

ВЕСТНИК

Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

№ 2 ТОМ 1 2009 г.
ВЫПУСКАЕТСЯ ЕЖЕКВАРТАЛЬНО

Научно-практический журнал

Учредитель: Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор — В.И.Мазуров

Заместители главного редактора:

В.И.Симаненков, А.Е.Борисов

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Н.И.Глушков

В.И.Земляной

О.Ю.Кузнецова

С.В.Лобзин

Ю.В.Лобзин

В.П.Медведев (научный редактор)

В.И.Новиков

С.Л.Плавинский

М.А.Репина

Ф.П.Романюк

С.А.Сайганов

С.В.Столлов (отв. секретарь)

В.Н.Филатов

А.В.Цимбалистов

В.А.Цинзерлинг

Ю.А.Шнейдер

С.Б.Шустов

А.П.Щербо

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Председатель — О.Г.Хурцилава

Н.М.Аничков (Санкт-Петербург)

С.Ф.Багненко (Санкт-Петербург)

А.Г.Баиндурашвили (Санкт-Петербург)

А.Ю.Барановский (Санкт-Петербург)

А.В.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

Key title: **Vestnik Sankt-Peterburgskoj medicinskoj akademii poslediplomnogo obrazovania**

Abbreviated key title: **Vestn. St.-Peterbg. med. akad. posledipl. obraz.**

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

E-mail: vestnik@spbmapo.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА: НЕКОТОРЫЕ НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ПАТОМОРФОЛОГИИ3 <i>Ю.В.Лобзин, В.А.Цинзерлинг</i>	HUMAN INFECTIONS DISEASES: SOME UNSOLVED PROBLEMS OF TERMINOLOGY, DIAGNOSTICS AND PATHOMORPHOLOGY3 <i>Yu.V.Lobzin, V.A.Zinserling</i>
ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДИК10 <i>А.Е.Борисов, К.Г.Кубачев, Е.Г.Солоницын, Д.М.Ризаханов</i>	GASTRO-DUODENAL HEMORRHAGE TREATMENT BY THE INSTRUMENTALITY OF ENDOSCOPY10 <i>A.E.Borisov, K.G.Kubachov, E.G.Solonitsin, D.M.Rizakhanov</i>
АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА В ХИРУРГИИ КАТАРАКТЫ14 <i>Л.И.Балашевич, Э.Л.Сапегина, А.М.Хахимов, М.Л.Тютелева</i>	RISK FACTORS ANALYSIS OF ACUTE POSTOPERATIVE ENDOPHTHALMITIS IN CATARACT SURGERY14 <i>L.I.Balashevich, E.L.Sapegina, A.M.Khakimov, M.L.Tuteleva</i>
ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВА ИШЕМИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ21 <i>Г.Г.Хубулава, А.А.Пайвин, А.М.Волков, Д.О.Денисюк, Д.Л.Юрченко, А.И.Любимов</i>	THE SURGICAL TREATMENT PECULIARITIES OF THE RECURRENCE MYOCARDIAL ISCHEMIA AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING21 <i>G.G.Khubulava, A.A.Paivin, A.M.Volkov, D.O.Denisyuk, D.L.Yurchenko, A.I.Lubimov</i>
МЕТОД ПЛАСТИКИ И БАНДАЖИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АНЕВРИЗМА ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ29 <i>Ю.А.Шнейдер, К.В.Кузнецов, И.Р.Ужахов, Н.Г.Алешкин</i>	THE METHOD OF THE PLASTY AND BANDAGING IN TREATMENT THE ANEURYSM OF THE ASCENDING AORTA29 <i>Y.A.Schneider, C.V.Kouznetsov, I.R.Ugahov, N.G.Aleshkin</i>
ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПНЕВМАТИЧЕСКАЯ КОМПРЕССИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА33 <i>Н.И.Глушков, С.В.Опенченко</i>	RESULTS OF INTERMITTENT PNEUMATIC COMPRESSION OF LOWER EXTREMITIES IN COMPLEX PREVENTION OF POSTOPERATIVE VENOUS TROMBOTIC COMPLICATIONS IN ELDERLY AND SENILE AGE PATIENTS33 <i>N.I.Glushkov, S.V.Openchenko</i>
