. 2).

Таблица 2

Уровень ОФ ВЭЖХ кортикостероидов в сыворотке крови и моче у юношей различным ИМТ и с синдромом Иценко – Кушинга

Показатель	Здоровые n=22	Группа 2 ИМТ 27,5–29,9 (n=22)	Группа 3 ИМТ 30–34,9 (n=56)	Субклинический синдром Иценко – Кушинга (n=11)
F нг/мл	65,9±5,6	75,0±9,1 p=0,009	91,0±6,8 p=0,009	118,7±10,4 p=0,0001
E нг/мл	19,5±1,9	20,1±1,6 p=0,18	23,9±1,8 p=0,18	25,4±3,2 p=0,16
B нг/мл	2,2±0,4	6,3±1,7 p=0,04	5,3±0,9 p=0,04	6,8±3,2 p=0,008
DOC нг/мл	2,5±0,5	3,9±1,2 p=0,59	3,9±0,8 p=0,59	4,0±0,7 p=0,06
S нг/мл	2,3±0,4	4,4±0,9 p=0,78	4,8±0,9 p=0,78	9,8±2,7 p=0,03
F/E	3,5±0,2	3,8±0,4 p=0,31	4,0±0,2 p=0,31	5,1±0,5 p=0,02
UFF мкг/с	13,3±0,5	25,0±3,0 p=0,45	28,3±5,1 p=0,45	45,5±10,3 p=0,0002
UFE мкг/с	34,9±1,9	67,8±17,2 p=0,002	75,4±10,9 p=0,002	73,7±12,5 p=0,02
UFF/UFE	0,39±0,02	0,56±0,11 p=0,32	0,51±0,13 p=0,32	0,62±0,11 p<0,05

Примечание: p — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц.

Средние значения ДЭА-С были повышены в группах 2 и 3, то есть у юношей с ИМТ более 27,5 кг/м^2. Повышение уровней андростендиона и альдостерона отмечено у юношей с избыточной массой тела (1 и 2 группы) и ожирением при сравнении с группой контроля. Повышение в крови надпочечниковых андрогенов и альдостерона у этих больных, по-видимому, связано со стимулирующим влиянием кортикотропина в этих группах.

Таким образом, у юношей с ИМТ 25– 27,4 кг/м^2 в отличие от юношей с ИМТ более 27,5 кг/м^2 (2 и 3 группы) ритм секреции кортизола был сохранен, уровень ДЭА-С в крови нормальный.

При проведении пробы с 2 мг дексаметазона у юношей с ожирением отмечено неполное подавление уровня кортизола в крови, среднее содержание его составило 83,9±23,1 нмоль/л. У 20,2% юношей с избыточной массой тела и ожирением выявлены гиперкортизолизм, нарушение ритма секреции кортизола и его уровень при проведении пробы с 2 мг дексаметазона более 50 нмоль/л. Это дало возможность предположить наличие субклинической формы синдрома Иценко — Кушинга у этих юношей. Дополнительные критерии данного заболевания были получены с использованием метода ОФ ВЭЖХ.

С помощью ОФ ВЭЖХ более выраженные нарушения надпочечникового стероидогенеза обнаруже-

У юношей с ИМТ 25–7,4 кг/м^2 на пробе с дексаметазоном отмечено снижение экскреции свободного кортизола с мочой до 3,3±2,1 мкг/сут, свободного кортизона с мочой до 13,4±2,76 мкг/сут (больше 60%), уровня кортикостерона в крови до 1,0±0,5 нг/мл. Полученные данные, а также уровень кортизола при проведении пробы с дексаметазоном 42,1±7,2 нмоль/л (<50 нмоль/л) дают основание диагностировать у данных юношей функциональный гиперкортицизм. Функциональный гиперкортицизм установлен у 73,3% юношей с ИМТ 25–27,4 кг/м^2, у 68% с ИМТ 27,5–29,9 кг/м^2 и у 50% с ИМТ 30–34,9 кг/м^2.

На основании пробы с дексаметазоном субклинический синдром Иценко — Кушинга диагностирован у 11 юношей (11,7% больных с избыточной массой тела и ожирением). При магнитно-резонансной томографии у 5 пациентов обнаружены микроаденомы гипофиза. При субклиническом синдром Иценко — Кушинга выявлено повышение содержания в крови кортизола, кортикостерона, 11-дезоксикортизола экскреции свободных кортизола и кортизона с мочой. Только у юношей с субклиническим синдромом Иценко — Кушинга отмечено увеличение индексов кортизол/кортизон и свободный кортизол/свободный кортизон мочи (табл. 2). На фоне пробы с дексаметазоном у этих юношей отмечено снижение экскреции с мочой свободных кортизола до 26,2±2,3 мкг/сутки

и кортизона до 43,5 ± 3,0 мкг/сутки, уровней в крови кортикостерона до 4,1±0,9 нг/мл и 11-дезоксикортизола до 7,9±0,5 нг/мл (менее чем на 50%).

На основании данных ИФА, РИА и ОФ ВЭЖХ кортикостероидов крови и мочи получены следующие информативные критерии субклинической формы синдрома Иценко — Кушинга у юношей с избыточной массой тела и с ожирением: увеличение индексов кортизол/кортизон и свободный кортизол мочи/свободный кортизон мочи, повышение уровня кортизола в крови и его уровень при пробе с 2 мг дексаметазона выше 66 нмоль/л, увеличение экскреции свободных кортизола и кортизона с мочой, повышение уровней в крови кортикостерона и 11-дезоксикортизола и их снижение при пробе с дексаметазоном менее чем на 50%, качественные изменения хроматографического профиля кортикостероидов.

Критериями диагностики функционального гиперкортицизма у юношей являются следующие показатели: повышение экскреции свободных кортизола и кортизона с мочой, уровней в крови кортизола и кортикостерона, снижение при проведении пробы с дексаметазоном экскреции с мочой свободного кортизола более чем на 70% (<7,0 мкг/с), свободного кортизона более чем на 60% (<10 мкг/с), уровня в крови кортикостерона более чем на 70% (<2,0 нг/мл), уровень в крови кортизола меньше 50 нмоль/л при проведении пробы с дексаметазоном, нормальные индексы кортизол/кортизон и UFF/UFE, отсутствие качественных изменений профиля кортикостероидов по данным ВЭЖХ.

Значение хроматографических профилей кортикостероидов в сыворотке крови и моче для дифференциальной диагностики функционального и органического гиперкортицизма представлены на рисунках 1–6.

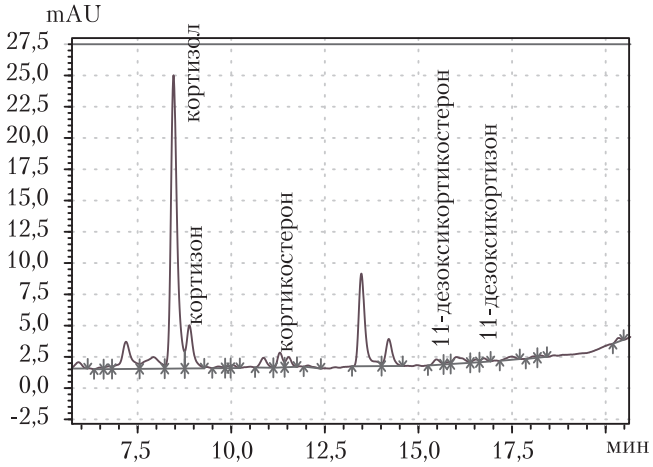


Рис. 1. Хроматограмма кортикостероидов в сыворотке крови юноши Х., 21 года с функциональным гиперкортицизмом. Отсутствие качественных изменений хроматографического профиля кортикостероидов

Синдром Иценко – Кушинга гипофизарного генеза диагностирован у 1 юноши 18 лет с ожирением (ИМТ=35 кг/м^2) и микроаденомой гипофиза на основании клинических данных и следующих лабораторных критериев:

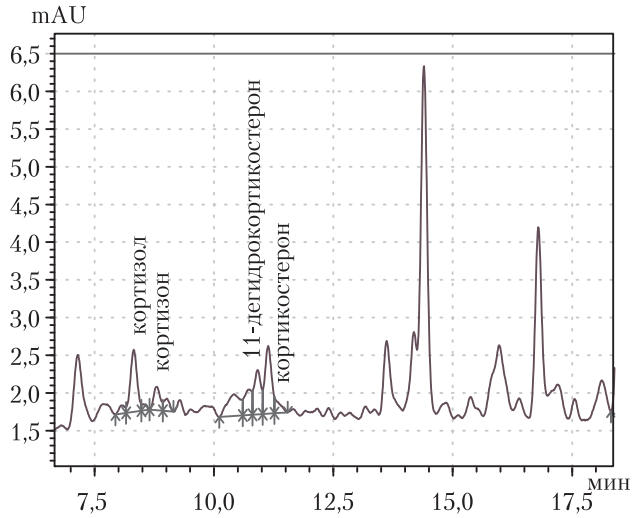


Рис. 2. Хроматограмма кортикостероидов крови юноши В., 22 лет с гиперплазией коры надпочечников (субклиническая форма синдрома Иценко – Кушинга) — проба с 2 мг дексаметазона (подавление в крови уровней кортизола и кортизона и отсутствие подавления кортикостероидов с относительным временем удерживания tr=14,4 мин и tr=16,8 мин)

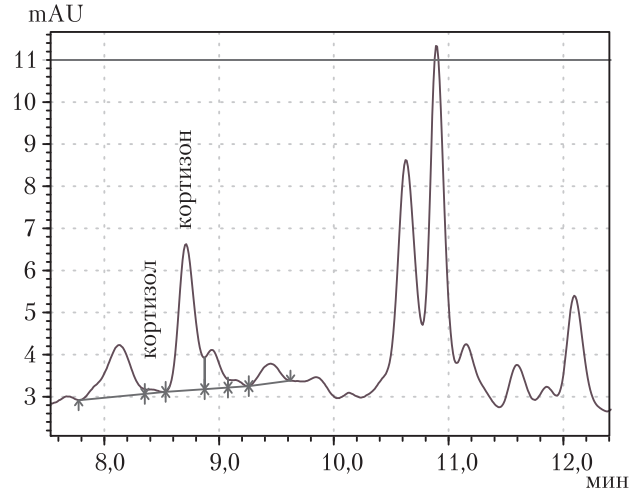


Рис. 3. Экскреция свободного кортизола и свободного кортизона (UFE) с мочой юноши В., 22 лет с субклинической формой синдрома Иценко – Кушинга (проба с 8 мг дексаметазона). Отсутствие подавления экскреции UFE и кортикостероида с относительным временем удерживания tr=8,1 мин

— повышение в крови уровней АКТГ, кортизола в утренние и вечерние часы, 11-дезоксикортизола;

— нарушение ритма секреции кортизола и АКТГ;

— увеличение экскреции с мочой UFF, UFE и индекса UFF/ UFE;

— качественные изменения стероидного профиля кортикостероидов в крови (рис. 4),

— снижение менее чем на 50% уровней в крови АКТГ, кортизола и 11-дезоксикортизола при проведении пробы с 2 мг дексаметазона (рис. 5), экскреции с мочой UFF и UFE ,

— снижение экскреции UFF на 95,6%, экскреции UFE на 41,8%, отсутствие подавления 11-дезоксикортизола и кортикостероида с относительным временем

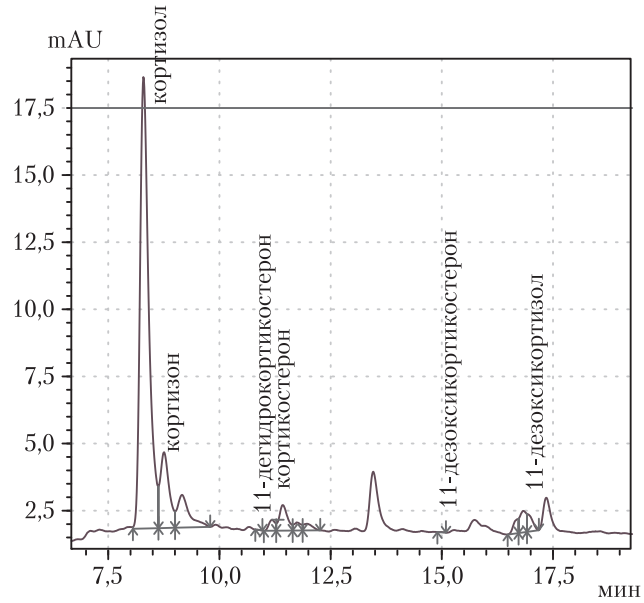


Рис. 4. Хроматограмма кортикостероидов крови юноши М., 18 лет с синдромом Иценко – Кушинга гипофизарного генеза (фон). Профиль кортикостероидов изменен. Кортикостероиды с относительным временем удерживания tr=9,2 мин и tr=17,4 мин

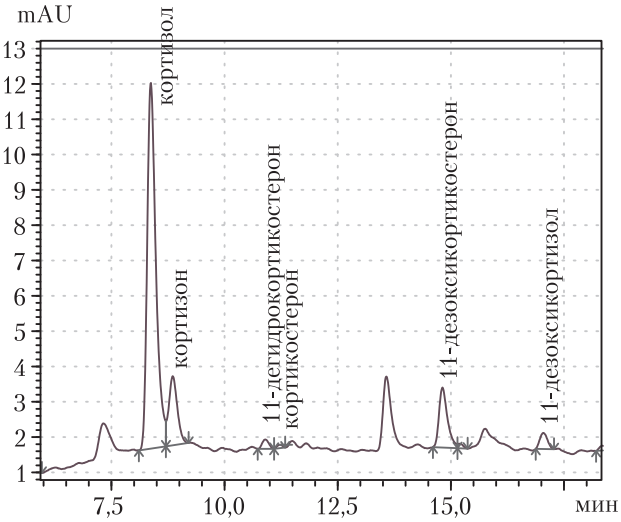


Рис. 5. Хроматограмма кортикостероидов крови юноши М., 18 лет с синдромом Иценко – Кушинга гипофизарного генеза (проба с 2 мг дексаметазона)

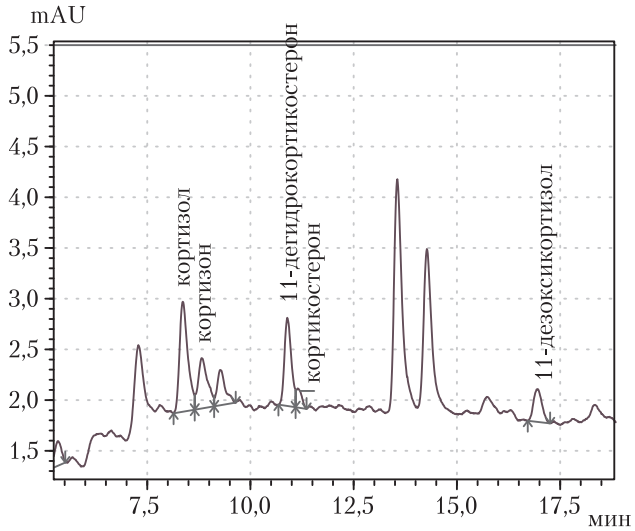


Рис. 6. Хроматограмма кортикостероидов крови юноши М., 18 лет с синдромом Иценко – Кушинга гипофизарного генеза (проба с 8 мг дексаметазона). Отсутствие подавления кортикостероидов с относительным временем удерживания tr=9,2 мин, tr=14,4 мин и 11-дезоксикортизола.

удерживания tr=9,2 мин при проведении пробы с 8 мг дексаметазона. (рис. 5)

Выводы

1. У юношей с индексом массы тела более 27,5 кг/м^2 установлено повышение в крови уровней кортизола, кортикостерона, альдостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, Δ4-андростендиона, экскреции свободного кортизона с мочой, нарушение ритма секреции кортизола, что свидетельствует о повышении активности глюкокортикоидной, минералокортикоидной и андрогенпродуцирующей функций коры надпочечников.

2. У 67% юношей с избыточной массой тела и с ожирением выявлен функциональный гиперкортицизм, у 11,7% — субклиническая форма синдрома Иценко – Кушинга, у 1 юноши — синдром Иценко – Кушинга гипофизарного генеза.

3. Уровень кортизола в крови ниже 50 нмоль/л, снижение уровня в крови кортикостерона и экскреции свободного кортизола и свободного кортизона с мочой более чем на 60% при проведении пробы с дексаметазоном, отсутствие качественных изменений профиля кортикостероидов при высокоэффективной жидкостной хроматографии свидетельствует о функциональном гиперкортицизме.

4. Уровень кортизола в крови выше 60 нмоль/л, снижение в крови уровня кортикостерона, 11-дезоксикортизола, экскреции свободного кортизола и свободного кортизона с мочой менее чем на 50% при проведении пробы с дексаметазоном, качественные изменения профиля кортикостероидов при высокоэффективной жидкостной хроматографии сдужат критериями диагностики субклинической формы синдрома Иценко – Кушинга.

Литература

1. *Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Чернова Л.А., Бельгов А.Ю.* Ожирение у подростков. СПб. — 2003. — С. 91–177.
2. *Тишенина Р.С.* Дифференциальная диагностика болезни, синдрома Иценко — Кушинга и различных форм ожирения // Материалы 10 (12) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии». — Смоленск: 2002. — С. 398–400.
3. *Dimitriou T., Maser-Gluth C. and Remer T.* Adrenocortical activity in healthy children is associated with fat mass // Am J Clin Nutr. — 2003 — V. 77. — P. 731–736.

4. *Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р., Крихели И.О.* Особенности лабораторной диагностики субклинического синдрома Иценко — Кушинга.// Клинико-лабораторный консилиум. — 2006. — № 10–11. — С. 91–96.
5. *Великанова Л.И., Шафигуллина З.Р., Ворохобина Н.В., Бессонова Е.А, Сильницкий П.А.* Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов при заболеваниях гипофизарно-надпочечниковой системы// Проблемы эндокринолоии. — 2005. — Т. 51. — № 6. — С. 9–12
6. *Ching-Ling Lin, Ta-Jen Wu et al.* Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing s syndrome // J.Clin.Endocr.Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 151–155.
7. *Stewart P.M., Boulton A., Kumar S. et al.* // Cortisol metabolism in human obesity: impairerd cortison? cortisol conversion in subjects with central adiposity // J.Clin.Endocr.Metab. — 1999. — V. 84.— P. 1022–1027.
8. *Arai H., Kobayashi N., Nakatsuru Y., Masuzaki H., Nambu T., Takaya K., Yamanaka Y., Kondo E., Yamada G., Fujii T., Miura M., Komatsu Y., Kanamoto N., Arivasu H., Moriyama K., Yasoda A., Nakao K.* A case of cortisol producing adrenal adenoma without phenotype of Cushing`s syndrom due to impaired 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 activity. // Endocr J. — 2008 — V. 55. — P. 709–715.
9. *Morton N.M., Seckl J.R.* //11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. //Front Horm Res. — 2008. — V. 36. — P. 46–64.
10. *Tomlinson J.W., Draper N., Mackie J., Jonson A.P., Holder G., Wood P., Stewart P.M.* //Absens of Cushingoid phenotype in patient with Cushing`s disease due to defective cortisone to cortisol conversion. // J Clin Endocrinol Metab. — 2002. — V. 87 — P. 57–62.
11. *Arnaldy G, Angeli A, Atkinson A.B. et. al.* Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 5593–5602.
12. *Masaaki Morioka, Tomohiro Fujii, Takakazu Matsuki, et al.* Preclinical Cushing's syndrome: Report of seven cases and a review of the literature // International Journal of Urology. — 2000. — V. 7. — P. 126–132.
13. *Suda T.* Adrenal preclinical Cushing s syndrome //JMAJ. — 2002. — Vol. 45. — P. 172–174.
14. *Ueshiba H., Segawa M., Hayashi T., Miyachi Y., Irie M.* Serum profiles of steroid hormones in patients with Cushing s syndrome determined by a new HPLC/RIA method // Clin. Chem. — 1991. — V. 37. — P. 1329–1333.

УДК 591.147/473

РОЛЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ИНСУЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ТОНУСА ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ

А.В.Печерский, Ю.А.Домбровская, О.В.Печерская, Б.Т.Мороз

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

THE ROLE OF SEX HORMONES IN REGULATING THE EXPRESSION OF INSULIN RECEPTORS AND TONUS OF SMOOTH MUSCLE

A.V.Pechersky, Yu.A.Dombrovskaya, O.V.Pecherskaya, B.T.Moroz

St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

Снижение продукции тестостерона у мужчин старших возрастных групп сопровождается снижением количества инсулиновых рецепторов, нарушением микроциркуляции и повышением тонуса гладкой мускулатуры. При проведении адекватной андрогенозаместительной терапии происходит обратное развитие патологических процессов.

Ключевые слова: микроциркуляция, рецепторы инсулина, тестостерон.

A decrease in testosterone production among aging men is accompanied by the development of insulin resistance, increased tone of smooth muscle, and abnormality of microcirculation. Reversibility of these pathological processes can be achieved by conducting androgen-replacement therapy.

Key words: microcirculation, insulin receptors, testosterone.

Инсулинорезистентность, наряду с повышением пролиферативной активности клеток, служит частным проявлением метаболического синдрома, отражающим комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, развитие которых у людей старших возрастных групп в существенной степени обусловлено снижением продукции половых гормонов [1–3]. Инсулинорезистентность обусловлена уменьшением экспрессии инсулиновых рецепторов.

Целью исследования было выявление зависимости экспрессии инсулиновых рецепторов и микроциркуляции от продукции тестостерона у мужчин старших возрастных групп, а также обоснование влияния частичного возрастного андрогенного дефицита на тонус гладкой мышечной ткани.

Материал и методы. Под наблюдением находились 10 больных мужчин с частичным возрастным андрогенным дефицитом и хроническими заболеваниями тканей пародонта (генерализованный пародонтит средней степени тяжести, пародонтоз, осложненный воспалением).

Критериями включения больных в исследование служили: мужской пол, возраст старше 50 лет, снижение концентрации в сыворотке крови общего тестостерона (менее 12,0 нмоль/л), и/или свободного тестостерона (менее 110,0 пмоль/л) [4], указывающих на наличие частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM).

Критериями исключения из исследования были: инфекционные заболевания нижних мочевых путей, варикоцеле, рак предстательной железы (для его выявления проводили ректальное исследование и трансректальное ультразвуковое сканирование предстательной железы, определение общей концентрации простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови, значение которого не должно было превышать 4 нг/мл), нарушения функции печени (активность аланинаминотрансферазы более 26 Ед/л, аспартатаминотрансферазы 25 Ед/л и общего более билирубина 21 мкмоль/л), концентрация креатинина в сыворотке более 0,11 ммоль/л, лечение в течение предшествующих 3 месяцев антиандрогенами или финастеридом, травмы ЦНС, эпилепсия и другие заболевания и поражения головного мозга в анамнезе.

Больным назначали препарат тестостерона в виде дермального геля однократно утром. Все пациенты составили одну группу, у которой сравнивали результаты исследования до и начала андрогензаместительной терапии через 1 месяц после нее. До и через 1 месяц после назначения андрогензаместительной терапии у всех пациентов выполняли иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки десны, в сыворотке крови определяли концентрацию общего и свободного тестостерона; глобулина, связывающего половые гормоны, ПСА, а также базальный кровоток во фронтальном отделе верхней челюсти. У всех пациентов санировали полость рта. При пародонтологическом лечении хирургическим методом из удалённого материала проводили забор участка слизистой оболочки полости рта.

Гормональные исследования и определение уровня ПСА. Определение в сыворотке крови концентрации гормонов и ПСА проводили иммуноферментным методом. Венозную кровь брали утром натощак в фиксированное время (08.00–10.00) [5, 6]. Определение концентрации общего тестостерона проводилось с помощью тест-наборов фирмы DPS (США), свободного тестостерона — наборами фирмы Diagnostic Systems Laboratories Inc. (США), простатспецифического антигена — наборами фирмы DPC (США). Чувстви-

тельность метода и коэффициенты вариации составили: для общего тестостерона — 0,2 нмоль/л и 8%, для свободного тестостерона — 1,63 пмоль/л и 5,4%, для ПСА — 0,01 нг/мл и 8%.

Иммуногистохимические исследования. Определение инсулиновых рецепторов (IR) в слизистой оболочке полости рта проводили одноэтапным методом с демаскировкой антигена (методом высокотемпературной обработки ткани) на парафиновых срезах с использованием тест-систем компании Abcam (Великобритания). Определение рецепторов андрогенов (AR), а также Ki67 и bcl-2 проводили одноэтапным методом с демаскировкой антигена на парафиновых срезах с использованием диагностических наборов фирмы Novocastra Laboratories Ltd (Великобритания). Результаты оценивали полуколичественным методом и выражали в условных единицах Histochemical score [7].

Исследование состояния микроциркуляции крови. Использовали метод лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) с определением величины «постоянной составляющей перфузии», характеризующей скорость кровотока [8].

Статистический анализ. Сравнение количественных показателей проводили методом дисперсионного анализа повторных измерений. Значимость различий между показателями оценивали с помощью парного критерия Стьюдента. Все данные в тексте и таблицах представлены в форме средних значений и стандартных отклонений (M±σ) [9].

Результаты исследования представлены в таблицах 1, 2 и 3. Через 1 месяц после начала андрогенозаместительной терапии экспрессия инсулиновых рецепторов (на основании значений Histochemical score) в слизистой полости рта у наблюдавшихся больных стала достоверно выше, а экспрессия андрогенных рецепторов, Ki67 и bcl-2 — ниже по сравнению с исходными значениями (табл. 2). При изучении микроциркуляции было выявлено увеличение постоянной составляющей перфузии по сравнению с данными до начала терапии (табл. 3).

Таблица 1

Уровни общего и свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, ПСА до и через 1 месяц после начала андрогензаместительной терапии (M±σ)

Время обследования	Общий тестостерон, нмоль/л	Свободный тестостерон, пмоль/л	ПСА, нг/мл
Исходный уровень	17,3±5,9	45,7±35,0	1,9±1,2
Через 1 месяц	18,9±6,0	47,3±35,9	2,3±1,4
t	0,887	0,318	1,107
p	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 2

Экспрессия андрогенных рецепторов (AR), инсулиновых рецепторов (IR), Ki67 и bcl-2 в слизистой полости рта у больных с частичным возрастным андрогенным дефицитом до и через 1 месяц проведения андрогенозаместительной терапии (Histochemical score)

Время обследования	AR	IR	Ki67	bcl-2
Исходный уровень	76,5±31,9	110,0±42,6	71,0±13,6	39,0±31,8
Через 1 месяц	24,0±36,3	175,5±87,5	50,5±24,3	5,0±10,2
t	3,716	3,558	2,958	2,869
p	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Таблица 3

Состояние микроциркуляции до и через 1 месяц после начала андрогенозаместительной терапии (M±σ)

Время обследования	Постоянная составляющая перфузии (относительные перфузионные единицы)
Исходный уровень	6,71±2,83
Через 1 месяц	10,50±2,99
t	2,348
p	p<0,05

При морфологическом исследовании слизистой полости рта атрофические изменения эпителия через 1 месяц после начала андрогенозаместительной терапии стали менее выраженными. У всех обследованных наблюдалось утолщение эпителиального пласта (за счет более выраженного развития базального и парабазального слоев), увеличение количества мелких сосудов и кровенаполнения тканей слизистой, исчезновение явлений паракератоза, исчезновение или уменьшение признаков дистрофических изменений эпителиальных клеток (исчезновение или уменьшение количества клеток с оптически пустой цитоплазмой), в части случаев наблюдалось укрупнение ядер эпителиальных клеток, ядрышки становились более выраженными, наблюдалось увеличение лимфоцитарной инфильтрации. Клинически отмечено уменьшение кровоточивости дёсен и выраженности воспаления пародонта.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, через один месяц после начала андрогенозаместительной терапии не было выявлено статистически значимых изменений уровней общего и свободного тестостерона. Отсутствие значимого увеличения указанных показателей, по-видимому, связано с обратным развитием внегонадной продукции тестостерона, развивающейся при PADAM (по аналогии с внегонадной продукцией эстрогенов жировой и некоторыми другими тканями у женщин в период менопаузы) после назначения андрогенозаместительной терапии. Аналогичный эффект был описан ранее при коррекции частичного возрастного андрогенного дефицита у больных с PADAM [10].

Обсуждение. В процессе эволюции в организме сформировались стандартные генетически детерминированные варианты функционирования эндокринной системы, часть которых используется в качестве компенсаторных реакций при ряде патологических состояний. В частности резистентность к инсулину и лептину, сопровождаемая гиперфагией, увеличением уровня глюкозы в плазме крови, повышением ёмкости жировых депо, широко распространены в животном мире. Развитие резистентности к инсулину и лептину в летние месяцы позволяет увеличить массу жировой ткани животного для последующего её использования в зимний период [11]. В физиологических условиях данное состояние развивается временно и не влечёт за собой никаких негативных последствий.

При возрастном снижении продукции тестостерона (PADAM) резистентность к инсулину и лептину используется для формирования компенсаторных реакций (в частности для повышения продукции инсулина, обладающего митогенной активностью). Данная реакция направлена на восполнение недостатка эндокринных активаторов деления, в частности недостаточности митогенного действия тестостерона [2, 12, 13].

Для многоступенчатых ферментативных процессов характерна регуляция по принципу отрицательной обратной связи: при снижении уровня конечного продукта возрастает интенсивность предшествующих реакций. Для данных реакций также характерна «активация предшественником» — увеличение уровней предшествующих субстратов стимулирует образования продукта последней стадии. Указанная закономерность свойственна всем живым организмам. Для стероидных гормонов (в частности, для тестостерона) ключевым источником образования является холестерин, а на ещё более ранних этапах — глюкоза [14]. Сформированный в процессе филогенеза механизм инсулинорезистентности при возрастном снижении продукции тестостерона компенсаторно повышает уровни холестерина и глюкозы — предшественников тестостерона [1]. Данный вывод в последующем нашёл подтверждение в выявленном повышении экспрессии некоторых ферментов, относящихся к синтезу холестерина, при снижении продукции тестостерона у мужчин (после кастрации по поводу рака предстательной железы) [15]. Ввиду того, что после сорока лет у мужчин снижение продукции тестостерона прогрессирует, резистентность к инсулину и лептину у них носит постоянный характер, приводя к ожирению и другим осложнениям [16].

Обратное развитие указанных компенсаторных реакций наблюдается при коррекции частичного возрастного андрогенного дефицита. Так при проведении адекватной возрастному снижению тестостерона андрогенозаместительной терапии у мужчин старших возрастных групп ранее было выявлено увеличение экспрессии гена инсулинового рецептора [17], а также снижение продукции эндогенного инсулина (избыточное образование которого становилось ненужным в условиях восстановления регуляции, осуществляемой посредством тестостерона) [16]. Полученное в настоящем исследовании повышение экспрессии инсулиновых рецепторов у больных с частичным возрастным андрогенным дефицитом через один месяц после начала андрогенозаместительной терапии ($p<0,05$) (табл. 2) стало завершающим этапом научной работы, подтвердившей закономерность развития инсулинорезистентности при снижении продукции половых гормонов, как одного из основных патогенетических факторов диабета 2 типа.

Нарушения процесса дифференцировки андрогензависимых клеток при снижении продукции тестостерона у лиц старших возрастных групп морфологически проявляются атрофией данных клеток и сопровождаются компенсаторным повышением образования по аутокринно-паракринному механизму клеточных ростовых факторов (основного фактора роста фибробластов, инсулиноподобного фактора роста I, эпидермального фактора роста и других) [2, 16]. Слизистая полости рта несёт андрогенные рецепторы и, соответственно, является андрогенозависимой (табл. 2). Рецепторный аппарат, воспринимающий сигнал, и секретирующие, клетки и ткани представляют единую взаимозависимую систему [18]. Повышение экспрессии андрогенных рецепторов слизистой ротовой полости компенсирует недостаточную продукцию андрогенов у мужчин старших возрастных групп и сопутствует атрофии андрогенозависимых тканей. После начала проведения андрогенозаместительной терапии экспрессия андрогенных рецепторов закономерно уменьшается (табл. 2).

Сокращение пула стволовых клеток у людей старших возрастных групп также приводит к атрофии и дополнительному повышению продукции клеточных ростовых факторов. Повышение клеточных ростовых факторов направлено на стимуляцию деления (и, соответственно, на увеличение численности) камбиальных клеток-предшественников. У лиц старших возрастных групп повышенная продукция клеточных ростовых факторов не приводит к образованию адекватного количества камбиальных клеток для замены погибших старых клеток. Более того, с возрастом следом за сокращением пула стволовых клеток численность клеточного состава камбиальных зон только уменьшается. Соответственно, данная стимуляция с увеличением возраста усиливается и становится постоянной [19]. Основной фактор роста фибробластов

(FGF), эпидермальный ростовой фактор (EGF), инсулиноподобные факторы роста I и II (IGF-I, IGF-II), а также ряд других клеточных ростовых факторов обладают выраженной митогенной активностью и являются промоторными факторами канцерогенеза [13]. Постоянно повышенные уровни клеточных ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию камбиальных клеток, приводят к метаплазии, а в последующем и к малигнизации [19].

У наблюдавшихся больных до коррекции частичного возрастного андрогенного дефицита по сравнению с данными после лечения закономерно наблюдались повышенные показатели интенсивности клеточной пролиферации (Ki67) и ингибирования апоптоза (bcl-2) (табл. 2). При гистологическом исследовании отмечены явления паракератоза, атрофические изменения, к которым можно отнести уменьшение толщины эпителиального пласта (за счет менее выраженного развития базального и парабазального слоев), меньшее количество мелких сосудов, а также признаки дистрофических изменений эпителиальных клеток (наличие клеток с оптически пустой цитоплазмой).

Стволовые клетки также имеют рецепторы половых гормонов. Соответственно, наличие половых гормонов, образующихся в физиологическом режиме, является необходимым условием их развития, включая поддержание требуемой численности пула. Возрастное снижение продукции половых гормонов дополнительно способствует сокращению пула стволовых клеток, препятствуя адекватному пополнению ими численности камбиальных клеток-предшественников. Указанные изменения нарушают процесс обновления тканей — замены погибших старых дифференцированных клеток. [19]. Соответственно, до назначения андрогенозаместительной терапии лимфоцитарная инфильтрация слизистой полости рта была менее выражена.

Реакции естественного иммунитета инициируются рядом химических структур, в том числе концевыми сахарами мембранных гликопротеинов. В норме концевые сахара блокированы остатками сиаловой кислоты, которые защищают клетки от фагоцитоза макрофагами. У старых, пролиферирующих и злокачественных клеток нарушается защита концевых углеводных остатков мембранных гликоконъюгатов. Клетки становятся доступными для распознавания. При контакте лейкоцитов с собственными интенсивно пролиферирующими или старыми клетками происходит их активация и включение первой линии иммунной защиты — реакций естественного иммунитета [20].

Участие протеолитических ферментов нейтрофилов в развитии сосудистого компонента воспалительной реакции определяет изменение сократимости и проницаемости мелких сосудов. Так, сериновая протеаза, производимая нейтрофилами, способствует образованию ангиотензина II из ангиотензиногена плазмы. Низкомолекулярные катионные белки вызывают агрегацию тромбоцитов. Специфические гранулы нейтрофилов выделяют ферменты, сходные с протеазами системы комплемента, способные отщеплять вазоактивный пептид C5a от молекулы C5 [20].

Нейтрофилы выделяют продукты дыхательного взрыва (свободные радикалы, перекиси и др.). Образование свободных радикалов, перекисей и других высокоактивных продуктов сопровождается высоким потреблением глюкозы [20], повышенный уровень которой поддерживается за счет инсулинорезистентности [2].

Повышение адгезивных взаимодействий, увеличение образования активатора плазминогена, фактора, активирующего тромбоциты, TNFα, продуктов перекисного окисления липидов, изменение свойств эндотелия, сократимости и проницаемости мелких сосудов оказывают влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, повышая риск тромбообразования [21].

При проведении андрогенозаместительной терапии происходит обратное развитие данных патологических процессов. Об улучшении микроциркуляции свидетельствует достоверное увеличение постоянной составляющей перфузии (табл. 2), а также увеличение количества мелких сосудов и кровенаполнения тканей слизистой полости рта, отмеченное при гистологическом исследовании.

Снижение продукции тестостерона повышает содержание лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, паратиреоидного, адренокортикотропного гормонов, а также уменьшает амплитуду их импульсной инкреции [22, 2, 16]. Кроме половых желёз (для лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов), коры надпочечников (для адренокортикотропного гормона), костной ткани и почек (для паратиреоидного гормона) рецепторы к данным гормонам определяются во многих других тканях [4].

Изменения гормональной регуляции отражаются на путях передачи сигнала. cAMP является внутриклеточным медиатором. Инициация cAMP-пути передачи сигнала развивается после связывания рецептора клеточной поверхности с соответствующим лигандом [23]. В качестве лиганда может выступать ряд пептидных гормонов (лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, паратиреоидный гормон, адренокортикотропный гормон и некоторые другие) [4]. Соответственно, повышение продукции названных и некоторых других пептидных гормонов, при частичном возрастном андрогеном дефиците [16, 22], приводя к активации cAMP-пути передачи сигнала, кроме прочих производимых эффектов, влияет на регуляцию тонуса гладких мышечных клеток.

Для понимания патогенетических механизмов повышения тонуса гладких мышечных волокон наравне с cAMP- и с GMP-путями передачи сигнала необходимо принимать во внимание третий путь — инозитолфосфолипидный (Ca-мессенджерная система) от поверхностных клеточных рецепторов. Через инозитолфосфолипидный путь передачи сигнала, как и через каталитические рецепторы с тирозинспецифической протеинкиназной активностью, реализуется митогенный эффект большинства клеточных факторов роста [23], продукция которых, как описано ранее, увеличивается у людей старших возрастных групп. По-видимому, имеет значение взаимодействие всех трёх путей передачи сигнала.

Эффект ряда клеточных факторов роста (при вовлечении Са-мессенджерной системы) опосредован образованием диацилгицерола. Диацилглицерол активизирует протеинкиназу С, что сопровождается стимуляцией пролиферации клеток. Данному процессу сопутствует освобождение Ca^{++} из клеточных депо, приводящее к повышению тонуса гладких мышечных клеток. Диацилглицерол в последующем распадается до арахидоновой кислоты, необходимой для синтеза простагландинов. Инициация синтеза простагландинов может приводить к дополнительному сокращению гладких мышечных клеток [23]. Данный механизм, по-видимому, способствует не только нарушению микроциркуляции, но и развитию артериальной гипертензии, дизурии (вследствие повышения тонуса гладких мышц мочевого пузыря, предстательной железы), хронической обструктивной болезни лёгких и некоторых других заболеваний у мужчин старших возрастных групп.

Рассмотренные механизмы передачи сигнала универсальны — они используются во всех клетках животных и человека. Фармакологические препараты, оказывающие влияние на пути передачи сигнала, не обладают избирательным воздействием; их применение, особенно в течение длительного времени, закономерно сопровождается рядом побочных эффектов. Поэтому воздействие на пути передачи сигнала при повышении тонуса гладкой мускулатуры у людей старших возрастных групп не может рассматриваться как оптимальный путь решения данной проблемы.

Нормализации тонуса гладких мышечных волокон может способствовать восстановление гормональной регуляции тканей, несущих рецепторы половых гормонов (в частности андрогенозависимых тканей при адекватной андрогенозаместительной терапии), а также, в перспективе, восстановление пула плюрипотентных стволовых клеток для адекватного пополнения клеток-предшественниц камбиальных зон и нормализация процесса обновления тканей [19]. Эффективность андрогенозаместительной терапии, связанной с уменьшением дизурии у больных старших возрастных групп с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, подтверждена ранее проведенными исследованиями [22].

Уменьшение дизурии при проведении андрогенозаместительной терапии также обусловлено восстановлением структуры атрофичных андрогенозависимых тканей предстательной железы и шейки мочевого пузыря. Возрастное снижение продукции половых гормонов, приводя к атрофии зависимых от них тканей, по-видимому, вызывает снижение порога возбудимости находящихся в них рецепторов (в частности α-адренорецепторов). Последнее усугубляет проявление дизурии.

Таким образом, представленные результаты исследования, полученные у стоматологических больных с частичным возрастным андрогенным дефицитом, подтверждают эффективность андрогенозаместительной терапии для уменьшения выраженности проявлений метаболического синдрома и трофических изменений андрогензависимых тканей.

Литература

1. *Печерский А.В., Мазуров В.И., Семиглазов В.Ф. и др.* 2002. Способ профилактики инсулинорезистентности у мужчин с частичным возрастным андрогенным дефицитом (PADAM) // Патент на изобретение № 2236173. Приоритет изобретения 12 апреля 2002. Зарегистрировано в Гос. реестре изобретений Российской Федерации 20 сентября 2004.
2. *Печерский А.В., Семиглазов В.Ф., Лоран В.Ф., Мазуров В.И. и др.* Изменение уровня цитокинов у пациентов с раком предстательной железы после орхидэктомии. TERRA MEDICA nova, специальный выпуск «Лабораторная диагностика». 2003.– 2: 26–30.
3. *Pechersky A.V., Dombrovskaya Yu.A., Pecherskaya O.V., Moroz B.T.* 2008. The role of a decrease in production of sex hormones among older people in the development of insulin resistance. Diabetes & Vascular Disease Research. 5(3): 246.
4. *Lavin N.* 1999. Endocrinology. Moscow: Practica, 1128 p.
5. *Morales A., Bain J., Ruijs A., Chapdelaine A., Tremblay R.R.* 1996. Clinical practice guidelines for screening and monitoring male patients receiving testosterone supplementation therapy. Intern. J. Impotense Res. 8: 95–97.
6. *Лоран О.Б., Сегал А.С., Супряга О.М.* 1999. Андриол в лечении секреторного бесплодия и климактерического синдрома у мужчин. Урология и нефрология. 3: 41–44.
7. *Jonat W., Maass H., Stegner H.E.* 1986. Immunohistochemical measurement of estrogen receptors in breast cancer tissue samples. Cancer Res. 46: 4296–4298.
8. *Крупаткина А.И., Сидорова В.В.* 2005. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 256 с.
9. *Glantz S.A.* 1999. Primer of biostatistics. Moscow: Practica. 459 p.
10. *Печерский А.В.* 2007. Внегонадная продукция тестостерона у мужчин с частичным возрастным андрогенным дефицитом. Лабораторная диагностика. 3: 22–24.
11. *Florant G.L., Porst H., Peiffer A., Hudachek S.F. et al.* Fat-cell mass, serum leptin and adiponectin changes during weight gain and loss in yellow-bellied marmots (Marmota flaviventris). J. of Comparative Physiology 2004.– B. 174. (8): 633–639.
12. *Васильев Ю.М.* Социальное поведение нормальных клеток и антисо¬циальное поведение опухолевых клеток. Сорос, образовательный журнал. 4: 17–22.