НЕРВНО-МЫШЕЧНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЯХ37 <i>Л.А.Сайкова, В.Г.Пустозеров</i>	NEURO-MUSCULAR PATHOLOGY IN MITOCHONDRIAL DISORDERS37 <i>V.G.Pustozеров, L.A.Saikova</i>
О ДИАГНОСТИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА42 <i>О.А.Матальгина</i>	THE DIAGNOSIS OF FUNCTIONAL RESERVES OF THE BODY42 <i>O.A.Matalygina</i>
ПРОБЛЕМА РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В КАРЕЛИИ49 <i>И.М.Марусенко</i>	EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS PROBLEM IN KARELIA49 <i>I.M.Marusenko</i>
ЗНАЧЕНИЕ АКУСТИЧЕСКОЙ НЕОДНОРОДНОСТИ МИОКАРДА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ56 <i>М.В.Дьякова, Е.Ф.Онищенко</i>	THE VALUE OF ACOUSTIC HETEROGENEITY OF A MYOCARDIUM IN CLINICAL PRACTICE56 <i>M.V.Dyakova, E.F.Onischenko</i>
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МАРКЕРЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ61 <i>С.Ю.Чубриева</i>	METABOLIC SYNDROME AND ULTRASOUND PROLIFERATION MARKERS IN ADOLESCENT GIRLS61 <i>S.Yu.Tchoubrieva</i>
ПРИМЕНЕНИЕ ПЕПТИДНЫХ ИММУНОДЕПРЕССАНТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ69 <i>Т.В.Сергеева, Л.А.Сайкова</i>	PEPTIDE IMMUNODEPRESSANTS IN MYASTHENIA GRAVIS COMPLEX TREATMENT69 <i>T.V.Sergeeva, L.A.Sajkova</i>
ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА72 <i>В.И.Симаненков, Е.С.Железняк, О.Н.Булавин, К.П.Жидков, Н.В.Захарова</i>	FORMULAR SYSTEM72 <i>V.I.Simanenkov, E.S.Zheleznyak, O.N.Bulavin, K.P.Zhidkov, N.V.Zakharova</i>
ПРИНЦИПЫ ТРАКТОВКИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ СООБЩЕНИЕ 1. ЛЕЙКОЦИТЫ76 <i>А.А.Крылов</i>	THE PRINCIPLES OF CLINICAL BLOOD COUNT INTERPRETATION PART I. WHITE BLOOD CELLS76 <i>A.A.Krylov</i>
ПОДРОСТКОВАЯ МЕДИЦИНА: ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ83 <i>А.М.Куликов, В.П.Медведев</i>	ADOLESCENT MEDICINE: ISSUES AND PERSPECTIVES83 <i>A.M.Kulikov, V.P.Medvedev</i>
ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ94 <i>Н.Н.Руденко, И.Ю.Мельникова</i>	INFLUENCE OF PHYSICAL DEVELOPMENT ON OF SOMATICPATHOLOGY FORMATION94 <i>N.N.Rudenko, I.Yu.Melnikova</i>
ДВА СЛУЧАЯ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА105 <i>А.Л.Маслянский, И.Л.Джалалова, В.И.Мазуров, Н.А.Куницкая</i>	TWO CASES OF BEHCET'S DISEASE105 <i>A.L.Maslyansky, I.L.Jalalova, V.I.Mazurov, N.A.Kumitskaya</i>

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА: НЕКОТОРЫЕ НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ПАТОМОРФОЛОГИИ*Ю.В.Лобзин, В.А.Цинзерлинг*Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава,
Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия**HUMAN INFECTIONS DISEASES: SOME UNSOLVED PROBLEMS OF TERMINOLOGY, DIAGNOSTICS AND PATHOMORPHOLOGY***Yu.V.Lobzin, V.A.Zinserling*Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg Russia
Infantile Infections Research Institute, Saint-Petersburg, Russia

© Ю.В.Лобзин, В.А.Цинзерлинг, 2009 г.

Инфекционную патологию в настоящее время признают одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире от инфекций умирает 16 млн человек (почти треть всех летальных исходов). Если в развивающихся странах инфекции, прежде всего ВИЧ, брюшной тиф, дизентерия, туберкулез и малярия, лидируют в структуре смертности, то в промышленно-развитых странах с биологическими агентами связывают развитие многих широко распространенных заболеваний, таких как атеросклероз, сахарный диабет, ряд злокачественных опухолей. В различной степени доказано значение биологических возбудителей в развитии гломерулонефритов, демиелинизирующих заболеваний, болезни Альцгеймера, эпилепсии, болезни Крона, ревматизма, системных васкулитов, врожденных аномалий развития. Рассматривается участие микроорганизмов в патогенезе бронхиальной астмы, интерстициальных болезней легких, системной красной волчанки. Общепризнанна онкогенная роль таких возбудителей как вирусы Эпштейна – Барр, папилломы человека, гепатитов В и С, JVC, хеликобактера. Обсуждается возможная роль в онкогенезе и других возбудителей. В литературе последних лет права гражданства получил термин «воспалительная псевдоопухоль», представляющая собой переходный процесс между хроническим воспалением, вызванным вирусом Эпштейна – Барр и опухолью.

В настоящее время продолжают открывать новых возбудителей, причём в последние десятилетия их число возрастает (табл. 1). Тем не менее, по экспертным оценкам, известны только 4% вирусов и 12% бактерий из их общего предполагаемого количества.

В России сохраняют значение многие «классические» инфекции. Если туберкулёз, дизентерия Зонне и Флекснера, вирусные гепатиты не теряли своей актуальности, то в отношении других заболеваний используют термин «возвращающиеся». К ним в настоящее время относят, дифтерию, лихорадку Западного Нила, омскую и крымскую геморрагические лихорадки, дизентерию Шига, холеру, малярию, сыпной тиф. Весьма актуальны и такие, лишь формально не относимые к инфекциям (не включенные в 1 класс МКБ),

заболевания как грипп, пневмонии, хеликобактериоз. Опыт работы с этими заболеваниями и данные литературы свидетельствует о необходимости уточнения взглядов на их патогенез, диагностику и вопросы клинико-морфологических сопоставлений. В нашей стране, как и во всем мире, отмечают неуклонный рост и таких заболеваний как ВИЧ-инфекция, хронические вирусные гепатиты, поверхностные и инвазивные микозы. Велика роль и ряда инфекций, передаваемых половым путем (прежде всего, хламидиозы и микоплазмозы). Многие аспекты их патогенеза нуждаются в комплексном изучении. Нельзя исключить и возможность актуализации ряда карантинных инфекций, сведения о которых в большинстве доступных руководств основаны на результатах работ, выполненных в первой половине прошлого века.

Несмотря на большое внимание, которое ВОЗ, национальные органы управления здравоохранением и средства массовой информации уделяют заболеваемости и смертности от инфекций, приводимые даже в официальных источниках статистические данные имеют лишь относительную достоверность. По экспертным оценкам, в России происходит от 30 до 50 млн случаев инфекционных заболеваний, экономический ущерб от которых не подсчитан. С учётом уже приведенных данных, мы уверены, что истинное значение инфекций в России значительно больше. Это, безусловно, связано с комплексом факторов, среди которых во многих случаях имеет значение отказ от полноценных патологоанатомических вскрытий или недоучёт их данных.

Несмотря на значительное количество современных исследований, посвященных отдельным аспектам, прежде всего молекулярной биологии ряда патогенов, эпидемиологии, диагностике и лечению наиболее актуальных инфекционных болезней, отдельные стороны остаются в тени. Это, в первую очередь, относится к вопросам патоморфологии. В литературе не приведена полная морфологическая характеристика ни одной из вновь открытых инфекций.

Основное значение в диагностике придают микробиологическим и серологическим методам. В последнее время в качестве наиболее достоверного метода

Вновь открытые этиологические агенты

Время открытия инфекции			
XX век			XXI век
70-ые годы	80-ые годы	90-ые годы	
Тамда (1971)	HTLV-1 (1980)	Achromobacter (1990)	Вирус SARS (2003)
Энтеровирус 70 (1972)	HTLV-2 (1982)	Гуанирито (1991)	Грипп птиц (H5N1) (2004)
Парвовирус 19 (1975)	Прионы (1982)	Chromobacterium (1992)	Грипп свиней (H1N1) (2008)
Эбол (1976)	Карельская лихорадка (1982)	Син Номбре (1993)	
Легионелла (1976)	Хеликобактер (1982)	Agrobacterium (1993)	
Хантаан (1977)	ВИЧ (1983)	Сабиа (1994)	
Кардиовирус (1979)	Европейский лисса-вирус летучих мышей (1983)	Хендра (1994)	
Иссык-Куль (1979)	Aeromonas (1984)	GB (1995)	
	Тогото (1985)	Герпес-8 (1995)	
	Borrelia burgdorferi (1985)	Возбудитель коровьей спонгиозцефалопатии (1995)	
	Ehrlichia sennetsu (1986)	Австралийский лиссавирус летучих мышей (1996)	
	Герпес-6 (1988)	Менангле (1997)	
	Гепатит Е (1988)	Нипах (1999)	
	Гепатит В (1989)		