13. *Берштейн Л.М.* 2000. Гормональный канцерогенез. 1997. — СПб.: Наука. 200 с.
14. *Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.* 2004. Биологическая химия. М.: Медицина, 750 с.
15. *Leon C.G., Locke J.A., Adomat H.H., Etinger S.L. et al.* Alterations in cholesterol regulation contribute to the production of intratumoral androgens during progression to castration-resistant prostate cancer in a mouse xenograft model. Prostate. 2009.–70 (4): 390–400.
16. *Печерский А.В., Семиглазов В.Ф., Мазуров В.И., Карпищенко А.И., Печерский В.И. и др.* Влияние частичного возрастного андрогенного дефицита на развитие метаболического синдрома. Лабораторная диагностика. 2006. 4: 12–19.
17. *Печерский А.В., Лоран О.Б., Печерский В.И., Вонский М.С., Миттенберг А.Г., Семиглазов В.Ф.* 2006. Роль тестостерона в регуляции экспрессии генов некоторых факторов пролиферации. Цитология. 48 (10): 856–861.
18. *Kettyle W.M., Arky R.A.* 2001. Endocrine Pathophysiology. Moscow: Binom Publishers. 336 p.
19. *Печерский А.В., Печерский В.И., Асеев М.В., Дробленков А.В., Семиглазов В.Ф.* Некоторые аспекты процесса регенерации, осуществляемой посредством плюрипотентных стволовых клеток. Цитология. 2008.– 50 (6): 511–520.
20. *Ярилин А.А.* 1999. Основы иммунологии. М.: Медицина (Т.1), 270 с.
21. *Рагимов А.А., Ерёменко А.А., Никифоров Ю.В.* Трансфузиология в реаниматологии. 2005.– М.: Медицинское информационное агентство, 270 с.
22. *Pechersky A.V., Semiglazov V.F., Mazurov V.I., Karpischenko A.I., Mikhailichenko V.V., Udintsev A.V.* 2002. Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, estradiol and prostate volume. International Journal of Andrology. 25: 119–125.
23. *Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., et al.* Molecular biology of the cell. Moscow: Mir, 1994. (1) 517 p., (2) 539 p., (3) 504 p.

УДК 611.712-001

ТОРАКОСКОПИЯ И ПРОГРАММА «DAMAGE CONTROL» ПРИ ТРАВМЕ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

В.В.Лишенко, Д.А.Зайцев, К.С.Элмурадов, А.В.Кукушкин

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

THORACOSCOPY AND THE PROGRAM «DAMAGE CONTROL» AT CHEST TRAUMA

V.V.Lishenko, D.A.Zaitsev, K.S.Elmuradov, A.V.Kukuschkin

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

В работе обобщен опыт лечения 67 пострадавших с травмой грудной клетки различного характера. В основу диагностического и лечебного алгоритма положен принцип применения первичной торакоскопии под местной анестезией во время выполнения дренирования плевральной полости и выполнение торакоскопии по программе «damage control». Применение предложенного алгоритма возможно в любом стационаре, оказывающем неотложную помощь пострадавшим с травмой грудной клетки.

Ключевые слова: травма грудной клетки, торакоскопия, damage control.

In the study the experience of treating 67 patients with chest trauma of various kinds is analyzed. The basis of the diagnostic and therapeutic algorithm based on the principle of primary thoracoscopy under local anesthesia during the execution of drainage of the pleural cavity and thoracoscopy in the mode of execution of «damage control». Application of the proposed algorithm is possible in any hospital providing emergency assistance to victims with the trauma of the chest.

Key words: chest injury, thoracoscopy, damage control.

Введение. Лечение повреждений грудной клетки, несмотря на очевидные успехи и достижения современной медицины, является серьезной проблемой неотложной хирургии. Повреждения грудной клетки вызывают тяжелые расстройства основных жизненных функций организма непосредственно и в течение значительного времени после нее. Если компенсаторные механизмы при этом позволили сохранить хоть в какой-то степени жизнеобеспечение организма, то в дальнейшем закономерно начинают развиваться не менее тяжелые патологические процессы, которые также смертельно опасны.

Эпизодически публикуемые наблюдения достаточно успешного лечения серьезных и даже, казалось бы, «запредельных» по тяжести травм такого рода, как правило, объясняются счастливым стечением обстоятельств, главным элементом которого остается предельно короткое время, прошедшее от момента травмы до оказания помощи в крупном многопрофильном стационаре или научно-исследовательском центре с колоссальным потенциалом заместительной, поддерживающей терапии и высокотехничной специализированной помощи [1]. На основании исследований последних лет была даже сформулирована концепция так называемого «золотого часа» — необходимости оказания основных мероприятий специализированной хирургической помощи таким пострадавшим в максимально короткое время.

Широкое внедрение в хирургическую практику, в том числе и в торакальную хирургию, эндовидеохирургических методик, привело к тому, что такая ценная давно известная методика как традиционная торакоскопия стала применяться реже, чем в 80-е годы, поскольку торакоскопическое исследование стало ассоциироваться с применением ИВЛ с раздельной интубацией бронхов, «в операционной, оснащенной всем необходимым для проведения традиционных операций любой степени сложности» [2]. При этом цитируемые авторы считают, что «торакоскопию может выполнить лишь тот, кто способен осуществить любое традиционное вмешательство и адекватно решить проблему возможных интраоперационных осложнений». Таким образом были изначально сужены возможности внедрения этого метода в широкую клиническую практику и, в частности, в систему лечебно-диагностических мероприятий при травме грудной клетки.

Появление многих диссертационных работ посвященных видеоторакоскопии, на волне внедрения эндовидеохирургических технологий [3–5] практически заставило отказаться от применения традиционной торакоскопии, при этом началось крайне нежелательное противопоставление видеоторакоскопии и торакотомии. Однако, многие исследователи, применявшие торакоскопию при травме грудной клетки, показали ее блестящие возможности [6–8].

Материалы и методы. В основу настоящей статьи положены данные анализа исходов лечения у 420 пострадавших с травмой грудной клетки, находившихся на лечении в Александровской больнице с 2002 по 2006 годы.

Оказание помощи этой категории пациентов до последнего времени было основано на общепринятых методах обследования и лечения. При наличии пнев-

могемоторакса, гемоторакса, выполняли дренирование плевральной полости, а затем принимали решение о выполнении торакотомии. Показаниями к торакотомии служили продолжающееся внутриплевральное кровотечение, признаки ранения или тампонады сердца, обоснованное подозрение на ранение сердца. Эпизодически выполнялась и видеоторакоскопия под наркозом при наличии гемоторакса или ситуации, когда нельзя было исключить проникающий характер ранения с повреждением внутренних органов грудной клетки, а также при возможном продолжающемся кровотечении с интенсивностью до 200 мл в час.

Возраст пострадавших составил от 18 до 65 лет. Мужчин было 387, женщин — 33. Торакотомия выполнена у 74 (17,6%) пострадавших. У 59 пострадавших торакотомия проведена по поводу продолжавшегося внутриплеврального кровотечения. Проводилось ушивание раны легкого, перевязка межреберных артерий и вен, внутренней грудной артерии, ушивание раны диафрагмы. У 10 пациентов торакотомия проведена по поводу ранения сердца, было выполнено ушивание раны сердца, причем у 3 пациентов ранение сопровождалось тампонадой сердца.

У 5 (6,7%) из 74 пострадавших, кому была выполнена торакотомия, последняя оказалась напрасной, поскольку при ревизии признаков продолжающегося кровотечения из легкого и раны грудной стенки выявлено не было. Операция включала удаление лизированной крови и свертков. У 4 (5,5%) больных развилось нагноение торакотомной раны.

Видеоторакоскопия под наркозом выполнена у 31 (7,4%) пациента из 420 пострадавших. У 20 пациентов проведено ушивание раны легкого и диафрагмы, клипирование межреберных артерий, удаление лизированной крови и свертков. У 7 — конверсия в торакотомию — у 3 пострадавших с ранением сердца, у 1 пострадавшего — по поводу ранения внутренней грудной артерии, и у 3 пациентов — по поводу кровотечения из обширной раны легкого, которую невозможно было ушить эндоскопически. Выполнение видеоторакоскопии под наркозом у 4 (13%) из 31 пострадавших оказалось малообоснованным, поскольку отсутствовали признаки продолжающегося кровотечения из раны легкого и грудной стенки, на фоне гемоплеврита.

Оперативное пособие включало удаление лизированной крови и дренирование плевральной полости. Смертельный исход наблюдался у 1 (3,2%) из 31 пострадавших после выполнения видеоторакоскопии в раннем послеоперационном периоде, по-видимому, вследствие воздушной эмболии сосудов головного мозга.

Эмпиема плевры как результат недиагностированного нагноившегося свернувшегося гемоторакса после дренирования плевральной полости возникла у 14 (3,3%) из 420 пострадавших. Гемоплеврит наблюдался у 11 (3%) из 420 пострадавших, причем 3 пациента вновь поступили в стационар в период от 14 до 20 дней после выписки. Сроки лечения пациентов с изолированной закрытой травмой грудной клетки составили от 10 до 25 суток, в среднем 17 суток. Сроки лечения пациентов при ранениях грудной клетки составили 15–28 суток, в среднем 21 сутки.

На основе анализа исходов лечения этой группы пациентов, а также учитывая сложность обстановки, в которой нередко оказывается помощь пострадавшим с травмой грудной клетки, систему лечебно-диагностической помощи таким пациентам мы начали строить по синдромальному признаку. При этом особое внимание обращалось на возможность повреждения того или иного органа и его конкретный «вклад» в тяжесть того или иного синдрома. Это позволило алгоритмировать, а значит, оптимизировать все лечебно-диагностические мероприятия, проводящиеся в этих случаях одновременно. Были выделены следующие синдромы и наиболее частые причины, обусловливающие их развитие:

— синдром дыхательной недостаточности:

— нарушение проходимости дыхательных путей;

— нарушение каркасности грудной клетки и связанная с этим неэффективность механики дыхания;

— компрессия легкого жидкостью (кровь, экссудат);

— пневмоторакс, в том числе напряженный, в том числе не купируемый неформальным дренированием;

— «центральные» механизмы дыхательной недостаточности у пострадавших с черепно-мозговой травмой;

— ушиб легкого и респираторный дистресс-синдром взрослых.

1. Геморрагический синдром:

— продолжающееся открытое кровотечение;

— внутреннее кровотечение.

2. Синдром сердечной и сосудистой недостаточности:

— тампонада сердца;

— ушиб сердца;

— экстракардиальная тампонада сердца вследствие напряженной эмфиземы средостения;

— «центральные» механизмы нарушения функций у пострадавших с черепно-мозговой травмой.

3. Синдром повреждения других органов, не манифестирующих через предыдущие:

— повреждения пищевода;

— повреждения трахеи и крупных бронхов;

— повреждение крупных сосудов грудной клетки, корня легкого.

Так, при поступлении пострадавшего с травмой грудной клетки в ближайшие минуты после поступления в стационар, дежурный хирург на основании анамнеза, данных осмотра и физикального обследования устанавливал синдромальный диагноз, в его рамках начинал оказание неотложной помощи. Выполнялась экстренная торакотомия при отчетливо определяемом ранении сердца, профузном кровотечении из открытой раны грудной клетки, продолжающемся массивном внутриплевральном кровотечении.

Во всех остальных случаях решение вопроса о необходимости экстренного интраторакального вмешательства осуществлялось после быстрой, но по возможности максимально полной внутрисиндромной диагностики.

Основой предложенного алгоритма для построения оптимальной программы лечебно-диагностических

мероприятий была торакоскопия. Мы обозначали ее как первичную, или ориентировочную и считаем абсолютно необходимой при любом дренировании плевральной полости у пострадавших с травмой грудной клетки по соответствующим показаниям (пневмоторакс, гемоторакс, гемопневмоторакс). Она, так же, как и банальное дренирование плевральной полости, выполняется под местной анестезией, не требует сложного оборудования (торакоскоп, лапароскоп или другой подходящий оптический или фиброоптический инструмент, осветитель и световод). Наиболее подходящим для этой цели являются приборы с инструментальным каналом, позволяющим аспирировать жидкость из плевральной полости и собирать ее для реинфузии непосредственно при осмотре плевральной полости.

Такая торакоскопия, как правило, завершалась оставлением гильзы троакара в грудной стенке и дренированием плевральной полости через ее просвет (патент на полезную модель № 88264 от 10.11.2009 г). Цель такой торакоскопии диагностическая с элементами лечения — аспирацией жидкой части содержимого плевральной полости. Она должна ответить на следующие вопросы:

— имеется ли продолжающееся кровотечение в плевральную полость и по возможности — его источник;

— наличие повреждения диафрагмы;

— каков объем свернувшегося гемоторакса.

Полученные данные являлись определяющими в дальнейшем построении лечебно-диагностической программы, в том числе — в определении очередности оперативных вмешательств при тяжелой сочетанной травме. Дренирование плевральной полости с оставлением гильзы троакара остается столь же эффективным средством подготовки к интубации трахеи, если требуется проведение наркоза при операциях в других областях тела (например трепанация черепа при наличии признаков компрессии или дислокации мозга, лапаротомия, лапароскопия), а также средством динамического наблюдения за отделяемым плевральной полости.

Этот простой прием позволил проводить лечебно-диагностические мероприятия в режиме «damage control». В этой ситуации всегда можно вернуться к более полному и целенаправленному исследованию органов грудной полости и г лечебным манипуляциям после выведения пациента из критического состояния, подготовки бригады хирургов, нужных инструментов и аппаратуры. На основании данных первичной торакоскопии стало возможным рациональное расположение дополнительных торакопортов и троакаров. Стали более эффективными в такой «спокойной» обстановке и лечебные манипуляции: окончательная остановка кровотечения из некрупных сосудов грудной стенки, ушивание ран легкого, ликвидация свернувшегося гемоторакса, тщательный осмотр диафрагмы, проводниковая блокада межреберных нервов, симпатического ствола.

Результаты и обсуждение. Мы располагаем опытом применения предложенной системы лечебно-диагностических мероприятий с использованием нашего алгоритма на основе выполнения торакоскопии у 67 пострадавших с различными видами травм грудной клетки, находившихся на лечении в хирургических отделениях Александровской больницы в 2007–2008 гг. У 32 — диагностирована закрытая травма грудной клетки, у 35 — ножевые ранения. Мужчин было 65, женщин — 2. Возраст пациентов составлял от 19 до 56 лет.

У 34 (51%) пациентов торакоскопия под местной анестезией (первичная, ориентировочная) оказалась окончательным способом лечения — была выполнена эвакуация жидкости, диатермокоагуляция сосудов межреберья и поверхностных ран легкого.

У 33 (49%) пострадавших после осмотра плевральной полости потребовалось более обширное оперативное вмешательство. Видеоторакоскопия под наркозом выполнена у 27 пострадавших. В этой группе было проведено ушивание ран легкого и диафрагмы, клипирование межреберных артерий и вен. Конверсия в торакотомию по поводу продолжающегося кровотечения из обширной и глубокой раны легкого выполнена у 4 пострадавших, и у 2 — торакотомия по поводу ранения сердца, с ушиванием раны сердца.

Из 67 пострадавших у 12 лечение и наблюдение осуществлялось в режиме «damage control». Повторная торакоскопия под местным обезболиванием и премедикацией выполнена у всех 12 пострадавшим. Отсутствие продолжающегося кровотечения, свернувшегося гемоторакса зафиксировано у 4 пострадавших. Гильзу троакара удаляли после замены катетера с баллоном (типа Фолея) на двухпросветную силиконовую трубку типа ТММК. Дренирование плевральной полости продолжали до полного расправления легкого. Дренаж удаляли, как правило, на 3–4 сутки.

У 1 пациента после повторного осмотра плевральной полости выявлен свернувшийся гемоторакс небольшого объема и было принято решение о применении протеолитических ферментов (террилитин) в дозе 400 ПЕ. Была устанавлена двухпросветная трубка, по которой в плевральную полость вводили раствор (50–60 мл) с дозой 400 ПЕ террилитина и антибиотики широкого спектра действия. Дренирование плевральной полости продолжалось до полной ликвидации свернувшегося гемоторакса.

У 4 пострадавших при наблюдении в режиме «damage control» было принято решение о необходимости дополнительных манипуляций, но уже в условиях операционной с выполнением видеоторакоскопии под наркозом. Из них у трех пациентов выполнена санация плевральной полости по поводу свернувшегося гемоторакса. Источником кровотечения служили места переломов ребер, но без повреждения межреберных артерий и вен. У одного пациента проведена ликвидация ущемления края легкого в отломках ребер.

Контроль расположения субплеврального катетера при множественных переломах ребер в режиме «damage control» позволил выявить внутриплевральное расположение катетера в двух случаях. У одного из двух пациентов катетер был подтянут, у второго пациента — установлен вновь.

У одного пациента при повторном осмотре плевральной полости выявлено внутриплевральное расположение подключичного катетера.

Сроки лечения у пострадавших с изолированной закрытой травмой грудной клетки составили от 7 до 16 суток, в среднем 11 суток. Сроки лечения при ранениях грудной клетки, составили 8–20 суток, в среднем 14 суток.

При сравнении сроков лечения группы пострадавших по предложенному алгоритму, и группы пациентов, лечившихся по общепринятым методам, продолжительность оказалась меньше на 6 суток у пациентов с изолированной закрытой травмой грудной клетки, и на 7 суток — у пациентов при ранениях грудной клетки. Эмпиема плевры, нагноение послеоперационных ран не возникли ни в одном из случаев.

Использование описанного простого и доступного вида торакоскопии под местной анестезией не противопоставляется другим видам интраторакального вмешательства, а позволяет более эффективно использовать все имеющиеся средства оказания помощи пострадавшим с травмой грудной клетки. Судя по некоторым зарубежным публикациям [9], после бума внедрения в широкую клиническую практику эндовидеохирургических методов вновь пробуждается интерес к использованию традиционной торакоскопии — дешевого, простого и эффективного метода.

Выводы:

1. Предложенный алгоритм диагностики с использованием различных видов торакоскопий показал его надежность и высокую эффективность, обеспечивающие благоприятное течение послеоперационного периода.

2. Применение предложенной системы диагностики и лечения возможно в различных по степени оснащенности стационарах, оказывающих неотложную помощь пострадавшим с травмой грудной клетки.

Литература

1. *Вагнер Е.А., Перельман М.И., Кузьмичев А.П. и др.* Разрывы бронхов. — Пермь.: Кн. изд-во, 1985. — 186 с.
2. *Шулутко А.М., Овчинников А.А., Ясногородский О.О., Мотус И.Я.* Эндоскопическая торакальная хирургия. — М.: Медицина, 2006. — 392 с.
3. *Архипов Д.М.* Видеоторакоскопия в диагностике и лечении ранений груди: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 176 с.
4. *Маркевич В.Ю.* Значение видеоторакоскопии в лечении тяжелых закрытых сочетанных травм груди: дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2006. — 193 с.
5. *Оранский И.Ф.* Диагностические и лечебные возможности видеоторакоскопии при повреждениях груди: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — 19 с.
6. *Авилова О.М., Гетьман В.Г., Макаров А.В.* Торакоскопия в неотложной грудной хирургии. — Киев.: Здоровье, 1986. — 128 с.
7. *Александров П.В.* Применение торакоскопии при повреждениях груди //Воен-мед. журнал.– 1981. –№ 9. — С. 60–61.
8. *Гетьман В.Г.* Клиническая торакоскопия. — Киев.: Здоровье, 1995. — 205 с.
9. *Лазарев С.М., Решетов А.В.* 15-й Европейский конгресс общества торакальных хирургов // Вестн. хир. — 2008. — №2. — С.101–105.

УДК 616.37-002

ВАРИАНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕМ ПАНКРЕАТИТЕ

Д.С.Сагитова, Ю.Е.Веселов, Н.Э.Заркуа, Н.В.Петрова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

USAGE VARIANTS OF THE DIRECTED TRANSPORT OF THE MEDICINALLY MODIFIED LEUCOCYTES IN ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS

D.S.Sagitova, U.E.Veselov, N.E.Zarkua, N.V.Petrova

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

В статье представлены результаты лечения острого деструктивного панкреатита с применением методик направленного транспорта лекарственных средств. Показана более быстрая нормализация клинико-лабораторных показателей: снижение уровня маркеров эндогенной интоксикации, нормализация показателей неспецифической резистентности организма и функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, коррекция клеточного звена иммунитета за счет восстановления нормальных корреляционных связей между субпопуляциями лимфоцитов и гуморального звена, увеличения продукции IgG и IgA и уменьшения продукции IgM.

Направленный транспорт лекарственных средств позволил снизить показатели летальности, гнойно-некротические осложнения и случаи инфицирования при деструктивном панкреатите.

Ключевые слова: деструктивный панкреатит, гнойно-некротические осложнения, направленный транспорт лекарственных средств, направленный транспорт лекарственных средств через круглую связку печени

The article considers the problems of the treatment of acute necrotizing pancreatitis by use of drugs directionaly transport (DDT).

The incubation of the blood concentrated cell mass with antibiotics made according to method of S.V.Lohvitsky.

The work shows that the treatment by use of the drugs directionaly transport (DDT) leading to faster normalization of clinic and metabolic indexes in necrotizing pancreatitis: decreasing of the marcers level of endogenic intoxication; normalization of trophile non-specific resistancy and neutrophile functional activity; cell link correction of the immunity by the reconstruction of correlating binds between the subpopulations of lymph cells and correction of humor link by increasing the production Ig G and Ig A and decreasing of Ig M. 91 patients were treated by using of DT AB which let to decrease of mortality purulent necrotizing complications and events of infecting in acute pancreatitis.

Key words: destructive pancreatitis, festering-necrotizing complications, directed transport of medications, directed transport of medications through the round ligament of liver.

Введение. Высокая распространенность «поздних» летальных исходов определяет актуальность адекватной профилактики инфицирования при тяжелом панкреатите и лечения развившихся гнойных осложнений [1, 3].

Эффективность традиционных подходов к введению лекарственных средств, такие как внутримышечное и внутривенное введение, при панкреонекрозе недостаточна, что в первую очередь связано с низкой концентрацией вводимого препарата в очаге воспаления. Трудность достижения подавляющей концентрации обусловлена особенностями фармакокинетики имеющихся препаратов и отсутствием эффективных оптимальных способов их направленного транспорта в воспалительный очаг [3, 4].

Целью исследования явилось улучшение результатов профилактики и лечения больных острым деструктивным панкреатитом (ОДП) с использованием направленного транспорта лекарственно модифицированных элементов крови.

Объект и материалы исследования. Основу работы составили результаты обследования и лечения 146 больных с ОДП различного генеза, находившихся в Александровской больнице Санкт-Петербурга, за период 2003–2008 годы.

Все больные методом рандомизации были разделены на три группы. Основные две группы составили 43 и 38 пациентов, которым в комплексе лечебных мероприятий была проведена реинфузия аутогенной клеточной взвеси крови после ее инкубации с антибиотиком и даларгином внутривенно и через круглую связку печени. В зависимости от пути введения лекарственных средств, использованные методики мы назвали: направленный транспорт лекарственных средств и направленный транспорт лекарственных средств через круглую связку печени. Группу сравнения составили 65 больных, получавших традиционное лечение, в том числе антибиотики и даларгин внутривенно.

Лечение всех больных с деструктивным панкреатитом начиналось в отделении реанимации и интенсивной терапии. В состав комплексного лечения входила специализированная консервативная программа и мало инвазивные хирургические вмешательства.

Тяжесть течения острого панкреатита, как и любого другого воспалительного процесса, во многом оп-

ределяется состоянием иммунной реактивности организма, поэтому в комплекс обследования больных входило определение параметров иммунограммы и оценка фагоцитарной активности нейтрофилов.

Также, с помощью бактериоскопических и культуральных методов, проводилось бактериологическое исследование биосубстратов, полученных при пункции жидкостных образований в проекции поджелудочной железы и парапанкреатической жировой клетчатки, лапароскопии, оперативном вмешательстве (экссудат, отделяемое дренажей, некротические секвестры, отделяемое из дренированных полостей) с определением чувствительности к антибиотикам.

Инкубацию клеточной взвеси крови с антибиотиками и даларгином при деструктивном панкреатите выполняли по методике С.В.Лохвицкого и соавт., (1992). Перед процедурой катетеризировали крупную (чаще всего подключичную) вену по Сельдингеру.

При инкубации использовали «корректор связывания» диметилсульфоксид в расчете 1 мг/1 мл (Пятаев Н.А. и соавт. 2007).

Поскольку при остром панкреатите в воспалительный процесс вовлекаются орган и парапанкреатическая жировая клетчатка с последующей блокадой микроциркуляторного русла и лекарственные препараты из общего кровеносного русла плохо достигают воспаленного органа, мы усовершенствовали методику направленного транспорта лекарственных средств введением лейкоцитарной массы, инкубированной с лекарственными препаратами, в круглую связку печени, непосредственно в очаг воспаления, и назвали методику направленный транспорт лекарственных средств через круглую связку печени.

Разработанная нами методика заключается в следующем. Под местной инфильтрационной анестезией 0,25% раствором новокаина строго по средней линии живота и на 3–4 см выше пупка проводится катетеризация круглой связки печени по Сельдингеру. Через катетер вводят инкубированную лейкоцитарную взвесь и 0,25% раствор новокаина в количестве 200–300 мл. При инкубации лейкоцитарную массу получали путем дискретного плазмафереза. Клеточную массу отделяли от плазмы на центрифуге, после чего проводили «отжимание» верхнего слоя плазмы в спаренный пакет. Добавляли диметилсульфоксид в расчете 1 мг/1 мл.

При пальпации, после выполнения направленного транспорта лекарственных средств через круглую связку печени по ходу круглой связки определяется инфильтрат, который рассасывается к 3-м суткам, а к 5-м суткам уже не обнаруживается.

Изучение путей распространения инкубированной лейковзвеси, вводимой при направленном транспорте лекарственных средств через круглую связку печени, провели на 10 нефиксированных трупах и интраоперационно у 8 больных с различными заболеваниями органов брюшной полости.

Результаты и их обсуждение. При анализе результатов лечения больных ОДП с использованием методики направленного транспорта лекарственных средств через круглую связку печени, пути распространения инкубированной лейковзвеси и новокаина изучали методом трансабдоминальной ультрасонографии аппаратом «Aloka SSD-1100» (Япония), в 6 случаях до и после использования данной методики. Выявлено, что введенные препараты распространяются в зону ворот печени, желчного пузыря, гепатодуоденальной связки и поджелудочной железы. После применения в составе комплексной терапии методик направленного транспорта лекарственных средств и направленного транспорта лекарственных средств через круглую связку печени наблюдалась нормализация количества лейкоцитов, палочко- и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов. Нормализация температуры в основных группах происходила, в среднем, на 4 суток раньше, чем в группе сравнения.

Подтверждением наличия синдрома эндогенной интоксикации было повышение лейкоцитарного индекса интоксикации при поступлении, он нормализовался в основных группах раньше, чем в группе сравнения, в среднем на 3 дня.

После лечения, также увеличилось число больных с завершенным фагоцитозом при нормальных показателях фагоцитарной активности в основных группах в среднем в 4,2 раза, а в группе сравнения — в 1,6 раза.

При оценке влияния направленного транспорта лекарственных средств на иммунный статус мы выявили, что при деструктивном панкреатите наиболее значимыми изменениями со стороны иммунной системы были признаки вторичного иммунодефицита средней степени тяжести: нарушение Т-клеточного иммунитета со снижением количества общих Т-лимфоцитов и их субпопуляций, нарушением функций В-лимфоцитов в виде уменьшения продукции Ig G, A и M.

Лечение положительно влияло на факторы естественной иммунорезистентности, При применении методики направленного транспорта лекарственных средств отмечено более полноценное по сравнению с внутривенным введением препаратов восстановление иммунного ответа. Эффект иммуностимуляции выражался в нормализации показателя иммунорегуляторных отношений хелперов и супрессоров. У больных с тяжелым течением заболевания в основных группах отмечено (по сравнению с группой сравнения) увеличение общего количества лимфоцитов, нормализация количества и функционального состояния антителопродуцирующих клеток.

При бактериологическом исследовании биосубстратов получены следующие данные: в 74,4% случаев у больных в основной группе 1, и в 76,3% случаев, у больных в основной группе 2 посев не дал роста, то есть на фоне лечения инфицирование некротических тканей не наступало, а в 25,6% и 23,7% случаев высеяны различные микроорганизмы, в подавляющем большинстве случаев — грамотрицательные.

В группе сравнения посев не дал результатов в 44,7% случаев, таким образом, в 55,372% случаев панкреонекроз был инфицирован.

Во всех случаях определяли чувствительность микроорганизмов к различным антибиотикам, что поз-

волило воздействовать наиболее чувствительным антибиотиком на возбудителя при инкубации.

Наиболее значимым результатом применения направленного транспорта лекарственных средств было значительное снижение частоты развития гнойно-некротических осложнений при деструктивном панкреатите (таблица).

средств и направленного транспорта лекарственных средств через круглую связку печени. Поскольку острый панкреатит сопровождается вовлечением в воспалительный процесс самого органа и парапанкреатической жировой клетчатки с последующей блокадой микроциркуляторного русла и лекарственные препараты из общего кровеносного русла плохо достигают воспаленного органа, мы использовали методику направленного транспорта через круглую связку печени, как первичный метод введения лекарственных средств.

Таблица

Показатели летальности и частота осложнений у больных с острым деструктивным панкреатитом

Показатели		Группы		
		основная-1 (n=43)	основная-2 (n=38)	группа сравнения (n=65)
Гнойно-некротические осложнения	абс. число	11	9	36
	%	25,58*	23,68*	55,32
Летальность	абс. число	2	1	13
	%	4,65*	2,63*	20,00

Примечание: * — достоверное отличие показателей от группы сравнения (p<0,05)

Основной причиной смерти пациентов во всех группах явилась полиорганная недостаточность.

Анализ осложнений и летальности показал, что применение методик направленного транспорта лекарственных средств и направленного транспорта лекарственных средств через круглую связку печени позволяет уменьшить тяжесть течения заболевания. Это выразилось в уменьшении койко-дня. Среднее пребывание в стационаре больных основной группы 1 составило 23,9±1,8, больных основной группы 2 — 21,9±1,8, группы сравнения — 30,3±1,6 койко-день. (p<0,05).

Для выявления иммунносупрессивного действия антибиотиков при лечении деструктивного панкреатита мы вычислили среднекурсовую дозу препарата, которая в группе сравнения (24,6±1,13 г) в среднем в 4 раза больше, чем в основных группах (5,42±0,34 г и 5,33±0,34 г соответственно) (p<0,05). Кроме того в группе сравнения использовали еще, как правило, два антибактериальных препарата — ципрофлоксацин и метронидазол.

Для проверки эффективности выбранного пути введения лекарственных препаратов мы исследовали концентрацию цефотаксима в сыворотке крови у больных всех групп и в парапанкреатической клетчатке у 4 больных в группе сравнения и у 3 и 2 больных соответственно в основных группах. Показано, что у больных с деструктивным панкреатитом, в тканях3, вовлеченных в воспалительный процесс, через одни сутки после введения лекарственных препаратов по методикам направленного транспорта, длительно сохраняются концентрации препарата превышающие минимальную подавляющую концентрацию в 8–10 раз, а в сыворотке крови наблюдалось постепенное снижение концентрации антибиотика по сравнения с контрольной группой.

Для уточнения вопроса о первоочередности применения описанных методик мы выделили подгруппу из 5 больных, лечение которых проводили, сочетая методики направленного транспорта лекарственных

Применение методики направленного транспорта лекарственных средств через круглую связку печени обеспечивает непосредственное поступление лекарственных средств в очаг воспаления, уменьшение отека самой железы и устранение блокады воспаленного органа. После уменьшения зоны парапанкреатической инфильтрации (по данным обследования) мы продолжали лечение с применением методики направленного транспорта лекарственных средств для облегчения поступления лекарственных средств из системного кровотока.

При сочетании методик направленного транспорта лекарственных средств и направленного транспорта лекарственных средств через круглую связку печени в подгруппе из 5 больных, гнойно-некротические осложнения выявлены только у одного, летальных исходов не было,

Таким образом, в результате лечения панкреонекроза с использованием методик направленного транспорта лекарственных средств получено значительное снижение частоты развития гнойно-некротических осложнений, снижение летальности, более быстрая нормализация клинико-лабораторных показателей: снижение содержания маркеров эндогенной интоксикации, нормализация показателей неспецифической резистентности организма и функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, коррекция клеточного звена иммунитета за счет восстановления нормальных корреляционных связей между субпопуляциями лимфоцитов и гуморального звена.

В начальной стадии, при отсутствии признаков парапанкреатических изменений, методом выбора является направленный транспорт лекарственных средств.

При появлении признаков парапанкреатических изменений при деструктивном панкреатите целесообразно использование методики направленного транспорта лекарственных средств через круглую связку печени.

В качестве препаратов, вводимых при направленном транспорте лекарственных средств, целесообразно использовать антибиотики цефалоспоринового и фторхинолинового ряда III–IV поколения, карбапенемы и даларгин в дозе 100 мкг/кг. Кратность применения не должна превышать 1 раза в сутки и обязательно добавление диметилсульфоксида в качестве «корректора связывания» в дозе 1 мг/мл.

Литература

1. *Ержанов О.Н., Швецов Д.А., Даниярова Б.А.* Введение антибиотиков в клеточной взвеси крови при плазмаферезе в лечении острых абсцессов лёгких, осложненных пиопневмотораксом. // Тр. 3-го Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство» — М., 1996. — С. 116.
2. *Лохвицкий С.В., Гуляев А.Е., Зубцов Н.В. и др.* Клиническая фармакокинетика антибиотиков при введении их в клеточной массе во время плазмафереза // Здравоохр. Казахстана.– 1992.– № 8. — С.22–24.
3. *Пятаев Н.А.* Изменения морфофункционального состояния клеток крови при ее экстракорпоральной обработке некоторыми антибиотиками / Н.А.Пятаев, М.Д.Романов, О.В. Журова, О.В. Минаева, И.С. Котлов // Общая реаниматология. — 2006. — Т. II, № 4. — С.57–61.
4. *Beger H.G.* (1993) Nekratisierende Pankreatitis: Nicht alle antibiotiks sind geeignet, Medizinverlag GmbH. Munchen, (5): 12–15.

УДК 616.995.1

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕЛЬМИНТНО-ПРОТОЗОЙНЫХ ИНВАЗИЙ У ДЕТЕЙ

В.Е.Одинцева, В.А.Александрова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

PECULIARITIS CLINIC MANIFISTATIONS, METHODS OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF HELMINTH AND PROTOZOAN IN CHILDREN IN MODERN CONDITIONS

V.E.Odintseva, V.A.Alexandrova

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies Ministry, Russia

© В.Е.Одинцева, В.А.Александрова. 2010 г.

Гельминтно-протозойные инвазии широко распространены в мире, как в развитых, так и в развивающихся странах. Гельминты и простейшие могут вызывать значительные повреждения в организме человека и даже приводить к смерти. Правильная диагностика и лечение гельминтно-протозойных инвазий имеет большое значение, как для каждого отдельного пациента, так и для общественного здравоохранения в целом.

Представлены результаты обследования 540 детей на паразитарную инвазию, изучены клинические особенности детей различных возрастных групп с паразитарной инвазией в современных условиях, особенности диагностики таких гельминтно- протозойных заболеваний, как лямблиоз, аскаридоз, энтеробиоз. Доказана низкая диагностическая значимость копроскопического метода диагностики паразитарных инвазий и высокая диагностическая значимость таких методов, как полимеразная цепная реакция (ПЦР) кала и вегетативно-резонансное тестирование (ВРТ). Описана современная терапия энтеробиоза, аскаридоза и лямблиоза, а также хронически рецидивирующего лямблиоза у детей.

Ключевые слова: кишечные паразиты, дети, острицы, лямблии, аскариды, диагностика, лечение паразитарных инвазий у детей.

Helminth-protozoan infestations are widespread in the world, both in developed and developing countries. Helminths and protozoa can cause considerable damage in the human body and even lead to death. Proper diagnosis and treatment of helminthic-protozoan invasions is of great importance, both for the individual patient and for public health in general.

The article presents the results of a survey of 540 children parasitic infestations, studied clinical features of children of different age groups with parasitic infestations in modern conditions, especially diagnosis of intestinal parasites — protozoan diseases such as Giardiasis, Ascariasis, Enterobiasis. Prove low diagnostic significance for method of scatoscopy of diagnosing parasitic infestations and the high diagnostic significance of techniques such as polymerase chain reaction (PCR) of stool and vegetative resonance test (VRT). Describe the modern therapy Enterobiasis, Ascariasis and Giardiasis, as well as chronically-relapsing Giardiasis in children.

Key words: Intestinal parasites, children, Enterobius vermicularis, Giardia lamblia, Ascaris lumbricoides, polymerase chain reaction (PCR) of stool, vegetative resonance test (VRT), treatment of parasitic diseases in children.

Введение. Паразитарные заболевания и в XXI веке остаются одним из самых частых видов патологии и представляют собой медико-социальную проблему. К настоящему времени из 1415 известных возбудителей заболеваний человека 353 вызывают протозойные заболевания и гельминтозы. По данным ВОЗ, гельминтозы стоят на четвертом месте после диареи, туберкулеза и ишемической болезни сердца по степени ущерба, наносимого здоровью населения Земли.

Экспертная оценка ВОЗ свидетельствует, что более 4,5 млрд человек в мире поражено возбудителями этой группы болезней [1]. Из них 2 млрд человек инфицированы Ascaris lumbricoides [2]. Ежегодно в мире аскаридозом заражаются около 650 млн человек, энтеробиозом — 460 млн [3].

По оценкам специалистов, ежегодно число заболевающих паразитарными болезнями в России превышает 20 млн человек и имеет тенденцию к увеличению [4]. По мнению некоторых исследователей, увеличение распространенности в последние годы паразитозов, появление скрытой паразитарной инвазии обусловлено использованием большого количества поллютантов в промышленности и попаданием их в организм человека. Суть этого подхода раскрыта в работах известного учёного и врача-клинициста Hulda R.Clark. Основные положения её работы были подтверждены накопленным в США и Германии клиническим опытом. По мнению H.R.CIark, продукты питания, полуфабрикаты, вода и др. содержат следы изготовления (спирты, фенолы и т.д.). Эти вещества, попадающие в продукты в количествах, ниже пре-

дельно допустимых концентраций (ПДК), могут быть стойкими и нестойкими (например, при автоматической мойке посуды остаточная концентрация токсических веществ гораздо ниже ПДК). Красители, консерванты (бензол, изопропиловый спирт, метиловый спирт, ацетон и др.) запускают процесс микроинвазии. H.R.CIark проводила тестирование некоторых продуктов (зубной пасты, косметики и др.) и обнаружила в них поллютанты. Для многих паразитов поллютанты являются катализаторами, входящими в метаболический цикл, они могут ускорять размножение определённых паразитов. Возникает взаимное совокупное действие паразитов и поллютантов.

К тому же, за последние десятилетия резко изменились объёмы миграции людей, домашних животных и микроорганизмов. Продукты питания (зерно, замороженное мясо, моллюски, рыба), производимые в странах с тропическим климатом и в других зонах, являющихся сформировавшимися ареалами обитания различных паразитов, можно встретить теперь в любой стране мира. Скрытая паразитарная инфекция не проявляет себя и может оставаться вне поля зрения врача долгое время.

Особенностью большинства паразитарных болезней является хроническое течение, не сопровождающееся развитием острых симптомов. Коллегия Министерства здравоохранения России 21 декабря 2001 г. констатировала, что врачи недостаточно знают клинику и диагностику паразитарных болезней [5]. Официально регистрируемое число больных паразитарными болезнями в России не соответствует реальной ситуации. Особенно эта проблема актуальна в детском возрасте, поскольку заболеваемость детей до 14 лет в 4 раза выше, чем в популяции [6–8].

Из протозойных инфекций наиболее массовой является лямблиоз. За 10 лет в целом по Российской Федерации заболеваемость лямблиозом увеличилась в 2 раза, среди здорового населения лямблиоз встречается повсеместно независимо от климатических условий.

По данным литературы, лямблиоз у детей клинически наиболее часто характеризуется явлениями дисфункции тонкой кишки. Отмечается чередование поносов и запоров. Характерен частый зловонный стул (до 5–8 раз/сут) бледного цвета, пенистый, с примесью слизи [9–11]. Инфицированных детей могут беспокоить тошнота, рвота, метеоризм, боли в животе [12], жалобы на отрыжку, боли в области пупка [10, 11].

На сегодняшний день существует много нерешенных проблем в диагностике лямблиоза у детей. До сих пор «золотым стандартом» в диагностике простейших являлось трехкратное копрологическое исследование [13–15]. Было показано, что однократное исследование кала методом копроовоскопии позволяет выявить лямблиоз лишь в 50–70% случаев, в то время как чувствительность трехкратного исследования составляет 90% [13, 16]. Однократное диагностическое исследование с отрицательным результатом не может служить основой для клинического заключения об отсутствии лямблий [17]. Методы диагностики лямблиоза с помощью нативного мазка и мазка с раствором Люголя, широко используемые в нашей стране, характеризуются низкой чувствительностью (41–50%) [18–20].

Однако даже при проведении трехкратного исследования методом копроовоскопии лямблии могут быть не выявлены в связи с периодичностью экскреции цист [21, 12]. Применение консервирующего раствора помогает повысить эффективность выявления лямблий. В нем цисты сохраняют свой типичный внешний вид до 1 месяца. Кал разводят консервантом в соотношении 1 : 3. Согласно приказу Минздрава России от 25.03.1999 г. № 4.2735, для консервации фекалий используют реактив Барроуза (вода 82,5 мл, формалин 5 мл, этиловый спирт 96% 12,5 мл, фенол кристаллический 2,0, натрия хлорид 0,7) [22].