стали рассматривать ПЦР. Отдавая должное существующим подходам к диагностике, следует обратить внимание на два обстоятельства: 1) в части наблюдений при многих заболеваниях безусловно инфекционной природы, все использованные тесты оказываются отрицательными; 2) при одновременном использовании многих методов диагностики их результаты практически никогда полностью не совпадают. Можно предполагать, что в ряде случаев мы имеем дело с ещё не известными патогенами, в других — с малоизученными формами патогена и его тканевых ингибиторов. Во многих случаях имеет значение несовершенство методов, неоптимальные сроки и объекты исследования. Кроме того, в отечественной практике при ПЦР-диагностике актуальна внутрилабораторная контаминация. Представляется, что всё это свидетельствует о сохранении целого ряда неразрешенных вопросов патогенеза инфекционных заболеваний.

В настоящее время принято использовать следующие термины. Инфекция — широкое биологическое понятие, характеризующее проникновение патогенного возбудителя в другой более высокоорганизованный, растительный или животный организм и последующее их антагонистическое взаимоотношение. Инфекционный процесс — ограниченное во времени взаимодействие микро- и макроорганизма, протекающее в определенных условиях внешней среды, проявляющееся на всех уровнях организации, начиная от молекулярного и кончая организменным. Под инфекционной болезнью понимают конкретную форму инфекционного процесса, имеющую характерные нозологические признаки.

Общепризнанной единой классификации инфекционных болезней нет. Среди вариантов их систематизации выделяют основанные на числе возбудителей, контагиозности, входных воротах, степени распространенности, тропности к отдельным органам и клеткам, эпидемиологических особенностях, проявлениях, степени тяжести, течении, путях передачи, этиологии.

Очевидно, что плодотворное изучение инфекционной патологии должно быть комплексным и обязательно включать анализ происходящих структурных изменений. Комплексность исключительно важна и в практической диагностике. Обобщая многолетний опыт изучения патоморфологии инфекций в Петербургской научной школе патологоанатомов, имеющей общепризнанный авторитет в этом вопросе, мы полагаем целесообразным сформулировать следующие требования к морфологическому изучению инфекционного процесса на аутопсийном и биопсийном материалах:

- выявление возбудителей и их компонентов в тканях;
- широкое сопоставление морфологических данных с клиническими и лабораторными;
- дифференцированная оценка изменений, вызванных отдельными возбудителями;
- оценка особенностей тканевых реакций при различной этиологии и форме инфекционного процесса;
- максимально широкое использование нозологических экспериментальных моделей инфекций для уточнения пато- и морфогенеза и оценки эффективности терапии;

- изучение ассоциативных взаимодействия различных возбудителей между собой и с макроорганизмом в ходе инфекционного процесса;
- изучение особенностей проявления инфекционного процесса в разных органах и тканях макроорганизма;
- определение непосредственных причин смерти при инфекциях.

Перечисленные принципы хорошо известны многим специалистам, но их никогда не сводили воедино.

Схематично инфекционный процесс может быть представлен предлагаемой схемой, в которой как «м» обозначены микроорганизмы, закономерно присутствующие во множестве. Макроорганизм обозначен «М». Указанная система находится под влиянием факторов внешней среды (ФВС). Важно отметить, что компоненты процесса взаимодействуют между собой.

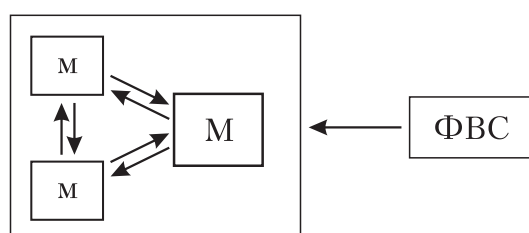


Схема. Схематичное отображение инфекционного процесса.