Проблема лечения лямблиозной инвазии у детей остается актуальной и сегодня. Для лечения лямблиоза у детей используют препараты нитромидазол (метронидазол), нифуратель (макмирор), фуразолидон, альбендазол (немозол). Но возможно возвращение симптомов лямблиоза после лечения. Важно знать, вызвано ли это устойчивостью паразита к противопаразитарным препаратам или реинвазией Giardia Lamblia. Устойчивость Giardia Lamblia к противопаразитарным препаратам может быть обусловлена антигенным различием видов лямблий с неодинаковой восприимчивостью к разным противопаразитарным препаратам [23, 24].

Наиболее массовыми гельминтозами в России являются нематодозы, возбудителями которых служат круглые гельминты: острицы, аскариды и др. [7]. Существует много спорных вопросов в диагностике нематодозов. Установить диагноз аскаридоза только по клиническим данным практически невозможно.

Проблема специфического лечения личиночного аскаридоза в настоящее время остается нерешенной. Большинство антигельминтных препаратов оказывают действие только на взрослые особи. В литературе имеются единичные указания о действии мебендазола (вермокса) на личинки аскарид [25]. Дегельминтизация при установленной форме легочного аскаридоза приводит к снижению бронхиальной гиперреактивности, уменьшению аллергического воспаления [26]. Применение современных антигельминтных препаратов позволяет успешно лечить кишечный аскаридоз. Однако медикаменты широкого спектра действия не обеспечивают полного излечения при однократном курсе терапии, и у ряда больных вызывают побочные эффекты аллергического, диспепсического и неврологического характера.

Для лечения кишечной формы аскаридоза используют препараты левамизол (декарис), мебендазол (вермокс), пирантел (гельминтокс, комбантрин, немоцид), альбендазол (немозол). Применяемые препараты действуют целенаправленно только на взрослые особи.

В диагностике энтеробиоза опорно-диагностическими признаками являются: характерный эпидемиологический анамнез, зуд в перианальной области, нарушение ночного сна. Лабораторная диагностика включает паразитологический метод, достоверный диагноз может быть поставлен при обнаружении

гельминтов или яиц остриц. Взрослых подвижных самок остриц можно увидеть на поверхности свежевыделенных фекалий больного. Яйца остриц выявляют при микроскопии материала, полученного с перианальных складок с использованием прозрачной липкой ленты по методу Грэхэма. Рекомендуются не менее пяти повторных исследований соскобов, чтобы исключить вероятность инвазии.

Каждый выявленный больной с энтеробиозом подлежит лечению; для этого используют препараты мебендазол, пирантел, альбендазол. После лечения необходимо контрольное обследование и повторение курсов лечения, поскольку могут происходить ре- и суперинвазия [27].

Учитывая сложность диагностики паразитарных инвазий у детей, актуальна проблема поиска новых, чувствительных, экономически эффективных и доступных методов диагностики. Полимеразная цепная реакция [28, 29] произвела революцию в паразитологии и нашла широкую область применения. ДНК-технологии имеют большое значение во многих областях паразитологии, включая идентификацию и систематизацию паразитов, анализ генетической структуры, генной организации, изучения лекарственной устойчивости [30–32]). Метод ПЦР позволяет прямо обнаружить инфекционный агент или генетическую мутацию в любой биологической среде организма (слюна, мокрота, кровь, моча, кал). В основе метода лежит уникальное свойство ДНК — способность к саморепродукции, которая воспроизводится искусственно in vitro.

Современные взгляды зарубежных и отечественных ученых на взаимоотношения паразит — хозяин с позиции колебательных и волновых процессов, присущих всем живым организмам, позволили разработать новый подход к диагностике различных заболеваний, в том числе и паразитарных. Одним из таких методов является вегетативный резонансный тест (ВРТ), позволяющий определить наличие паразитов в организме человека на разных стадиях развития: яйца, личинки, взрослых особей. Маркерами для диагностики являются резонансные электромагнитные частоты, характеризующие индивидуальный спектр электромагнитного излучения паразитов [33, 34].

Метод является гигиеническим, неинвазивным, безболезненным, что особенно важно для детей. ВРТ официально разрешен и рекомендован к медицинскому применению Министерством здравоохранения Российской Федерации (Методические рекомендации №№98/232, 99/96, 2000/74) [35].

Цель нашего исследования — выявление распространенности гельминтно-протозойной инвазии у детей на современном этапе и сравнение диагностической значимости различных методов диагностики и лечения паразитозов у детей.

Материалы и методы исследования. В основу работы положены результаты обследования 540 детей в возрасте от 2 месяцев до 17 лет с различными гастродуоденальными заболеваниями: хронический гастродуоденит (53,5%), функциональные расстройства желудка (8,2%), дискинезии желчевыводящих путей (30%). Среди сопутствующих заболеваний были диагностированы аномалии желчного пузыря (4,8%), аллергические заболевания (10%), последствия перинатальной патологии ЦНС (7,7%), хронический иерсиниоз (1,8%), заболевания ЛОР-органов (1,8%).

Для диагностики использовали тщательный сбор анамнеза, анализ жалоб, осмотр, необходимые лабораторные и инструментальные исследования (копроовоскопический метод диагностики, исследование кала с консервантом Барроуза, ПЦР-диагностика кала, вегетативно-резонансное тестирование).

Для исследования кала с консервантом использовали консервант Барроуза (вода 82,5 мл, формалин 5 мл, этиловый спирт 96% 12,5 мл, фенол кристаллический 2,0, натрия хлорид 0,7).

Для ПЦР-диагностики использовали набор «ДНК-экспресс» (НПФ «Литех», Москва). Анализ продуктов ПЦР проводили с помощью гель-электрофореза в 1,5% агарозном геле с бромистым этидием.

Вегетативно-резонансное тестирование выполняли на аппаратно-программном комплексе (АПК) «Имедис-Фолль». АПК «Имедис-Фолль» включает следующие взаимосвязанные и взаимодополняющие системы: диагностическая система (ДС), электронный медикаментозный селектор (ЭМС), система биорезонансной терапии (БРТ), система мультирезонансной терапии. Показания и противопоказания для обследования предусмотрены методическими рекомендациями «Электропунктурный вегетативный резонансный тест» (Министерство здравоохранения РФ, методические рекомендации № 99/96).

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с использованием модулей системы STATISTICA for Windows (версия 5.5). Для сравнения средних показателей количественных признаков в исследуемых группах использовали t-критерий Стьюдента с оценкой достоверности различий ($p<0,05$) по значениям M±m. При оценке связей качественных показателей использовали критерий достоверности связи ($p<0,05$) χ^2 Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение. Обследованы 540 детей, 278 (51,5%) мальчиков и 262 (48,5%) девочки в возрасте от 2 месяцев до 17 лет с различными гастродуоденальными заболеваниями.

Для оценки физического развития мы использовали индекс массы тела (ИМТ), так как масса тела является самым чувствительным параметром, быстро реагирующим на возникновение заболеваний пищеварительного тракта у детей и на любую паразитарную инвазию. ИМТ представляет собой частное от деления массы тела в килограммах на длину тела в метрах, возведенную в квадрат (табл. 1).

Как видно из таблицы, в целом обследованные дети имеют средние показатели физического развития вне зависимости от наличия гельминтно-протозойной инвазии.

По возрасту дети были распределены на четыре группы: группа I — от 2 месяцев до 3 лет, группа II — от 3 до 7 лет, группа III — от 7 до 12 лет, группа IV — от 12 до 17 лет. Кроме того, в зависимости от наличия

Таблица 1

Индекс массы тела детей различных возрастных групп

ИМТ	Возрастные группы			
	2 мес – 3 года	3–7 лет	7–12 лет	12–17 лет
ПИ–	16,58±0,40	15,47±0,23	17,23±0,47	18,70±0,30
ПИ+	16,35±0,24	15,09±0,16	17,37±0,38	18,67±0,34

Примечание: ПИ– — паразитарная инвазия отсутствует; ПИ+ — паразитарная инвазия присутствует.

или отсутствия подтвержденной гельминтно-протозойной инвазии каждая группа была разделена на две подгруппы: А — без паразитарной инвазии, В — с подтвержденной паразитарной инвазией.

Среди обследованных детей преобладали жалобы на отрыжку, тошноту, рвоту, снижение аппетита, боли в животе в околопупочной области, неустойчивый стул.

Жалобы на отрыжку и тошноту достоверно чаще всего предъявляли дети III возрастной группы (7–12 лет) ($p<0,05$). Жалобы на снижение аппетита, боли в околопупочной области и бруксизм достоверно чаще беспокоили детей II группы (3–7 лет) ($p<0,05$), а неустойчивый стул чаще всего наблюдался у детей от 2 месяцев до 3 лет ($p<0,05$).

Кроме того, имелись отличия в характере жалоб в зависимости от наличия или отсутствия паразитарной инвазии. Тошнота достоверно чаще встречалась у детей от 3 до 7 лет и у детей от 7 до 12 лет, имевших гельминтно-протозойную инвазию ($p<0,05$), по сравнению с детьми тех же возрастных групп без паразитарной инвазии. Жалобы на снижение аппетита предъявили 291 ребенок, данный симптом встречался с одинаковой частотой у детей, имеющих паразитарную инвазию и без нее. Боли в околопупочной области достоверно чаще беспокоили детей III возрастной группы (7–12 лет) (41 ребенок (56,16%)), инвазированных паразитами ($p<0,05$), по сравнению с детьми той же группы без паразитарной инвазии (табл. 2).

Таблица 2

Частота жалоб у детей различных возрастных групп

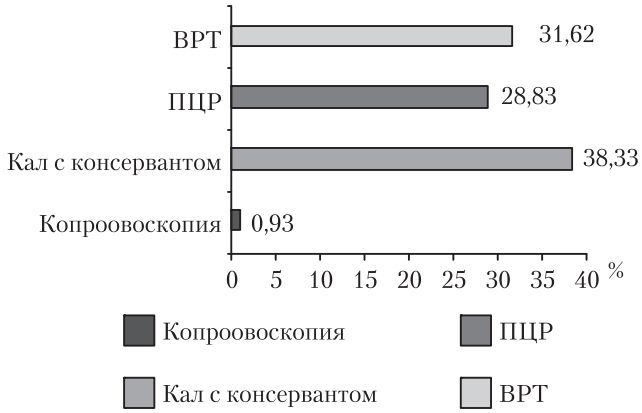
Жалобы	Возрастные группы								Всего
	Группа I (2 мес – 3 года)		Группа II (3–7 лет)		Группа III (7–12 лет)		Группа IV (12–17 лет)		
	А	В	А	В	А	В	А	В	n
Отрыжка	8 25,81%	18 35,29%	39 47,56%	53 55,21%	49 67,12%*	56 76,71%	32 57,14%	46 58,97%	301
Тошнота	5 16,13%	10 19,61%	24 29,27%	49 51,04%**	36 49,32%*	49 67,12%**	32 57,14%	45 57,69%	250
Рвота	2 6,45%	5 9,80%	11 13,41%	16 16,67%	8 10,96%	14 19,18%	7 12,50%	16 20,51%	79
Снижение аппетита	19 61,29%	27 52,94%	49 59,76%*	64 66,67%	32 43,84%	41 56,16%	24 42,86%	35 44,87%	291
Боли в пупочной области	8 25,81%	22 43,14%	51 62,20%*	72 75,00%	29 39,73%	41 56,16%**	20 35,71%	38 48,72%	281
Неустойчивый стул	9 29,03%*	16 31,37%	13 15,85%	14 14,58%	12 16,44%	10 13,70%	3 5,36%	6 7,69%	83
Бруксизм	11 35,48%	9 17,65%	25 30,49%*	27 28,13%	11 15,07%	13 17,81%	1 1,79%	4 5,13%	101

Примечание: А — дети без паразитарной инвазии, В — дети с подтвержденной паразитарной инвазией. * — $p<0,05$ достоверность различий признаков у детей различных возрастных групп по отношению к остальным группам; ** — $p<0,05$ достоверность различий признаков у детей с паразитарной инвазией и без паразитарной инвазии.

В нашем исследовании мы изучали у детей диагностическую значимость различных методов диагностики гельминтно-протозойной инвазии.

При диагностике лямблиоза при копроовоскопии 540 мазков цисты лямблий были обнаружены менее чем в 1% случаев. При исследовании кала на цисты лямблий с консервантом Барроуза лямблиоз диагностирован у 38,33%. Методом ПЦР кала лямблии были обнаружены у 28,83% обследованных детей. Методом вегетативно-резонансного тестирования (ВРТ) обследованы 136 детей, лямблии обнаружены у 31,62% детей (диаг. 1).

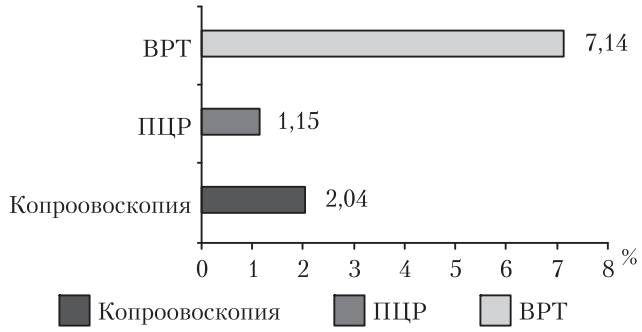
Наиболее ценным диагностическим методом при исследовании на лямблиоз оказался метод исследования кала с консервантом Барроуза, данный метод был принят нами в качестве «золотого стандарта». Диагностические характеристики других методов диагностики определяли относительно «золотого стандарта» с помощью четырехпольной таблицы. Для оценки эффективности диагностических тестов рассчитывали следующие показатели: чувствительность (Se), специфичность (Sp), точность (test eff.), прогностическая ценность отрицательного результата теста (–PV), прогностическая ценность положительного результата теста (+PV).



Диаг. 1. Частота обнаружения лямблий различными методами диагностики

Как известно, от значений чувствительности и специфичности зависит прогностическая ценность (послетестовая вероятность) положительного и отрицательного результатов теста. Чем чувствительнее тест, тем выше прогностическая ценность его отрицательного результата (т.е. возрастает уверенность врача в том, что отрицательные результаты теста отвергают наличие заболевания). Чем специфичнее тест, тем выше прогностическая ценность его положительного результата (то есть врач может с большей уверенностью считать, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз).

В качестве «золотого стандарта» в диагностике аскаридоза в нашем исследовании использовали ПЦР-диагностику кала.



Диаг. 2. Частота обнаружения аскарид различными методами диагностики

Как известно, не существует абсолютно чувствительных и абсолютно специфичных тестов (включая «золотой стандарт»). Стопроцентные показатели получены, вероятно, из-за того, что в исследовании принимало участие относительно небольшое число инфицированных аскаридами пациентов (табл. 4). Вероятно, с этим связаны и низкие показатели прогностической ценности положительного результата теста (12,5%). Тем не менее, полученные нами данные, позволяют сделать вывод о высокой информативности ВРТ-диагностики аскаридоза у детей (чувствительность теста — 100%, специфичность — 93,96%). При оценке диагностических показателей копроскопического метода диагностики все показатели оказались ниже 1%, что не позволяет рекомендовать копроскопический метод для диагностики аскаридоза у детей.

Таблица 3

Диагностические показатели различных методов обнаружения лямблий

Метод исследования	Se	Sp	–PV	+PV	test eff.
ПЦР	62,72%	89,79%	86,55%	69,69%	82,42%
ВРТ	51,06%	80,23%	75%	58,53%	69,92%
Копроскопия	Все показатели менее 1%				

Как видно из табл. 3, методы ПЦР и ВРТ обладают хорошими диагностическими показателями и высокими показателями точности теста (для ПЦР — 82,42%, для ВРТ — 69,92%). Копроскопический метод диагностики характеризовался чрезвычайно низкими диагностическими показателями (все показатели ниже 1%), что ставит под сомнение целесообразность его использования для диагностики лямблиоза у детей.

По данным литературы считается, что эозинофилия в периферической крови в сочетании с мигрирующими инфильтратами в легких, изменение положения которых выявляется при сопоставлении рентгенограмм, сделанных с интервалом в несколько дней, в 60% случаев свидетельствует о наличии аскаридозной инвазии в миграционной стадии развития паразита. В нашем исследовании, во всех возрастных группах обследованных детей эозинофилии в периферической крови обнаружено не было, причем эозинофилы были в пределах возрастной нормы как у де-

Таблица 4

Диагностические показатели различных методов обнаружения аскарид

Метод исследования	Se	Sp	–PV	+PV	test eff.
ВРТ	100%	93,96%	100%	12,5%	94%
Копроскопия	Все показатели менее 1%				

При диагностике аскаридоза мы исследовали кал на яйца глист микроскопическим методом у 540 детей, аскариды обнаружены в 2,04% исследований. Методом ПЦР кала обследовано 434 ребенка, аскариды обнаружены у 1,15% детей, а методом ВРТ обследовано 135 детей, аскариды обнаружены у 7,14% детей (диаг. 2).

тей без паразитарной инвазии, так и с подтвержденной гельминтно-протозойной инвазией (рис.1).

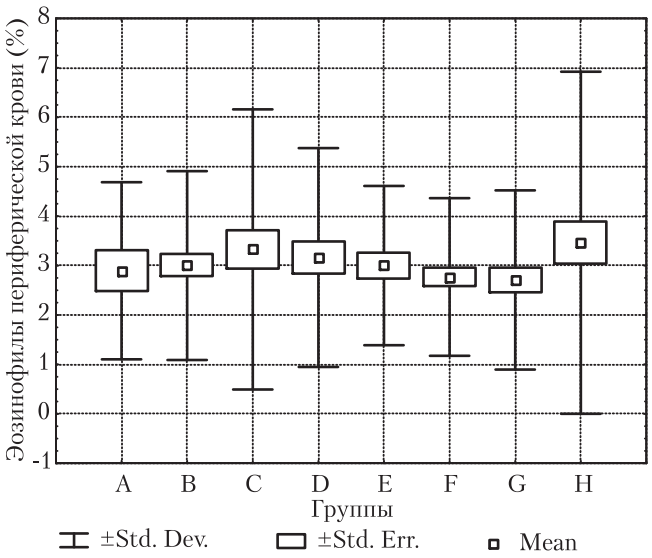
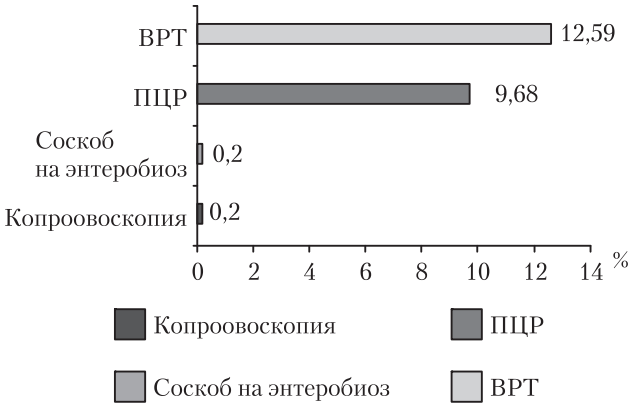


Рис. 1. Значение эозинофилов периферической крови у обследованных детей.

Примечание: A, B, C, D — возрастные группы I–IV без паразитарной инвазии, E, F, G, H — возрастные группы I–IV с паразитарной инвазией

При диагностике энтеробиоза проводили однократные соскобы у 540 детей, острицы диагностированы у 0,2% детей. При исследовании кала на яйца глист у всех обследованных острицы были обнаружены также у 0,2% детей. При проведении ПЦР-диагностики кала у 434 пациентов острицы обнаружены у 9,68% детей, при вегетативно-резонансном тестировании (обследовано 135 детей) — у 12,59% (диаг. 3).

В нашем исследовании «золотым стандартом» в диагностике энтеробиоза являлась ПЦР-диагностика кала.



Диаг. 3. Частота обнаружения остриц различными методами диагностики

в анализах детей всех возрастных групп составило ниже $8{,}0\times10^9$/л, причем снижение не зависело от наличия или отсутствия паразитарной инвазии у детей (рис. 2).

Одной из актуальных задач в борьбе с паразитарными инвазиями, на сегодня является разработка эффективных, безопасных, недорогих методов лечения гельминтно-протозойной инвазии у детей. Лечение паразитарных инвазий следует проводить комплексно под контролем исследования кала, так как. целью лечения является эрадикация паразита из кишечника.

В нашей работе проведен сравнительный анализ эффективности лечения лямблиоза различными препаратами. Доля успешной эрадикации паразита при использовании метронидазола составила 58%, макмирора (нифурателя) — 53%, немозола (албендазола) — 50%, фуразолидона — 20%.

До сих пор проблемой является разработка эффективных лечебных мероприятий в отношении хронически рецидивирующего лямблиоза у детей, когда после курса лечения лямблии обнаруживаются вновь. В нашем исследовании в случаях хронически рецидивирующего лямблиоза у 143 детей были назначены биорезонансные препараты —танаксал с парауолнатом или инверсионный нозод лямблий (предварительно тестированные гомеопатические препараты) с положительным эффектом. Эрадикация простейших при использовании танаксала с парауолнатом оказалась успешной в 47,5% случаев. При лечении хронически рецидивирующего лямблиоза инверсионным нозодом лямблий эффективность терапии еще выше и составила 71,95% (различия между эффективностью данных методов лечения статистически значимы ($p<0{,}01\%$)).

Таблица 5

Диагностические показатели различных методов обнаружения остриц

Тест	Se	Sp	–PV	+PV	test eff.
ВРТ	57,14%	93,2%	94%	53%	88,88%
Копроскопия	Все показатели менее 1%				
Соскоб на энтеробиоз	Все показатели менее 1%				

Как видно из таблицы 5, копроскопический метод диагностики энтеробиоза и однократные соскобы на энтеробиоз не имеют диагностической значимости в диагностике энтеробиоза у детей. В то же время, метод ВРТ обладает высокой специфичностью (93,2%) и точностью теста (88,88%) в диагностике энтеробиоза.

В литературе есть указания на то, что дети с иммунодефицитными состояниями имеют более высокий риск паразитарной инвазии. В нашем исследовании мы проанализировали клинический анализ крови обследованных детей на наличие выраженной лейкопении, как одного из показателей иммунологической недостаточности. Значение лейкоцитов периферической крови

В лечении нематодозов мы использовали препараты пирантел, мебендазол (вермокс). При лечении аскаридоза — у 4 детей применялся вермокс, у 1 ребен-

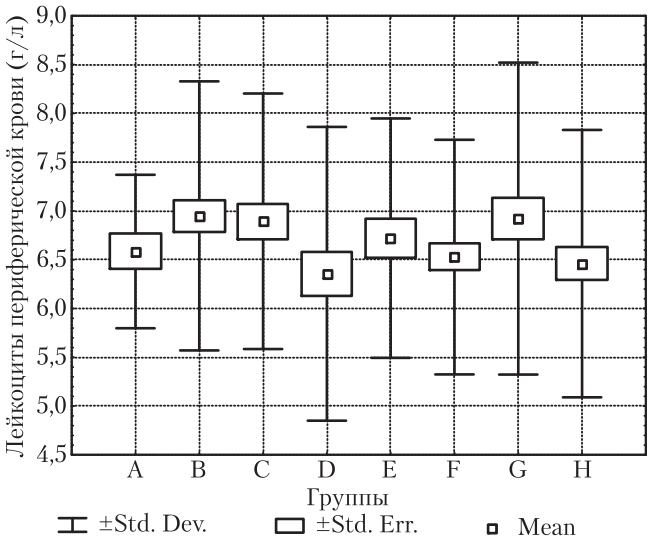


Рис. 2. Значение лейкоцитов периферической крови у обследованных детей.

Примечание: A, B, C, D — возрастные группы I–IV без паразитарной инвазии, E, F, G, H — возрастные группы I–IV с паразитарной инвазией

ка — пирантел; при лечении энтеробиоза 22 ребенка получали вермокс, 20 детей — пирантел. Данные препараты оказались эффективными у всех детей с нематодозами.

Выводы: 1. Для детей с паразитарной инвазией наиболее характерными клиническими проявлениями являются жалобы на тошноту и боли в околопупочной области.

2. Количество эозинофилов в периферической крови у обследованных детей во всех возрастных группах было в пределах нормы и существенно не отличалось от количества эозинофилов у детей с подтвержденной гельминтно-протозойной инвазией и у детей без паразитарной инвазии.

3. Метод копроовоскопии без использования консерванта для диагностики лямблиоза мало информативен, что не позволяет использовать его в широкой практике. Наиболее информативными в диагностике лямблиоза оказались метод исследования кала с консервантом Барроуза и метод вегетативно-резонансного тестирования (ВРТ).

4. Вегетативно-резонансное тестирование (ВРТ) является неинвазивным высокоинформативным, удобным и недорогим методом диагностики гельминтно-протозойной инвазии у детей. В диагностике энтеробиоза и аскаридоза метод ВРТ имел высокую диагностическую значимость наряду с методом полимеразной цепной реакции.

5. Стандартное медикаментозное лечение лямблиоза было эффективным лишь у 20–58% детей. При лечении хронически рецидивирующего лямблиоза у 143 детей максимальной эффективностью обладал инверсионный нозод лямблий (71,95%).

6. Лечение аскаридоза и энтеробиоза препаратами пирантел и мебендазол (вермокс) оказалось эффективным у всех детей.

Литература

1. *Поляков В.Е., Лысенко А.Я.* Гельминтозы у детей и подростков. — М. — Медицина — 2003. — с. 14–29.
2. *Savioli L., Gabrielli A.F., Ramsan M. et al.* Soil-transmitted helminths and haemoglobin status among Afghan children in World Food Programme assisted schools. // J. Helminthol. — 2005. — Vol. 79 (4). — P. 381–384.
3. *Chan M.S.* The global burden of intestinal nematode infections — fifty years on. // Parasitol. Today — 1997. — Vol. 13 (11) — P. 438–443.
4. *Онищенко Г.Г.* О мерах по усилению профилактики паразитарных болезней в России. // Медицинская паразитология. — 2003. — № 3 — с. 3–7.
5. *Сергиев В.П.* Паразитарные болезни сегодня и завтра.// Качество жизни. Медицина — 2004. — с. 10–15.
6. *Дарченкова Н.Н., Романенко Н.А., Чернышенко А.И.* Современная ситуация по распространению аскаридоза в Российской Федерации. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2006. — № 4. — с. 40–43.
7. *Тимченко В.Н., Леванович В.В., Абдукаева Н.С., Васильев В.В., Михайлов И.Б.* Паразитарные инвазии в практике детского врача. — СПб. — ЭЛБИ — 2005. — с. 60–68.
8. *Gilman R.H., Brown K.H., Visvesvara G.S. et al.* Epidemiology and serology of Giardia lamblia in a developing country: Bangladesh. // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1985. — Vol. 79. — P. 469–473.
9. *Александрова В.А.* Клинические лекции по педиатрии. — Санкт-Петербург. — «Диля» — 2004. — с. 414.
10. *Guerreiro N.M., Herrera P.M., de Escalona L. et al.* Giardia lamblia: comparison of two diagnostic methods and evaluation of response to treatment with metronidazole. // Gen. — 1991. — Vol. 45 (2). — P. 105–110.
11. *Thompson R.G., Karandikar D.S., Leek J.* Giardiasis. An unusual cause of epidemic diarrhea. // Lancet — 1974. — P. 615–616.
12. *Rendtorff R.C.* The experimental transmission of human intestinal protozoan parasites. II. Giardia lamblia cysts given in capsules. // Amer. J. Hyg. — 1954. — Vol.59. — P. 209–220. 10
13. *Burke J.A.* The clinical and laboratory diagnosis of giardiasis. // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. — 1977. — Vol. 7. — P. 372–391.
14. *Paerregaard A., Kjelt K., Krasilnikoff P.A.* The diagnosis of childhood giardiasis. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1990. — Vol. 10. — P. 275.
15. *Wolfe M.S.* Giardiasis. // Clin. Microbiol. Rev. — 1992. — Vol. 5 (1). — P.93–100.

16. *Suzuki H.U., de Morais M.B., Medeiros E.H. et al.* Diagnosis limitations of the isolation of trophozoites of Giardia lamblia in duodenal aspirates. // Arg. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 31 (2). — P. 69–74.
17. *Черкасский Б.Л.* Инфекционные и паразитарные болезни человека. // М.Медицинская газета. –1994. — с. 371–372.
18. *Flanagan P.A.* Giardia diagnosis, clinical course and epidemiology. A review.// Epidemiol. Infect. — 1992. — Vol. 109. — P. 1–22.
19. *Hill D.R.* Giardiasis. Issues in diagnosis and management. // Infect. Dis. Clin. North. Am. — 1993. — Vol.7 (3). — P. 503–525.
20. *Thacker S.B., Simpson S., Gordon T.J. et al.* Parasitic disease control in a residential facility for the mentally retarded. // Am. J. Public. Health. — 1979. — Vol. 69. — P. 1279–1281.
21. *Danciger M., Lopez M.* Numbers of Giardia in the feces of infected children. // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1975. — Vol. 24. — P. 237–242.
22. *Поляков В.Е., Иванова И.А., Казакова С.И.* Лямблиоз у детей и подростков. // Российский медицинский журнал. –2004. — №6. — с. 47–50.
23. *Carnaby S., Ketelaris P.H., Neem A., Farthing M.J.G.* Genotypic heterogeneity within Giardia lamblia isolates demonstrated by M13 DNA fingerprinting.// Infect. Immun. — 1994. — Vol. 62. — P. 1875–1880.
24. *Majewska A.C., Kasprzak W., De Jonckheere J.F., Kaczmarek E.* Heterogeneity in the sensitivity of stocks and clones of Giardia to metronidazole and ornidazole.// Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1991. — Vol. 85. — P. 67–69.
25. *Запруднов А.М.* Лекарственные средства в детской гастроэнтерологии. — М.: Медицина, 1997. –164 с.
26. *Озерецовская Н.Н.* Современные проблемы терапии гельминтозов.//мед. паразитология. — 1975. — 33. — с. 271–276.
27. *Lohiya G.S., Tan-Figueroa L. et al.* Epidemiology and control of enterobiasis in a developmental center. // West. J. Med. — 2000. — Vol. 172 (5). — P. 305–308.
28. *Saiki R.K., Scharf S., Faloona F., Mullis K.B. et al.* Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. // Science. — 1985. — Vol. 230 (4732). — P. 1350–1354.
29. *Mullis K., Faloona F., Scharf S. et al.* Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. // Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol. — 1986. — Vol. 51. — P.263–273.
30. *Zhu X., Chilton N.B., Jacobs D.E. et al.* Characterisation of Ascaris from human and pig hosts by nuclear ribosomal DNA sequences. // Int. J. Parasitol. — 1999. — Vol. 29 (3). — P. 469–478.
31. *Gasser R.B., Rossi L., Zhu X.* Identification of Nematodirus species (Nematoda: Molineidae) from wild ruminants in Italy using ribosomal DNA markers. // Int. J. Parasitol. — 1999. — Vol.29 (11). — P. 1809–1817.
32. *Zhang L., Gasser R.B., Zhu X., McManus D.P.* Screening for different genotypes of Echinococcus granulosus within China and Argentina by single-strand conformation polymorphism (SSCP) analysis. // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1999. — Vol. 93 (3). — P. 329–334.
33. *Готовский Ю.В.* Резонансно-частотная диагностика и терапия грибков, вирусов, бактерий, простейших, гельминтов. Метод. Реком. / Ю.В.Готовский, Л.Б.Косарева, Л.А.Фролова. — М.: «Имедис», 2000. — 70 с.
34. *Готовский Ю.В.* Особенности биологического действия физических факторов малых и сверхмалых интенсивностей и доз. / Ю.В.Готовский, Ю.Ф.Перов. — М.:«Имедис», 2000. — 192 с.
35. *Электропунктурный* вегетативный резонансный тест.//под ред. А.М.Василенко, Ю.В.Готовский, Е.Е.Мейзеров, Н.А.Королева, В.С.Каторгин. — Метод. Реком. №99/96. — М.: МЗ РФ, ИПЦ ТМГФ, 2000. — 27 с.

УДК 613

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЭКСПЕРТИЗЕ ПРОЕКТОВ САНИТАРНО-ЗАЩИТНЫХ ЗОН

А.П.Щербо, А.В.Киселёв, А.С.Белкин

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

NEW APPROACHES IN THE PROJECTS EXAMINATION OF SANITARY-PROTECTIVE ZONES

A.P.Sherbo, A.V.Kiseleuv, A.S.Belkin

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

В статье представлен анализ действующей нормативной базы, а также приведены результаты научных исследований и экспертной работы, направленной на оптимизацию идеологии и практики установления санитарно-защитных зон промышленных предприятий с использованием методологии оценки риска для здоровья населения.

Ключевые слова: санитарно-защитные зоны, критерии определения, документы, анализ риска.

The analysis of current normative base was carried out in this article and also there were done the results of scientific investigations and expert work aimed at optimization of ideology and sanitary-protective zones of enterprises using the methodology of risk estimation for the population health.

Key words: sanitary-protective zones, criteria of definition, documents, risk analysis.

Современная урбанизированная среда обитания, неразрывно связанная с производством и его неизбежными вредными воздействиями, ставит перед обществом социальные задачи, без решения которых сохранение здоровья населения, несмотря на усилия клинической медицины, будет невозможным. Поэтому в достаточно широком спектре научных исследований и экспертной работы кафедры медицинской экологии и эпидемиологии им. Г.В.Хлопина вопросы охраны здоровья населения и рисков неблагоприятных последствий от воздействия техногенных факторов представлены наиболее масштабно [3, 5, 8]. Среди них — исследования и расчеты, направленные на оптимизацию идеологии и практики установления санитарно-защитных зон объектов производства.

Любое действующее предприятие формирует производственную среду и влияет на состояние здоровья работающих. Однако большинство предприятий также воздействует и на окружающую среду, а, следовательно — и на здоровье проживающих или длительно находящихся вблизи людей. Одним из основных методов защиты проживающего вблизи населения от негативного влияния предприятий на его здоровье является «защита расстоянием». Принцип «защиты расстоянием» основан на убывании уровня воздействия негативного фактора с удалением от его источника. Поскольку динамика снижения уровня воздействия с удалением от источника подчиняется определённым закономерностям, возможно определение расстояния, на котором уровень воздействия этого фактора на человека снижается до допустимых величин, определяемых гигиеническими нормативами — предельно допустимыми концентрациями (ПДК) для атмосферных загрязнений и предельно допустимыми уровнями (ПДУ) для физических воздействий.

Воплощением принципа «защиты расстоянием» служит организация санитарно-защитных зон — специально выделенных территорий, окружающих любые объекты, являющиеся источниками воздействия на среду обитания и здоровье человека. На этих территориях вводится особый ограничительный режим хозяйственной и социальной деятельности. На границе и за пределами санитарно-защитной зоны уровень воздействия неблагоприятных факторов не должен превышать санитарно-гигиенические нормативы, а в ряде случаев — составлять их доли.

В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации о составе разделов проектной документации (на различные виды объектов капитального строительства) от 16.02.2008 г. № 87 в составе раздела «Пояснительная записка» должно содержаться обоснование границ (проект) санитарно-защитных зон объектов капитального строительства, а в составе раздела «Перечень мероприятий по охране окружающей среды» должен быть представлен ситуационный план с нанесением границ санитарно-защитной зоны. Разработка проектов санитарно-защитной зоны, равно как и их санитарно-эпидемиологическая экспертиза, осуществляется на всех этапах разработки градостроительной документации, проектов строительства, реконструкции и эксплуатации промышленного предприятия, объекта и производства. Именно на экспертов-гигиенистов возложена задача оценки представленного проекта на соответствие санитарному законодательству.

Сам проект санитарно-защитной зоны включает в себя грамотное обоснование предлагаемой границы территории, то есть удаленности анализируемого предприятия от ближайшего места обитания человека. Кроме того, в этот проект должны входить планируе-

мые мероприятия по охране атмосферного воздуха и снижению физического воздействия на окружающую среду, предложения по озеленению и благоустройству территории объекта и санитарно-защитной зоны. Дополнительно к проекту обычно формируются те или иные предложения по уменьшению отрицательного воздействия хозяйственного или промышленного объекта на жилую застройку. Только при соблюдении всех этих условий эксперт может дать положительную оценку проекта санитарно-защитной зоны.

Основным документом, определяющим базу проектирования и санитарно-эпидемиологической оценки санитарно-защитных зон, являются Санитарно-эпидемиологические нормативы и правила СанПиН 2.2.1/2.1.1.1200-03 «Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов» в редакции документа «Изменения № 1», утверждённого Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 10.04.2008 № 25, и «Изменения № 2» — СанПиН 2.2.1/2.1.1.2555-09, утверждённого постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 06.10.2009 № 61. Требования этого документа распространяются на размещение, проектирование, строительство и эксплуатацию вновь строящихся, реконструируемых и действующих промышленных объектов и производств, объектов транспорта, связи, сельского хозяйства, энергетики, опытно-экспериментальных производств, объектов коммунального назначения, спорта, торговли, общественного питания и др., являющихся источниками воздействия на среду обитания и здоровье человека. Документом определено, что объектами, являющимися источниками воздействия на среду обитания и здоровье человека и, следовательно, требующими организации санитарно-защитных зон, являются объекты, для которых уровни создаваемого загрязнения за пределами промышленной площадки превышают 0,1 ПДК и/или ПДУ. Даются определения понятий «санитарно-защитная зона» и «санитарный разрыв», излагаются основы и порядок проектирования санитарно-защитных зон и установления их размеров, основания для возможного их изменения, режим территории санитарно-защитной зоны.

К появлению первой редакции этого документа был накоплен значительный объем данных, характеризующих предприятия различных отраслей промышленности и прочие объекты как источники отрицательного влияния на окружающую среду, условия проживания и здоровье населения. Это позволило провести санитарную классификацию промышленных и иных объектов, требующих организации санитарно-защитных зон, с указанием ориентировочных размеров последних. Данная классификация вошла в состав документа и сохранилась, с некоторыми изменениями, и в настоящей редакции.

В недавнем прошлом положения этой классификации были определяющими для установления размеров санитарно-защитных зон. Необходимость привлечения расчётного аппарата и проведения мониторинговых исследований диктовалась, в основном, необходимостью сокращения размеров санитарно-защитных зон, при этом также привлекался опыт эксплуатации аналогичных предприятий. Существующая санитарная классификация промышленных предприятий, несомненно, и сейчас играет положительную роль в создании единых принципов оценки влияния этих предприятий на формирование медико-экологической ситуации в целом. Однако она опирается на типовые технологические решения, реализовавшиеся в нашей стране с середины XX века, и экономическую основу, характерную для того времени.

В условиях же современной экономической ситуации, когда возможности вложения средств в решение природоохранных задач во многом зависят от успешности и «прибыльности» каждого из предприятий, уровень привносимого загрязнения в окружающую среду для объектов, входящих один класс санитарной классификации, весьма различен. Так, в одних случаях, когда предприятие продолжает реализовывать устаревшие технологии и эксплуатировать изношенное оборудование, в том числе и газоочистное, распространение неблагоприятного воздействия будет неизбежно увеличиваться и превышать требования санитарной классификации. В то же время, использование наиболее современных технологий, даже внутри одной отрасли, позволяет существенно сократить вредную экспансию предприятия, а значит, откорректировать и размер эффективной санитарно-защитной зоны.

В настоящее время в соответствии с санитарной классификацией промышленных предприятий, объектов и производств определяются лишь ориентировочные размеры этих зон — от 1000 м до 50 м. Следующим этапом является определение расчётных (предварительных) размеров санитарно-защитных зон, исходя из количеств, степени опасности атмосферных выбросов и условий их рассеивания, и интенсивности физического воздействия предприятия, в большинстве случаев — акустического, на окружающую среду. Данный этап либо подтверждает ориентировочный размер санитарно-защитной зоны, либо обосновывает возможность её сокращения, а в некоторых случаях — и необходимость её увеличения. Окончательные размеры санитарно-защитных зон устанавливаются с учётом данных мониторинга химического состава воздуха и физического состояния окружающей среды на границе санитарно-защитной зоны и ближайших так называемых нормируемых объектов — территории жилой застройки, ландшафтно-рекреационных зон, зон отдыха, территорий курортов, санаториев, домов отдыха, стационарных лечебно-профилактических учреждений, территорий садоводческих товариществ и коттеджной застройки, коллективных или индивидуальных дачных и садово-огородных участков.

Экспертиза проектов обоснования размеров санитарно-защитных зон, с выдачей экспертного заключения, относится к услугам, поименованным в пункте 2 перечня платных услуг, оказываемых организациями в целях предоставления федеральными органами исполнительной власти государственных услуг, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 2 декабря 2009 г. № 984. В данном

случае эта услуга оказывается в целях предоставления территориальными органами Роспотребнадзора государственной услуги — выдачи санитарно-эпидемиологического заключения по проекту сапнитарно-защитной зоны и, в соответствии с Письмом Руководителя Роспотребнадзора России № 01/3098-0-32 от 04.03.2010, может оказываться федеральными государственными учреждениями и федеральными государственными унитарными предприятиями.

Поскольку главным критерием для определения размера санитарно-защитной зоны является непревышение на её внешней границе и за её пределами ПДК (предельно допустимых концентраций) загрязняющих веществ для атмосферного воздуха населенных мест, ПДУ (предельно допустимых уровней) физического воздействия на атмосферный воздух, то нормативную основу для санитарно-гигиенической экспертизы проектов СЗЗ составляют официальные документы, содержащие данные гигиенические нормативы и положения, касающиеся их обеспечения и использования.

В настоящее время в группе документов, используемых для оценки достаточности размеров санитарно-защитной зоны в отношении атмосферных выбросов, основным является СанПиН 2.1.6.1032-01 «Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных мест». Данный документ в разделе «Гигиенические требования к качеству атмосферного воздуха населенных мест» определяет гигиенические нормативы — предельно допустимые концентрации (ПДК) атмосферных загрязнений химических и биологических веществ как основу регулирования качества атмосферного воздуха населенных мест. Документ содержит основные гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха на всех этапах размещения, строительства и реконструкции объектов хозяйственной и иной деятельности, являющихся источниками загрязнения атмосферного воздуха — при выборе площадки для строительства, при разработке проекта, на стадии строительства и ввода в эксплуатацию объектов, а также при их эксплуатации. Этот же документ излагает гигиенические требования при установлении нормативов выбросов загрязняющих веществ на действующих объектах, определяя предельно допустимые выбросы (ПДВ) для конкретного стационарного источника выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух (и их совокупности) как важнейшие нормативные величины, лимитирующие атмосферные выбросы предприятия.