При этом общее количество микроорганизмов, одновременно находящихся в различных взаимоотношениях с организмом хозяина, может быть весьма значительным. Важно отметить, что все они должны закономерно взаимодействовать. И макро- и микроорганизмы находятся под влиянием факторов внешней среды.

Принято различать несколько форм инфекционного процесса: острую инфекцию, хроническую инфекцию, латентную инфекцию, носительство, медленную нейроинфекцию. Краткая их клинко-морфологическая характеристика представлена в табл. 2

Комментируя эту общепринятую классификацию, уместно остановиться на нескольких положениях:

- разграничение острой и хронической инфекций не всегда основано на известной из анамнеза длительности заболевания;
- степень выраженности клинических проявлений обычно коррелирует с активностью воспалительного процесса, но нередко встречаются и исключения;
- при ряде заболеваний с характерной хронизацией (вирусные гепатиты В и С и др.) целесообразно выделять подострые формы;
- клиническое разделение хронической и латентной инфекций в определенной степени условно, поскольку оно во многом основано на таком субъективном критерии как жалобы пациента;
- при выполнении прижизненных морфологических исследований очень часто «носительство» возбудителя (или его антигена) приходится относить к «латентной инфекции»;
- наши представления об исходах латентных инфекций и носительства во многом умозрительны из-за недостатка фактического материала;
- термин «медленная инфекция», вероятно, может быть использован не только в отношении центральной нервной системы, но и других органов, в этих случаях без неизбежного фатального исхода.

Заметно затруднено разграничение терминов «инфекция», «инфекционный процесс», «инфекционная болезнь» в их классическом понимании, с учётом признания возможности субклинического течения болезни.

К настоящему времени достаточно успешно изучены закономерности инфекционного процесса, особенно его начальных этапов, при многих заболеваниях, что позволяет сформулировать представления об основных звеньях острого инфекционного процесса:

1. Занесение патогена через «входные ворота» в область возможного начала инфекционного процесса — в подавляющем большинстве случаев слизистая оболочка органов дыхательной системы, кишечника, половых и мочевыделительных путей.
2. Адгезия возбудителя на поверхности чувствительных клеток.

Таблица 2

Клинко-морфологическая характеристика основных форм инфекционного процесса

Форма инфекции	Клинические проявления	Характер структурных изменений	Исходы	Примечание
Острая	Выражены	Острое воспаление	Смерть, выздоровление, хронизация	
Хроническая	Выражены	Хроническое воспаление	Смерть, выздоровление, стабилизация	Выздоровление при многих заболеваниях невозможно или сомнительно
Латентная	Отсутствуют	Хроническое воспаление	Переход в хроническую или выздоровление	Проявления хронического воспаления обычно умеренные
Носительство	Отсутствуют	Отсутствуют	Переход в манифестное заболевание или санация	
Медленная (нейроинфекция)	Выражены	Только альтеративные изменения	Смерть	

3. Размножение патогена (внутри- или внеклеточно).
4. Местные повреждение и воспалительная реакция.
5. Распространение (диссеминация) возбудителя (в редких случаях может отсутствовать).

Необходимо специально отметить, что перечисленные общие закономерности могут значительно варьировать в зависимости от возбудителя и клинической ситуации. Наши сведения о последовательности событий при хронических, латентных, медленных инфекциях и носительстве фрагментарны и не подлежат обобщению. Следует отметить, что условием развития хронической инфекции является персистенция возбудителя, которая связана как с особенностями биологического агента (наиболее яркий пример — микобактерии туберкулеза), так и с дефектами общей и/или местной резистентности макроорганизма.

Не всегда просто решить вопрос о входных воротах для возбудителя. Так недостаточно изучена безусловно существующая возможность попадания возбудителя непосредственно из слизистой оболочки носа в ЦНС, мало сведений о лимфолигворных коммуникациях в области шейного отдела позвоночника, неясны механизмы внутриутробного инфицирования плода на ранних сроках беременности. Приходится констатировать, что во многих наблюдениях входные ворота и пути инфицирования остаются нераскрытыми.

Важнейшую проблему инфекционной патологии составляет аутоинфекция, которой на протяжении многих десятилетий были посвящены многочисленные исследования. Факт закономерного развития зачастую тяжелого и жизнеугрожающего воспалительного процесса, связанного с собственной микробиотой организма, бесспорен. Самым ярким примером является развитие разлитого перитонита при перфорации кишки, например при брюшном тифе, деструктивном аппендиците. Очевидно, что даже не обладающая какими-либо особыми свойствами микробиота толстой кишки, попадая в другие органы и пространства, особенно в большом количестве, способна вызывать гнойное воспаление. Вместе с тем, в других ситуациях широко бытующие представления об отсутствии значения, какой именно представитель «банальной» микрофлоры занял несвойственную ему нишу, не являются бесспорными. Ярким примером является восходящий пиелонефрит. Основываясь на полиморфизме бактерий, высеваемых при этом заболевании из мочи, при преобладании нетипируемой (при рутинных исследованиях) кишечной палочки, её и принято рассматривать как ведущего возбудителя этой аутоинфекции. Серьезные уточнения в сложившиеся представления вносят данные, что при пиелонефрите ведущую роль играют штаммы *E. coli* с тропностью к уротелию, а частое сочетание бактериальной микробиоты с хламидиями, микоплазмами, вирусами играет важнейшую патогенетическую роль.

Многие люди являются носителями дрожжеподобных грибов рода *Candida* (прежде всего *C. albicans*) на слизистых оболочках верхних отделов дыхатель-

ных путей. При иммунодефицитах может возникать кандидоз пищевода и других отделов желудочно-кишечного тракта, а также (в настоящее время редко) кандидоз легких.

Широко и обоснованно говорится и о том, что и другие представители микробиоты верхних дыхательных путей при попадании в респираторные отделы легких способны вызвать пневмонию. Вместе с тем, по крайней мере, в отношении пневмококка, известно, что развитию наиболее тяжелой формы заболевания — крупозной пневмонии, — предшествует колонизация (носительство) слизистой оболочки глотки высоковирулентными штаммами *Streptococcus pneumoniae*.

Очевидно также, что во многих случаях за аутоинфекцию принимают активацию латентной инфекции и инициацию воспалительного процесса при носительстве, как, например, при актиномикозе. Все сказанное свидетельствует, что проблема аутоинфекции далека от разрешения.

С эпидемиологической точки зрения источником инфекции могут быть человек (больной или носитель), животное, предметы окружающей среды, как например, при заражении дерматомицетами. Ведущее значение имеет устойчивость возбудителя во внешней среде и его способность к распространению. Ряд инфекций (трансмиссивные) требуют переносчика. В некоторых случаях, даже при эпидемическом подъеме заболеваемости, как это было в начале 90-х годов XX века с дизентерией, точно установить пути циркуляции микроорганизмов невозможно. Заражающая доза для разных возбудителей может колебаться весьма существенно. Следует также помнить, что кроме вида микроорганизма исключительное значение имеет и его потенция к экспрессии факторов патогенности. Кроме термина патогенность (болезнетворность), в настоящее время принято использовать термины вирулентность (как мера патогенности), токсигенность и инвазивность. Патогенность в первую очередь определяется генами, входящими в состав мобильных клеточных элементов (плазмиды, транспозоны) и может существенно колебаться в пределах вида. Различные свойства штаммов одного и того же возбудителя приводят к существенным различиям в поражении, что особенно отчетливо может проявиться при экспериментальных исследованиях. Наиболее показателен в этом отношении пример синегнойной палочки.

Важнейшим условием начала инфекционного процесса является непосредственный контакт возбудителя с чувствительными клетками. В организме имеется много различных механизмов предотвращения такого контакта: гликановая или протеогликановая слизь, мерцательные движения ресничек, кислая среда желудка и др. Адгезию возбудителей в настоящее время связывают исключительно с лиганд-рецепторным взаимодействием, что позволяет говорить о врожденной чувствительности или резистентности (конституциональном иммунитете) к определенным возбудителям. В настоящее время проводятся интересные исследова-

ния разных типов сравнительно недавно открытых *toll-like* рецепторов. С этим можно связать отрядный факт, что в качестве возбудителей (даже потенциальных) заболеваний человека может выступать сравнительно небольшая часть известных микроорганизмов. Хотя используемый возбудителями рецепторный аппарат клетки хозяина и связан с консервативным видовым генотипом, известны не до конца понятые вариации восприимчивости пациентов в различном возрасте, в условиях смешанной инфекции и т. п.