Следует отметить, что ПДВ, для которых также разрабатываются проекты, проходящие соответствующую процедуру экспертизы, являются важнейшей основой для разработки проектов санитарно-защитных зон. Собственно величины ПДК различного времени осреднения содержатся в гигиенических нормативах ГН 2.1.6.1338-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест», ГН 2.1.6.1983-05 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест (Дополнения и изменения № 2 к ГН 2.1.6.1338-03), ГН 2.1.6.2309-07 «Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест».

Из видов физического воздействия на окружающую среду при санитарно-гигиенической экспертизе проектов санитарно-защитных зон наиболее часто приходится оценивать акустическое воздействие. Основным нормативным документом, с позиций которого проводится такая оценка, являются Санитарные нормы СН 2.2.4/2.1.8.562-96 «Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки». Данный документ устанавливает классификацию шумов, а также нормируемые параметры и предельно допустимые уровни шума на рабочих местах, допустимые уровни шума в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки.

Сравнительно редко при экспертизе проектов СЗЗ приходится оценивать такие виды физического воздействия, как воздействие электромагнитных полей различных частотных характеристик. Оценка таких воздействий ведётся с позиций следующих нормативных документов:

— Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.1.8/2.2.4.1383-03 «Гигиенические требования к размещению и эксплуатации передающих радиотехнических объектов»;

— Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.1.8/2.2.4.1190-03 «Гигиенические требования к размещению и эксплуатации средств сухопутной подвижной радиосвязи»;

— Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.2.4/2.1.8.055-96 «Электромагнитные излучения радиочастотного диапазона (ЭМИ РЧ)» с изменением 1 СанПиН 2.2.4/2.1.8.989-00.

Несмотря на то, что врач-эксперт обязан проводить санитарно-эпидемиологическую экспертизу с позиций нормативных документов, представляющих санитарное законодательство, практика показывает, что он также в достаточной степени должен быть знаком со специальной литературой, содержащей как общие положения, касающиеся проектирования санитарно-защитных зон, так и методические основы расчёта оцениваемых им величин. Это обусловливает требования к четкому изложению в проекте СЗЗ аппарата расчётов, основанного на утверждённых методиках и достоверных литературных ссылках. Как основной документ смежной области санитарного законодательства, здесь должно быть упомянуто «Руководство по проектированию санитарно-защитных зон промышленных предприятий ЦНИИП градостроительства Госгражданстроя» (М. Стройиздат, 1984 г.) к СНиП II-60-75 «Планировка и застройка городов, поселков и сельских населенных пунктов», взамен которых введен СНиП 2.07.01-89 «Градостроительство. Планировка и застройка городских и сельских поселений».

Опыт экспертной деятельности кафедры медицинской экологии и эпидемиологии СПбМАПО позволя-

ет обозначить основные проблемы, затрудняющие экспертизу проектов СЗЗ. Прежде всего — это частое отсутствие корректной, достоверной и актуальной графической информации. Нередко графические материалы не несут информации об объектах, диктующих планировочные обременения и ограничения — общежитиях, дачных и садово-огородных участках, спортивных сооружениях, детских площадках, объектах по производству лекарственных веществ, объектов пищевых отраслей промышленности, комплексов водопроводных сооружений для подготовки и хранения питьевой воды, зон санитарной охраны водоисточников. Весьма «проблемны» исходные материалы, содержащие данные о перспективном развитии территории, об окружающих объектах, об акустических характеристиках оборудования, о наличии жалоб населения на функционирование объекта [2].

Очевидно, что применение принципа «защиты расстоянием» обусловлено и прочими мерами по уменьшению отрицательного воздействия производственных факторов на население — внедрением более совершенных технологических процессов, в меньшей степени оказывающих негативное влияние на среду обитания, а также санитарно-техническими мероприятиями — применением сооружений по очистке атмосферных выбросов, звуко- и волноизолирующих материалов и конструкций и т.п. Однако методы, предлагаемые для оценки эффективности мероприятий, используемых для снижения экологической нагрузки, заслуживают определенной критики.

Так, одним из таких методов является использование данных лабораторного контроля загрязнения атмосферного воздуха вокруг предприятия. Естественно, что такой контроль необходим, поскольку он дает объективную информацию о реальной экологической ситуации. Однако для вновь строящихся предприятий получение такой информации невозможно в силу понятных причин, и в связи с этим они остаются заложниками санитарной классификации. Этот контраст особенно очевиден на фоне того, что вновь строящиеся предприятия, как правило, и реализуют современные технологии, обеспеченные современными природоохранными регламентами. Использование информации об объектах-аналогах не всегда может дать объективную картину перспективной экологической ситуации, так как, во-первых, часто оказывается трудно подобрать очевидный аналог, а во-вторых, будущая экологическая картина во многом зависит от культуры производства, которая в разных странах весьма различна.

Для тех предприятий, которые существуют в среде, сформированной не только собственными выбросами, но и выбросами других, часто не менее значимых источников, использование данных лабораторного контроля для указанных выше целей также остается весьма проблематичным, если только мы не имеем дело со специфическими маркерами [3]. Таким образом, очевидно, что нормативный подход к применению данных лабораторного исследования загрязнения атмосферного воздуха для целей обоснования требуемого размера СЗЗ, заслуживает серьезной коррекции.

Такая коррекция должна учитывать и невозможность в ряде случаев организации лабораторного мониторинга на требуемом методическом уровне в силу экономических причин, что приводит либо к игнорированию данных выборочного контроля, либо к получению неверных выводов.

Другим методом, предлагаемым для оценки эффективности мероприятий, используемых для снижения экологической нагрузки, является применение расчетных моделей построения полей концентраций, основанных на закономерностях переноса выбросов в приземный слой атмосферы. Очевидно, что для вновь строящихся предприятий использование такого метода для определения размера требуемой СЗЗ имеет приоритетное значение. Однако нормативная методика (ОНД-86) расчета полей приземных концентраций пока еще ориентирована на расчет максимальных концентраций, что часто приводит к ошибочным оценкам формируемой гигиенической ситуации.

Так, в наших исследованиях неоднократно выявлялась ситуация, когда дальность распространения неблагоприятного влияния выбросов предприятия, оцененная по критериям привносимого риска для здоровья населения и уровням среднегодовых концентраций, значительно превышала расстояния достижения норматива максимальной концентрации. Это особенно характерно для канцерогенов и веществ, имеющих большие различия между значениями максимально разовых и среднесуточных ПДК (например, формальдегид). С другой стороны, для веществ, у которых приоритетным является хроническое воздействие (например, марганец), анализ гигиенической ситуации по уровню прогнозируемых максимальных концентраций часто дает завышенные оценки.

Это создает необходимость внедрения в программу работ по обоснованию размеров СЗЗ методов, позволяющих рассчитывать, наряду с максимальными, и среднегодовые концентрации. Мировая практика природоохранных исследований показывает, что наиболее популярными методами, используемыми для этих целей, являются модели гауссова факела и гидродинамические модели. В этом направлении развивается также и отечественная методика ОНД-86, и мы надеемся, что уже в текущем году блок расчета среднегодовых концентраций также приобретет нормативный статус.

Третьим из подходов, влияющих на обоснование размера санитарно-защитных зон (СЗЗ), является методология оценки риска здоровью, разработанная в стране с участием нашей кафедры, которая в 2007 г. приобрела нормативный статус именно применительно к СЗЗ. Так, целью организации СЗЗ для предприятий I и II класса опасности в настоящее время является обеспечение уменьшения воздействия загрязнения на атмосферный воздух (химического, биологического, физического) как до значений, установленных гигиеническими нормативами, так и до величин приемлемого риска для здоровья населения. Размер санитарно-защитной зоны для групп промышленных объектов и производств или промышленного узла (комплекса) устанавливается с учетом суммарных выбросов

и физического воздействия источников промышленных объектов и производств, входящих в промышленную зону, промышленный узел (комплекс). Для них устанавливается единая расчетная санитарно-защитная зона, и после подтверждения расчетных параметров данными натурных исследований и измерений, оценки риска для здоровья населения окончательно устанавливается размер санитарно-защитной зоны.

Методология оценки риска к настоящему времени достаточно хорошо отработана силами отечественных и зарубежных исследователей, а ее смысл в лаконичном выражении определяется последовательным выполнением четырех основных этапов:

— идентификация опасности;
— оценка экспозиции;
— оценка зависимости «доза-эффект»;
— характеристика риска.

В связи с этим, когда речь идет о сравнительном анализе методов оценки риска здоровью, чаще всего подразумевают особенности выполнения одного или нескольких этапов этой методологии [1]. Так, например, при выполнении работ по идентификации опасности принято выделять два основных аспекта: теоретический и практический. Теоретический аспект включает методологию установления тех признаков или свойств химических веществ, которые позволяют отнести их к вредным для здоровья человека факторам. Практический аспект заключается в рассмотрении принципов выбора из всего многообразия загрязнения конкретного вредного агента или группы веществ для проведения исследований по оценке риска в определенном регионе (или зоне влияния промышленных предприятий).

При оценке экспозиции основные научные дискуссии сейчас разворачиваются вокруг методов моделирования распространения вредных веществ в объектах окружающей среды. Применительно к атмосферному воздуху в международной практике широко используются упомянутые гауссовы модели, позволяющие оценивать как максимальные, так и среднегодовые уровни загрязнения. В России нормативной методикой принят алгоритм, реализованный в документе ОНД-86, о котором речь шла ранее [7].

Наибольшее количество дискуссий здесь связано с реализацией третьего этапа оценки риска — оценкой зависимости «доза-эффект». Суть полемики сводится, как правило, к тому, что дозозависимая реакция организма обычно определяется экспериментально на уровне достаточно высоких, явно действующих доз, а оценка реального уровня загрязнения (экспозиции) осуществляется методом экстраполяции. В то же время, знания о характере поведения таких веществ на уровне малых доз часто является не результатом научного доказательства, а следствием допущения одной из теоретических концепций, определяющим элементом которых является принятие или непринятие принципа пороговости. По нашему мнению, совпадающему с позицией многих специалистов, задача описания всего многообразия и сложности процессов, протекающих в организме, может быть решена на основе фундаментальных закономерностей, которым подчиняются биологические системы [6].

Говоря об особенностях четвертого этапа оценки риска — характеристики риска — следует отметить, что оценка риска является одной из основ для принятия решений по профилактике неблагоприятного воздействия экологических факторов на здоровье населения, но не самим решением. Другие необходимые для этого условия — анализ нерисковых факторов, сопоставление их с характеристиками риска и установление между ними соответствующих пропорций — входят в процедуру управления риском. Решения, принимаемые на такой основе, не являются ни чисто хозяйственными, ориентирующимися только на экономическую выгоду, ни чисто медико-экологическими, преследующими цель устранения даже минимального риска для здоровья человека или стабильности экосистемы без учета затрат на обеспечение такой ситуации.

Другими словами, сопоставление медико-экологических, социальных и технико-экономических факторов дает основу для ответа на вопрос о степени приемлемости риска и необходимости принятия регулирующего решения, ограничивающего или запрещающего использование того или иного технического решения, функционального зонирования территории поселения при разработке его генерального плана, что также может иметь свои особенности в зависимости от типа решаемых задач [4].

Таким образом, при сохранении требуемой последовательности в выполнении этапов оценки риска, особенности выполнения задач на каждом из них зависят от множества разнообразных факторов, что зависит от целей конкретного исследования. Практика научной разработки и использования этой методологии в исследованиях нашей кафедры показывает, что многообразие таких подходов не только не противоречит смыслу самой методологии риска, но и при разумном их применении позволяет создавать фундаментальные основания для разработки приоритетных направлений в управлении здоровьем населения.

Литература

1. *Айдинов Г.Т., Заиченко Т.А., Прядко Л.И., Соловьев М.Ю., Киселев А.В.* Оценка риска здоровью населения при обосновании управленческих градостроительных решений. — Ж. Гигиена и санитария. — 2004. — № 5. — С. 72–74.
2. *Белкин А.С.* Нормативно-методические основы санитарно-эпидемиологической экспертизы проектов санитарно-защитных зон промышленных предприятий. Сб. докл. конференции «Актуальные вопросы охраны труда и экологии на промышленных и социальных объектах города Санкт-Петербурга и Ленинградской области». — СПб.: 2010. — с.11–14.

3. *Щербо А.П., Киселев А.В.* О проблеме эколого-гигиенических маркеров в аспекте доказательной медицины. — Ж. Гигиена и санитария. — 2004. — № 6. — с. 5–8.
4. *Щербо А.П., Киселев А.В.* Оценка риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье. — СПб.: Издательство «Коста», 2005. — 91 с.
5. *Щербо А.П., Мельцер А.В., Киселев А.В.* Оценка риска воздействия производственных факторов на здоровье работающих. — СПб.: Издательство «Терция», 2005. — 116 с.
6. *Щербо А.П., Киселев А.В., Кислицин В.А., Новиков С.М.* Сравнительный анализ расчетных методов определения средних ингаляционных экспозиционных нагрузок при оценке риска здоровью. — Ж. Гигиена и санитария. — 2006. — № 1. — С. 42–45.
7. *Щербо А.П., Киселев А.В., Россоловский А.П.* О необходимости развития методологии пространственного обоснования санитарно-защитной зоны. — Гигиена и санитария,— 2007,— № 6. — с. 22–24.
8. *Щербо А.П., Киселев А.В., Масюк В.С., Шабалина И.М.* Гигиеническая оценка загрязнения атмосферного воздуха промышленных городов Карелии и риска для здоровья детского и подросткового населения. — Ж. Гигиена и санитария. — 2008. — № 5. — с. 7–12.

УДК 378.046.4:614.23:616-089.5

РЕСУРСЫ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ПОСЛЕДИПЛОМНОЙ ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ НА ПРИМЕРЕ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ

В.А.Мазурок, К.М.Лебединский, Т.В.Решетова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

RESOURCES FOR QUALITY IMPROVEMENT OF PHYSICIANS' POSTGRADUATE EDUCATION SYSTEM ON EXAMPLE OF ANAESTHESIOLOGISTS

V.A.Mazurok, K.M.Lebedinsky, T.V.Reshetova

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

Представлен комплексный подход к оценке существующих трудностей традиционной системы подготовки врачей на примере анестезиологов-реаниматологов. В результате проведенного исследования выявлены ключевые организационные проблемы как первичного последипломного обучения, так и продолженного профессионального развития специалистов. Определены дополнительные и недостаточно реализованные ресурсы повышения качества профессиональной подготовки врачей. Предложен и обоснован перечень мер, направленных на оптимизацию системы медицинского последипломного образования.

Ключевые слова. Последипломное образование, анестезиолог-реаниматолог

Complex approach to estimate current problems of physicians' postgraduate education system on example of anaesthesiologists is presented. Key organizational problems were revealed in residency course as well as in life-long learning system. Additional ways or inadequately realized resources of professional quality improvement are defined. A list of actions to optimize physicians' postgraduate education system are proposed and argued.

Key words. Postgraduate education, anaesthesiologists.

Актуальность. На основании многих литературных свидетельств [1–3], а также собственного опыта [4] приходится с сожалением констатировать, что качество профессиональной подготовки отечественных анестезиологов–реаниматологов зачастую не отвечает современным требованиям. В этой связи предпринимались неоднократные попытки поиска наиболее эффективных путей обучения специалистов, однако, проблема отнюдь не потеряла своей актуальности [5]. Можно предположить, что одна из причин тому — однобокость предпринимаемых усилий и недоучет неких «второстепенных» аспектов, оказывающихся на поверку исключительно важными как для учебного процесса, так и, собственно, поддержания высокого качества профессиональной деятельности уже после окончания обучения [6–9].

Нет сомнений, что достижение совершенной подготовки в сфере аналитических, проективных, коммуникативных и манипуляционных навыков невозможно без хорошо организованной и продуманной до мелочей системы обучения. В то же время, уже ни для кого не секрет, что только совершенствованием собственно профессиональных навыков добиться желаемой цели невозможно. Естественными препятствиями всегда выступали разного рода организационные, методологические, социальные, бытовые и психологические факторы, недооценка которых снижает эффективность процесса подготовки и, в конечном итоге, клинические результаты.

Например, значительные трудности учебному процессу создает, с одной стороны, политико-экономический фактор, когда естественный ход времени и смена общественного строя в России сформировали новые условия и потребность модернизации отработанной десятилетиями системы подготовки врачей [10, 11]; а с другой,— нарастающий разрыв между уровнем развития специальности и объемом первичной последипломной подготовки, регламентированным нормативными документами [1–3, 12]. Не менее острый дисбаланс наблюдается и между практическими потребностями специалистов и традиционно ригидной организацией системы непрерывного профессионального развития [13, 14]. Представляется очевидным, что обучение в условиях информационного взрыва, усложнения медицинского оборудования и старения профессиональной аудитории обусловливает необходимость поиска новых подходов, методов и ресурсов повышения качества подготовки, в том числе за счет улучшения эффективности восприятия информации.

Таким образом, комплекс взаимосвязанных проблем требует иного, расширенного подхода к становлению врача анестезиолога-реаниматолога как в отношении формирования тематики обучения, так и принципиальной коррекции вектора образования, направленного, в частности, на достижение и поддержание психосоматического и психосоциального здоровья специалистов. Изложенное побудило к проведению широкого исследования, лейтмотивом и ключевой целью которого стал поиск дополнительных либо недостаточно реализованных ресурсов повышения качества подготовки анестезиолога-реаниматолога.

В качестве материала использованы результаты интервью, опросов, анкетирования и неформальных дискуссий с анестезиологами-реаниматологами на

циклах усовершенствования и заседаниях научно-практического общества анестезиологов и реаниматологов Санкт-Петербурга. Кроме того, в исследование включили клинических ординаторов кафедры анестезиологии и реаниматологии (зав. кафедрой профессор К.М. Лебединский) и слушателей циклов профессиональной переподготовки. В качестве экспертов выступили кафедральные преподаватели.

Всего за 2000–2007 гг. исследованию подверглись 1488 анестезиологов-реаниматологов. Уже на этапе статистической обработки демографических данных был выявлен весьма печальный факт — профессиональная аудитория стареет. В 2000 г. средний возраст анестезиолога-реаниматолога составил 39,9±1,0 лет, в 2001 г. — 41,7±1,2 лет, начиная с 2003 г., он уже редко опускался ниже 43 лет (в 2007 г. — 42,8±0,8 лет, $p<0,01$). Длительность врачебного стажа слушателей 2003–2007 гг. также оказалась больше, чем в 2001–2002 гг. ($p<0,01$). Такой результат — наглядное свидетельство существования серьезного неблагополучия в специальности и весомый аргумент в пользу активизации действий, направленных на его устранение.

Большой объем выборки и количество полученных данных позволили обрисовать некоторые черты современного анестезиолога-реаниматолога. Например, более половины слушателей 2003–2007 гг. (52,1–60,4%) отметили, что знают один или, редко, два иностранных языка. Однако речь, как правило, идет лишь о способности читать с помощью словаря. О свободном владении иностранным языком, преимущественно английским, сообщили единицы опрошенных.

Число врачей, владеющих навыками работы на персональном компьютере, возросло с 47,3% в 2003 г. до 71% в 2007 г., а отсутствие такого опыта встречается чаще у старших коллег. Свидетельством активной работы в Интернете посчитали наличие у специалиста адреса электронной почты. Среди слушателей 2006 г. только 24 (11,9%), а в 2007 г. — 41 (18,9%) указали в анкетах, что имеют собственный электронный адрес. В то же время, практически все клинические ординаторы кафедры 2007–2008 гг. работают на персональных компьютерах и имеют адрес электронной почты. То есть, можно утверждать, что для большинства отечественных специалистов мировая англоязычная литература остается, как и прежде, недосягаемой, а активно внедряемое сегодня дистанционное обучение не имеет пока достаточной субъектной базы.

Кроме уже перечисленных методик, для выяснения психологических сторон профессиональной деятельности анестезиолога-реаниматолога использовали психометрические тесты, анкеты по организационным, профессиональным и социально-психологическим вопросам специальности. Был разработан специализированный опросник, учитывающий особенности работы анестезиолога-реаниматолога. Целью опросника, в частности, было выяснение наиболее важных личностных и профессиональных качеств анестезиолога-реаниматолога, изучение доверия коллег источникам профессиональной информации, а также выяснение профессионально-бытовых и организационных потребностей. Всего в психологической составляющей исследования использовано 11 психодиагностических методик, содержащих 85 показателей психического состояния, особенностей личности, поведения и социальной адаптации обследуемых врачей.

Результативность учебного процесса, включая успешность работы преподавателей, оценивали с помощью составления рейтингов прикладной значимости темы и информационной неудовлетворенности, испытываемой слушателями по окончании обучения на цикле.

Статистический анализ выполняли в пакетах статистических программ Excel, SigmaStat 3.0 (SPSS Inc., 1992–2003) и AtteStat 8.0 (Гайдышев И.П., 2002). Для сравнения показателей рассчитывали средние значения и стандартное отклонение. В случаях нормального (гауссова) распределения вариантов в анализируемых выборках использовали параметрические методы статистики, при распределении, отличном от нормального, и в малых выборках — непараметрические. В частности, использовали t-критерий Стьюдента, критерии Мак-Нимара, Уилкоксона, Манна — Уитни, χ^2 и точный метод Фишера. Связь между признаками оценивали коэффициентом ранговой корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования

Массив полученных данных в отношении первичной последипломной подготовки и продолженного профессионального развития разложили в соответствии с изучаемыми аспектами общей проблемы.

Об организационных и правовых проблемах первичной подготовки анестезиолога-реаниматолога на клинических базах судили на основании результатов анкетирования 98 клинических ординаторов. Опрос показал, что 42,9–45,8% клинических ординаторов отмечали нехватку профессионального общения со старшими коллегами. Около половины респондентов (!) указали на недоступность части больных. Примерно каждый десятый заявил, что сталкивался с нежеланием пациентов выступать в роли объекта обучения. В ответах на вопрос «Что во время обучения в ординатуре оказалось для Вас наиболее неприятным?» — каждый четвертый (!) опрошенный отметил негативное отношение персонала клинических баз кафедры — самостоятельных лечебных учреждений.

Аналогичное анкетирование 41 выпускника клинической ординатуры 2008 г. с целью выяснить претензии клинических ординаторов к собственной лечебной базе — клинике СПбМАПО — показало, что претензии обучаемых были обусловлены, прежде всего, «маломощностью» базы. При этом ни один выпускник не пожаловался на негативное отношение со стороны персонала СПбМАПО, что неудивительно в силу того, что учебный процесс много лет рассматривается сотрудниками клиники как неотъемлемая составляющая практической деятельности. Таким образом, подготовка клинических ординаторов на «чужих» базах порождает проблемы, обусловленные отсутствием мотивации персонала к обучению молодых врачей.

В качестве оптимального наставника на клинической базе большинство клинических ординаторов видят штатного врача отделения (38,5–45,8%), либо основного кафедрального сотрудника (37,5–42,3%). Под опекой заведующего отделением хотели бы находиться 15–19,2% ординаторов. Таким образом, большинство обучаемых (60%) предпочли овладевать практическими навыками под контролем штатного персонала больницы.

По поводу оптимального соотношения числа преподавателей и обучаемых на клинической базе, больше половины молодых врачей (53,6–55%) заявили, что на каждого преподавателя должно приходиться не более одного обучаемого. Соотношение преподаватель/обучаемый, равное 1 : 2, оптимальным посчитала одна треть опрошенных (30,8–35%). Таким образом, подавляющее большинство молодых специалистов (более 80%) не хотели бы «делить» наставника более чем с одним коллегой. Наименьшее число сторонников (3,6–4,2%) оказалось у принятого сегодня соотношения 1 преподаватель на 5 обучаемых.

Результаты этой части исследования высветили наиболее острые организационные проблемы первичной подготовки анестезиолога-реаниматолога, носящие как общеевропейский, так и частный российский характер. Например, правовой аспект допуска обучаемого к больному регламентирован п. 3.9 «Декларации о политике в области обеспечения прав пациента в Европе» (1994), однако в отечественном законодательстве подобная норма пока отсутствует (Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан, 1993). Формы добровольного информированного согласия на анестезию (как, впрочем, и на операцию!) обычно не содержат указаний на участие обучаемых. Таким образом, вопрос правовой регламентации этой стороны обучения ставится не только международными обязательствами, но и самой жизнью.

Основным формализованным инструментом оценки теоретической подготовки в клинической ординатуре послужило тестирование, проводимое в начале обучения в ординатуре, после завершения занятий по каждой теме и в конце обучения. Средний процент правильных ответов 161 клинического ординатора 2002–2007 гг. обучения с 48,8±2,3–58,5±1,2% при базовом тестировании увеличивался до 86,8±3,3–92,5±1,5% на заключительном ($p<0,05$). В то же время, самооценка готовности ординаторов к самостоятельной профессиональной деятельности выглядит достаточно осторожной. На вопрос «Ощущаете ли Вы достаточность полученной профессиональной подготовки?» ни один ординатор не ответил однозначно. Однако доля обучаемых, оценивших свою подготовку как «скорее достаточную», была больше среди клинических ординаторов 2-го года обучения, причем в 2007 г. различия оказались достоверны ($p<0,05$). Тем не менее, значительная доля клинических ординаторов (25%) все же испытывает сомнения в отношении уровня полученных за время двухгодичного обучения знаний.

Сравнительный анализ мануальной подготовки в клинической ординатуре по анестезиологии, проведенный на основании изучения записей в официальных дневниках клинических ординаторов, позволил предположить, что все обучаемые уверенно освоили оротрахеальную интубацию и катетеризацию подключичной вены. С учетом суммации опыта каждого года, по-видимому, большинство молодых врачей владеют навыками назотрахеальной интубации и катетеризации внутренней яремной вены. Методику центральных нейроаксиальных блокад освоило подавляющее число опрошенных. Хуже обстоят дела с проведением раздельной интубации бронхов, установкой ларингеальной маски, выполнением блокад нервных стволов и сплетений. Наконец, следует признать неудовлетворительным освоение фиброоптической интубации трахеи, чрескожной трахеостомии и всех высокотехнологичных процедур, включая инвазивный мониторинг гемодинамики.

Таким образом, разброс между уровнем мануальной подготовки выпускников значителен, причем за два года обучения некоторые жизненно важные манипуляции остаются неосвоенными вовсе.

Для получения беспристрастной интегральной картины подготовки клинических ординаторов провели оценку успешности выпускников клинической ординатуры в течение первого года работы. Для этого выяснили отзывы руководителей клинических подразделений и кураторов клинических баз, где начинали работать недавние выпускники. Анализу подвергли данные по итогам первого года работы 54 начинающих анестезиологов-реаниматологов.

Оказалось, что исчерпывающую интегральную удовлетворенность непосредственных начальников заслужил 21 (38,9%) молодой коллега. В отношении еще 30 (55,6%) руководители выразили «скорее удовлетворенность». В то же время, по поводу профессиональной деятельности 3 (5,6%) коллег опрошенные руководители затруднились в оценке, что, безусловно, является негативным отзывом.

Большинство недавних выпускников (45 чел. — 83,3%) назначались на самостоятельное дежурство, в то же время каждого десятого (6 чел. — 11,1%) руководители не решались оставлять на самостоятельное дежурство, либо делали это только по производственной необходимости (3 чел. — 5,6%). Каждый пятый начинающий врач (12 чел. — 22,2%) в палатах реанимации курировал только среднетяжелых, либо нетяжелых (3 чел. — 5,6%) пациентов. К проведению анестезии у больных высокого риска (ASA IV) допускали 39 (72,2%) молодых коллег.

Ответы руководителей подразделений показали, что за два года обучения не все клинические ординаторы успевают освоить навыки специальности, необходимые для самостоятельной работы. Более того, дефицит знаний и навыков, выявленный на основании количественной и качественной оценок, дает достаточно оснований не разрешать значительной доле выпускников самостоятельную профессиональную деятельность сразу по окончании обучения.

Выяснение организационных проблем системы продолженного образования анестезиолога-реаниматолога начали с изучения частоты обучения врачей на циклах

повышения квалификации. Опрос слушателей показал, что пик давности последнего усовершенствования врачей приходится на пятилетний срок. Обучаться чаще удавалось примерно каждому третьему (30–35%); два раза в год учились единицы. Кроме того, заметная доля анестезиолога-реаниматолога (13,6–21%) последний раз проходила усовершенствование 6 и более лет назад. Невозможность более частого усовершенствования обусловлена двумя основными причинами: финансовыми (главные врачи не отпускают сотрудников на учебу, мотивируя это отсутствием средств) и кадровыми (некому работать). Например, самым распространенным нарушением оказалось принуждение продолжать дежурить во время обучения.

Если суммировать все нарушения, более трети анестезиологов-реаниматологов (30 человек — 34,1%) испытывали те или иные административные препятствия при направлении на цикл обучения.

Свидетельством финансовых, кадровых и правовых проблем служит и динамика комплектации циклов общего (ОУ) и тематического усовершенствования (ТУ). Количество слушателей циклов ТУ составляло в разные годы от 20,4% до 11,3% от общего числа обучаемых, причем за период 2004–2007 гг. их количество прогрессивно снижалось. В то же время устойчивая популярность циклов ОУ обусловлена, прежде всего, возможностью бесплатного продления сертификата после их окончания.

Полученные данные показали, что ключевыми организационными проблемами системы непрерывного (номинально!) последипломного развития являются ее фактически дискретный характер и административно-финансовые препятствия обучению.

Для выяснения профессиональных запросов клиницистов перед началом сертификационного цикла врачам предлагали высказать пожелания по его тематическому наполнению, а по окончании указать 4–5 наиболее важных в прикладном плане учебных тем — «сухой остаток». Темами, имеющими наибольшую прикладную направленность, стали «клиническая физиология и мониторинг кровообращения» и «механическая респираторная поддержка» (МРП). В разные годы на них указывали от 41,1% до 72,4% респондентов. Параллельно выясняя негативные отзывы слушателей, мы получили динамику неудовлетворенности слушателей.

Оценивая информационную неудовлетворенность на примере двух тем-лидеров рейтинга «сухого остатка» обучения, получили совершенно различную картину. По теме МРП наибольшее число слушателей (26,7–16%) ощущали остаточную неудовлетворенность, тогда как по «клинической физиологии и мониторингу кровообращения» дефицита информации практически не оставалось (1,8–4%).

Анализ и сопоставление результатов обоих рейтингов («сухого остатка» обучения и информационной неудовлетворенности) показал, что все разнообразие комбинаций в действительности укладывается в четыре стандартные ситуации, на основании которых, в частности, можно оценивать эффективность работы преподавателей и пути оптимизации организации обучения (табл. 1).

Таблица 1

Алгоритм оценки рейтингов «сухого остатка» обучения и информационной неудовлетворенности

		Прикладная значимость	
		Высокая	Низкая
Информационная неудовлетворенность	Низкая	Эффективное преподавание (2)	Тема неактуальна (4)
	Высокая	Увеличить время занятий (1)	Преподаватель? (3)

Если суммировать все нарушения, более трети анестезиологов-реаниматологов (30 человек — 34,1%) испытывали те или иные административные препятствия при направлении на цикл обучения.

Свидетельством финансовых, кадровых и правовых проблем служит и динамика комплектации циклов общего (ОУ) и тематического усовершенствования (ТУ). Количество слушателей циклов ТУ составляло в разные годы от 20,4% до 11,3% от общего числа обучаемых, причем за период 2004–2007 гг. их количество прогрессивно снижалось. В то же время устойчивая популярность циклов ОУ обусловлена, прежде всего, возможностью бесплатного продления сертификата после их окончания.

Полученные данные показали, что ключевыми организационными проблемами системы непрерывного (номинально!) последипломного развития являются ее фактически дискретный характер и административно-финансовые препятствия обучению.

Для выяснения профессиональных запросов клиницистов перед началом сертификационного цикла врачам предлагали высказать пожелания по его тематическому наполнению, а по окончании указать 4–5 наиболее важных в прикладном плане учебных тем — «сухой остаток». Темами, имеющими наибольшую прикладную направленность, стали «клиническая физиология и мониторинг кровообращения» и «механическая респираторная поддержка» (МРП). В разные годы на них указывали от 41,1% до 72,4% респондентов. Параллельно выясняя негативные отзывы слушателей, мы получили динамику неудовлетворенности слушателей.

Оценивая информационную неудовлетворенность на примере двух тем-лидеров рейтинга «сухого остатка» обучения, получили совершенно различную картину. По теме МРП наибольшее число слушателей (26,7–16%) ощущали остаточную неудовлетворенность, тогда как по «клинической физиологии и мониторингу кровообращения» дефицита информации практически не оставалось (1,8–4%).

Анализ и сопоставление результатов обоих рейтингов («сухого остатка» обучения и информационной неудовлетворенности) показал, что все разнообразие комбинаций в действительности укладывается в четыре стандартные ситуации, на основании которых, в частности, можно оценивать эффективность работы преподавателей и пути оптимизации организации обучения (табл. 1).

Например, если показатели обоих рейтингов высоки (1), это означает, что, во-первых, эффективность подачи материала обеспечивает соответствующие позиции по прикладной значимости, а, во-вторых, необходима оптимизация обучения (увеличение времени занятий, использование учебно-демонстрационных респираторов, симуляторов и т.д.). Ситуация 2 свидетельствует, что наряду с большой прикладной значимостью материала эффективность его подачи исключительно высока, так как не оставляет у слушателей ощущения нехватки полученной информации. Ситуация 3 наиболее неблагоприятна: высокая остаточная информационная неудовлетворенность свидетельствует о прикладной важности темы, однако по рейтингу «сухого остатка» такой корреляции нет. Вероятным объяснением является недостаточная эффективность работы лектора. Наконец, ситуация 4 носит скорее гипотетический характер: при ее возникновении следует исключить тему из расписания цикла в силу ее неактуальности.

Есть все основания полагать указанный алгоритм простым и эффективным средством оценки качества теоретического обучения и работы преподавателей, в частности.

Для выяснения организационно-бытовых условий и атрибутов эффективной и комфортной врачебной деятельности провели анкетирование анестезиологов-реаниматологов. Их попросили выбрать 10 из 30 предложенных позиций и пронумеровать их по мере убывания важности (1 балл — наиболее важный атрибут, 10 баллов — наименее важный). Мнения 196 слушателей шести последовательных сертификационных циклов оказались сходными как по перечню, так и по балльной оценке (табл. 2).

Лидерство «укомплектованности обученным персоналом» указывает ресурсы, а, по сути, ключевое направление повышения качества практической деятельности анестезиолога-реаниматолога. Бедное материальное оснащение многих отделений АРИТ стало причиной того, что более 70% респондентов на второе и третье место, соответственно, поставили необходимость

Таблица 2

Рейтинг атрибутов эффективной профессиональной деятельности анестезиолога-реаниматолога (n=196)

«Что Вам нужно для хорошей работы?»	Балл	Чел.	% указавших
Укомплектованность обученным персоналом	4,06±0,6	128	65,3
Мониторное оборудование	4,12±0,8	142	72,4
Надежные и легко управляемые аппараты ИВЛ	4,25±0,5	145	73,9
Хороший психологический климат в коллективе	4,71±0,8	141	71,9
Зависимость заработной платы от объема работы	5,41±0,9	126	64,3
Регулярное повышение квалификации	6,1±0,7	127	64,8
Хорошие взаимоотношения с руководителем	5,7±0,9	45	22,9
Обеспечение профессиональной периодикой	6,8±1	41	20,9
Место для отдыха и приема пищи	7,5±0,9	75	38,3
Наличие санитарно-гигиенических средств, душа	7,8±1,3	47	23,9
Централизованная смена и обработка рабочей одежды	9,3±1,5	10	5,1

наличия хороших мониторов и дыхательной аппаратуры. Необходимость хорошего психологического климата в коллективе отметил 141 из 196 (71,9%) респондентов. Пожелания 127 из 196 (64,8%!) респондентов облегчить возможность регулярного профессионального совершенствования — дополнительное подтверждение распространенности административно-финансовых препятствий повышению квалификации.

Важность того как врачи обедают на рабочем месте и отдыхают, когда появляется такая возможность, отметили 75 из 196 опрошенных (38%). И хотя балльная оценка свидетельствует, что интересы пациентов коллеги ставят выше собственных, эта позиция представляется очень весомой. Практически каждый четвертый (23,9%) указал на необходимость санитарно-гигиенических средств и душа в отделении. Обеспечение рабочего места профессиональной периодикой оказалось важным для каждого пятого (20,9%).

Наши данные позволяют утверждать, что традиционная недооценка важности бытовых и эргономических атрибутов деятельности анестезиолога-реаниматолога, ранее показанная в исследовании О.А.Сливина [15], — нереализованный ресурс ее оптимизации. К сожалению, в смете расходов на 2008–2010 гг., планируемых в рамках национального проекта «Здоровье», не заложены расходы на улучшение бытовой стороны профессиональной деятельности врачей [16].

Медико-психологические аспекты специальности анестезиолог-реаниматолог

С учетом стрессогенности профессиональной деятельности анестезиолога-реаниматолога и повышенным риском формирования соматической, психосоматической и соматопсихической патологии, провели клинико-психологическое исследование — сравнительный анализ отдельных видов патологии, как во всей популяции изученных врачей, так и в группах анестезиологов-реаниматологов с различным стажем работы.

По результатам изучения профиля физического и психического статуса 311 анестезиолога-реаниматолога восьми последовательных циклов ОУ и 150 врачей-терапевтов на первом месте по частоте у анестезиолога-реаниматолога был синдром болей в спине (74–79% опрошенных), нередко связанный с алиментарным ожирением (в 16–17%). На втором месте — синдром головной боли (45–49%), причем часто в сочетании с болями в спине (24%). Третье и четвертое места в рейтинге заняли боли в эпигастрии (28–32%) и ожирение (20–24%).

У терапевтов на первом месте по частоте стоят артериальная гипертензия (58%). На втором — заболевания опорно-двигательного аппарата (остеохондроз позвоночника, радикулит и др.) и ожирение (по 47%).

Анализ спектра болезней анестезиолога-реаниматолога (как, впрочем, и терапевтов) позволяет предположить, что большинство соматических жалоб в действительности являются составляющими единого комплекса дезадаптации: головная боль, ожирение, артериальная гипертензия, ИБС. Однако у анестезиолога-реаниматолога следует отметить стигматизацию ярко выраженного болевого синдрома (спина, голова, эпигастральная область).

Результаты сравнительного анализа по группам анестезиологов-реаниматологов с различным стажем профессиональной деятельности показали, что в старшей группе врачей (стаж более 13 лет) отмечается большее разнообразие форм соматической патологии. С другой стороны, статистически значимое преобладание болевых синдромов в группе врачей с меньшим стажем может указывать на их недостаточную (по сравнению с врачами с большим стажем работы) психофизиологическую адаптацию к условиям профессионального стресса.

В дополнение, с помощью специализированного структурированного интервью проанализированы этиологические аспекты профессионального стресса (критерием исключения было наличие у исследованных других значимых текущих стрессов в данный момент).

На первом месте по встречаемости (88,5–91%) в обеих группах анестезиологов-реаниматологов стоит неудовлетворенность заработной платой, а также тем, что она не соответствует уровню профессиональной подготовки, опыту и эмоциональному напряжению, которое испытывают анестезиологи-реаниматологи.

Следующий блок в ранговом ряду высоко значимых переживаний анестезиолога-реаниматолога свя-

зан с сугубо психологической проблематикой — вопросами профессионального признания, самореализации, взаимоотношениями в системе «анестезиолог–хирург–пациент». Являясь хорошо подготовленными специалистами, 68,2–80,8% врачей обеих групп постоянно ощущают недостаточную степень признания и неадекватную оценку их профессионального вклада в процесс лечения со стороны пациентов и их родственников. Соответственно 75% и 78,8% врачей первой и второй групп считают, что анестезиолог, работая в бригаде, остается «в тени заслуг хирурга».

От 63,6% до 65,5% врачей испытывают напряжение и неудовлетворенность в связи с риском развития профессиональных заболеваний. Неудовлетворенность уровнем своей профессиональной подготовки (61,4% и 57,7% анестезиологов-реаниматологов первой и второй групп, соответственно) косвенно отражает свойственную врачам потребность в профессиональном и карьерном росте, а в более широком контексте — в самосовершенствовании и самореализации. Таким образом, полученные по этой позиции результаты перекликаются с ответами врачей на вопрос «Что Вам нужно для хорошей работы?», когда 64,8% коллег указали на необходимость регулярного повышения квалификации.

Следующий по значимости блок касается изменений в поведении и характере, которые наблюдают у себя анестезиологи-реаниматологи с различным стажем. Так 54,5% и 50%, соответственно, считают, что в связи с напряженными условиями профессиональной деятельности с годами они стали более эмоционально возбудимыми. То, что плохое эмоциональное состояние, вызванное повышенными нагрузками на работе, отражается на прочих сферах их жизни (семья, личные отношения, отношение к жизни в целом), признают 59,1% врачей 1-й и 44,2% — 2-й группы. Несмотря на разнообразие проблем и оснований для эмоционального дискомфорта в профессиональной деятельности, самой низкой в каждой группе врачей оказалась неудовлетворенность своей работой в целом. Кроме того, в обеих группах выявлена максимальная (по сравнению с другими значимыми сферами жизни) удовлетворенность областью своей профессиональной деятельности. Таким образом, выявлен серьезный внутренний конфликт между приверженностью своей профессии и очевидностью ее многостороннего отрицательного влияния на анестезиолога-реаниматолога, желанием учиться и пониманием отсутствия карьерных и/или финансовых перспектив.

Результаты экспериментально-психологического исследования — изучения уровня и структуры различных видов тревожности (тревоги как преходящего эмоционального состояния и как устойчивой личностной характеристики) в сопоставляемых группах врачей показали, что в обеих группах врачей интегративный и частные показатели ситуативной тревоги являются низкими, что свидетельствует о том, что эмоциональное состояние врачей в период исследования (обучение на цикле) характеризовалось ровным, спокойным фоном настроения, ощущением психологического комфорта и уверенности в себе.

По-другому выглядят результаты, отражающие общий уровень и структуру личностной тревожности. В обеих группах врачей интегративный показатель личностной тревожности значительно превосходит соответствующий показатель ситуативной тревожности и приближается к границе нормативных значений. Это свидетельствует о том, что в отличие от эмоционального состояния в момент исследования, большинство (57%) обследованных анестезиологов-реаниматологов характеризуют свое обычное эмоциональное состояние как наполненное элементами тревоги, напряженности, и широкий круг ситуаций они воспринимают как угрожающие, что не всегда соответствует объективной опасности.