Следующим обязательным этапом острого инфекционного процесса (в отличие от других форм) является размножение возбудителя. Оно может происходить внеклеточно (на поверхности клеток) или внутриклеточно. В последнем случае ему предшествует попадание микроорганизма внутрь клетки или в субэпителиальное пространство. Некоторые микроорганизмы, в частности гистоплазмы, микоплазмы и некоторые другие способны как к вне- так и к внутриклеточному размножению. Ряд микроорганизмов со сложными циклами развития (некоторые простейшие, грибы, хламидии) имеет как вне-, так и внутриклеточные формы.

Способы размножения у разных микроорганизмов существенно различаются, что в немалой степени зависит от различных условий их существования.

Размножающийся возбудитель вызывает чаще всего местное повреждение отдельных клеток или ткани в целом, вначале обратимое (адаптивное), а затем и необратимое (некротическое), граница между которыми может быть определена только условно. В качестве повреждающих факторов могут выступать различные токсины, факторы агрессии и/или патогенности. Гибель многих клеток в зоне становления инфекционного процесса связана с апоптозом. Существенное значение для повреждения даже при острых инфекционных процессах могут иметь различные аутоиммунные факторы (цитотоксические лимфоциты, аутоантитела, иммунные комплексы). Роль этих факторов возрастает при хронических инфекциях. Эффект некоторых внутриклеточных возбудителей может заключаться и в изменении пролиферативной активности жизнеспособной клетки, что проявляется либо разрастанием, либо в появлении гигантских многоядерных клеток, например, при парамиксовирусных инфекциях.

С размножением возбудителя связана местная воспалительная реакция. Механизмы ее индукции изучают уже на протяжении длительного времени. Очевидно, что на различные возбудители макроорганизм отвечает неравнозначно и варианты местных воспалительных реакций во многом отражают клинические и морфологические особенности различных инфекционных процессов. Среди патогенетических вариантов воспаления при инфекциях выделяют так называемое воспаление на иммунной основе.

Следует отметить, что в воспалительной реакции можно одновременно проследить как защитный, так и патологический компоненты, границу между ними провести можно только условно. С воспалительным процессом тесно связан и иммунный ответ. Поскольку важнейший участник воспаления — макрофаг, презен-

тирующий антиген на начальных этапах иммунного ответа, резкое противопоставление воспаления и иммунной реакции при инфекционных процессах невозможно. Многие бактерии и грибы обладают способностью к хемотаксису и индуцируют развитие гнойного воспаления. В большинстве органов и тканей массивные скопления нейтрофильных лейкоцитов играют как защитную, так и повреждающую роль. Значительная часть некротических изменений при гнойном воспалении обусловлена высвобождением протеолитических ферментов из лизосом гибнущих полиморфноядерных гранулоцитов. За гематоэнцефалическим барьером в силу ещё не до конца понятых причин, бактерицидные свойства нейтрофильных лейкоцитов, начиная с конца первых суток перестают проявляться, что приводит к сохранению большого числа жизнеспособных микроорганизмов при гнойном менингите с высоким нейтрофильным плеоцитозом.

Для подавляющего большинства острых инфекционных процессов вслед за размножением возбудителя следует его диссеминация. Выделяют три основных пути — по протяжению, гематогенный, лимфогенный. Кроме того, при нейроинфекциях возможно распространение возбудителей по периферическим нервам и ликворным путям. Ряд возбудителей распространяется по организму человека не в свободной форме, а использует в качестве «троянского коня» либо собственные клетки хозяина, чаще макрофаги (например, ВИЧ), либо другие, более крупные эукариотные микроорганизмы (например, лямблии). Весьма важным является установление механизма прохождения микроорганизма через стенку сосуда. Принципиально можно представить три варианта: транцитоз, прохождение через межклеточные пространства, разрушение эндотелиальной выстилки. Несмотря на интенсивные исследования, в отношении многих инфекций остается ещё очень много как общих, так и частных вопросов.