Было выявлено, что максимальные оценки, характерные для тревожных личностей, имели 7–10% исследованных врачей, причем в структуре личностной тревожности врачей с меньшим стажем преобладал компонент эмоционального дискомфорта, а у врачей с большим стажем — астенический компонент. В обеих группах получены высокие оценки по фактору «тревожная оценка перспективы», отражающему общую озабоченность будущим на фоне повышенной эмоциональной чувствительности.

8% анестезиологов-реаниматологов обеих групп имели отчетливые признаки «эмоционального истощения» — снижение фона настроения и уровня активности, постоянное ощущение усталости и «нехватки энергии», повышенную психическую истощаемость, проявлявшуюся в эмоциональной несдержанности, раздражительности или утрате интереса к окружающему.

В отличие от «эмоционального истощения», «деперсонализация» и «редукция личных достижений», как компоненты синдрома «выгорания» личности, представлены в обеих группах врачей довольно отчетливо — на уровне средних и высоких значений шкальных оценок. Выраженность этих компонентов «психического выгорания» на статистически значимом уровне преобладает в группе врачей с меньшим стажем (менее 13 лет). Кроме того, показатель «деперсонализация» в обеих группах анестезиолога-реаниматолога существенно превосходит соответствующий показатель, полученный в группе врачей-терапевтов.

Полученные данные показывают, что профессиональное выгорание анестезиолога-реаниматолога детерминировано не стажем работы, а эффективностью личностных стратегий преодоления стрессов.

Для уточнения особенностей стресспреодолевающего поведения (копинга) сопоставляемые группы анестезиолога-реаниматолога были обследованы с помощью психологической методики, построенной на классификации E.Heim, 1988 [17], адаптированной Б.Д.Карвасарским с соавт., 1999 [18]. Оказалось, что в обеих группах в целом преобладали адаптивные стратегии психологического преодоления. Неадаптивные копинги наиболее часто относились к когнитивной сфере (предполагали отказ от преодоления трудностей из-за неверия в свои силы, преуменьшение значимости отрицательных событий) и поведен-

ческой сфере личности (предполагали пассивность, стремление уйти от активных межличностных контактов, отказ от решения проблем) и наиболее редко — к эмоциональной сфере.

Копинг-поведение — результат взаимодействия копинг-стратегий и копинг-ресурсов. Важнейшей интегральной психологической характеристикой и эффективным ресурсом совладающего поведения является активность личности. Существенное значение имеют также уровень и адекватность самооценки, а также волевые черты личности. В связи с этим с помощью методики «Личностный дифференциал» были изучены названные психологические характеристики, выступающие как базисные ресурсы стресспреодолевающего поведения.

Полученные данные свидетельствуют, что независимо от длительности стажа работы анестезиологи-реаниматологи обладают существенным личностным потенциалом для совладания со стрессогенными условиями профессиональной деятельности и другими жизненными трудностями и проблемами. Этот потенциал составляют устойчивые психологические характеристики, отраженные величиной факторов оценки (О), силы (С), активности (А). В частности, к профессионально важным для деятельности анестезиолога-реаниматолога можно отнести такие характеристики личности, входящие в структуру названных факторов, как достаточно высокий уровень самооценки и склонность осознавать себя как носителя позитивных, социально желательных качеств (фактор О); уверенность, решительность, самостоятельность, независимость, умение придерживаться собственной линии поведения и не перекладывать ответственность на окружающих, хороший самоконтроль (фактор С); а также активность, общительность, эмпатия (фактор А). Представляется обоснованным, что именно эти личностные психологические характеристики следует, прежде всего, оценивать при профессиональном отборе врачей, желающих работать в сфере анестезиологии и реаниматологии.

В результате корреляционного анализа психодиагностических показателей в обеих группах анестезиолога-реаниматолога получены данные, отражающие четкую закономерность: чем выше энергетический потенциал личности, чем меньше в структуре психического состояния врачей представлены признаки астении и депрессии, тем чаще используются активные поведенческие стратегии копинга; чем выше тревожность, тем более выражена потребность в обращении за эмоциональной поддержкой и помощью к окружающим. Эти данные указывает на отчетливую зависимость стратегий психологического преодоления от фона настроения и уровня психофизиологической активности человека. Эта взаимосвязь носит генерализованный характер и распространяется на все рассмотренные в исследовании виды копинга в каждой из сопоставляемых групп врачей.

В соответствии с результатами психологического исследования учебный процесс был модифицирован. Начиная с 2006 г. на всех циклах усовершенствования стали проводить семинарские занятия по психологическим аспектам деятельности анестезиолога-реаниматолога. Задача семинара — обучение врачей самодиагностике и самопомощи при начальных проявлениях синдрома профессионального выгорания, формирование конструктивных копинг-стратегий, включающих не только проблемный анализ рабочей ситуации, но и обучение методам принятия решения, коммуникативным навыкам, обращению при необходимости за социальной поддержкой, различным ресурсным техникам.

Эффективность психологического обучения контролировали посредством анкетирования врачей как в рамках методики прикладной значимости тем, так и остающейся после окончания цикла неудовлетворенности. В ходе опросов и анкетирования была подтверждена правильность такого пути — рейтинг психологического обучения вырос с исходных 30–31% до 57,9–60,9% ($p>0,05$), приблизившись, таким образом, к устойчивым темам-лидерам «Физиология и мониторинг гемодинамики» и «МРП».

Для оценки отдаленных результатов инноваций учебного процесса через один год после обучения на цикле проводили телефонные опросы и анкетирование слушателей по электронной почте. В частности, их попросили оценить занятия по профессиональному выгоранию и обучению копинг-стратегиям. Оказалось, что занятия по прикладной психологии помогли легче справляться с эмоциональными нагрузками — 58,8% опрошенных, повысить настроение и жизненную активность — 41,2%, внимательнее относиться к пациентам — 23,5% и самостоятельно осуществлять психологическую помощь коллегам — 17,7% респондентов.

В попытке реализации ключевой цели исследования были выявлены и частично реализованы дополнительные ресурсы оптимизации подготовки врачей анестезиологов-реаниматологов. Среди таких ресурсов — специальная рабочая тетрадь слушателя, созданная и используемая для повышения эффективности усвоения лекционного материла на циклах,— своего рода интерактивный конспект.

Конспект каждой лекции, представленный последовательностью таблиц, графиков, диаграмм значительно облегчает ее запись, позволяя не отвлекаться на их механическое копирование. Кроме того, рабочие тетради включают вопросы, которые преподаватели предлагают к обсуждению на лекциях и семинарах — заготовленные протоколы будущих дискуссий. Подобные конспекты используются нами с 2003 г. и за это время доказали свою эффективность в виде положительных отзывов слушателей и преподавателей.

Когнитивный стиль преподавателей и слушателей стал предметом исследования в силу доказанного рядом авторов факта существования значительной зависимости между эффективностью контакта в паре «преподаватель-обучаемый» и сочетания их познавательных стилей [8, 9]. Нами изучены следующие когнитивные характеристики: ригидность-гибкость (Р–Г), анализ-синтез (А–С) и полезависимость-поленезависимость (ПЗ–ПНЗ). Материалом послужили результаты тестов, выполненных 79 слушателями, 44 клиническими ординаторами и 16 преподавателями кафедры.

Выяснено, что средние значения параметров когнитивного стиля клинических ординаторов серьезно отличались от аналогичных характеристик их преподавателей. Наибольшие различия касались зависимости и независимости от окружающего поля. Преподаватели имели средний показатель, указывающий на явную полезависимость (1,33±0,32), а клинических ординаторов, напротив, характеризовала поленезависимость (2,12±0,27) ($p<0,05$).

Сравнение преподавателей со слушателями показало, что по А–С и ПЗ–ПНЗ различия также оказались достоверны ($p<0,05$). В отношении А–С это означает, что слушатели эмоциональнее, агрессивнее, ждут концептуальных подходов и прикладных аспектов, основанных, желательно, на случаях из практики. Преподаватели же логичнее, более склонны к поиску объяснений, в том числе и уже принятых фактов, что слушателями может расцениваться как отвлеченные рассуждения.

Характеристика ПЗ–ПНЗ слушателей говорит о большей независимости, скептицизме, недоверчивости и практичности. Как правило, они имеют свой синтетический взгляд, и нередко хотят услышать также альтернативный концептуальный взгляд. Обобщенно можно сказать — то, что врач приехал учиться (а значит, и отчасти разрушать привычные представления), порой вовсе не означает, что он реально собирается это делать. Преподаватели, напротив, отличаются большей детальностью, склонностью к теоретическим обоснованиям, и, как оказалось, большей тревожностью.

Исследование подтвердило: если преподаватель ведет занятие, исходя только из собственных когнитивных особенностей, он оправдывает ожидания и успешно учит только соответствующих ему по когнитивному стилю слушателей. По нашим данным, от 5% до 88% обучающихся не могли воспринимать информацию от преподавателя с ярко выраженными полярными особенностями когнитивного стиля. Таким образом, можно утверждать, что возможности оптимизации обучения за счет адресной подачи материала с учетом когнитивных стилей преподавателя и обучающегося еще далеко не исчерпаны.

Создание рейтинга доверия анестезиолога-реаниматолога источникам профессиональной информации — стало еще одним этапным моментом в поисках дополнительных ресурсов улучшения подготовки специалистов. В этой части исследования мы решили выявить источники профессиональной информации, пользующиеся наибольшим доверием и узнать частоту обращения к ним. Диапазон оценок степени доверия находился в пределах от 1 до 5 баллов, где 1 — совершенно не доверяю, 5 — полностью доверяю. Сходный алгоритм использовали и для выявления частоты обращения к информационным ресурсам: 1 — никогда не использую, 5 — пользуюсь постоянно. Анкетированию подвергли 153 слушателя.

Оказалось, что доверие к конкретному источнику профессиональной информации может не совпадать с частотой его использования, и наоборот,— что с точки зрения формальной логики трудно объяснимо. Возникло предположение, что в объяснении этого феномена может быть заключен какой-то дополнительный ресурс повышения профессиональной подготовки. В результате анализа ответов появилось основание утверждать, что доступность источника информации является ключевым фактором, определяющим частоту обращения к нему. Например, общение с коллегами — лидер по частоте получения профессиональной информации — отнюдь не является таковым с точки зрения доверия к получаемым таким путем знаниям.

Наглядным оказался разрыв между доверием и частотой использования англоязычных ресурсов Интернета — 2,62±0,15 и 1,64±0,11 баллов, соответственно. Семантическим аналогом балльной оценки может служить фраза — «скорее доверяю, но использую редко». В отношении русскоязычного Интернета «ножницы» оказались меньше. Очевидно, что степень расхождения объясняется мерой доступности информационного ресурса, обусловленной, например, незнанием английского языка, отсутствием компьютера или сети, наконец, дороговизной интересующих электронных баз данных.

Кроме того, выявлен значительный разрыв между доверием и низкой частотой обращения к информации, получаемой на заседаниях научно-практических обществ анестезиологов и реаниматологов, в силу их плохой посещаемости [19].

Таким образом, изучение доверия и частоты использования источников профессиональной информации позволяет заключить, что важным препятствием к совершенствованию подготовки анестезиолога-реаниматолога являются трудности доступа к информационным ресурсам.

В канве обозначенной цели осуществили попытку создать профессиональный портрет успешного преподавателя и выявить ресурсы повышения качества преподавания.

С помощью методики SWOT-анализа [Strength (сила), Weakness (слабость), Opportunities (возможности), Threatening (угрозы)], заимствованной из сферы бизнеса [http://www.netmba.com/strategy/swot] были сведены воедино и сформулированы личностные характеристики преподавателей и объективные условия, в которых им приходится работать — создана некая «модель идеального преподавателя анестезиолога-реаниматолога системы последипломного обучения».

Анкетированию были подвергнуты 363 слушателя, которых попросили указать наиболее выигрышные или, напротив, слабые стороны преподавателя, а также поделиться имеющимися предложениями и претензиями. Кроме того, сами преподаватели поделились соображениями по поводу проблем преподавания в системе последипломного образования.

В соответствии с избранной методикой результат включает, с одной стороны, сильные и слабые стороны специалиста, а с другой — определяет благоприятные возможности и обстоятельства, угрожающие его деятельности (табл. 3). Результаты анализа демонстрируют наиболее острые проблемы: обеспечение свободного доступа к источникам профессиональной информации (в том числе участие в международных форумах), нормативные вопросы обучения на клинических базах

Таблица 3

SWOT-анализ профессиональной деятельности преподавателя анестезиолога-реаниматолога системы последипломного обучения

Сильные стороны: — эрудиция — клинический опыт — имя, значимость кафедры — хорошая базовая программа — ораторское мастерство — знание когнитивных стилей	Слабые стороны: — доступ к литературе — участие в международных форумах — правовое обеспечение работы на клинических базах — усталость от жизни — мало собственной практики (теоретизированность лекций)
Благоприятные возможности: — научная деятельность — известность в профессиональных кругах — выездные циклы — много клинических баз — позитивное отношение руководства	Угрожающие обстоятельства: — уровень оплаты труда — престиж работника кафедры — кредитно-накопительная система — слабая мотивация к развитию

и, наконец, повышение мотивации специалистов к творческой преподавательской деятельности.

Былой престиж работника кафедры, подкреплявшийся, кстати, и неплохой (фактически удвоенной!) заработной платой, в настоящее время утрачен. Найти и привлечь молодых коллег, готовых преподавать и заниматься научной работой, удается нечасто. В этой связи можно сказать, что формирование преподавателя-профессионала — процесс, требующий системного подхода, в том числе и на уровне государственной политики, что, к сожалению, сегодня без натяжки можно также причислить к недостаточно реализованным ресурсам повышения качества обучения и, в конечной степени, профессиональной деятельности [20].

Заключение. В результате проведенного нами исследования выявлено наличие нереализованных ресурсов оптимизации последипломной подготовки анестезиологов-реаниматологов. Определены наиболее слабые стороны учебного процесса и профессионального становления специалиста анестезиолога-реаниматолога и предложены целенаправленные корректирующие изменения. В частности, с использованием анкетных опросов и других валидизированных и оригинальных психодиагностических инструментов обозначен феномен «сухого остатка» обучения — тех знаний и навыков, которые наиболее востребованы в дальнейшей профессиональной деятельности. Изучение данного феномена выявило, например, необходимость психологической подготовки анестезиологов-реаниматологов.

Представляется весьма значительным тот факт, что с помощью психодиагностических тестов выяснены аффективные особенности врачей, а также определены копинг-механизмы, с помощью которых анестезиологи-реаниматологи могут совладать с вредными факторами своей стрессогенной профессии.

Убедительно показано, что несоответствие познавательных стилей преподавателей и обучаемых приводит к ухудшению усвоения новой информации.

Положительные результаты были отмечены в итоге проведенной трансформации учебной программы в соответствии с информационным запросом и социально-психологической потребностью анестезиологов-реаниматологов. В частности, установлено снижение остаточной информационной неудовлетворенности врачей по конкретным разделам специальности.

Наконец, выявлен комплекс взаимообусловленных трудностей профессиональной деятельности анестезиологов-реаниматологов, а также установлены важнейшие профессионально-бытовые атрибуты и показана их ресурсная роль в обеспечении эффективности труда врачей.

Думается, что представленный нами методологический подход может быть весьма полезен при изучении инфраструктуры подготовки и собственно профессиональной деятельности не только анестезиологов-реаниматологов, но и врачей любых специальностей. Очевидным представляется также и то, что такое глубокое «анатомирование» как учебного процесса, так и особенностей клинической практики той или иной специальности могут осуществить либо врачи, либо преподаватели, работающие в этой специальности. Результатами таких исследований может стать определение оптимальной структуры подготовки узких специалистов, что, в конечном счете, реализуется улучшением клинических результатов.

В той же степени оригинальными могут оказаться и тормозные факторы, препятствующие профессиональному росту врачей разных специальностей, что, в свою очередь, позволит предложить и реализовать комплекс мер, направленных на совершенствование последипломного образования в целом.

В случае, если представленный подход окажется востребованным коллегами из других специальностей, авторы посчитают свою задачу выполненной, а любые критические замечания и пожелания воспримут с благодарностью.

Литература

1. *Бунятян А.А., Выжигина М.А., Жукова С.Г.* Пути и перспективы профессионального образования анестезиологов-реаниматологов // Тез. док. 10 съезда анестезиологов-реаниматологов. — СПб, 2006. — С. 64–65.

2. *Бунятян А.А., Выжигина М.А, Мещеряков А.В.* Трехгодичная последипломная специализация по анестезиологии и реаниматологии (6-летний опыт подготовки специалистов в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова) // Terra Medica, «Настоящее и будущее анестезиологии и реаниматологии»: Мат. науч-практ. конф. — СПб, 1997. — С. 56.
3. *Полушин Ю.С.* Оптимизация подготовки анестезиологов и реаниматологов // Terra Medica, «Настоящее и будущее анестезиологии и реаниматологии»: Мат. науч-практ. конф. — СПб, 1997. — С. 67.
4. *Мазурок В.А.* Современная практика подготовки врача анестезиолога–реаниматолога: проблемы и перспективы // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — № 3. — С. 70–72.
5. *Мазурок В.А., Лебединский К.М.* Теоретическая подготовка анестезиологов–реаниматологов в клинической ординатуре: возможности целенаправленной коррекции // Сб. докл. и тез. IV Съезда Межрегиональной Ассоциации общественных объединений анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада. — СПб., 2007. — С. 214–215.
6. *Мазурок В.А., Лебединский К.М., Решетова Т.В.* Информационные потребности анестезиологов–реаниматологов и их адресное удовлетворение в системе последипломной подготовки // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — № 5. — С. 14–17.
7. *Мазурок В.А., Решетова Т.В.* Когнитивные стили преподавателей и обучаемых как нереализованный ресурс подготовки анестезиологов–реаниматологов // Сб. докл. и тез. IV Съезда Межрегиональной Ассоциации общественных объединений анестезиологов–реаниматологов Северо-Запада. — СПб., 2007. — С. 215–216.
8. *Масевич Ц.Г., Родионова Н.И.* Обучение студентов медиков навыкам практической психологии // Психология–практике: Мат. псих. сем. — Вологда, 1989. — С. 41–42.
9. *Решетова Т.В.* Влияние когнитивного стиля на взаимоотношение врача и больного // Психологический журнал. — 1990. — №1. — С. 19–23.
10. *Медицинское* последипломное образование // Система образования и подготовка преподавателей / Под ред. НА. Белякова, А.П. Щербо — Т. 1.– СПб.: СПбМАПО, 2002. — 480 с.
11. *Медицинское* последипломное образование // Управление и экономика / Под ред. НА. Белякова, С.Л. Плавинского — Т. II. — СПб.: СПбМАПО, 2006. — 432 с.
12. *Зильбер А.П.* Непрерывное образование и самообразование в МКС: принципы и методы // Актуальные проблемы медицины критических состояний. — Вып. 7. — Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2000. — С. 7–28.
13. *Вартанян Ф.Е.* Современные тенденции медицинского образования в мире. — Москва, 2004. — 109 с.
14. *Вартанян Ф.Е., Алексеев В.А.* Последипломное медицинское образование на современном этапе. — М.: Вести, 2000. — 220 с.
15. *Сливин О.А.* Научное обоснование организации анестезиологической и реаниматологической службы в области в современных условиях: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук — С.Петербург, 2007. — 19 с.
16. *Зурабов М.Ю.* Предложения о развитии федеральных специализированных медицинских учреждений в 2008–2010 году // Минздравсоцразвития РФ, 27.04.2007 г.
17. *Heim E.* Coping und Adaptivitat: Gibt es Geeignetes oder Ungeeignetes Coping? // Psychoter. Psychosom. Med. Psychol. — 1988. — H. 1. — S. 8–17.
18. *Карвасарский Б.Д., Абабков В.А., Васильева А.В. и др.* Копинг-поведение у больных неврозами и его динамика под влиянием психотерапии: Пособие для врачей. — СПб.: Психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева, 1999. — 24 с.
19. *Мазурок В.А.* Рейтинг доверия анестезиологов–реаниматологов источникам профессиональной информации // Вестник интенсивной терапии. — 2007. — № 5. — С. 199–201.
20. *Мазурок В.А.* Последипломная подготовка по анестезиологии-реаниматологии: кто он — идеальный преподаватель? // Вестник интенсивной терапии. — 2007. — № 5. — С. 196–199.

УДК 613.2

НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ПИТАНИЯ ЗДОРОВОГО И БОЛЬНОГО ЧЕЛОВЕКА

А.Ю.Барановский, Н.М.Тимофеева

Санкт-петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург

THE SCIENTIFIC PRINCIPLES OF NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE

A.Yu.Baranovsky, N.M.Timofeeva

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia
I.P.Pavlov Institute of Physiology, RAS, Saint-Petersburg. Russia

© А.Ю.Барановский, Н.М.Тимофеева, 2010 г.

В лекции изложены современные взгляды на процессы физиологии пищеварительного конвейера, среди которых полостное, мембранное и клеточное пищеварение являются равноправными и равнозначными разделами в своей биологической сути. Представлены сведения об этиологической роли нарушений питания в формировании соматической патологии и о лечебных перспективах индивидуализированных пищевых рационов в комплексной терапии заболеваний. Приведены современные научные теории лечебно-профилактической роли питания у здорового и больного человека.

Ключевые слова: физиология питания, теория сбалансированного питания, теория адекватного питания, мембранное пищеварение, пищеварительный конвейер, лечебно-профилактическое действие пищи, кишечный микробиоценоз, пищевая клетчатка.

The article deals with the modern ideas concerning the processes of digestive conveyor physiology, in which intestinal, membranous and cellular digestion is regarded as biologically equal and equivalent stages. Information on etiological role of malnutrition in somatic pathology and on therapeutic views of individual dietary intake in complex treatment of diseases is presented. Modern scientific theories on preventive-medical role of nutrition in healthy and ill persons are mentioned.

Key words: physiology of nutrition, theory of balanced nutrition, theory of adequate nutrition, membranous nutrition, digestive conveyor, food preventive-medical effects, intestinal micro-biocenosis, dietary fibers.

За последние несколько десятилетий наука о питании человека получила новый мощный научный импульс для своего развития. Во многом он связан с именем нашего выдающегося соотечественника — ученого-физиолога академика АН СССР Александра Михайловича Уголева. Работами А.М.Уголева и его талантливых сотрудников и учеников сформулирована и обоснована теория адекватного питания, положено начало новой междисциплинарной науки — трофологии, разработаны основы теории функциональных блоков, послужившие теоретической базой и стимулом к более глубокому осмыслению и даже пересмотру некоторых разделов физиологии пищеварения, усовершенствованию концепции питания здорового и больного человека, научным условием для прогресса диетологии.

Диетология — одна из важнейших и универсальных клинических дисциплин, большие лечебно-профилактические возможности которой используются специалистами любых медицинских профилей, как в стационарных, так и амбулаторных условиях оказания медицинской помощи больным. Терапевт при этом — наиболее заинтересованный в практическом использовании последних достижений современной диетологии в комплексе лечебных и превентивных мероприятий у пациентов с патологией внутренних органов. Адекватно (индивидуально целесообразно) подобранный рацион лечебного или профилактического питания в каждом конкретном клиническом случае способен существенно усилить возможности лекарственной и нелекарственной терапии, на основе известных врачу научных сведений о питании больного человека использовать диетотерапию для решения важнейших задач этиотропного, патогенетического и симптоматического лечения (табл. 1).

Для всех живых организмов пища — источник энергии и веществ, обеспечивающих их жизнедеятельность, а питание (совокупность процессов, включающих поглощение, переработку, всасывание и дальнейшее усвоение пищевых веществ) — необходимое условие их существования. В своей Нобелевской речи (1904) И.П.Павлов говорил: «Недаром над всеми явлениями жизни господствует забота о насущном хлебе. Он представляет ту древнейшую связь, которая соединяет все живые существа, в том числе человека, со всей остальной окружающей их природой. Пища, которая попадает в организм и здесь изменяется, распадается, вступает в новые комбинации и вновь распадается, олицетворяет собою жизненный процесс во всем его объеме, от элементарнейших физиологических свойств организма, как закон тяготения, инерции и т. п., вплоть до высочайших проявлений человеческой натуры. Точное знание судьбы пищи в организме должно составить предмет идеальной физиологии, физиологии будущего. Теперешняя же физиология занимается лишь непрерывным собиранием материала для достижения этой далекой цели».

Таблица 1

Синдромы, связываемые преимущественно с нарушениями питания (Haenel, 1979 г.)

Углеводы, рафинированные крахмал и сахара	Белки
Избыточное питание	
Заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, гипертония, атеросклероз, варикозное расширение вен, тромбофлебит и др.)	Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертония, атеросклероз, тромбофлебит, эмболия, микроангиопатия и др.)
Хронический бронхит, эмфизема легких	
Заболевания желудочно-кишечного тракта (язвы, гастрит, энтерит, язвенный колит, геморрой)	Сахарный диабет
Аппендицит, холецистит, пиелонефрит, вызванные кишечной палочкой	Гиперхолестеринемия
Холецистит	Токсикоз беременности
Желчнокаменная болезнь	
Мочекаменная болезнь	
Сахарный диабет	
Гиперлипидемия	
Токсикоз беременности	
Эпилепсия, депрессия	
Рассеянный склероз	
Пародонтоз	
Профилактика	
Уменьшение потребления легкоусвояемых и рафинированных углеводов	Уменьшение потребления белков

Без преувеличения можно сказать, что до работ Павлова научной физиологии пищеварения не существовало. Иван Петрович со своими сотрудниками и учениками на многие десятилетия предвосхитил развитие не только физиологии, но и других биологических дисциплин. После открытия Н.П.Шеповальниковым энтерокиназы, названной ферментом ферментов, он ввел понятие киназы — ферменты, при участии которых фосфорилируются низкомолекулярные соединения (например, глюкоза) и белки. Открытие периодичности в активности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обнаруженной В.Н.Болдыревым сначала у собак, затем и у человека,— стало основной предпосылкой для формирования современной биоритмологии, которая интенсивно развивается специалистами в различных областях знаний, в том числе в физиологии и биохимии пищеварения. Кроме того, Павлов сформулировал концепцию пищевого центра, которая спустя годы полностью подтвердилась.

В начале прошлого столетия И.П.Павлов, И.Л.Долинский и Л.Б.Попельский были близки к тому, чтобы открыть «безнервный» механизм регуляции секреторной деятельности поджелудочной железы. И хотя секретин был открыт выдающимися английскими учеными В.Бейлиссом и Э.Старлингом, работы Павлова и его школы были необходимым историческим этапом, подготовившим почву для решения этой проблемы.

Классическим стало утверждение Павлова о том, что работа секреторного аппарата пищеварительных желез меняется в зависимости от качества и количества потребляемой пищи и пищевого стереотипа. Впоследствии эта идея была развита отечественными (Б.П.Бабкин, И.П.Разенков, А.А.Покровский, А.М.Уголев, Г.К.Шлыгин и др.) и зарубежными учеными, причем процессы адаптации были обнаружены на различных ступенях эволюции, начиная с бактерий и заканчивая человеком.

Мечта об идеальной пище, которая будет содержать только полезные вещества и поможет человеку сделаться более совершенным, существовала всегда. Она уходит в глубокую древность, во всяком случае, мысли об идеальной пище можно обнаружить уже в классической греческой мифологии. Однако мы не будем пытаться даже кратко охарактеризовать историю этой проблемы. Заметим лишь, что вначале мечта, а затем научная идея об идеальной пище и идеальном питании приобретали все большую и большую популярность по многим причинам, гуманистическое и научное значение которых очевидно.

Создание идеальной нищи представлялось важным по многим причинам и прежде всего в связи с тем, что ряд заболеваний, притом наиболее тяжелых, возникает от дефектного питания. Далеко не полный список этих заболеваний представлен в табл. 1. Как можно видеть, при потреблении высококалорийных продуктов развиваются такие распространенные сердечно-сосудистые болезни, как гипертония, атеросклероз и др., диабет, болезни желудочно-кишечного тракта, печени и пр. Дефектное питание является также причиной нарушений физического и умственного развития человека, и снижения его так называемых физиологических стандартов. Одним из примеров патологических последствий неправильного питания в индустриальных

обществах служит переедание, результатом которого являются избыточная масса тела и ожирение. В настоящее время ожирением страдает более 20% населения нашей страны. Это заболевание, как правило, сопровождается нарушением обмена веществ и приводит к преждевременному старению организма.

Как это ни парадоксально, но анализ веществ, необходимых для обеспечения жизнедеятельности организма, привел к убеждению, что создание идеальной пищи может быть в конечном итоге обеспечено промышленным путем. Переход от сельскохозяйственного производства продуктов питания к промышленному означал бы новую величайшую революцию в истории человечества. Это неоднократно подчеркивал крупнейший советский химик академик А.Н.Несмеянов, посвятивший многие годы своей жизни проблеме создания синтетической пищи индустриальными методами. Наконец, становится все более очевидным, что идеальная пища достаточно индивидуализирована.

Проблема идеальной пищи и идеального питания была четко сформулирована в начале XX века великим французским химиком П.Э.М.Бертело. В 1907 г., незадолго до своей смерти, в одном из последних интервью он говорил, что создание идеальной безбалластной пищи, которую можно вводить непосредственно в кровь, минуя ЖКТ,— задача наступающего столетия. При этом он высказал мысль, что прямое (парентеральное) питание через кровь позволило бы избавить человека от многих обременительных вегетативных функций и сделать его более совершенным. В 1908 г. ученого не стало, и следовательно, Бертело оставил нам свою идею как завещание.

Что же собой представляет идеальная пища? Современник Бертело гениальный французский писатель и товарищ по Французской академии Анатоль Франс примерно за 20 лет до интервью Бертело в уста одного из своих героев вложил слова относительно идеальной пищи. Вот как в романе «Харчевня королевы Гусиные Лапы» алхимик д'Астарак формулировал представления об идеальной пище: «Мы тупо и жадно обжираемся мускулами, жиром, потрохами животных, даже не потрудившись разобраться, какие из этих частей действительно пригодны для еды, а какие — и таких большинство — следует отбросить; и мы поглощаем все подряд: и плохое, и хорошее, и вредное, и полезное. А именно здесь-то и необходим выбор. В один прекрасный день... мы узнаем, какие именно субстанции заключены в теле животных, не исключена возможность, что мы сумеем добывать эти самые вещества в изобилии из тел неживой природы. Ведь тела эти содержат все, что заключено в одушевленных существах, поскольку животные ведут свое происхождение от растительного мира, а он, в свою очередь, почерпнул необходимые ему вещества из неодушевленной материи.

Таким образом, мы будем вкушать металлические и минеральные вещества, которые нам изготовят искусные физики...

Коль скоро пищеварение перестанет быть медленным и одуряющим процессом, люди приобретут неслыханную подвижность; их зрение обострится до крайних пределов, и они без труда разглядят корабли, скользящие по лунным морям. Рассудок их прояснится и нравы смягчатся. Они преуспеют в познании бога и природы.

Но мы должны предвидеть все вытекающие отсюда перемены. Само строение человеческого тела претерпит изменения. Те или другие органы, не будучи упражняемы, утончатся, а то и вовсе исчезнут — таков непреложный закон. Уже давно замечено, что глубоководные рыбы, лишенные дневного света, слепнут, ... пастухи в Валэ, питающиеся одной простоквашей, до времени теряют зубы; а кое у кого из них зубы и вовсе не прорезались. Так воздадим же должное мудрой природе, которая не терпит ничего бесполезного. Когда люди станут питаться... бальзамом, их внутренности укоротятся на несколько локтей и соответственно уменьшится объем живота.... Все изложенное мною выше — лишь приближение к истинному питанию». В этой длинной цитате — не литературное преувеличение, она очень образно отражает представления ученых того времени.

Мысли относительно создания идеальной пищи на рубеже первой и второй половины XX века сформировались в научную программу, а проблема идеальной пищи и идеального питания стала одной из главных проблем XX века. И в нашей стране, и за рубежом она является в основном прикладной и базируется на достижениях всего комплекса фундаментальных биологических и медицинских наук.

В начале XX века было сформулировано научное определение идеальной пищи с позиций теории сбалансированного питания. Эта теория была развита благодаря расцвету экспериментальной европейской науки и сыграла исключительную роль в формировании представлений о пище и питании. Теория сбалансированного питания в сжатой форме будет охарактеризована ниже, а сейчас следует лишь отметить, что с точки зрения этой теории идеальная пища — это пища, которая содержит все компоненты, необходимые для постоянного молекулярного состава и жизнедеятельности организма. При этом в идеальной пище не должно быть ни балластных, ни вредных веществ, типичных для обычной природной (то есть естественной) пищи. Отсюда возникли попытки улучшить и обогатить пищевые продукты путем удаления балласта и токсических соединений, а также избытка некоторых полезных компонентов.

Идея идеальной пищи, целиком составленной из необходимых веществ в их оптимальных пропорциях, в середине XX века казалась особенно привлекательной. Такой расцвет данной идеи был обусловлен многими причинами и в первую очередь быстрым развитием ряда наук, в частности химии и биологии, а также космонавтики с ее потребностями в идеальной пище. Детальное обсуждение этих причин уходит далеко за пределы данной главы, но они в первом приближении понятны каждому человеку.

Первые попытки создать идеальную пищу и идеальное питание сопровождались, образно говоря, победным маршем. Тем не менее, довольно быстро выяснилось, что идея чревата неожиданными осложнениями, которые в конечном итоге привели к пересмотру

взглядов не только на идеальную пищу и идеальное питание, но и на классическую теорию сбалансированного питания. В результате этого в настоящее время происходит формирование новой теории адекватного питания, существенно отличающейся от классической. Подробнее основные положения обеих теорий были освещены в ряде публикаций. Здесь будут рассмотрены лишь те аспекты, которые важны в связи с проблемой идеальной пищи и идеального питания, а также с реальной оптимизацией питания человека.

Гипотетический человек будущего и его питание

Сама идея сконструировать идеальную пищу и сделать питание идеальным, дать пищу всем голодающим, предупредить многочисленные заболевания и в конечном итоге изменить природу человека казалась чрезвычайно привлекательной. Действительно, развитие человека привело в далеком прошлом к одной из величайших революций, а именно к переходу от охоты и собирательства к землепашеству, а в позднейшие времена — к индустриальному изготовлению ряда продуктов питания. Предполагалось, что создание искусственной пищи позволит восстановить экологию, причем отпадет проблема критических и некритических природных ситуаций для урожаев и т. д.

Тем не менее, сейчас, в начале XXI века, нельзя сказать, что мы намного приблизились к решению задачи, которую в начале века сформулировал Бертело. Более того, несмотря на то, что технология и химия готовы реализовать программу изготовления идеальной пищи, можно со всей определенностью сказать, что эта проблема не будет решена ни в настоящем столетии, ни в обозримом будущем по очень важным причинам.

В чем же причины невозможности создания идеальной пищи? Дело в том, что, в сущности, идея Бертело и ряд теорий физиков и химиков перекликались и хорошо согласовывались с общими тенденциями эволюции человека. Действительно, при попытках охарактеризовать пищу и режим питания человека будущего следует иметь в виду изменения социальных и экономических условий общества и возможную эволюцию структуры самого человека. Рассмотрим одно из крупнейших обобщений, сделанное нашим выдающимся соотечественником эволюционистом А.П.Быстровым. Опираясь на закономерности предшествующей эволюции, А.П.Быстров охарактеризовал предполагаемую эволюцию современного человека разумного (*homo sapiens*) к человеку разумнейшему (*homo sapientissimus*), которым он должен стать через десятки или сотни тысяч лет. В конечном итоге человек будущего, согласно этой гипотезе, будет иметь огромный мозг, крайне слабый и лишенный зубов челюстной аппарат, сближенные плечевой пояс и таз и вследствие этого значительно укороченный ЖКТ. Оказывается также, что существует тенденция к уменьшению количества ребер и пальцев на кисти руки на фоне развития остальных пальцев. Следовательно, у человека будущего будет одно ребро и он будет трехпалым.

Таким образом, в ходе предполагаемой эволюции человек, не связанный с тяжелой работой, трансформируется в некий чисто мыслящий организм. Ясно, что питание такого человека должно коренным образом измениться уже в силу того, что он не будет способен пережевывать пищу, а в результате укорочения и ослабления функций ЖКТ его организм будет усваивать лишь предварительно расщепленные пищевые вещества. Важно отметить, что если бы эволюция человека пошла по такому пути, то тип питания, так блестяще охарактеризованный А.Франсом, был бы обязателен. Действительно, при атрофированном зубном аппарате и укороченном ЖКТ другое питание было бы невозможно. Возникает вопрос: ожидает ли нас такая эволюция и идеальное питание?

Теория сбалансированного питания

Идея идеальной пищи и идеального питания в целом основана на строгих и научных постулатах. В научной форме она развита на базе классической теории, получившей название теории сбалансированного питания, которая формировалась под влиянием работ крупнейших ученых, начиная с Лавуазье и Гельмгольца и кончая естествоиспытателями XX века. В нашей стране теорию сбалансированного питания чрезвычайно успешно и детально развивал академик А.А.Покровский. Главное положение этой теории заключалось в представлении, что питание — это процесс поддержания и уравновешивания молекулярного состава организма, то есть процесс возмещения тех расходов, которые происходят в организме в связи с основным обменом, работой, а у молодого организма еще и с ростом. В результате поглощения и переваривания различных пищевых веществ из них извлекаются необходимые компоненты и отбрасывается балласт. Соотношение пищевых веществ, поступающих в организм в виде рациона, должно быть хорошо сбалансировано. При этом существует равновесие между количеством и спектром поступающих и теряемых веществ. При помощи специальных механизмов такое равновесие поддерживается очень точно. В сущности, речь идет о том, что благодаря специальным чувствительным системам улавливаются потери соответствующих веществ организмом, что приводит к трансформации пищевой активности, специализированному выбору разных видов пищи и т. д.

Иными словами, теория сбалансированного питания базируется на применении основных законов сохранения материи и энергии к биологическим системам. Применительно к живым организмам эти законы можно сформулировать как законы сохранения их молекулярного состава.

При этом пища состоит из нескольких компонентов:

1) собственно пищевыевещества — белки, углеводы, жиры, витамины и др.;

2) балластные вещества;

3) токсические вещества (рис. 1).

В конце XIX — начале XX века наметилась основная концепция, касающаяся усовершенствования технологии питания... Так, уже в конце XIX века возникла идея отбрасывания балластных веществ и формирования максимально обогащенной пищи, состоящей только из полезных всасываемых веществ — нутриен-

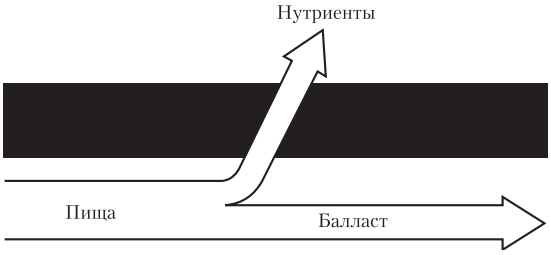


Рис. 1. Потоки веществ из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма в соответствии с классической теорией сбалансированного питания. Пищевые продукты при пищеварении разделяются на всасываемые вещества (нутриенты) и балласт.

тов. В начале XX века многие видные ученые полагали, что можно создать идеальную пищу, которая в виде питательных порошков вводилась бы в ЖКТ.

В окончательном виде теория сбалансированного питания, основанная на балансном подходе к оценке пищи и режима питания, была сформулирована в конце XIX — начале XX века, причем она сохраняет все свое значение до настоящего времени. Особенно хорошо эта теория иллюстрируется на примере диких животных, инстинкты которых позволяют им поддерживать структуру своего тела с необычайной точностью и удивительным постоянством. Что касается человека, то в результате воспитания (часто неправильного), традиций и предрассудков он в значительной мере утратил эти инстинкты, в связи с чем ему нужны дополнительные рекомендации. Теория сбалансированного питания и дает такие рекомендации, которые, в сущности, лежат в основе рационального питания. Однако в целом рациональное питание — это в большинстве случаев неидеальное питание, а если можно так сказать, компромиссное между теоретически возможным оптимальным питанием и питанием, обусловленным реальными ситуациями (социальными, климатическими и др.), которые существуют в настоящее время. Поэтому задача ученых и экономистов сводится к формированию двух типов питания: теоретически возможного оптимального и реального, или рационального.

В настоящее время доминируют идеи оптимизации питания человека, основанные на современной теории сбалансированного питания. В основу этой теории положены следующие постулаты.

Основные постулаты теории сбалансированного питания

Для лучшего понимания теории представляется важным осветить все ее основополагающие постулаты, включая охарактеризованные выше. Итак, теория сбалансированного питания базируется на нескольких фундаментальных постулатах:

1) питание поддерживает молекулярный состав и возмещает энергетические и пластические расходы организма;

2) идеальным считается питание, при котором поступление пищевых веществ соответствует их расходу;

3) поступление пищевых веществ обеспечивается в результате разрушения структур пищи и всасывания полезных веществ — нутриентов, необходимых для метаболизма, пластических и энергетических потребностей организма;

4) пища состоит из нескольких компонентов, различных по физиологическому значению,— нутриенты, балластные вещества (от которых она может быть очищена) и вредные, токсические, соединения;

5) метаболизм организма определяется содержанием аминокислот, моносахаридов, жирных кислот, витаминов и некоторых солей;

6) утилизация пищи осуществляется самим организмом;

7) многие нутриенты, способные к всасыванию и ассимиляции, освобождаются при ферментативном гидролизе сложных органических соединений за счет полостного (внеклеточного) и внутриклеточного пищеварения.

Таким образом, основные посылки теории сбалансированного питания ясны. Эта теория была одной из первых, если не первой, молекулярной физико-химической теорией в биологии и медицине, и во многом послужила развитию новых идей и прогнозов в области питания. Более того, на основе теории сбалансированного питания были получены важнейшие практические и теоретические результаты, в частности, были открыты необходимые для жизнедеятельности организма незаменимые аминокислоты, витамины, различные минеральные соли, микроэлементы. Наконец, теория сбалансированного питания является научной базой для перехода от агротехники к индустриальной технике. Преимущества последней, как упомянуто выше, отмечал академик А.Н.Несмеянов.

Все крупнейшие достижения современной пищевой промышленности и современного питания — следствие поразительной по красоте и простоте теории сбалансированного питания. Так, благодаря ей были преодолены многие дефекты и болезни, связанные с недостатком витаминов, незаменимых аминокислот и микроэлементов, созданы и научно обоснованы различные рационы питания для разных групп населения с учетом физической нагрузки, функционального состояния организма, климатических и других условий жизни. На основе теории сбалансированного питания разработаны практические мероприятия, связанные с пищевыми ресурсами и питанием. На ней базируются все промышленные, агротехнические и медицинские разработки, которые сводятся к улучшению свойств потребляемой пищи за счет увеличения содержания нутриентов на фоне уменьшения доли балластных веществ. На этом принципе построена технология современной переработки продуктов животноводства и растениеводства, в том числе зерновых культур, а также приготовление очищенных муки и хлеба, рафинированных сахара, масла, соков и т. д.

Критическое рассмотрение основных следствий теории сбалансированного питания

В настоящее время ясно, что практические следствия и рекомендации теории сбалансированного питания, к сожалению, стимулировали развитие ряда

заболеваний, которые являются едва ли не главными в цивилизованном человеческом обществе. Это обстоятельство можно объяснить тем, что идея улучшенной, обогащенной пищи лишь на первый взгляд прекрасна и гуманна. Действительно, можно сконструировать идеальную пищу, есть возможность хранить не огромное количество пищевых продуктов, а, отбросив балласт, лишь ту их часть, которая необходима для питания; можно перевозить из одной части света в другую не все продукты, а только их компоненты, представляющие пищевую ценность, и т. д. Однако на самом деле оказалось, что рафинированные пищевые продукты по многим признакам дефектны, а обогащенная пища, как уже сказано, служит причиной многих заболеваний. К таким заболеваниям относятся те, с которыми мы боремся много лет (табл. 1). В качестве другого примера можно привести болезнь бери-бери, распространенную в тех странах, где рис — основной продукт питания. В соответствии с теорией сбалансированного питания мало усвояемая поверхность риса удалялась как балласт. Но затем выяснилось, что именно она содержит один из необходимых витаминов — B_1, отсутствие которого приводит к атрофии мышечного аппарата, сердечно-сосудистым и другим нарушениям.

Не менее важен вывод из теории сбалансированного питания, заключающийся в возможности прямого (парентерального) питания, то есть питания непосредственно через кровь. Первоначально предполагалось, что главная трудность прямого питания обусловлена сложностями очистки необходимых компонентов пищи, вводимых в кровь. Эти технические трудности были преодолены химиками и технологами. Тем не менее, после внутривенного введения даже хорошо очищенных питательных веществ возникают некоторые дефекты. Поэтому парентеральное питание, параллельное желудочно-кишечному, которое во многих случаях спасает больного, не сможет стать питанием здорового человека.

Наиболее полное выражение идея идеальной пищи получила в так называемом элементном (мономерном) питании. Эта идея, казавшаяся чрезвычайно важной, сводилась к тому, что потребляемую нами пищу следует заменить веществами, поступающими из ЖКТ в кровь и участвующими в обмене веществ. К таким веществам относятся конечные продукты переваривания пищи — глюкоза, аминокислоты, жирные кислоты и др. Другими словами, пища должна состоять из набора моносахаридов, заменяющих олиго- и полисахариды, набора аминокислот, заменяющих белки, набора жирных кислот и т. д. В элементные диеты входят также различные соли, микроэлементы, витамины. Предварительные эксперименты на животных и наблюдения на человеке показали широкие возможности элементной диеты. Теоретический анализ показывал, что можно управлять потоком пищевых веществ по любому составляющему компоненту, что исключается при питании естественными продуктами. Следовательно, элементное питание, по всей видимости, давало ряд ценных преимуществ.

Следует заметить, что концепция питания в космосе была разработана на основе теории сбалансированного питания. Несмотря на значительные различия во взглядах разных авторов, в 70-е годы было решено, что космонавты при длительных полетах смогут использовать именно элементные диеты, содержащие оптимальный набор необходимых элементов и минимум балластных веществ. Ряд таких диет разработал один из руководителей американской программы элементного питания профессор Уинитц (*Winitz*). Он был настроен весьма оптимистично и писал, что на Марс люди полетят благодаря элементному питанию.

Однако идея элементного питания здорового человека потерпела фиаско. Было обнаружено, что элементное питание обладает определенными дефектами. В частности, был выявлен ряд недостатков, которые не были замечены американскими учеными во главе с профессором Уинитцем. Вскоре стало понятно, почему сначала в США были получены столь блестящие результаты в опытах, в которых сопоставлялось влияние на организм элементных и обычных полимерных диет. В наших лабораториях эксперименты были поставлены на здоровых добровольцах, то есть на энтузиастах, тогда как американские ученые проводили свои опыты на заключенных. У последних появлялась перспектива досрочного освобождения, и этот психологический фактор оказал существенное влияние на результаты экспериментов. Когда в США были проведены повторные исследования уже на добровольцах, было обнаружено, как констатировал профессор Уинитц, что не только до Марса, но и до Луны при питании элементным рационом добраться не удастся.

В то же время элементные диеты не противопоказаны. Они просто не могут длительное время замещать нормальный рацион. Но при некоторых заболеваниях и при определенных ситуациях (стресс, спортивные соревнования, специальные условия работы, климатические условия) весьма целесообразно часть пищи заменять ее элементами. В настоящее время такая замена успешно реализуется, и можно даже рекомендовать временный переход на элементные диеты. Вместе с тем стало совершенно очевидно, что в ходе эволюции человек приспособился не к элементным (мономерным), а к полимерным рационам, то есть к той пище, которую он потреблял многие тысячи лет.

Таким образом, экспериментальная проверка ряда выводов, вытекающих из классической теории, а также фундаментальные открытия в биологии привели к формированию новой теории — теории адекватного питания.

Три типа пищеварения

До середины XX в. считалось, что усвоение пищи протекает по двухзвенной схеме: полостное пищеварение — всасывание. Это классическое представление об ассимиляции пищи было создано выдающимися учеными К.Бернаром, Р.Гейденгайном, И.П.Павловым, В.Бейлиссом, Э.Старлингом, и казалось, что все основные проблемы решены, оставалось лишь изучить некоторые детали. В частности, неизвестно

было, что происходит с проникающими через мембраны кишечных клеток молекулами — димерами и олигомерами. Разобраться в этом удалось И.И.Мечникову, который установил, что расщепление молекул осуществляют ферменты цитоплазмы, он назвал этот процесс внутриклеточным пищеварением.

Открытие в 1958 г. мембранного пищеварения не было прямым продолжением работ И.П.Павлова и И.И.Мечникова, однако, как считал и автор открытия академик А.М.Уголев, традиции этих великих ученых, нобелевских лауреатов, глубокий анализ и дискуссии о путях эволюции полостного и внутриклеточного пищеварения были исключительно важными для интерпретации существующих фактов, которые не укладывались в рамки классического представления. В результате двухзвенная схема усвоения пищевых веществ была заменена на трехзвенную: полостное пищеварение — мембранное пищеварение — всасывание. Внутриклеточное пищеварение, присущее низшим организмам, у высших животных служит дополнительным механизмом расщепления некоторых малых молекул и играет определенную роль на ранних этапах онтогенеза. Для лучшего понимания процесса ассимиляции пищи в целом кратко охарактеризуем все известные типы пищеварения.

Полостное пищеварение происходит в ротовой полости, в желудке и тонкой кишке, где часто сочетается с мембранным, а иногда и с внутриклеточным. Осуществляется этот тип пищеварения ферментами, которые секретируются клетками и действуют за их пределами. Растворенные в водной фазе ферменты атакуют поглощенные организмом субстраты, разрушая преимущественно крупные молекулы и молекулярные комплексы, то есть обеспечивают начальные этапы пищеварения.

Внутриклеточное пищеварение реализуется, когда нерасщепленные или частично расщепленные пищевые вещества проникают внутрь клеток, где подвергаются гидролизу содержащимися в цитоплазме ферментами. Существует два подтипа внутриклеточного пищеварения: везикулярный и молекулярный. В первом случае проникновение вещества происходит вместе с втянутым внутрь клетки участком плазматической мембраны. В результате этого процесса — эндоцитоза — образуется везикулярная структура, которая часто сливается с лизосомой, содержащей большой набор гидролитических ферментов. В такой вновь образованной структуре — фагосоме — и происходит расщепление поступивших в клетку веществ. Непереваренные остатки фагосомы выбрасываются из клетки. Следует заметить, что эндоцитоз протекает очень медленно, а потому несуществен в обеспечении пищевых потребностей организма. При молекулярном пищеварении находящиеся в цитоплазме ферменты гидролизуют проникающие в клетку небольшие молекулы (димеры и олигомеры).

Мембранное пищеварение обнаружено на всех ступенях эволюционной лестницы. У человека и высших животных этот тип пищеварения осуществляется в тонкой кишке и реализуется ферментами, связанными со структурами мембран кишечных клеток. К этим ферментам относятся: панкреатические — ферменты, которые секретируют клетки поджелудочной железы, поступают вместе с ее соком в тонкую кишку, где адсорбируются на апикальной (внешней, обращенной в полость тонкой кишки) поверхности кишечных клеток; мембранные, или трансмембранные,— собственно кишечные ферменты, которые синтезируются в самих кишечных клетках и затем встраиваются в их апикальную мембрану. В отличие от адсорбированных панкреатических ферментов мембранные прочно связаны с липопротеиновой мембраной микроворсинок щеточной каймы кишечных клеток, что объясняется их молекулярной структурой. Как правило, ферментативно активные белки мембраны кишечных клеток — олигомеры с большой молекулярной массой (так, молекулярная масса щелочной фосфатазы составляет 120–130 кДа, олигосахаридаз — более 200 кДа), как и другие трансмембранные белки, они относятся к амфипатическим белкам, то есть состоят из гидрофильной (до 90–95% от основной массы) и гидрофобной частей. Гидрофильная часть выполняет каталитическую функцию, несет на себе углеводные остатки и существенно выдается над уровнем мембраны, гидрофобная — пронизывает мембрану и может частично выступать на ее внутренней поверхности. Активные центры ферментов обращены в полость тонкой кишки, то есть ориентированы по отношению к мембране и водной среде. Этим мембранное пищеварение принципиально отличается от внутриклеточного и полостного типов, но оно малоэффективно по отношению к крупным молекулам и тем более их комплексам. Панкреатические ферменты реализуют преимущественно промежуточные этапы гидролиза пищевых веществ (углеводов, белков, жиров и т.д.), мембранные — заключительные. Мембранное пищеварение объединяет процессы полостного пищеварения и всасывания, что облегчает проникновение расщепленных продуктов в клетку. Взаимоотношение полостного и мембранного пищеварения представлено на схеме (рис. 2).

Теория адекватного питания

Мы подошли к очень важному аспекту проблемы питания, который, в сущности, был одной из причин формирования новой теории. Речь идет о том, что исключительно плодотворная классическая теория сбалансированного питания не была эволюционной и в полной мере биологичной. Именно поэтому на смену ей пришла теория адекватного питания (процесс этот далеко не окончен). Как следует из названия теории, ее смысл заключается, во-первых, в том, что питание должно быть не просто сбалансированным, но и подаваться в той форме, которая соответствует многим эволюционным особенностям организма. Это обстоятельство чрезвычайно важно, и его нельзя недоучитывать. Во-вторых, некоторые фундаментальные концепции питания человека должны быть рассмотрены и даже пересмотрены на основе новых достижений в области физиологии, биохимии, медицины и биоло-

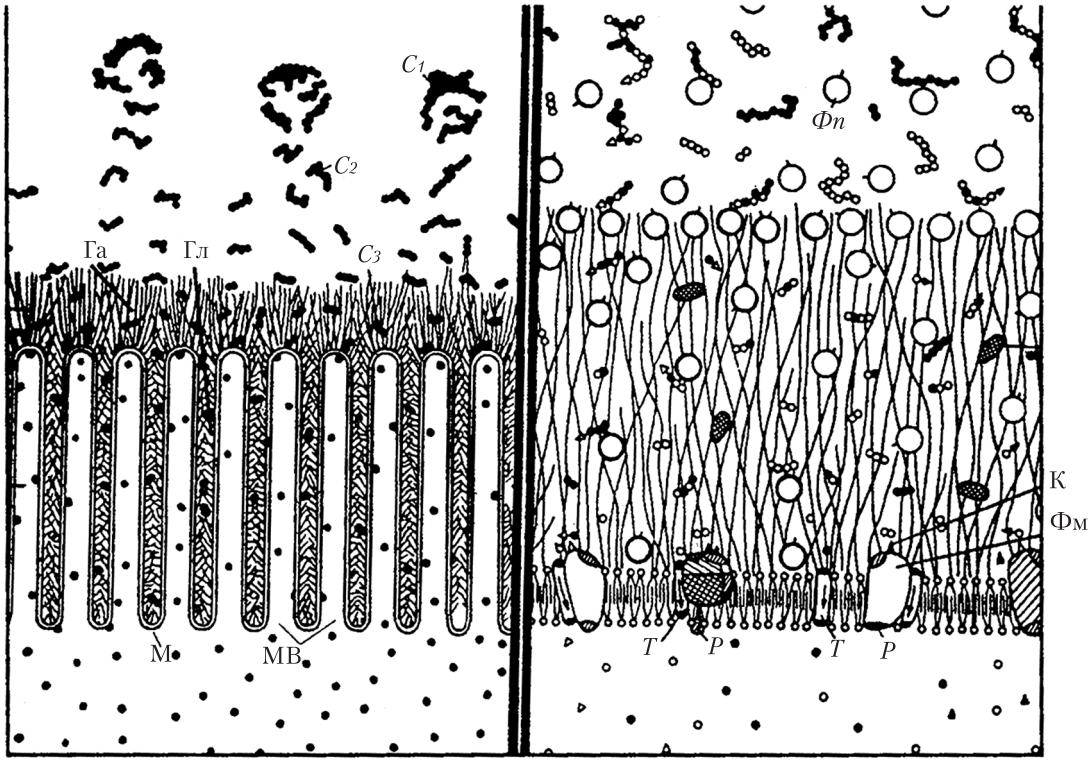


Рис. 2. Схема взаимодействия между полостным и мембранным пищеварением (Уголев А.М., 1985).
А — последовательная деполимеризация пищевых субстратов в полости и на поверхности тонкой кишки ферментами. М — мембрана; МВ — микроворсинки; Га — апикальный гликокаликс; Гл — латеральный гликокаликс; C_1–C_3 — субстраты; Фп — панкреатические ферменты; Фм — мембранные ферменты; Т — транспортная система мембраны; Р — регуляторные центры ферментов; К — каталитические центры ферментов

гии в целом. Ряд новых открытий в биологии и медицине показал, что питание — не просто процесс снабжения организма пищевыми веществами, каким мы его представляли совсем недавно. Исчерпать эту сложную проблему крайне трудно. Поэтому попытаемся осветить лишь ее некоторые важнейшие стороны.

Основные постулаты теории адекватного питания

Кризис теории сбалансированного питания и открытие неизвестных ранее механизмов (лизосомное и мембранное пищеварение, различные виды транспорта пищевых веществ, общие эффекты кишечной гормональной системы), результаты сопоставления ряда характеристик безмикробных и обычных животных, данные прямых исследований влияния элементных диет на организм привели к ревизии ряда основных положений теории сбалансированного питания. Благодаря такой ревизии были сформулированы новая теория адекватного питания и новые постулаты основополагающего значения.

Основные постулаты теории адекватного питания значительно отличаются от таковых теории сбалансированного питания. Однако один из основных постулатов является общим. Он заключается в том, что питание поддерживает молекулярный состав организма и обеспечивает его энергетические и пластические потребности. Другие постулаты новой теории в сжатой форме охарактеризованы ниже.

1) Человек и высшие животные в метаболическом и трофическом отношениях представляют собой не организмы, а, в сущности, надорганизменные системы, включающие в себя, кроме макроорганизма, микрофлору его ЖКТ — микроэкологию, точнее, внутреннюю экологию организма, или эндоэкологию. Между организмом хозяина и микрофлорой его пищеварительного аппарата поддерживаются положительные симбионтные взаимоотношения (симбиоз — совместное существование).

2) Питание и ассимиляция пищи связаны не только с одним потоком во внутреннюю среду организма нутриентов, освобождающихся в результате переваривания пищи (рис. 4), но и с существованием по крайней мере еще трех потоков (рис. 5). Первый — жизненно важный поток регуляторных веществ — гормонов и гормоноподобных соединений. В сущности, этот поток состоит из двух — эндо- и экзогенного. В состав первого входят гормоны, продуцируемые эндокринными клетками пищеварительного аппарата, в состав второго — так называемые экзогормоны, образующиеся преимущественно при расщеплении пищевых веществ в ЖКТ. Второй поток состоит из балластных веществ пищи, модифицированных бактериальной флорой кишечника, и также биологически важен, так как с ним во внутреннюю среду организма поступают вторичные нутриенты. Третий — поток токсических соединений, формирующихся из токсических веществ пищи, а также токсических бактериальных метаболитов, образующихся в ЖКТ за счет деятельности бактериальной флоры. По-видимому, этот поток в норме физиологичен.

3) Так называемые балластные вещества, или пищевые волокна, являются не балластом, а эволюционно важным компонентом пищи. Поток таких модифицированных микрофлорой ЖКТ веществ необходим для нормального функционирования пищеварительного аппарата и организма в целом...

4) Баланс пищевых веществ в организме достигается в результате освобождения конечных продуктов, способных к всасыванию, за счет полостного и мембранного (в ряде случаев внутриклеточного) пищеварения (рис. 3), а также вследствие синтеза новых соединений, в том числе незаменимых, бактериальной флорой кишечника. Относительная роль первичных и вторичных нутриентов варьирует в широких пределах.

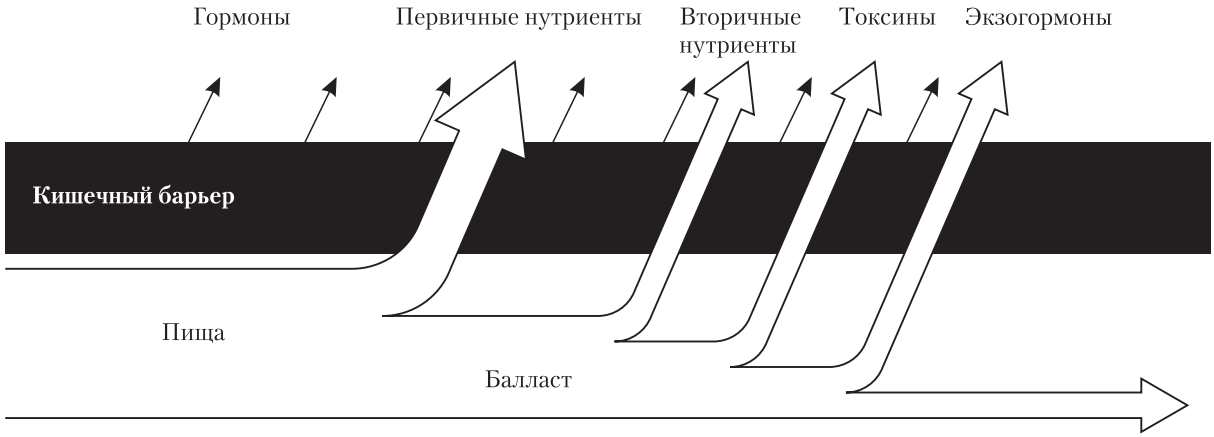


Рис. 3. Потоки веществ из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма в соответствии с теорией сбалансированного питания. В отличие от теории сбалансированного питания (см. рис. 1) здесь при переваривании пищи формируются потоки вторичных нутриентов, токсинов, гормонов. Кроме того, пища стимулирует продукцию кишечных гормонов.

5) Роль питания в формировании физиологических и психологических стандартов человека еще более возрастает в результате открытия функций некоторых аминокислот как нейротрансмиттеров и их предшественников.

Все перечисленные постулаты взаимосвязаны и образуют совокупность новых нетрадиционных представлений, подходов и методов исследования, а также технических приемов.

Часто теорию адекватного питания критикуют за то, что она слишком «пищеварительная». Это не так. Эта теория технологична. Именно поэтому она придает большое значение механизмам, обеспечивающим ассимиляцию пищи. Такой технологический подход позволяет рассматривать ряд проблем, которые недостаточно оценивались теорией сбалансированного питания, но которые имеют решающее значение с точки зрения теории адекватного питания.

По-видимому, новая теория, открывая большие возможности, вместе с тем накладывает и определенные ограничения, требуя согласования производственных технологий с естественными технологиями живых систем.

Охарактеризуем некоторые постулаты и следствия, вытекающие из теории адекватного питания, несколько более подробно.

Эндоэкология. Идея И.И.Мечникова о целесообразности подавления кишечной бактериальной флоры, еще недавно столь популярная, в настоящее время должна быть подвергнута коренному пересмотру. Действительно, при сопоставлении обычных и безмикробных, или стерильных (лишенных кишечной микрофлоры), организмов оказалось, что последние в метаболическом, иммунологическом и даже неврологическом отношениях резко отличаются от обычных. Так, у безмикробных животных значительно недоразвита иммунная защитная система, они более чувствительны к дефектному питанию, в частности к рационам с недостаточностью незаменимых аминокислот и витаминов. Установлено также, что у людей, которые в силу каких-либо причин со дня рождения были отделены от окружающей среды и не имели собственной бактериальной флоры в кишечнике, пищевые потребности совсем иные, чем у обычных. Эти и другие факты свидетельствуют о важной роли микрофлоры ЖКТ в жизнедеятельности организма.

Эндоэкология представлена своеобразным набором тесно взаимодействующих бактерий, которые реализуют массу важных трансформаций, касающихся как эндогенных, так и экзогенных веществ. В результате трансформационных изменений указанных веществ, а также балластных пищевых волокон появляются дополнительные питательные вещества. Не менее важно, что популяция бактерий ЖКТ реализует особый вид гомеостаза — трофостаз (от греч. τροφη — пища, питание), то есть поддержание постоянства трофического потока из пищеварительного тракта во внутреннюю среду организма. В отсутствие бактериальной флоры наша трофическая устойчивость резко нарушается. Существенно также, что для поддержания нормальной эндоэкологии требуются контакты с достаточно большим коллективом людей, обладающим своей определенной бактериальной флорой. Нормальная эндоэкология может быть нарушена при различных воздействиях, что вызывает увеличение потока бактериальных метаболитов (рис. 4) провоцирует ряд тяжелых заболеваний.

Таким образом, в настоящее время совершенно очевидно, что мы постоянно получаем в какой-то мере де-

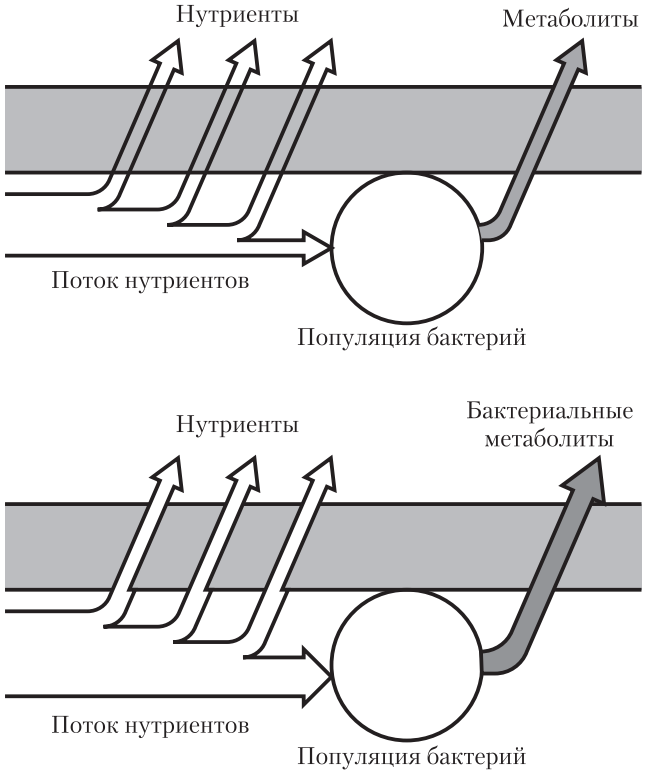


Рис. 4. Соотношение между первичными нутриентами и бактериальными метаболитами при нормальном (вверху) и патологическом (внизу) состояниях организма (дефекты переваривания и всасывания.)

фектный пищевой рацион и наша бактериальная флора помогает нам устоять против создающихся неблагоприятных условий. В то же время бактериальная флора продуцирует некоторое количество токсических веществ. Следовательно, мы все время подвергаемся двум воздействиям нашей эндоэкологии — положительному и отрицательному, и находимся одновременно как бы в двух состояниях — здоровья и болезни. Поэтому создание идеальной пищи и идеального питания уже в свете этих обстоятельств совершенно нереально. Точно так же нереальна идея о возможности существования человека с редуцированным ЖКТ.

Регуляторные вещества. Следует иметь в виду удивительный факт: ЖКТ — это не только орган, обеспечивающий поступление необходимых веществ в организм. Это эндокринный орган, который, как выяснилось в последнее десятилетие, по своей мощности превосходит все остальные эндокринные железы, вместе взятые. Такое открытие по справедливости относится к одной из так называемых тихих революций в биологии и медицине.

Итак, эндокринная система ЖКТ больше, чем гипофиз, щитовидная железа, надпочечники, половые железы и другие эндокринные структуры, и продуцирует больше различных гормонов, чем упомянутые эндокринные органы. Удаление даже части эндокринной системы пищеварительного тракта приводит к гибели животного или к чрезвычайно тяжелому заболеванию. Возникающая патология касается, прежде всего, общих, а не только пищеварительных функций организма. Например, после удаления двенадцатиперстной кишки наблюдаются выраженные структурные изменения таких эндокринных органов, как щитовидная железа, кора надпочечников, гипофиз, гипоталамус. Это вполне понятно, так как клетки эндокринного аппарата ЖКТ вырабатывают более 30 гормонов и гормоноподобных соединений, действующих не только на пищеварительную систему, но и далеко за ее пределами.

Следовательно, питание — это процесс поступления не только пищевых веществ, но и химических сигналов, которые определенным образом управляют нашим организмом. Неудивительно поэтому, что у молодых организмов некоторый набор пищевых компонентов вызывает больший эффект, чем у старых. В последнем случае даже их оптимальный набор может не вызывать ассимиляторных эффектов. Это объясняется тем, что, как мы подчеркивали, эндокринная система ЖКТ реализует не только пищеварительные эупептические, но и эутрофические эффекты, участвуя в регуляции ассимиляции пищи и ряда других жизненно важных функций.

Балластные вещества. В зависимости от эволюционных особенностей питания пища должна содержать большее или меньшее количество балластных структур, непосредственно не участвующих в обмене веществ организма. Роль этих веществ, преимущественно пищевых волокон, содержащихся в овощах, фруктах, неочищенных злаках и ряде других продуктов, теорией сбалансированного питания не учитывалась. В частности, у человека в пище должно быть довольно значительное количество балласта. Выяснилось, что XIX век был веком драматических ошибок, когда под влиянием теории сбалансированного питания промышленность стремилась получить, например, высокоочищенные муку, зерно, используемое для каш, и другие рафинированные продукты. Однако оказалось, что пищевые волокна оказывают существенное влияние на деятельность ЖКТ, на электролитный обмен и на ряд других функций первостепенной важности. Обнаружено также, что в отсутствие балластных веществ бактериальная флора ЖКТ вырабатывает значительно больше токсических веществ, чем в норме, и менее эффективно выполняет защитную и другие функции. Более того, в ходе эволюции сами балластные вещества включились в ряд функций организма, в том числе в обмен стероидов. Так, потребление человеком цельнозернового хлеба приводит к снижению холестерина в крови, которое сопоставимо с результатом введения холестеринснижающих препаратов. Объяснение этому феномену состоит в том, что обмен холестерина, желчных кислот и стероидных гормонов взаимосвязаны.

Таким образом, пищевые волокна следует использовать как для нормализации эндоэкологии, так и для прямого воздействия на обмен холестерина, солей, водный обмен и т. д. Надо сказать, что это применяется сейчас достаточно широко.

На Западе широко развивается промышленное изготовление пищевых волокон. В нашей стране также перестали изготовлять, например, чистые фруктовые соки

и вместо этого наладили приготовление различных изделий из фруктов и овощей, содержащих пищевые волокна. Действительно, один из самых ценных компонентов в яблоках или овощах — это пищевые волокна. То же самое можно сказать и о многих других продуктах.

Итак, в последнее время наблюдается быстрый прогресс наших знаний в области физиологии и биохимии питания и процессов ассимиляции пищи. Один из основных стимулов в развитии теоретических проблем питания заключается в практических потребностях первостепенной важности. Для этого, прежде всего, необходимо физиологическое обоснование оптимальных и допустимых норм питания для различных возрастных, профессиональных и других групп населения. В свете этих актуальных задач существенно, что мы становимся свидетелями формирования новой междисциплинарной науки — трофологии, охватывающей важнейшие стороны биологических и физиологических процессов, объединяемых термином «питание и ассимиляция пищевых веществ». Для формирования и развития этой новой науки большое значение имеют проблемы пищи и питания, решение которых требует нетрадиционных подходов.

Краткая характеристика трофологии

Формирование трофологии как одной из комплексных междисциплинарных наук связано с развитием совокупности новых представлений и с развитием ряда теоретических и прикладных проблем первостепенной важности. Теоретической базой трофологии послужило в первую очередь обнаружение общих фундаментальных закономерностей, характеризующих трофические процессы у организмов, стоящих на разных ступенях эволюционной лестницы, и главным образом общность механизмов переваривания пищевых веществ и их всасывания. Трофология опирается также на универсальность структурных и функциональных блоков, которые служат основой трофических связей и биотических кругооборотов. При этом трофические связи определяют жизнь как планетарное явление.

К прикладным проблемам, стимулирующим развитие трофологии, следует отнести прежде всего одну из основных проблем человечества — голод, связанный с катастрофической нехваткой продовольственных ресурсов, а также неправильное питание, приводящее, как отмечено выше, ко многим тяжелым заболеваниям.

Трофология представляет собой комплексную науку о механизмах и закономерностях ассимиляции пищевых веществ на всех уровнях организации биологических систем — от уровня клетки, органа и организма до соответствующих связей в популяции, биоценозах и биосфере. В рамках трофологии информация, касающаяся питания и ассимиляторных процессов в биологических системах, может быть рассмотрена с единых позиций. Такая возможность открылась после того, как в результате развития знаний об элементарных биологических процессах было обнаружено, что в основе ассимиляции лежат общие закономерности.

Предметом трофологии являются закономерности ассимиляции (добывание, прием, переработка и поступление во внутреннюю среду организма) жизненно необходимых пищевых веществ, а также характеристика их свойств, распределение и обмен между различными биологическими структурами и системами.

Таким образом, трофология охватывает многие области биологических наук, в том числе клеточную и тканевую трофику, гастроэнтерологию, науку о питании, включая диетологию, иммунологию, микробиологию, экологию и т. д. К трофологии относятся ассимиляторные аспекты не только почти всех биологических и медицинских наук, но также некоторые проблемы химических, технологических и социальных наук, сельского хозяйства и многие пограничные проблемы (например, физиология аппетита, трофические функции гормонов, депонирование и мобилизация пищевых ресурсов в организме) и т. д.

Трофология как любая наука выдвигает свои актуальные теоретические и прикладные проблемы. К основным теоретическим проблемам относятся механизмы поглощения и ассимиляции пищевых веществ, а также распределения и перераспределения пищевых веществ в целом организме и в клетке, трофические взаимосвязи и их регуляция в биоценозах, механизмы обеспечения пищевыми веществами трофических цепей, роль трофических процессов в циркуляции веществ в биоценозах и в биосфере, трофические проблемы эволюции видов, биоценозов и биосферы. К числу прикладных проблем трофологии относятся проблемы оптимизации пищи и питания, критерии для разработки индустриальной технологии питания на базе трофологического анализа, защита и сохранение естественных систем, управление трофическими циклами в определенных биоценозах и в биосфере, создание искусственной рациональной и эффективной трофической системы и т. д.

Большое прикладное значение трофологии можно предвидеть уже сегодня. В настоящее время можно высказать предположение относительно создания адекватной пищи, принимая во внимание специфические трофические процессы в организме человека. При этом особое внимание следует уделять не только использованию необходимых пищевых веществ, но также регуляции и сохранению нормальной бактериальной флоры в ЖКТ.

Понимание биосферы как трофосферы, состоящей из различных трофоценозов с их многочисленными цепными и сетеобразными связями, которые обеспечивают циркуляцию веществ и энергии, позволяет поддерживать экологическое равновесие посредством анализа соотношений пищи в каждом звене. Эти сведения полезны также для решения проблемы защиты окружающей среды. При нарушении трофических цепей существует возможность их восстановления посредством добавления отсутствующих звеньев. С трофологической точки зрения можно плодотворно влиять на разведение растений и животных, а также на все отрасли народного хозяйства, которые перерабатывают животные и растительные продукты.

Следовательно, прикладные аспекты трофологии выходят за рамки научных положений об индивиду-

альном питании и могут быть положены в основу индустриальной и народнохозяйственной продукции пищевых веществ и поддержания равновесия биологических сообществ. Учитывая значение поставленных трофологией проблем и общечеловеческую ценность ее задач, можно полагать, что эта наука скоро займет важное место среди других дисциплин.

Культура питания

Трофология пытается решить целый комплекс первоочередных задач, стоящих сейчас перед человечеством. Одна из самых насущных — снабжение пищевыми продуктами, так как в настоящее время каждый пятый человек на Земле страдает от голода, а каждую неделю в мире от недоедания и болезней умирает 280 тыс. детей. Однако ограничиться только снабжением населения Земли достаточным количеством пищи невозможно. Не менее существенная и критическая проблема, стоящая перед человечеством,— это питание. Как упомянуто выше, помимо множества болезней, вызванных недостаточным питанием, имеют место не менее многочисленные и тяжелые заболевания, являющиеся результатом неправильного питания.

Действительно, некоторые типы пищи благоприятны при больших физических нагрузках, тогда как при значительных психологических нагрузках необходим другой рацион. Более того, изменения эмоционального фона также требуют изменений рациона. Существенно различаются типы питания в условиях жаркого и холодного климатов, причем эти различия не могут быть сведены лишь к экономическим факторам. Наконец, для увеличения продолжительности жизни следует употреблять гипокалорийные рационы. В то же время для интенсивного функционирования требуется достаточно высокий уровень питания.

Представления о питании должны быть дополнены данными В.А.Тутельяна и сотрудников, представленными в развиваемой ими концепции оптимального питания (цит. по: Е.И.Ткаченко, 2003).

При оценке питания в ряде областей мира и оценке тенденций в питании человека в процессе его эволюции показано, что произошло резкое (в два-три раза) снижение количества потребляемой человеком пищи из-за снижения энерготрат. Следствием этого явилось недостаточное получение человеком некоторых биологически активных компонентов пищи (биофлавоноиды, фитостеролы, изотиоцианаты, кадмий, германий, литий, хром, ванадий, никель и др.). Достаточное количество минорных компонентов присутствует в объеме пищи, содержащей 5–6 тыс. ккал. (21–25 тыс. кДж) Дефицит минорных компонентов пищи приводит к снижению качества здоровья.

По мнению В.А.Тутельяна (2002), под термином «здоровье» следует понимать как состояние организма, когда все параметры находятся в пределах нормы, так и наличие резервных возможностей, обеспечивающих адаптивные реакции. Недостаточная адаптация обусловлена во многом дефицитом эссенциальных микронутриентов и минорных компонентов пищи. Среди эссенциальных нутриентов изучаются биологические и терапевтические эффекты аминокислот (глутамин, аргинин, аминокислоты с разветвленной цепью), нутрицевтиков липидной природы (омега-3-жирных кислот, длинно- и среднецепочечных жирных кислот), различных антиоксидантов (витаминов С, Е, β-каротина), убихинона, биофлавоноидов, пектина и пищевых волокон.

В настоящее время питание не может быть интерпретировано как простое снабжение организма некоторым набором химических элементов. Это — сложный процесс, в котором ЖКТ осуществляет взаимодействие с остальными органами и системами организма и служит источником огромного количества гормональных сигналов. Необходимо также учитывать эндоэкологию. С этих позиций последствия применения антибиотиков и самолечения трагичны, так как происходит подавление бактериальной флоры ЖКТ, которая возникает после рождения. Сам процесс переработки пищи также чрезвычайно важен и имеет большое значение для организма. Таким образом, современные представления о пищеварении и питании существенно отличаются от той сравнительно простой схемы, которая была принята ранее. В свете этих новых представлений следует сказать несколько слов о человеке будущего.

Гипотеза А.П.Быстрова явилась интеграцией анализа, проведенного многими исследователями и касающегося основных тенденций развития позвоночных и тех изменений, которые характерны для человека в ходе формирования вида. Однако в действительности нельзя исключить, что в течение весьма длительного времени будет действовать стабилизирующий отбор и облик современного человека в основных чертах сохранится. Сохранятся также его внутреннее строение и архитектура основных функций, в том числе функция ассимиляции пищи. Это связано, в частности, с тем, что, как мы только что упоминали, ЖКТ служит одновременно системой, обеспечивающей гормональную регуляцию и поддержание эндоэкологии определенного типа. Следовательно, с эволюционными особенностями человека необходимо обращаться крайне осторожно.

Наконец, следует в сжатой форме охарактеризовать культуру питания. Человек — прекрасное творение природы. В связи с этим наряду с духовной и физической культурами должна иметь место и культура питания. Хотелось бы заметить, что культура питания в глубоком смысле этого слова служит механизмом управления обменом веществ и должна быть включена в более широкую область физиологической, биохимической и других культур, которые вместе составят биологическую культуру. Последняя должна занять почетное место наряду с культурой нравственной, социальной и др.

В настоящее время еще трудно охарактеризовать все особенности культуры питания. Но уже сейчас ясно, что в первую очередь она связана с пониманием деятельности ЖКТ и обмена веществ в организме. При этом следует учитывать национальные традиции, так как определенные сообщества сформировались достаточно давно и адаптировались к своим рационам. Примером этому может служить непереносимость молока. Эта проблема затрагивает все челове-

чество, так как указанным заболеванием страдают сотни миллионов людей (табл. 2). Предполагается, что непереносимость молока можно объяснить историей данной этнической группы и, возможно, наличием или отсутствием на заре ее становления молочной культуры. Вместе с тем нельзя с уверенностью говорить, что традиционная пища во всех случаях оптимальна. Например, для населения Индии характерно вегетарианство, связанное с религиозными традициями, что приводит к белковой недостаточности.

Таблица 2

Распространение непереносимости молока (НМ) у взрослых среди различных этнических групп (Senienza, 1981)

Этнические группы	Непереносимость молока (%)
Люди, занимающиеся охотой и уборкой сельскохозяйственных культур	86
Люди, занятые в сельском хозяйстве, из традиционных зон, не связанных с молочным скотоводством, а также относительно несмешанные потомки:	
— в среднем	90
— в Северной и Южной Америке	97
— в Африке южнее Сахары	87
— в Юго-Восточной и Восточной Азии	90
Люди, занятые в сельском хозяйстве, предки которых жили в традиционных зонах, не связанных с молочным скотоводством, но мигрировали в в соседнюю зону, чтобы употреблять молоко	88
Люди, включая занятых пастбищным скотоводством, предки которых потребляли молоко и молочные продукты в течение длительного исторического периода и жили в условиях стресса, связанного с диетой, а также их относительно несмешанные потомки:	
— в среднем	11
— в Африке и на Ближнем Востоке	10
— европейцы и их потомки	11
— в Индии и Пакистане	18
Люди, употреблявшие молоко с древних времен, но не подвергавшиеся селективному отбору, предупреждающему непереносимость	72

Необходимо обратить внимание и на культуру питания детей в раннем возрасте. Во-первых, следует иметь в виду культуру питания молоком, а во-вторых, возможность модифицировать традиционную пищу, принятую в различных социальных группах, определенных сообществах и т. д., чтобы она соответствовала физиологическим потребностям растущего организма.

В свете представлений о культуре питания следует рассматривать ряд проблем, в том числе регуляцию аппетита. Вероятно, у человека частично нарушена та поразительная способность регулировать потребление пищи, которая свойственна животным. Регуляция аппетита — один из важных механизмов поддержания постоянства молекулярного состава организма. Вместе с тем этот механизм — один из наиболее уязвимых в силу целого ряда обстоятельств, рассмотрение которых выходит за пределы этой лекции. Неправильное пищевое воспитание и неправильное пищевое поведение человека, то есть отсутствие культуры питания, приводят к нарушениям регуляции аппетита. Из этих ошибок наиболее распространенная — переедание одних типов пищевых продуктов и недоедание других. Уже в рамках теории сбалансированного питания для преодоления этого коренного дефекта были сформулированы понятия идеальной пищи и идеального питания, а также предложены их модели. Однако, как отмечено выше, с позиций теории адекватного питания пища не должна и не может быть идеальной. Более уместно представление об адекватной пище, которая широко варьирует в зависимости от внешних условий и внутренней среды организма.

Соотношение различных компонентов в пище и характер питания, которые должны обеспечивать эффективное функционирование депо и «упражнение» различных метаболических систем, необходимо рассматривать с точки зрения культуры питания. Следует заметить, что некоторые «нутритивные» секты, использующие определенные типы и режимы питания, часто достигают существенных успехов, так как, воздействуя на те или иные формы обмена веществ, добиваются полезных эффектов. Однако в ряде случаев эффекты оказываются, к сожалению, кратковременными, а иногда и нежелательными. Именно поэтому культура питания должна развиваться под контролем специалистов и в строгом соответствии с потребностями организма.

Проблемы культуры питания, а также процессы питания следует рассматривать в рамках трофологии. В результате развития этой науки возможно изменение многих традиционных представлений в различных областях знаний, что должно эффективно служить прикладным задачам. Дальнейшее развитие трофологии кажется неизбежным. Это определяется теми преимуществами, которые дает нам интерпретация различных аспектов ассимиляции пищи с позиций общих закономерностей. Кроме того, это зависит от практических потребностей человечества, таких, как снабжение пищей, регуляция экосистем и, наконец, освоение космического пространства, что требует создания искусственных микробиосфер и микротрофосфер.

Трофология уже сейчас может в известной мере дать ответ на вопрос, какой должна быть пища с уче-

том трофических процессов в организме человека, сформировавшихся в ходе эволюции. Если в конце XIX и даже в 50-е годы XX столетия мы рассматривали элементные и безбалластные диеты в качестве идеальных и говорили о метаболическом комфорте, то сейчас все более предпочтительным становится другой путь — разработка адекватной пищи. В этом случае предусматривается полимеризация пищи (поли- или олигомерная пища), наличие в ней волокнистых структур с различными свойствами и т. д. Иными словами, пища и питание должны быть адекватны эволюционно возникшим структурно-функциональным характеристикам организма и их особенностям. Понятие адекватности позволяет оптимизировать питание в соответствии с возрастом человека, характером его деятельности, климатическими условиями и т. д.

Каждая эпоха ставит вечный вопрос о способах удовлетворения одной из самых насущных потребностей человека — потребности в пище. Но ответ на этот вопрос различен и зависит от уровня наших знаний. Новая более глубокая и эволюционная теория адекватного питания, сформулированная на основе научного прогресса и развития современного естествознания, открывает широкие возможности и в то же время лишает нас ряда иллюзий, к которым относятся представления об идеальной пище и идеальном питании.

Современная схема переваривания пищи

Последовательная обработка пищи происходит в результате ее постепенного перемещения по пищеварительному тракту через отделы (ротовая полость, пищевод, желудок, кишечник), структура и функции которых строго специализированы. Об этом пойдет подробный разговор далее. Здесь же хотя бы тезисно важно остановиться на ряде важнейших моментов.

В ротовой полости пища подвергается не только механическому измельчению, но и частичной химической обработке: содержащаяся в слюне α-амилаза расщепляет углеводы. Далее по пищеводу пищевой комок перемещается в желудок, где смешивается с кислым желудочным соком (обладающим ферментативной активностью антибактериальными свойствами и способностью денатурировать клеточные структуры и молекулы белков) и образует жидкий или полужидкий химус. Состав желудочного сока соответствует количеству и качеству пищи, а секреторная активность координирована с моторикой желудка. Клетки слизистой оболочки желудка секретируют ферменты пепсинового ряда, обеспечивающие начальные этапы гидролиза белков (в желудке разрушается около 10% пептидных связей в молекуле белка). Кроме того, под влиянием желудочной липазы происходит частичное расщепление жиров, особенно высокодиспергированных, которые содержатся в молоке и яичных желтках. Из фундального отдела желудка, где в поверхностных слоях пищевой массы происходит гидролиз белков и жиров, а в глубоких за счет слюнной α-амилазы продолжается расщепление углеводов, химус перемещается в пилорический отдел, откуда после частичной нейтрализации эвакуируется в кишечник. На рис. 5 и 6 приведены схемы переваривания и всасывания углеводов и белков в тонкой кишке.

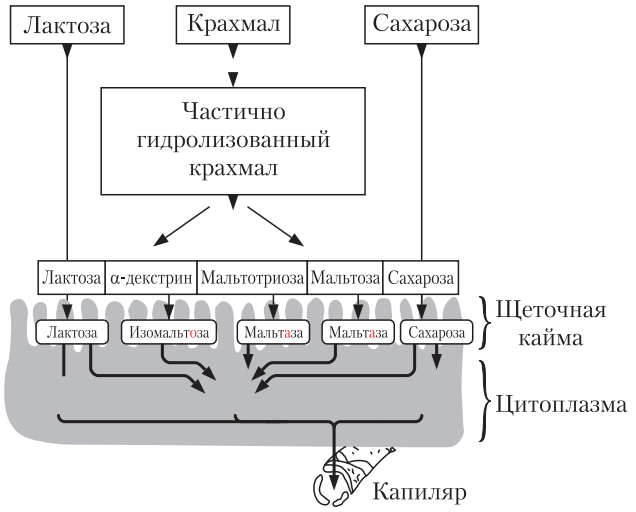


Рис. 5. Схема переваривания и всасывания углеводов в тонкой кишке

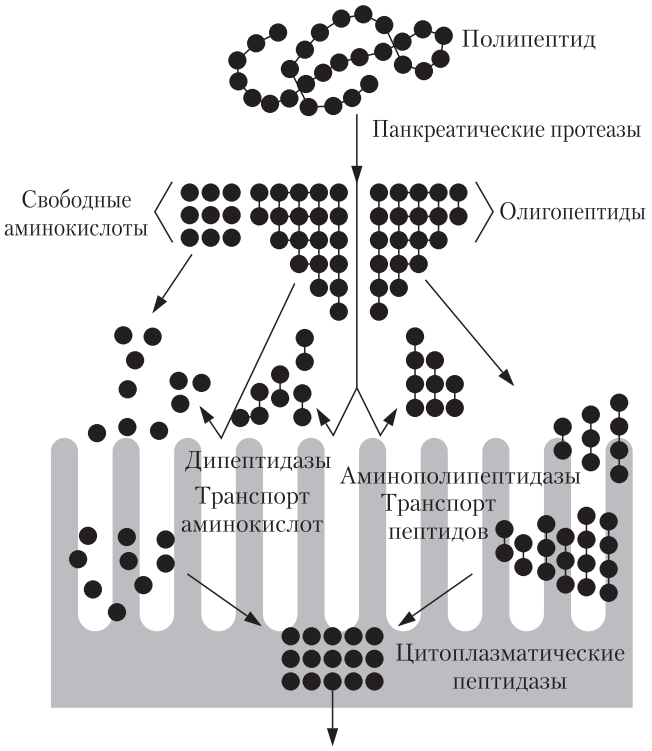


Рис. 6. Схема переваривания и всасывания белков в тонкой кишке

Описывая типы пищеварения, мы косвенно упоминали о процессах, протекающих в тонкой кишке — одном из главных органов пищеварительной системы, где расщепляются белки, углеводы и жиры. Напомним, что здесь реализуются все три типа пищеварения — полостное, мембранное и внутриклеточное — и обсудим лишь некоторые дополнительные детали. После действия пепсинов из желудка в тонкую кишку поступает смесь из незначительного количества аминокислот, а в основном белков, поли- и олигопептидов. Их дальнейшую судьбу определяют ферменты поджелудочной железы, которые поступают в полость тонкой кишки в виде неактивных форм, активация которых происхо-

дит в двенадцатиперстной кишке. В результате совместного поэтапного действия этих ферментов (трипсина, химотрипсина, эластазы и карбоксипептидаз) образуется смесь свободных аминокислот и олигопептидов, состоящих из двух-шести аминокислотных остатков.

Углеводы (крахмал и гликоген) гидролизуются α-амилазой до α-декстринов, три- и дисахаридов (мальтозы, мальтотриозы, изомальтозы) без значительного накопления глюкозы.

В гидролизе жиров (триглицеридов животного и растительного происхождения) принимает участие желчь, которую вырабатывают клетки печени. Желчь эмульгирует жиры, что приводит к увеличению поверхности соприкосновения их с липазой, которая при взаимодействии с другим ферментом — колипазой — гидролизует триглицериды, последовательно отщепляя жирные кислоты с образованием ди-, моноглицеридов и незначительного количества жирных кислот и глицерина. В отсутствие колипазы желчные кислоты ингибируют активность липазы. Пищевые фосфолипиды скорее всего должны быть частично гидролизованы панкреатической фосфолипазой А2 прежде, чем триглицериды войдут в контакт с липазой.

Гидролиз пищевых веществ, хотя и незначительный, происходит и на подступах к внешнему слою слизистой оболочки тонкой кишки, а именно в слизи, которая обладает не только защитной, смазывающей и барьерной функциями, но и пищеварительной. В ее слое содержатся как панкреатические, так и мембранные ферменты, попавшие в слизь при слущивании (десквамации) и деградации кишечных клеток. Заключительные этапы гидролиза белков, углеводов, жиров, нуклеиновых кислот, эфиров фосфорной кислоты, витаминов и т.д. осуществляются мембранными ферментами, встроенными в липопротеиновую апикальную мембрану кишечных клеток.

Дисахариды, поступающие с пищей (например, пищевой сахар) или образующиеся при гидролизе крахмала или гликогена, расщепляются мембранными ферментами до моносахаридов, которые транспортируются через апикальную мембрану кишечных клеток и далее во внутреннюю среду организма, в систему циркуляции.

Триглицериды расщепляются под действием не только липазы поджелудочного сока, но и мембранной моноглицеридлипазы. Жиры всасываются в виде жирных кислот и частично — 2-моноглицеридов.

Расщепление белков и продуктов их полостного гидролиза реализуется в дальнейшем кишечными пептидазами, которых значительно больше, чем олигосахаридаз. Полипептиды, поступающие в зону щеточной каймы, расщепляются до олигопептидов, дипептидов и аминокислот, способных к всасыванию. Пептиды, состоящие более чем из трех аминокислотных остатков, гидролизуются преимущественно мембранными ферментами, а три- и дипептиды как мембранными, так и внутриклеточными ферментами цитоплазмы. Глицилглицин и некоторые пролиновые и оксипролиновые дипептиды, не имеющие существенного питательного значения, всасываются частично или полностью в нерасщепленном виде.

В целом за счет мембранного пищеварения расщепляется большая часть глюкозидных, пептидных и эфирных связей.

Есть основания полагать, что внутриклеточные пептидазы обеспечивают также расщепление малогидролизуемых или негидролизуемых мембранными ферментами пептидов, транспортируемых через мембрану кишечных клеток. Кроме того, они функционируют у новорожденных, участвуя в расщеплении белков, поступающих в кишечные клетки в этот период жизни. Возможно, они могут также функционировать и при некоторых формах патологии тонкой кишки, сопровождающейся нарушением целостности мембраны кишечных клеток. Существование в кишечных клетках как мембранных, так и внутриклеточных пептидаз повышает надежность клеточной системы протеолиза в целом и предохраняет организм от поступления во внутреннюю среду организма чужеродных белков и антигенов.

Наконец, анализ локализации субэпителиальных процессов гидролиза в тонкой кишке позволил предположить существование «соединительнотканного» пищеварения, которое связано с эндотелием сосудов, лейкоцитами и, возможно, фибробластами.

В толстой кишке пищеварение весьма незначительно, так как поступающий в этот отдел химус уже почти не содержит непереваренных пищевых веществ. Тем не менее, в слизистой оболочке толстой кишки присутствуют пищеварительные ферменты, что свидетельствует о потенциальной возможности их участия в пищеварительных процессах (например, у больных с короткой тонкой кишкой). В полости толстой кишки присутствуют также в незначительных количествах пищеварительные ферменты и бактериальная флора, вызывающая сбраживание углеводов и гниение белков, в результате чего образуются органические кислоты, газы (углекислый газ, метан, сероводород) и ядовитые вещества (фенол, скатол, индол, крезол), которые после всасывания в кровь обезвреживаются в печени. Вследствие микробного брожения расщепляется и клетчатка. Видовой состав и соотношение отдельных групп микробов, обитающих в кишечнике человека и животных, значительно различаются. В толстой кишке обнаружено более 400 видов микробов. У взрослого человека преобладают облигатно-анаэробные палочки (около 90%), на долю факультативно-анаэробных микробов (кишечной палочки, молочных бактерий, стрептококков) приходится около 10%.

В толстой кишке происходит всасывание воды (до 95%), минеральных и органических компонентов химуса, а также электролитов, глюкозы, аминокислот и некоторых витаминов, продуцируемых кишечной флорой.

Регуляция пищеварения

Функции пищеварительной системы зависят от состава и количества пищи, что впервые было показано И.П.Павловым, а в дальнейшем подтверждено многими другими отечественными и зарубежными учеными. Существует определенная связь между активностью различных пищеварительных ферментов и качеством пищи. Если в пищеварительный канал поступают жиры,

белки и углеводы, то в первую очередь перевариваются жиры, затем углеводы и, наконец, белки. Адаптационно-компенсаторные перестройки ферментных систем, реализующих мембранное пищеварение, также обусловлены качественным составом пищи. Одним из примеров адаптации ферментного набора к составу пищи служит наличие лактазы (фермента, расщепляющего молочный сахар) у большинства высших животных в период молочного питания и снижение активности этого фермента при переходе к смешанному питанию.

Различия в наборе пищеварительных ферментов могут быть как фенотипического, так и генотипического происхождения. Питание может стимулировать не только секрецию ферментов, но и их синтез, а состав диеты — определять соотношение пищеварительных ферментов у данного организма.

Деятельность пищеварительного аппарата координируется с помощью нервных и гормональных регуляторов. Парасимпатическая нервная система стимулирует двигательную активность ЖКТ, а симпатическая — угнетает ее. Между составом пищи, длительностью ее переваривания и скоростью продвижения по ЖКТ существует сбалансированная зависимость, осуществляемая частично посредством местной саморегуляции, но в основном рефлекторно. В регуляции деятельности пищеварительного аппарата участвуют также сигналы, поступающие с рецепторов, локализованных в большинстве его органов и обеспечивающих, в частности, анализ пищи в ротовой полости.

Различные гормоны, особенно вырабатываемые передней долей гипофиза и корой надпочечников, а также клетками желудка, поджелудочной железы и особенно тонкой кишки влияют на синтез пищеварительных ферментов, их перенос и включение в состав липопротеиновой мембраны кишечных клеток, на процессы всасывания и моторику желудка и кишечника, а также на секреторную деятельность разных отделов ЖКТ.

Нервные и гормональные эффекты взаимодействуют. Например, секреторная деятельность желудка и поджелудочной железы активируются во время еды. В 1897 г. Павлов установил, что такое стимулирующее влияние реализуется через блуждающий нерв. Повышение тонуса блуждающего нерва при потреблении пищи сопровождается секрецией гастрина и ряда других желудочно-кишечных гормонов. При раздражении слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки выделяется секретин, вызывающий секрецию жидкой части сока поджелудочной железы, и холецистокинин, стимулирующий выделение ферментов клетками поджелудочной железы и сокращение желчного пузыря. В это же время в кровь поступает энтерогастрон, который тормозит желудочную секрецию и моторику ЖКТ. Секреторная деятельность тонкой кишки регулируется энтерокринином, секреция бруннеровских желез — дуокринином (его физиологический эффект может быть вызван совместным действием холецистокинина, секретина и гастрина). Гормоны ЖКТ контролируют также основные этапы ассимиляции пищи, включая ее потребление, трансформацию под действием пищеварительных ферментов, всасывание образующихся продуктов гидролиза, пищевой лейкоцитоз и другие процессы. Влияние гормонов и медиаторов во многих случаях связано с их взаимодействием с рецепторными структурами мембран клеток пищеварительных органов, которые в свою очередь с помощью системы вторичных посредников (циклических аденозин- и гуанозинмонофосфатов) контролируют метаболизм секреторных, всасывающих, двигательных и эндокринных элементов.

Сравнивая пищеварительный аппарат высших организмов с химическим заводом, И.П.Павлов дал чрезвычайно яркое описание пищеварительного процесса: «В своей основной задаче в организме пищеварительный канал есть, очевидно, химический завод, подвергающий входящий в него сырой материал — пищу — обработке, главным образом, химической; чтобы сделать его способным войти в сока организма и там послужить материалом для жизненного процесса. Этот завод состоит из ряда отделений, в которых пища, смотря по своим свойствам, более или менее сортируется и, или задерживается на время, или сейчас же переводится в следующее отделение. В завод, в его различные отделения, подвозятся специальные реактивы, доставляемые или из ближайших мелких фабрик, устроенных в самих стенках завода, так сказать, на кустарный лад, или из более отдаленных обособленных органов, больших химических фабрик, которые сообщаются с заводом трубами, реактивопроводами. Это — так называемые железы с их протоками. Каждая фабрика доставляет специальную жидкость, специальный реактив, с определенными химическими свойствами, вследствие чего он действует изменяющим образом только на известные составные части пищи, представляющей обыкновенно сложную смесь веществ. Эти свойства реактивов определяются главным образом нахождением в них особенных веществ, так называемых ферментов».

Фундаментальные представления И.П.Павлова о пищеварении сохранили свое значение до наших дней, хотя в то же время новые открытия внесли важные и принципиальные дополнения в эту схему. Так, открытие мембранного пищеварения позволило Уголеву сформулировать концепцию энзиматического (ферментного) трансформационного барьера, который относится к неспецифическим защитным барьерам и зависит от органов пищеварительного аппарата.

Поступление пищевых веществ в ЖКТ человека и высших животных следует рассматривать не только как способ восполнения энергетических и пластических материалов, но и как аллергическую и токсическую агрессии. Питание связано с опасностью проникновения во внутреннюю среду организма различного рода антигенов и токсических веществ, причем особую опасность представляют чужеродные белки. Лишь благодаря сложной системе защиты негативные стороны питания эффективно нейтрализуются. В этих процессах особую роль играет тонкая кишка, осуществляющая у высших организмов несколько жизненно важных функций — пищеварительную, всасывательную (транспортную) и барьерную. Именно в тонкой кишке пища подвергается многоступенчатой ферментативной обработке, что необходимо для пос-

ледующего всасывания и ассимиляции образующихся продуктов гидролиза пищевых веществ, не имеющих видовой специфичности. Этим организм в определенной мере предохраняет себя от воздействия чужеродных субстанций. Понятно, что энзиматический барьер, состоящий из пищеварительных гидролаз, представлен рядом отдельных пространственно разделенных барьеров, но в целом образует единую взаимодействующую систему. Таким образом, ЖКТ — это не только ассимиляторная система, но и барьер (или система барьеров), предотвращающий поступление вредных веществ во внутреннюю среду организма.

Заключение

В заключение хотелось бы сделать несколько замечаний о патологии мембранного пищеварения, так как патология полостного пищеварения известна клиницистам значительно лучше.

Итак, в настоящее время известно, что при различных заболеваниях ЖКТ наблюдаются выраженные нарушения полостного и мембранного пищеварения, а также всасывания. Нарушения могут иметь инфекционную и неинфекционную этиологию, быть приобретенными или наследственными. Например, у взрослого человека расщепление пищевых веществ происходит преимущественно в проксимальной части тонкой кишки, тогда как дистальная часть служит резервной зоной. Любое каудальное смещение приводит к тому, что не полностью гидролизованный субстрат поступает в толстую кишку и вызывает явления типа пищевых интолерантностей (непереносимостей). Дефекты мембранного пищеварения и всасывания возникают также при нарушениях распределения ферментных и транспортных активностей тонкой кишки после оперативных вмешательств, в частности после резекции различных отделов тонкой кишки.

Известные формы патологии мембранного пищеварения могут быть обусловлены атрофией ворсинок и микроворсинок, нарушением структуры и ультраструктуры кишечных клеток, изменением ферментного слоя и сорбционных свойств структур кишечной слизистой, расстройством моторики кишечника, при котором нарушается перенос пищевых субстратов из полости тонкой кишки на ее поверхность, дисбактериозом, дефектами транспортных систем.

Нарушения мембранного пищеварения встречаются при довольно широком круге заболеваний (тропическая и нетропическая формы спру, азиатская холера, различные гастроэнтериты, энтероколиты, илеоеюниты) а также после интенсивной терапии антибиотиками, различных оперативных вмешательств на ЖКТ (например, после гастроеюностомии и субтотальной резекции желудка), при инволютивных процессах. При многих вирусных заболеваниях (полиомиелит, свинка, аденовирусный грипп, гепатиты, корь) возникают тяжелые расстройства пищеварения и всасывания с явлениями диареи и стеатореи. При этих заболеваниях имеет место в различной степени выраженная атрофия ворсинок, нарушения структуры щеточной каймы, недостаточность ферментного слоя кишечной слизистой, что, естественно приводит к нарушениям мембранного пищеварения.

Нередко нарушения структуры щеточной каймы, что само по себе ведет к серьезным дефектам мембранного пищеварения, сочетаются с резким уменьшением ферментативной активности кишечных клеток. Известны многочисленные случаи, когда структура щеточной каймы остается практически нормальной, но, тем не менее, обнаруживается недостаточность одного или нескольких пищеварительных ферментов. Многие пищевые интолерантности обусловлены этими специфическими нарушениями ферментного слоя кишечных клеток (сахаразная, лактазная, изомальтазная и др.).

Ферментная недостаточность кишечной слизистой может быть связана как с нарушением синтеза ферментов в кишечных клетках, так и с нарушением их встраивания в апикальную плазматическую мембрану. Она может быть также обусловлена ускорением деградации соответствующих кишечных ферментов.

Таким образом, для правильной интерпретации ряда заболеваний, и в том числе патологии ЖКТ, необходимо учитывать нарушение мембранного пищеварения. Дефекты этого механизма приводят к изменениям поступления необходимых пищевых веществ в организм с далеко идущими последствиями.

Открытие академиком А.М.Уголевым мембранного пищеварения позволило внести существенный вклад в развитие современной теории питания.

В заключение напомним один из важнейших заветов Гиппократа: «Позвольте пище быть вашим лекарством».

Рекомендуемая литература

1. *Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А.* Дисбактериоз кишечника: Руководство. 3-е изд. доп. и исправл.— СПб.: Питер, 2007.— 240 с.
2. *Диетология.* Руководство для врачей, 3-е издание (ред. А.Ю.Барановский). СПб.— Питер.— 2008.— 960 с.
3. *Мартинчик А.Н., Маев И.В., Янушевич О.О.* Общая нутрициология.— М.: МЕДпресс-информ, 2005.— 392 с.
4. *Смолянский Б.Л., Мишкич И.А., Белова Л.В. и др.* Алиментарная профилактика распространенных неинфекционных заболеваний: Учебное пособие.— Липецк, 2008.— 314 с.
5. *Уголев А.М.* Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: Элементы современного функционализма.— Л.: Наука.— 1985.— 544 с.
6. *Уголев А.М.* Теория адекватного питания.— СПб, Наука.— 1991.— 272.
7. *Уголев А.М., Радбиль О.С.* Гормоны пищеварительной системы.— М.: Наука, 1995.— 283 с.
8. *Хорошилов И.Е., Панов П.Б.* Клиническая нутрициология.— СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009.— 284 с.

УДК 616.72-002:616.8-008.64

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

В.А.Ташлыков

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

CLINIC PECULIARITIES AND DEPRESSION THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

V.A.Tashlykov

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© В.А.Ташлыков, 2010 г.

Статья посвящена особенностям депрессивных расстройств и их негативному влиянию на течение ревматоидного артрита. Описаны трудности диагностики депрессии при различных ее видах. Показано участие личностных и психосоциальных факторов в развитии депрессии. Представлены сведения об особенностях психотерапии и применении антидепрессантов в зависимости от клинических видов депрессии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, депрессия, психотерапия, антидепрессанты

The article is devoted to the features of depression disorders and its negative influence on the rheumatoid arthritis current. Different kinds of depression diagnosis difficulties are described. The participation of personal and psychosocial factors in depression development is shown. The information of psychotherapy peculiarities and use of antidepressants in depending on clinical depression peculiarities are produced.

Key words: rheumatoid arthritis, depression, psychotherapy, antidepressants.

Депрессия является не только психиатрической, но и общей медицинской проблемой. Крупномасштабное клинико-эпидемиологическое исследование распространенности депрессии у пациентов соматического профиля, проведенное в нашей стране в 2002–2003 гг. в рамках программы «КОМПАС», показало, что расстройства депрессивного спектра отмечаются у 46% обследованных [2]. Проблема выявления депрессий в медицинской практике существенна. В многочисленных зарубежных исследованиях показано, что врачам общей практики удается диагностировать депрессивные расстройства приблизительно у половины пациентов медицинской сети с клинически значимой депрессией. При этом специфическое лечение по поводу депрессии проводится примерно в половине случаев от числа диагностированных и только в половине случаев это лечение эффективно. Врачи общей практики, к которым в первую очередь обращаются больные со стертыми аффективными расстройствами, нередко руководствуются представлениями о депрессиях с типичной картиной, в то время как существование легких и атипичных, в частности, «соматизированных» или «маскированных» форм остается вне их поля зрения. Частота «соматизированных», или скрытых депрессий превышает число явных в 10–20 раз. Этот вид депрессии распознается врачами общей практики лишь в 2% случаев.

Распространенность депрессивных расстройств при ревматоидном артрите (РА), как показывает анализ многочисленных исследований, имеет большой диапазон значений от 12,5% до 80% [1]. Однако в целом, депрессия у пациентов с РА встречается чаще, чем у соматически здоровых и у пациентов с другими соматическим заболеваниями. Природа депрессивных расстройств при РА определяется взаимным влиянием соматогенных, психогенных и конституционально-личностных факторов. А тяжесть соматической патологии выступает также и фактором психической травматизации. В практике лечения больных РА выявляются, в соответствии с классификацией А.Б.Смулевича [4], различные виды депрессивных расстройств:

1) нозогенные депрессии, отражающие реакции личности на болезнь;

2) психогенные депрессии как дезадаптивные расстройства, связанные с негативным воздействием психосоциальных стрессов;

3) соматогенные депрессии, отражающие реакции головного мозга на биохимические и физиологические процессы хронического соматического заболевания;

4) эндогенные депрессии, среди которых чаще диагностируются «соматизированные», или скрытые депрессии. Сложность диагностики атипичных, или соматизированных форм депрессий обусловлена еще и наличием такой стабильной личностной характеристики как алекситимия, при которой пациент не может словесно описать свое душевное состояние и не жалуется на депрессию, а говорит лишь о слабости, упадке сил, дискомфортных или болевых ощущениях. При легкой депрессии алекситимия встречается в 60–70 % случаев. В фазе обострения РА у пациентов выявляется феномен «психосоматического расщепления», включающий астенический синдром, дополненный признаками депрессивного личностного расстройства [3]. Если в начале развития РА в психопатологической картине чаще проявляются как психогенные, так и нозогенные тревожные и депрессивные расстройства, то в дальнейшем течении заболевания степень депрессивных расстройств соматогенного

типа заметно возрастает, особенно при отсутствии эффекта лечения основного заболевания.

Как показали исследования, у больных РА диагностируются депрессивные расстройства широкого спектра в 44% случаев [1]. Личностная тревожность как стабильная характеристика достигает высокого уровня у большинства пациентов. Уровень как ситуативной, так и личностной тревожности заметно снижается по мере увеличения длительности заболевания, что отражает уменьшение выраженности нозогенной реакции личности в роли больного. Степень астенодепрессивных расстройств, напротив, возрастает. В этих случаях речь идет обычно о развитии так называемой вторичной дистимии — хронической депрессии с минимальной выраженностью депрессивных переживаний («матовая» тоска, пониженная самооценка, пессимизм) и преобладанием соматовегетативных симптомокомплексов (неприятные ощущения в различных частях тела, слабость, расстройства аппетита и сна). Иногда течение ревматоидного артрита сочетается с проявлениями субсиндромальных сезонных депрессий. Диагностические сложности здесь связаны в первую очередь с тем обстоятельством, что характерные для сезонного депрессивного расстройства симптомокомплексы выражаются преимущественно соматическими феноменами (прибавка веса, повышенная сонливость, утомляемость) нередко определяемыми как сезонная астения.

Группой зарубежных авторов [6] проведено исследование, в котором сравнили больных с РА и больных с остеоартрозом. Оба заболевания поражают суставы, сопровождаются болями и функциональной недостаточностью суставов. Это сходство гипотетически должно было бы уменьшить феномен различия реакции на болезнь, так как можно было ожидать, что больные обоими заболеваниями могут реагировать на болезнь сходно, а разница между ними может быть обусловлена преморбидными особенностями личности. По данным исследования, для больных ревматоидным артритом характерны уменьшенная эмоциональная реактивность, тенденция к депрессии, сравнительно меньший уровень тревожности, чем у больных с остеоартрозом. Больным остеоартрозом свойственны тревожность, тенденция к дисфории, а также выраженная агрессивность. Кроме того, глюкокортикоиды сами могут вызвать депрессию. Например, преднизолон в дозе более 30 мг/сут уже в начале лечения вызывает депрессию у 5–10% пациентов.

Клинические компоненты депрессии при РА включают обидчивость, плаксивость, чувство вины перед родными из-за несостоятельности и невозможности выполнения повседневной домашней работы, мысли о безвыходности своего положения, чувство одиночества и чувство неполноценности. Для личности больных РА характерны следующие черты: стойкие проявления обязательности, терпеливости, внешней уступчивости, сочетающиеся с тенденцией к подавлению всех своих агрессивных и враждебных реакций; потребность к самопожертвованию и стремление к оказанию помощи, соединенные с честолюбием и склонностью к депрессивному настроению. В структуру факторов болевого синдрома может входить также хронически повышенное мышечное напряжение, вызванное длительным подавлением агрессивных импульсов, а также влияние психотравмирующих стрессов текущей жизненной ситуации.

Депрессия ухудшает течение соматической болезни и, усложняя ее клиническую картину, способствует повышению частоты обращений за медицинской помощью и проведение значительного числа ненужных исследований. Депрессия влияет также на длительность пребывания больных в соматическом стационаре и трудоспособность. Своевременная диагностика депрессий в ревматологии во многих случаях является решающим условием успешного лечения. Тезис о необходимости адекватной терапии (прежде всего, психофармакотерапии) депрессий, которой пациент должен быть обеспечен по месту обращения, то есть, прежде всего, в учреждениях общей медицинской практики, выдвинут в Докладе ВОЗ (2001) в качестве одной из первостепенных задач здравоохранения на ближайшее будущее. Надо согласиться с теми, кто говорит, что эта проблема до настоящего времени далека от разрешения. В качестве причин недостаточного выявления депрессий рассматривается лимит времени, отводимый врачу общей практики на обследование, предубежденность пациенте против констатации психического расстройства, недостаточная осведомленность врача о клинике и диагностике атипичных депрессий.

Распространенность данной патологии, наличие психопатологических расстройств, малая курабельность и ранняя инвалидизация делают важным рассмотрение особенностей лечения больных РА. Качество жизни этих пациентов определяется как соматическими, так и в значительной мере психологическими факторами и тесно связано с наличием депрессивных расстройств. Речь идет о комплексном лечении, включающем, наряду с основной терапией, применение при необходимости психофармакотерапии и психотерапии [5]. В случаях депрессивных расстройств, сочетанных с тревожным аффектом, следует применять антидепрессанты, имеющие выраженный противотревожный компонент действия, в частности, амитриптилин в дозе 50–100 мг/сут, тразодон (триттико) — 150 мг, вальдоксан — 25–50 мг, а также такие серотонинергические антидепрессанты как циталопрам (ципрамил) 20 мг/сут, ципралекс 10 мг/сут, пароксетин (паксил, рексетин) 20 мг/сут, сертралин (золофт, стимулотон) 50 мг/сут.

Если в депрессивном расстройстве у пациента с РА преобладала заторможенность, усталость, то наиболее адекватны такие антидепрессанты со стимулирующим компонентом действия как флуоксетин (прозак) в дозе 20 мг/сут, милнаципран (иксел) — 50 мг/сут, гептрал 800 мг/сут. При сочетании депрессии и выраженного болевого синдрома могут быть эффективны такие антидепрессанты как амитриптилин в дозе 12,5–50 мг/сут, тразодон (триттико) 150 мг, миртазапин (ремерон) 15 мг/сут, венлафаксин

(велаксин) 75 мг, дулоксетин (симбалта) — 30–60 мг. При использовании данных антидепрессантов отмечалось снижение скованности, уменьшение болей и улучшение сна. Обезболивающее действие других антидепрессантов не изучалось.

Для больных РА свойственно отсутствие активного поиска помощи в отношении своих эмоциональных расстройств, субъективные жалобы их скудны и однообразны. Чем определяется их согласие на психотерапию? Обычно эмоциональные мотивы лежат в основе принятия психотерапевтической помощи. Этот своеобразный запрос пациентов в отношении психотерапии определяется депрессивным самоощущением, чувством эмоционального дискомфорта, тревожностью, повышенной уязвимостью к стрессогенным жизненным ситуациям и ограничениям, вызываемым РА. Психотерапевтические задачи включают этот запрос, но также ориентированы на повышение самооценки, преодоление тревожного и депрессивного мышления (и поведения), приобретение навыков конструктивного контроля и совладания с негативными эмоциями. Поддерживающий психотерапевтический подход терапевта включает в себя эмпатическое (сопереживающее) выслушивание пациента, позволяющее ему выразить свои, обычно подавляемые и скрываемые переживания, в частности, чувства вины, злости, беспомощности и безнадежности, а также раскрыть конфликтные и трудные жизненные ситуации. Важным является также достижение ослабления навязчивой фиксации на боли и мышечного напряжения при болевом синдроме, мобилизация психологических и социальных ресурсов пациента в целях повышения качества жизни.

Наряду с рациональной и когнитивной психотерапией, используется гипнотерапия, в частности при наличии выраженного болевого синдрома. В психотерапевтической работе на начальном этапе речь идет о коррекции внутренней картины болезни, осознании пациентом влияния на болезнь его способов реагирования на стрессовые ситуации, в том числе — на свое заболевание. Психотерапия направлена на преодоление депрессивного мышления и поведения, а также на выработку навыков релаксации, снятия стрессов, повышение самоконтроля и уменьшение ощущения непреодолимости боли. Гипнотерапия способствует повышению болевого порога и болевой толерантности с помощью технических приемов диссоциации, визуализации и прямой суггестии.

Таким образом, депрессивные расстройства при ревматоидном артрите имеют клинические и личностно-психологические особенности, влияющие на трудности в диагностике и терапии этого заболевания. Депрессия и связанные с нею психосоциальные факторы влияют на клинические течение РА, в частности на уязвимость к стрессу, способствуя осложнениям и рецидивам заболевания. Поэтому существенна комплексная терапия депрессии с помощью психотерапии и применения антидепрессантов.

Литература

1. *Кремлева О.В.* Психотерапия в системе лечения больных ревматоидным артритом (с позиций биопсихосоциального подхода): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — СПб, 2004. — С. 48.
2. *Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б.* Результаты программы «Компас»//Кардиология. — 2004. №1. — С. 48–55.
3. *Симаненков В.И., Немировский В.С., Соловьева О.И.* Психосоматические особенности ревматоидного артрита // Психосоматическая медицина — 2008: Сборник материалов. Ш международный конгресс. — СПб.: Человек. — 2008. — С. 78.
4. *Смулевич А.Б.* Депрессии в общей медицине. — М.: Медицинское информационное агентство, 2001. — 256 с.
5. *Ташлыков В.А.* Депрессивные расстройства в практике терапевта. Учебное пособие. — СПб.: СПбМАПО, 2009. — 59 с.
6. *Pancheri P., Teodori S., Aparo U.l.* Psychological Aspects of Rheumatoid Arthritis vis-a-vis osteoarthrosis/ — Scand. J. Rheum., 1978, v. 7, 31, p. 42–48.

УДК 612.621.31:618

МЕСТО НЕГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА (Обзор литературы)

И.В.Мосягина

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

THE SIGNIFICANCE OF NONHORMONAL METHODS IN TREATMENT OF CLIMACTERIC SYNDROME (Review)

I.V.Mosyagina

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© И.В.Мосягина, 2010 г.

Представлен обзор данных литературы о применении медикаментозных негормональных методов лечения климактерического синдрома. Приведены основные группы современных негормональных препаратов, обсуждаются их фармакокинетика и эффективность в лечении вазомоторных симптомов климактерического синдрома, побочные эффекты.

Ключевые слова: менопауза, климактерический синдром, антидепрессанты, габапентин.

The article presents the review of data dealing with modern nonhormonal methods of treatment in menopause. Contraindications, side-effects and mechanism of action are discussed; the effectiveness in treatment of hot flashes is analyzed.

Key-words: menopause, climacteric syndrome, antidepressant, gabapentin.

Введение. Одной из основных проблем, с которой сталкиваются женщины в периоде пери- и постменопаузы, по праву считается климактерический синдром. Его проявления включают приливы, гипергидроз, тревогу, раздражительность, нарушения сна и другие вазомоторные и психоэмоциональные симптомы. В настоящее время заместительная гормональная терапия (ЗГТ) была и остается золотым стандартом лечения климактерического синдрома, так как она целенаправленно действует на основные звенья патогенеза как ранних (вазомоторных и психоэмоциональных), так и поздних (метаболических) симптомов. Однако заместительная гормональная терапия имеет ряд противопоказаний, среди которых наиболее значимы: наличие венозных и/или артериальных тромбозов в анамнезе, высокий риск их развития (включая курение, артериальную гипертензию и наследственные тромбофилии) и эстрогензависимые онкологические заболевания (рак молочной железы, рак эндометрия) [1]. Кроме того, многие женщины, находясь под влиянием средств массовой информации и собственных предубеждений, отказываются от приема гормональных средств, но, тем не менее, требуют помощи и купирования климактерического синдрома [2]. В связи с этим разработка и изучение негормональных препаратов для помощи женщинам в пери- и постменопаузе стала новым актуальным направлением в гинекологии.

Патогенез приливов и обоснование действия негормональных препаратов. Точные патофизиологические механизмы развития приливов неизвестны. Предполагается, что они связаны с нарушением функции центрального звена терморегуляции в гипоталамусе в результате резкого снижения уровня эстрогенов и/или других половых гормонов.

Норадреналин — основной нейротрансмиттер, отвечающий за снижение установочной точки терморегуляции. Показано, что уровень метаболитов норадреналина в плазме крови повышается до эпизода прилива и во время него. В результате повышения уровня норадреналина установочная точка терморегуляции снижается, что приводит к потере тепла, вазодилатации и появлению ощущения прилива.

Серотонин и эндорфины ингибируют продукцию норадреналина в головном мозге. При снижении уровня эстрогенов в плазме крови, уровни серотонина и эндорфинов также снижаются, что приводит к потере их тормозящего влияния на секрецию норадреналина (схема).

Влияние эстрогенов на систему, возможно, реализуется через блокирование фермента моноаминоксидазы (МАО), разрушающей серотонин, и накопление в головном мозге субстрата синтеза серотонина — триптофана [2, 3]. Таким образом, препараты, влияющие на приливы, должны повышать уровень эстрогенов, серотонина и эндорфинов или снижать продукцию норадреналина.

Негормональные препараты. В качестве негормональных препаратов, влияющих на климактерический синдром, использовались:

— фитоэстрогены;
— агонисты α-адренорецепторов;
— антидепрессанты;
— антиконвульсанты.

Поиск альтернативы заместительной гормональной терапии (ЗГТ) начался с исследования веществ

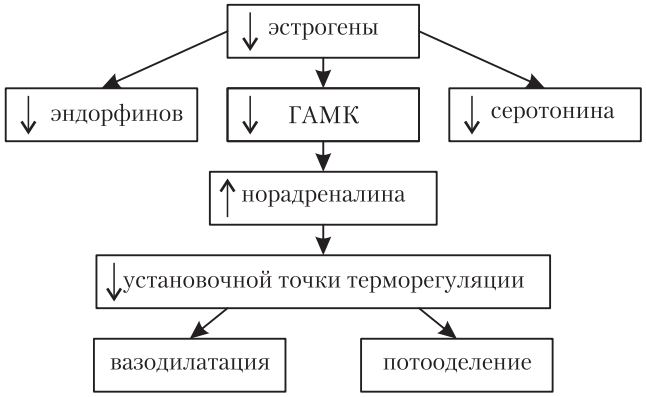


Схема. Механизм развития приливов

растительного происхождения, содержащих фитоэстрогены. Проведены исследования, свидетельствующие как о положительном влиянии этих препаратов на менопаузальные симптомы, так и об отсутствии эффекта по сравнению с плацебо, поэтому фитоэстрогены не могут быть рекомендованы в качестве средств для монотерапии климактерического синдрома [4]. По рекомендации Американской коллегии акушеров и гинекологов эти препараты могут применяться кратковременно в качестве дополнительных средств для лечения климактерического синдрома [5].

Два препарата из группы агонистов α-адренорецепторов — метилдопа и клонидин — также обладают умеренной эффективностью в отношении приливов. Механизм купирования приливов агонистами α-адренорецепторов остается до конца не изученным. Их действие объясняют возможным снижением биосинтеза норадреналина, влияющего на центр терморегуляции. Однако, как показал анализ проведенных исследований, снижение частоты и тяжести приливов под действием этих препаратов оказалось сравнительно невысоким: частота приливов уменьшилась только на 30%. Вместе с тем риск развития значимых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, функции печени, поджелудочной железы, центральной нервной и эндокринной систем достаточно высок. Следовательно, целесообразность применения этих препаратов для лечения климактерического синдрома в настоящее время рассматривается как сомнительная [4].

Антидепрессанты. Механизм действия антидепрессантов связан с повышением концентрации серотонина, уровень которого у женщин в пери- и постменопаузе снижен в связи с отсутствием полноценного эстрогенного влияния. Серотонин участвует в патогенезе как вазомоторных, так и психоэмоциональных симптомов. Он регулирует синтез норадреналина и, следовательно, терморегуляцию; играет основную роль в формировании эмоций, сна, сексуальности и аппетита.

В конце XX века появились данные, свидетельствующие об эффективности антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина не только для лечения депрессивных состояний, но и для купирования климактерического синдрома [5]. В дальнейшем была проведена оценка влияния на климактерические симптомы препаратов из других групп антидепрессантов. К ним относятся:

— селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина,

— ингибиторы обратного захвата серотонина/агонисты серотонина,

— антидепрессанты рецепторного действия,

— активаторы обратного захвата серотонина,

— ингибиторы моноаминоксидазы типа А.

Все антидепрессанты, используемые в настоящее время для лечения климактерического синдрома, являются препаратами первого ряда, то есть их могут назначать врачи общей практики, не требуются специальные рецепты, они хорошо переносятся, не вызывают привыкания и не дают выраженных побочных эффектов [6].

В рандомизированных клинических исследованиях свою эффективность в отношении вазомоторных симптомов доказали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Особенности механизма действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) отражены в их названии. Блокада обратного захвата серотонина приводит к увеличению концентрации его активной фракции. Нормализация обмена серотонина положительно влияет на нарушения в центральной нервной системе при климактерическом синдроме.

СИОЗС используются для лечения психоэмоциональных и вазомоторных нарушений в менопаузе как в режиме монотерапии, так и в сочетании с препаратами ЗГТ. Изучена эффективность следующих представителей этой группы: флуоксетин [7–9], сертралин [10–12], циталопрам [13] и пароксетин [14, 15]. Выраженных различий между препаратами группы СИОЗС по эффективности купирования приливов в пери- и постменопаузе выявлено не было [4].

Назначение СИОЗС благоприятно влияет на выраженность вазомоторных симптомов: уменьшается частота и тяжесть приливов и гипергидроза, пациентки отмечают ослабление тревожности и раздражительности. Эти препараты оказались эффективнее плацебо в среднем в 1,13 раза [12, 13, 16]. Наилучшие результаты в отношении психоэмоциональных симптомов (тревога и нарушения когнитивной функции) получены у пациенток, принимавших ЗГТ и СИОЗС одновременно. Этот эффект можно объяснить синергизмом действия серотонина и эстрогенов. [17].

Длительность применения СИОЗС в режиме монотерапии и в комбинации с препаратами ЗГТ не превышала 12 недель. Данных о более длительном приеме антидепрессантов для лечения климактерического синдрома с позиций эффективности и безопасности в настоящее время нет.

К побочным эффектам СИОЗС относятся гастроинтестинальные нарушения (чаще встречается тошнота), головная боль и тремор [18, 19]. Мнения авторов об увеличении риска развития рака молочной железы при приеме СИОЗС неоднозначны. В одних исследованиях

связи между приемом антидепрессантов и раком молочной железы выявлено не было [20–22], а в других относительный популяционный риск возрастал до 1,58 [23, 24]. Таким образом, для окончательного вывода о риске рака молочной железы, связанном с приемом антидепрессантов, требуются дальнейшие исследования.

На сегодня эффективность применения СИОЗС в пери- и постменопаузе подтверждена данными многочисленных рандомизированных контролируемых исследований, что позволило экспертам включить их в рекомендации Международной ассоциации по менопаузе и Североамериканской ассоциации по менопаузе с 2004 г. в качестве препаратов для лечения климактерического синдрома [25].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. В литературе имеются данные о применении антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗСиН) для лечения вазомоторных и психоэмоциональных изменений в пери- и постменопаузе. СИОЗСиН венлафаксин и милнаципран влияют на работу ферментного насоса, обеспечивающего обратный захват серотонина и норадреналина из синаптической щели, повышая тем самым активность не только серотонинергической, но и норадренергической систем [26].

При оценке влияния венлафаксина на вазомоторные симптомы в рандомизированных контролируемых исследованиях всеми исследователями получены хорошие результаты — частота и тяжесть приливов уменьшались в среднем на 60%, уменьшалась выраженность гипергидроза и других вазомоторных нарушений. Максимальная эффективность препарата выявлена у женщин в перименопаузе [27, 28]. Милнаципран (100–150 мг в сутки) показал хорошую эффективность в купировании психоэмоциональных нарушений в менопаузе, особенно в сочетании с ЗГТ. Влияние препарата на вазомоторные нарушения изучено не было [29].

Побочными эффектами препаратов группы СИОЗСиН являются тошнота, головная боль и бессонница. Тяжесть этих симптомов незначительна и обычно не требует отмены препаратов [27, 30]. Венлафаксин является ингибитором цитохрома P450, что ограничивает его применение у женщин, получающих гормонотерапию по поводу рака молочной железы [31].

Венлафаксин включен в рекомендации Международной ассоциации по менопаузе с 2004 г., как наиболее эффективный и изученный препарат этой группы [25].

Антиконвульсанты. Габапентин, препарат из группы антиконвульсантов, впервые привлек внимание гинекологов в 2000 г., когда в литературе появилось сообщение о развитии эпизодов гипотермии у пациента, получавшего габапентин для лечения эпилепсии [31]. С тех пор были проведены рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, в которых была изучена возможность использования габапентина для купирования вазомоторных симптомов климактерического синдрома.

Габапентин, структурный аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), повышает синтез ГАМК в ткани мозга и изменяет концентрацию аминокислот в пользу ГАМК. Точный механизм влияния габапентина на приливы остается неизвестным. Предполагают, что ГАМК, универсальный тормозный нейротрансмиттер, блокирует продукцию норадреналина, а также обладает собственными противотревожным (анксиолитическим) и антидепрессивным (тимоаналептическим) эффектами [30].

Было изучено применение габапентина в пери- и постменопаузе в дозах от 300 до 2400 мг [32–35]. Длительность исследований составила от 6 до 17 недель. По данным этих работ, габапентин является достаточно эффективным средством для лечения климактерических симптомов, уменьшая количество и тяжесть приливов в среднем на 60%. Авторы отмечают благоприятное действие габапентина на тревожность, раздражительность, плаксивость и возбудимость, однако прицельное изучение влияния габапентина на психоэмоциональные симптомы не проводилось [32, 33, 35]. Габапентин, по данным метаанализов, оказался эффективнее плацебо в 2,05 раза [4].

Эффективность препарата в отношении менопаузальных симптомов зависит от дозы. По данным исследования Pandya K.J. (2003 г.), дозы 300 и 600 мг менее эффективны по сравнению с более высокими [34]. Описано успешное применение габапентина в терапии климактерического синдрома, резистентного к ЗГТ и СИОЗС [36].

Из побочных эффектов наиболее часто отмечены головокружение, утомляемость и тошнота, которые обычно проявлялись в начале лечения и носили транзиторный характер [30]. На фоне приема препарата возможно возникновение периферических отеков и снижение содержания общего белка в сыворотке крови [31].

Все рандомизированные контролируемые исследования габапентина в пери- и постменопаузе отмечают его высокую эффективность по сравнению с плацебо при минимальных побочных эффектах, что ставит габапентин в один ряд с СИОЗС по безопасности и эффективности купирования менопаузальных симптомов. Использование габапентина в менопаузе включено в рекомендации Международной ассоциации по менопаузе с 2004 года [25].

Заключение. В настоящее время существуют эффективные негормональные препараты для лечения климактерического синдрома у женщин, имеющих противопоказания к ЗГТ или отказывающихся от приема гормональных средств. К этим препаратам относятся СИОЗС (флуоксетин, сертралин, циталопрам, пароксетин), венлафаксин и габапентин. Они включены в рекомендации большинства обществ по менопаузе как альтернативные ЗГТ.

Продолжается поиск новых средств, которые были бы эффективны в отношении менопаузальных нарушений, а также безопасны при длительном приеме и не обладали бы противопоказаниями и побочными эффектами, характерными для ЗГТ.

Учитывая большое количество работ, исследующих действие антидепрессантов на климактерический синдром у пациенток, принимающих тамоксифен, требуется проведение рандомизированных ис-

следований негормональных препаратов у пациенток без онкологических заболеваний, что поможет более точно оценить их эффективность в популяции.

Таким образом, сегодня необходимо проведение дальнейших рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по безопасности длительного приема средств негормональной коррекции климактерического синдрома, подбору минимальных терапевтических доз и оценке сравнительной эффективности препаратов различных групп.

Литература

1. *Репина М.А.* Заместительная гормональная терапия в вопросах и ответах / Репина М.А. — М.: «МЕДпресс-информ», 2005. — 96 с.
2. *Медицина* климактерия / под ред. Сметник В.П. — Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006. — 848 с. — С. 349–438.
3. *Shanafelt T.D.* Pathophysiology and treatment of hot flashes / Shanafelt T.D., Barton D.L., Adjei A.A., Loprinzi C.L. // Mayo Clin. Proc. — 2002. — № 77 (11). — P. 1207–1218.
4. *Nelson H.D.* Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis / Nelson H.D., Vesco K.K., Haney E. et al. // JAMA — 2006. — № 3. — P. 2057–2071.
5. *Carroll D.G.* Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. / Carroll D.G. // Am. Fam. Physician. — 2006. — № 1; 73 (3). — P. 457–464.
6. *Смулевич А.Б.* Депрессии при соматических и психических заболеваниях / Смулевич А.Б. — М.: МИА., 2003 г. — 432 с.
7. *Cassano P.* Antidepressant response and well-being in pre-, peri- and postmenopausal women with major depressive disorder treated with fluoxetine / Cassano P., Soares C.N., Cusin C. et al. // Psychother. Psychosom. — 2005. — № 74 (6). — P. 362–365.
8. *Bondi M.* Metabolic effects of fluoxetine in obese menopausal women / Bondi M., Menozzi R., Bertolini M. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2000. — № 23 (5). — P. 280–286.
9. *Suvanto-Luukkonen E.* Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study / Suvanto-Luukkonen E., Koivunen R., Sundstrom H. et al. // Menopause. — 2005. — № 12 (1). — P. 18–26.
10. *Gordon P.R.* Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population / Gordon P.R., Kerwin J.P., Boesen K.G. et al. // Menopause. — 2006. — № 4. — P. 568–575.
11. *Кулаков В.И.* Аффективные расстройства после овариоэктомии: психосоматические и терапевтические аспекты / Кулаков В.И., Сметник В.П., Краснов В.Н. и др. // Журнал акушерства и женских болезней — 1999 — вып. № 4. — С. 26–29.
12. *Ниаури Д.А.* Психоэмоциональные расстройства у женщин в постменопаузе и их коррекция / Ниаури Д.А., Петрова Н.Н., Чанышева О.Г. и др.// Журнал акушерства и женских болезней — 2001. — № 50, 4. — С. 90–95.
13. *Soares C.N.* Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms / Soares C.N., Poitras J.R., Prouty J. et al. // J. Clin. Psychiatry — 2003. — № 64 (4). — P. 473–479.
14. *Stearns V.* Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial / Stearns V., Slack R., Greep N. et al. // J. Clin. Oncol. — 2005. — № 20; 23 (33). — P. 8549.
15. *Yonkers K.A.* Paroxetine treatment of mood disorders in women: premenstrual dysphoric disorder and hot flashes / Yonkers K.A. // Psychopharmacol. Bull. — 2003. — № 37. — Suppl 1. — P. 135–147.
16. *Huttner R.P.* Gonadal steroids, selective serotonin reuptake inhibitors, and mood disorders in women / Huttner R.P., Shepherd J.E. // Med. Clin. North. Am. — 2003. — № 87 (5). — P. 1065–1076.
17. *Schneider L.S.* Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial / Schneider L.S., Small G.W., Hamilton S. et al. // Am. J. Geriatr. Psychiatry. — 1997. — № 5. — P. 97–106.
18. *Carrasco J.L.* Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview / Carrasco J.L., Sandner C. // International Journal of Clinical Practice. — 2005. — Vol. 59. — № 12. — P. 1428–1434.
19. *Edwards J.G.* Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors / Edwards J.G., Anderson I. // Drugs. — 1999. — № 57. — P. 507–533.
20. *Coogan P.F.* Use of selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of breast cancer / Coogan P.F., Palmer J.R., Strom B.L. et al. // Am. J. Epidemiol. — 2005. — № 162 (9). — P. 835–838.
21. *Kelly J.P.* Risk of Breast Cancer According to Use of Antidepressants, Phenothizaines, and Antihistamines / Kelly J.P., Rosenberg L., Palmer J.R. et al. // American Journal of Epidemiology. — 1999. — Vol. 150. — № 8. — P. 861–868.
22. *Wang P.S.* Antidepressant use and the risk of breast cancer: a non-association / Wang P.S., Walker A.M., Tsuang M.T. et al. // J. Clin. Epidemiol. — 2001. — № 54. — P. 728–734.
23. *Wallace W.A.* Male breast neoplasia in association with selective serotonin re-uptake inhibitor therapy: a report of three cases / Wallace W.A., Balsitis M., Harrison B.J. // Eur. J. Surg. Oncol. — 2001. — № 27 (4). — P. 429–431.

24. *Steingart A.* Antidepressant medication use and breast cancer risk: a case-control study / Steingart A., Cotterchio M., Kreiger N. et al. // Int. J. Epidemiol. — 2003. — № 32 (6). –P. 961–966.
25. *North* American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society / North American Menopause Society // Menopause. — 2004. — № 11 (1). — P. 11–33.
26. *Дробижев М.Ю.* Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Больше различий, чем сходства / Дробижев М.Ю. // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005. — Том 7. — № 4. — С. 69–71.
27. *Evans M.L.* Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial / Evans M.L., Pritts E., Vittinghoff E. et al. // Obstet. Gynecol. — 2005. — № 105 (1). — P. 161–166.
28. *Loprinzi L.* Pilot evaluation of gabapentin for treating hot flashes / Loprinzi L., Barton D.L., Sloan J.A. et al. // Mayo Clin. Proc. — 2002. — № 77 (11). — P. 1159–1163.
29. *Каменецкая Г.Я.* Терапия депрессивных нарушений при хирургической менопаузе / Каменецкая Г.Я. // Акушерство и гинекология — 2005. — № 3. — С. 37–40.
30. *Арана Д.* Фармакотерапия психических расстройств / Арана Д., Розенбаум Д. — «Бином». — М., 2004. — 415 с. — С. 89–181.
31. *Guttuso T.Jr.* Gabapentin's effects on hot flashes and hypothermia / Guttuso T.Jr. // Neurology. — 2000. — № 54. — P. 2161–2163.
32. *Albertazzi P.* Gabapentin for the management of hot flushes: a case series / Albertazzi P., Bottazzi M., Purdie D.W. // Menopause. — 2003. — № 10 (3). — P. 214–217.
33. *Reddy S.Y.* Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial / Reddy S.Y., Warner H., Guttuso T.Jr. et al. // Obstet. Gynecol. — 2006. — № 108 (1). — P. 41–48.
34. *Pandya K.J.* Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial / Pandya K.J., Morrow G.R., Roscoe J.A. et al. // Lancet. — 2005. — № 3–9; 366 (9488). — P. 818–824.
35. *Loprinzi L., Barton D.L., Sloan J.A. et al.* Pilot evaluation of gabapentin for treating hot flashes / Loprinzi L., Barton D.L., Sloan J.A. et al. // Mayo Clin. Proc. — 2002. — № 77 (11). — P. 1159–1163.
36. *Guttuso T.Jr.* Hot flashes refractory to HRT and SSRI therapy but responsive to gabapentin therapy / Guttuso T.Jr. // J Pain Symptom Manage. — 2004. — 27 (3). — P. 274–276.

УДК

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ТРАВМЕ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ (Обзор литературы)

А.А.Назаренко, Ю.Е.Веселов, Н.В.Рутович

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

SURGICAL MANAGEMENT OF ISOLATED DUODENAL INJURY (Review)

A.A.Nazarenko, Y.E.Veselov, N.V.Rutovich

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

Травмы двенадцатиперстной кишки редки, при этом, в связи с трудностями диагностики при закрытой травме, и сочетанным повреждением крупных сосудов при открытой травме имеется высокий уровень смертности и осложнений. Рентгенодиагностика верхних отделов желудочно-кишечного тракта и компьютерная томография может быть достаточна для выявления травмы двенадцатиперстной кишки, но при наличии сомнений, диагностическая лапаротомия остаётся окончательным методом обнаружения патологии. В большинстве случаев первичное ушивание дефекта или резекция с формированием анастомоза является идеальным вариантом. При наличии более обширной травмы используются комплексные хирургические методики: пилорическая эксклюзия или дивертикулизация двенадцатиперстной кишки, а при сочетанной травме — панкреатодуоденальная резекция. Оптимальный исход зависит от правильности выбора хирургической тактики, основанной на тщательном изучении всех вариантов лечения.

Ключевые слова: травма двенадцатиперстной кишки, пилорическая эксклюзия, дивертикулизация двенадцатиперстной кишки.

Duodenal injuries are uncommon injuries but are associated with significant morbidity and mortality from a delayed diagnosis in the case of blunt trauma and associated major vascular injuries in penetrating trauma. Upper gastrointestinal radiological studies and computed tomography may lead to the diagnosis of blunt duodenal trauma. Exploratory laparotomy remains the ultimate diagnostic test if a high suspicion of duodenal injury continues in the face of absent or equivocal radiographic signs. A simple approach with primary repair or resection and anastomosis is ideal for the vast majority. Complex procedures such as pyloric exclusion or duodenal diverticulization may be indicated for delayed treatment or severe, high-grade combined pancreato-duodenal injuries. A high index of suspicion and a judicious treatment plan based on a careful consideration of all the available options are crucial for optimal outcome.

Key words: duodenal injury, pyloric exclusion, duodenal diverticulization.

Введение. Повреждения двенадцатиперстной кишки редки по причине её ретроперитонеального расположения, встречаются в 3–5% случаев при абдоминальной травме [1–5], и составляют 5–10% всех повреждений тонкой кишки. Травма двенадцатиперстной кишки является результатом проникающих ранений брюшной полости примерно в 75%, закрытая травма — в 25% случаев [1, 2, 4, 5, 7, 8]. Наиболее часто повреждается нисходящая часть двенадцатиперстной кишки (в 35–40% случаев), горизонтальная и восходящая части — примерно в 15%, верхняя — 10% [1–3, 5, 8, 9]. Осложнения встречаются у 12–60% пациентов [7, 8, 10]. Смертность достигает 25% [7, 10], а в случае развития забрюшинной флегмоны может достигать 100%. Высокая летальность обусловлена несостоятельностью швов, посттравматическим панкреатитом и развитием гнойных осложнений в виде забрюшинной флегмоны, перитонита и сепсиса [2].

Клиника. Клиническая картина травмы двенадцатиперстной кишки скудна. В основном проявляется болезненностью в верхней части живота, спине или боку, повышением температуры, тахикардией, иногда рвотой. Механизм травмы позволяет предположить наличие данной патологии [5, 11]. Через несколько часов после травмы содержимое двенадцатиперстной кишки поступает в сальниковую сумку, а в случае выхода содержимого через винсловово отверстие в брюшную полость развивается перитонит [7, 11]. При наличии внутрибрюшинной перфорации двенадцатиперстной кишки в результате закрытой травмы диагностика не представляет большой сложности [11].

Диагностика. Данные рутинных лабораторных исследований часто мало информативны вследствие высокой частоты ложноположительных и ложноотрицательных тестов уровня амилазы и липазы, так как для повышения уровня ферментов требуется от нескольких часов до суток [2, 5]. Как следствие, требуется повторное определение уровня ферментов [11], а показатель амилазы повышается только у 50% больных с травмой двенадцатиперстной кишки [5]. Отсутствие повышения уровня амилазы не исключает травмы двенадцатиперстной кишки.

Теоретически, при выполнении диагностического лапароцентеза в перитонеальном лаваже должен опре-

деляется высокий уровень лейкоцитов и амилазы, тем не менее, метод обладает низкой диагностической чувствительностью, ввиду возможности повреждения в забрюшинной части двенадцатиперстной кишки [11, 13].

Обзорная рентгенография брюшной полости информативна при наличии газа около правой поясничной мышцы, вокруг правой почки; кроме того, реже свободный газ может быть выявлен в поддиафрагмальном пространстве и в желчных путях [5, 11]. Также критерием возможной травмы двенадцатиперстной кишки является перелом поперечных отростков поясничных позвонков [5, 11]. Большинство авторов указывает, что рентгенологические признаки травмы двенадцатиперстной кишки выявляются у одной трети пострадавших [5].

Рентгеноскопия двенадцатиперстной кишки с использованием водорастворимого контраста позволяет выявить затёки, при этом пациент во время исследования должен находиться в правой латеропозиции. Контраст предпочтительнее вводить посредством назогастрального зонда, а не приёмом внутрь. Если затёки не выявлены, исследование продолжают в положении пациента на спине и в левой латеропозиции. Метод положителен у пациентов с перфорацией двенадцатиперстной кишки в 50 % случаев. При отрицательном результате используют бариевую взвесь, при этом увеличивается шанс обнаружить малые перфорации [11].

Ультразвуковое исследование позволяет выявить только наличие свободной жидкости в брюшной полости [12, 13].

Для исключения сочетанной травмы панкреатодуоденальной зоны выполняют ретроградную холангиопанкреатографию, но это высокоинвазивная процедура и она требует чётких и взвешенных показаний.

На современном этапе компьютерная томография (КТ) с внутривенным и пероральным контрастированием является высокочувствительным и наиболее информативным методом диагностики травмы двенадцатиперстной кишки у больных в стабильном состоянии [5, 11, 12]. В некоторых случаях, КТ даёт отрицательный результат [7].

Диагностическая лапароскопия имеет ограниченные возможности ввиду особенностей анатомического расположения двенадцатиперстной кишки, [11].

Окончательно установить диагноз позволяет эксплоративная лапаротомия [5, 11, 13] с мобилизацией двенадцатиперстной кишки по Кохеру, адекватная ревизия горизонтальной и восходящей части, достигается путём мобилизации связки Трейца и приёмом Cattell и Braasch (мобилизация печёночного изгиба толстой кишки и петли тощей кишки) [5, 11, 12]. Важными интраоперационными диагностическими критериями травмы являются наличие отёка, крепитации, перидуоденальной гематомы и окрашивание желчью тканей в области двенадцатиперстной кишки [5, 11]. Но, даже если ревизия не выявила травму, вероятность её наличия остаётся высокой. В этом случае, для выявления перфорации показано введение раствора метиленового синего через назогастральный зонд [11].

Хирургическое лечение. Выбор хирургической тактики зависит от ряда факторов: характер повреждения: анатомическая связь повреждения с большим дуоденальным сосочком, характеристика самого повреждения (ушиб или разрыв), степень вовлечения окружности кишки, наличие сочетанной травмы (желчевыводящие пути, поджелудочная железа, магистральные сосуды) и состояние гемодинамики [2, 11]. С практической точки зрения, двенадцатиперстную кишку можно разделить на две части. Верхняя включает pars superior и pars descendens, нижняя — pars horizontalis и pars ascendens. Верхняя часть имеет более сложную анатомическую структуру, чем нижняя, как следствие, необходимы комплексные хирургические методики, в то время как травму нижней части можно вести как повреждение тонкой кишки [11].

Внутристеночная гематома двенадцатиперстной кишки достаточно редка, встречается у пациентов с закрытой травмой живота. Гематома формируется в подслизистом или в субсерозном слое. Такая гематома может привести к непроходимости. При исключении сочетанных повреждений проводят консервативное лечение [11, 14]. В настоящее время нет чётких показаний для оперативного лечения внутристеночной гематомы двенадцатиперстной кишки. До 1970 г. таким пациентам проводили хирургическое лечение, заключавшееся в осторожном вскрытии и эвакуации гематомы. Некоторые авторы рекомендуют оперативное лечение только при развитии перитонита и кишечной непроходимости. В 90-е годы XX века были разработаны эндоскопические методы вскрытия и дренирования внутристеночной гематомы двенадцатиперстной кишки [14].

В 80% случаев при травме двенадцатиперстной кишки выполняется первичное ушивание дефекта [2, 4, 5, 8, 11–13]. Тактика при сложных и поздно диагностированных повреждениях диктует использование различных комплексных хирургических методик. В частности, существует перечень факторов, определяющих возможность наложения первичного шва и таким образом, степень тяжести повреждения делится на лёгкую и тяжёлую [6]. На современном этапе широко используется классификация, разработанная American association for the surgery of trauma «Duodenal organ injury scale (organ injury scaling committee of the American association for the surgery of trauma)», в соответствии с которой повреждения двенадцатиперстной кишки разделяют на 5 степеней (таблица).

Наиболее часто повреждение двенадцатиперстной кишки может быть восстановлено одно- или двухрядным швом, предпочтительно в поперечном направлении. Продольные разрывы могут быть ушиты в поперечном направлении только в случае, если протяжённость дефекта составляет менее 50% окружности кишки [2, 5, 11, 13]. Как метод, позволяющий избежать сужения просвета кишки, может быть использована серозная заплата из стенки тощей кишки, предложенная Kubold и Thal в 1963 г. В 1964 г. Jones и Steedman показали, что серозная оболочка в дальнейшем покрывается слизистой оболочкой. Серозную заплату можно сформировать за счёт петли тощей кишки или из петли тощей кишки, мобилизованной по Roux-en-Y. Серозную оболочку подшивают не

Таблица

Степени повреждения двенадцатиперстной кишки

Степень	Характер	Распространенность повреждения
I	Гематома	Вовлечение одной части двенадцатиперстной кишки
	Разрыв	Частичный надрыв без перфорации
II	Гематома	Вовлечение более одной части двенадцатиперстной кишки
	Разрыв	Разрыв менее 50% окружности кишки
III	Разрыв	Разрыв 50–75% окружности D2
		Разрыв 50–100% окружности D1, D3, D4*
IV	Разрыв	Разрыв более 75% окружности D2 и вовлечение ампулы дистального отдела холедоха
V	Разрыв	Массивный разрыв панкреатодуоденального комплекса
	Сосудистые причины	Деваскуляризация двенадцатиперстной кишки

Примечание: *— D1, D2, D3, D4 — части двенадцатиперстной кишки.

к краю дефекта двенадцатиперстной кишки, а к её серозной оболочке на расстоянии 6–7 мм от края дефекта. Метод не нашёл широкого применения в хирургической практике, вероятно, из-за опасения несостоятельности швов или развития свища [15].

При полном пересечении двенадцатиперстной кишки предпочтительным методом восстановления является наложение анастомоза по типу «конец в конец» после предварительной обработки краёв и мобилизации концов кишки, применяется при повреждении верхней, горизонтальной и восходящей частей двенадцатиперстной кишки, так как их мобилизация технически несложна [2, 11].

При большом дефекте ткани кишки не представляется возможным сопоставить и сшить концы без значительного натяжения, в таком случае выполняется антрумэктомия и формируется гастроэнтероанастомоз по типу Roux-en-Y (рис. 1) или с петлёй тощей кишки (операция Бильрот-II) (рис. 2), а дистальный конец двенадцатиперстной кишки ушивается [2, 11, 12]. В 1968 г. C.J.Berne et al. предложили методику дивертикулизации двенадцатиперстной кишки (рис. 3), которая заключается в ушивании дефекта, антрумэктомии с формированием гастроеюноанастомоза, дуоденостомии на трубчатом дренаже и дренированием зоны репарации. Как дополнение часто применяется ваготомия и холецистостомия [5, 12, 16]. В 14% случаев течение послеоперационного периода осложнялось формированием свища, а общая смертность составила 16% [5]. Основной недостаток заключается в продолжительности операции и удалении здоровой части желудка.

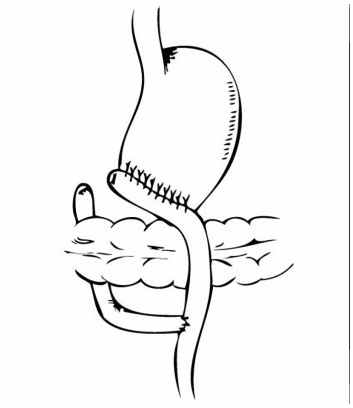


Рис. 1. Гастроэнтероанастомоз по типу Roux-en-Y

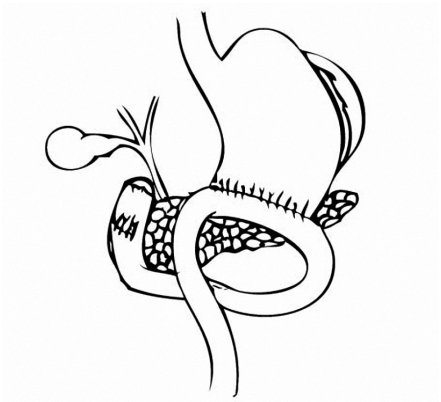


Рис. 2. Гастроэнтероанастомоз с петлёй тощей кишки

В случае наличия повреждения дистальнее Фатерова сосочка предпочтение отдаётся дуоденоеюноанастомозу по Roux-en-Y [11].

Мобилизация нисходящей части двенадцатиперстной кишки ограничена общим кровоснабжением с головкой поджелудочной железы, в таком случае целесообразно формировать анастомоз между дефектом двенадцатиперстной кишки и концом тощей кишки, отключённой по Ру. Данная методика также может быть применима с любым другим участком двенадцатиперстной кишки, если применение других методик не представляется возможным. В каждом случае зона анастомоза дренируется [2, 11].

Выполнение панкреатодуоденальной резекции выполняется редко, за исключением неконтролируемого кровотечения из поджелудочной железы и дистального повреждения общего желчного протока [5, 11, 12, 17]. Для профилактики несостоятельности швов существуют различные методики. Зона анастомоза может быть укреплена сальником или «серозной заплаткой» петли тощей кишки, методика не всегда эффективна [2, 11, 15].

Другой путь — изменение направления пассажа желудочного содержимого, что достигается оригинальной методикой, описанной Summer в 1901 г. (впервые применена в 1970 г Jordan и Vaughan), так называемая пилорическая эксклюзия (выключение привратника) с формированием гастроеюноанастомоза [5, 18, 19].

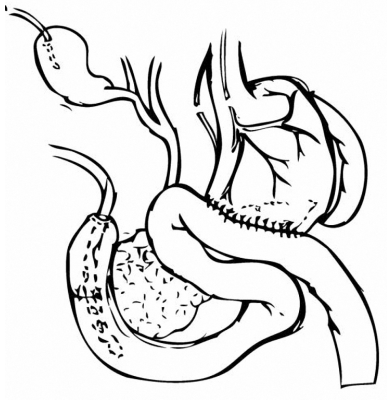


Рис. 3. Операция Berne

Метод позволяет обратимо оградить повреждённую двенадцатиперстную кишку от желудочного содержимого и менее травматичен, чем операция «дивертикулизации», что важно у пациентов с нестабильной гемодинамикой или политравмой. Операция заключается в первичном ушивании дефекта двенадцатиперстной кишки, по большой кривизне желудка выполняется гастротомия, захватывается пилорический жом и подтягивается к гастротомическому отверстию, ушивается кисетным швом или отдельными узловыми швами далее ушитый пилорический жом погружают в желудок и формируется анастомоз между петлёй тощей кишки и областью гастротомии [1, 2, 5, 6, 9, 11, 12, 18] (рис. 4). В 1983 г. T.D.Martin et al. опубликовали результаты двенадцатилетнего опыта лечения травм двенадцатиперстной кишки. В 41% случаев была выполнена пилорическая эксклюзия, при этом дуоденальный свищ развился в 5,5% случаев [5]. Ваготомия не всегда выполняется при пилорической эксклюзии, а развитие пептических язв анастомоза, встречаемое в 10% случаев, успешно поддается консервативной терапии после «открытия» привратника, которое происходит через несколько недель (2–3), вне зависимости от вида шовного материала [2, 6].

Альтернативным методом декомпрессии двенадцатиперстной кишки и профилактики несостоятельности является дуоденостомия на введённом в орган трубчатом дренаже или ретроградная еюностомия на дренаже [6]. При отсутствии декомпрессионной дуоденостомы смертность составляет 19,4%, осложнения (формирование свища) — в 11,8%. При наличии дуоденостомы смертность составляет 9%, свищ формируется в 2,3% случаев. Авторы пришли к выводу, что декомпрессия посредством ретроградной еюностомы и назогастродуоденального зонда более эффективна чем латеральная дуоденостомия на дренаже, а общая смертность и частота осложнений — ниже [6].

Заключение. Выбор хирургической тактики при повреждении двенадцатиперстной кишки сложен и зависит от конкретного клинического случая, рисков и механизма травмы. Диагностический алгоритм должен включать обязательное применение до операции спиральной КТ с внутривенным контрастированием. Объем оперативного пособия в большинстве случаев ограничивается первичным ушиванием дефекта двенадцатиперстной кишки и постоянной дуоденальной декомпрессией. Высокий риск несостоятельности швов предполагает использование хирургических методик, минимизирующих воздействие агрессивной среды желудка и поджелудочной железы. Панкреатодуоденальная резекция должна выполняться только как операция резерва.

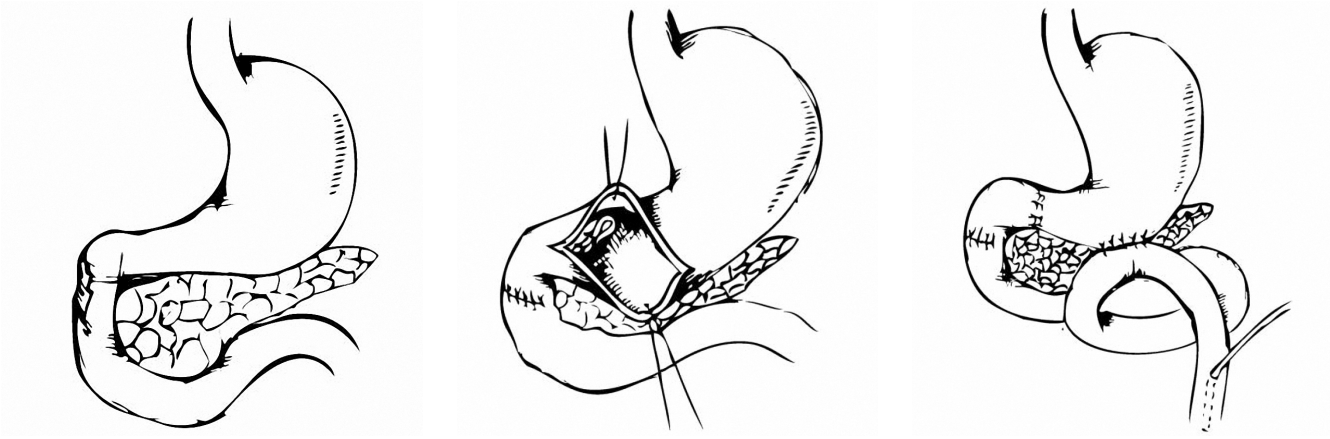


Рис. 4. Операция пилорической эксклюзии (объяснение в тексте)

В случаях поздно диагностированной травмы двенадцатиперстной кишки с развитием забрюшинной флегмоны или в случае развития гнойно-воспалительных осложнений после несостоятельности первичного шва дефекта двенадцатиперстной кишки выбор комплексной хирургической тактики диктует сама клиническая ситуация. В таких условиях важным требованием является обязательное выключение двенадцатиперстной кишки из пассажа, адекватное вскрытие, санация и дренирование инфицированных участков забрюшинной клетчатки.

Литература

1. *Darwin A., Icaguazo S.* Pyloric exclusion for traumatic duodenal and pancreatic lesions. report of two cases. // Revista chilena de cirugia. — 2007. — Vol. 59, no. 5. — Pp. 374–378.

2. *Ivatury R.R., Malhotra A.K., Aboutanos M.B. et al.* Duodenal injuries: A review // European Journal of Trauma and Emergency Surgery. — 2007. — Vol. 3. — Pp. 231–237.
3. *Pace M., Cardona G., Cataliotti L. et al.* La patologia duodenale non ulcerosa di interesse chirurgico nell'adulto. — Padova (Italia): PICCIN Nuova Libraria S.P.A, 1986. — P. 154.
4. *Girgin S., Gedik E., Yagmur Y. et al.* Management of duodenal injury: our experience and the value of tube duodenostomy // Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery. — 2009. — Vol. 15, no. 5. — Pp. 467–472.
5. *Rao R., Ivatury M.D.* Duodenal injuries: Small but lethal lesions // Cirujano General. — 2003. — Vol. 2, no. 5. — Pp. 59–65.
6. *Moore E.E., Feliciano D.V., Mattox K.L.* Trauma//Jurkovich G.G., Bulger E.M. Duodenum and Pancreas. — New York (USA): McGraw-Hill Professional, 2004. — 5th edition. — Pp. 701–721.
7. *Crippa S., Falconi M., Bettini R. et al.* Isolated blunt duodenal trauma: Delayed diagnosis and favorable outcome with «quadruple tube» decompression // Journal of the Pancreas. — 2007. — Vol. 8, no. 5. — Pp. 617–620.
8. *Bozkurt B., Ozdemir B.A., Kocer B. et al.* Operative approach in traumatic injuries of the duodenum // Acta Chirurgica Belgica. — 2006. — Vol. 106. — Pp. 405–408.
9. *Rodriguez-Ortega M.F., Cardenas-Martinez G., Gomez-Garcia M.A. et al.* Experiencia en el tratamiento de lesiones duodenales con exclusion pilorica, gastrostomia y yeyunostomia // Anales Medicos. — 2002. — Vol. 47, no. 3. — Pp. 146–151.
10. *Wig J.D., Kudari A. Yadav T.D. et al.* Pancreas preserving total duodenectomy for complex duodenal injury // Journal of the Pancreas. — 2009. — Vol. 10, no. 4. — Pp. 425–428.
11. *Degiannis E., Boffard K.* Duodenal injuries // British Journal of Surgery. — 2000. — Vol. 87. — Pp. 1473–1479.
12. *Leppaniemi A.* Management of pancreatic and duodenal injuries // Lietuvos Chirurgija. — 2007. — Vol. 5, no. 2. — Pp. 102–107.
13. *Lucas C.E., Duron M.* Treatment of stomach and duodenum injuries // Panamerican Journal of Trauma. — 2005. — Vol. 12, no. 1. — Pp. 1–5.
14. *Kwon C., Ko K.H., Kim H.Y et al.* Bowel obstruction caused by an intramural duodenal hematoma: A case report of endoscopic incision and drainage // The Journal of Korean Medical Science. — 2009. — Vol. 24. — Pp. 179–183.
15. *Итала Э.* Атлас абдоминальной хирургии. — М.: Медицинская литература,— 2007. — Том. 2. — 462 с.
16. *Seamon M.J., Pieri P.G., Fisher C. A. et al.* A ten-year retrospective review: does pyloric exclusion improve clinical outcome after penetrating duodenal and combined pancreaticoduodenal injuries? // The Journal of Trauma. — 2007. — Vol. 62, no. 4. — Pp. 829–833.
17. *Gupta V., Dev Wig J., Garg H.* Trauma pancreaticoduodenectomy for complex pancreaticoduodenal injury. delayed reconstruction // Journal of the Pancreas. — 2008. — Vol. 9, no. 5. — Pp. 618–623.
18. *Degiannis E., Krawczykowski D., Velmahos G. et al.* Pyloric exclusion in severe penetrating injuries of the duodenum // World Journal of Surgery. — 1993. — Vol. 17. — Pp. 751–754.
19. *Fraga G.P., Biazotto G., Bortoto J.B., et al.* The use of pyloric exclusion for treating duodenal trauma: case series // Sao Paulo Medical Journal. — 2008. — Vol. 126, no. 6. — Pp. 337–341.

Правила оформления статей, направляемых в Вестник СПбМАПО

Уважаемые авторы!

Предлагаемые для публикации статьи должны соответствовать многопрофильной тематике журнала и способствовать повышению квалификации врачей.

Статьи следует представлять на электронных и бумажных носителях. При затруднениях с пересылкой по почте, статью можно прислать в электронном виде на адрес редакции *vestnik@spbmapo.ru*.

В электронном варианте статья должна быть выполнена в редакторе Microsoft Word 95, 97, 2000, Me или XP, набрана шрифтом Times New Roman кегль 12, через 1 или 1,5 интервала с полями (левое — 3 см, правое — 1,5 см, верхнее — 2,5 см, нижнее — 3 см). Статья на бумажном носителе прилагается в одном экземпляре.

Объем обзора, лекции не должен превышать 15 стр., статьи — 7 стр., оригинального научного исследования — 6 стр., случая из практики — 4 стр., рецензий, хроники — 2 стр.

Статья должна иметь следующие разделы: название статьи прописными буквами, инициалы и фамилии авторов, наименование учреждения; реферат (не более 200 слов), отражающий цель, основные методы исследования, важнейшие результаты; основной текст.

Основной текст включает следующие разделы;

1) введение;
2) материалы и методы исследования;
3) результаты и их обсуждение;
4) выводы;
5) список литературы.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь номер, название и ссылку в тексте. Таблицы выполняют в редакторе Word с помощью команды «Таблицы».

Рисунки. Рисунки должны иметь подрисуночные подписи без сокращений и быть выполнены в дискетном и бумажном вариантах. Рисунки следует представлять в форматах с расширениями eps, wmf, tiff, jpeg (разрешение 300 dpi). Рисунки в текстовом редакторе Word публиковаться не будут.

Схемы выполняют в редакторе Word с помощью команды «Рисование» и снабжают подписью под схемой.

Список литературы оформляют в соответствии с действующим ГОСТом. Библиографическое описание источников располагают в порядке упоминания их в тексте статьи и нумеруют арабскими цифрами. В лекции можно давать список рекомендуемой литературы, и тогда в тексте ссылаться на источники не обязательно. Ссылки на цитируемые работы в тексте лучше давать в виде порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки.

Заглавные статьи, резюме и ключевые слова следует представить и в переводе на английский язык.

Примеры:

Ананьев В.А. Введение в психологию здоровья.— СПб.: СПбМАПО, 1998.— 146 с.

Остапенко В.А. К патогенезу синдрома эндогенной интоксикации // Эндогенные интоксикации: Тезисы международного симпозиума 14–16 июня 1994 г.— СПб., 1994.— С. 43.

Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза (методическое пособие для врачей) / Под. ред. В.И.Мазурова, Е.Г.Зоткина.— СПб.: СПбМАПО, 1998.— 17 с.

Александров А.А., Розанов В.Б. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: подходы, успехи, трудности // Кардиология.— 1995.— № 1.— С. 4–8.

Икоева Г.А. Ранняя диагностика и варианты течения гидроцефалии у детей (клинико-сонографическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 1999.—С. 20.

Саччи И., Савельева К.С. Вопросы планирования семьи — неотъемлемый компонент улучшения репродуктивного здоровья женщин. Интегрированный подход проекта «Мать и дитя».— http://www.consilium-medicum. com/media/gynecology/03–04/136.shtml.— Последний визит на сайт 29.12.03.

В конце статьи приводят **адрес для контакта**, номер телефона, а также имя, отчество и фамилию контактного лица.

Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и др.), названия лекарственных средств —Государственной фармакопее, единицы физических величин — системе единиц СИ.

Правила предоставления рукописей авторами

Направляя статью для размещения в журнале ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (далее — Академия) «_____» автор статьи предоставляет Академии право использовать статью в любой форме и любым способом, предусмотренными п. 2 ст. 1270 Гражданского Кодекса Российской Федерации, в том числе: воспроизведение статьи; распространение статьи путем продажи или иного отчуждения его оригинала или экземпляров; сообщение в эфир; сообщение по кабелю; перевод или другая переработка статьи; доведение статьи до всеобщего сведения; передача права использования статьи третьим лицам (сублицензионный договор); извлечение и обработка метаданных статьи.

Автор статьи гарантирует, что он является обладателем передаваемых Академии прав (правообладателем).

Территория, на которой допускается использование прав на статью, не ограничена.

Передача прав на статью осуществляется без выплаты автору статьи вознаграждения.

Академия вправе использовать статью в течение срока действия исключительного права правообладателя на статью.

Автор предоставляет Академии право обработки своих персональных данных.

Автор собственноручно подписывает статью, направляемую в журнал Академии: «_____», а также собственноручно рядом с подписью делает следующую запись:

«Направляя статью для размещения в журнале ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (далее — Академия) «_____» я _____ (Ф.И.О.) предоставляю Академии право использовать мою статью в любой форме и любым способом, указанном в «Правилах предоставления рукописей авторами» журнала «_____». Сопроводительное письмо к статье должно быть написано и подписано собственноручно автором статьи.

«Вестник МАПО»

Редактор: В. П. Медведев

Подписано в печать 15.03.10 г. Формат 60×84 $^1/_8$. Бумага мелованная. Печать офсетная. Печ. л. 6. Тираж 1000 экз.

Цена договорная.

Санкт-Петербург, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования.

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.