В период активного размножения и распространения возбудителей максимально выражены реакции со стороны макроорганизма, а также клинические проявления заболевания, основное значение для реализации которых имеют многочисленные цитокины, прежде всего, фактор некроза опухоли и интерлейкин-1 и белки острой фазы. Значительную роль принято отводить общим нейрогуморальным реакциям (стресс, эндотоксикоз). Эти реакции во многом неспецифичны, что определяет сходство начальных клинических проявлений многих острых инфекций. В дальнейшем, в случае эффективности общих и местных защитных реакций, количество жизнеспособных возбудителей уменьшается, степень выраженности воспалительной реакции снижается, исчезают клинические признаки заболевания и после, как правило, не уточненной по продолжительности послеклинической стадии болезни, наступает несколько абстрактное полное выздоровление.

При неблагоприятном течении болезни возможно наступление «прогнозируемого» или скоропостижного летального исхода. Нередким исходом острого инфекционного процесса является формирование хронической инфекции, которая может иметь как сравни-

тельно благоприятное малосимптомное, так и прогрессивное течение, приводящее к смерти. Очевидно, что исходы инфекционного заболевания зависят от очень многих факторов: видовых и штаммовых свойств возбудителя, его количества, общей и местной резистентности макроорганизма, наследственной предрасположенности. Во многих случаях достоверно определить причины того или иного исхода невозможно.

Длительное инфицирование организма хозяина микроорганизмом может приводить к изменению их свойств. Со стороны макроорганизма описывают как различные варианты приобретенного иммунодефицита, так и стимуляцию иммунных реакций, в том числе при сенсibilизации иммунопатологических (аллергических). Микроорганизмы могут усиливать или ослаблять свою вирулентность, нередко изменяя и своё строение, в том числе определяемое при гистобактериоскопическом исследовании. Этот вопрос остаётся мало изученным.

Как уже указывалось, тщательный анализ этиологии инфекционных процессов нередко позволяет выявить в организме больного одновременно несколько биологических возбудителей, что во многих случаях позволяет говорить о смешанной инфекции.

Варианты взаимодействия различных возбудителей в составе смешанной инфекции:

- активация инфекционных процессов, вызванных обоими (всеми) возбудителями;
- преимущественная активация одного из инфекционных процессов;
- антагонизм между возбудителями — активация инфекционного процесса не происходит;
- пространственные взаимоотношения между микроорганизмами могут быть различными;
- возбудители могут локализоваться в разных органах;
- микробы могут находиться в одном органе, но иметь разные мишени;
- патогены могут одновременно поражать одну и ту же клетку, непосредственно не вступая в контакт между собой;
- возбудители могут соприкасаться своими внешними поверхностями, например, вирусы адгезируются на поверхности бактерий и микоплазм;
- один микроорганизм находится в другом, например, вирусы в клетках грибов.

Несмотря на наличие единичных, преимущественно отечественных публикаций, посвященных смешанным инфекциям, многие их аспекты нуждаются в специальном изучении.

Важным вопросом инфекционной патологии является патоморфоз, под которым мы понимаем изменения в течении как отдельных заболеваний, так и их панорамы в целом. Если очевидное резкое снижение заболеваемости и смертности от «управляемых инфекций» — натуральная оспа, корь, полиомиелит — не нуждается в комментариях, то существенные колебания частоты других инфекций, как например, дизентерии, менингококковой инфекции, эшерихиозов, остаются не вполне понятыми. Мы можем также кон-

статировать и безусловные изменения в клинкоморфологических проявлениях отдельных инфекционных болезней. Наиболее ярким примером является менингококковая инфекция, которая первоначально (в XIX и в первой половине XX в.) вызывала преимущественно цереброспинальный менингит, в то время как в последующем значительно возросла роль менингококцемии, которую ранее описывали в качестве казуистических наблюдений. С другой стороны, анализ большого числа аутопсийных наблюдений дифтерии у взрослых в первой половине 90-х годов XX века показал, что принципиально новых клинкоморфологических вариантов течения заболевания по сравнению с классическими описаниями первой половины века не появилось. Нельзя не отметить, что во многих случаях мы не знаем причин и механизмов патоморфоза.

В современной литературе широко обсуждаются и некоторые новые перспективные направления в изучении инфекционных процессов, прежде всего:

- анализ биопленок из различных бактериальных, микоплазменных, грибковых, протозойных микроорганизмов на поверхности слизистых оболочек в физиологических и патологических условиях;
- изучение особенностей морфологии и молекулярно-биологических характеристик тканевых форм микроорганизмов с учетом возраста пациента, его иммунного статуса, лечения, органной локализации поражения;
- уточнение возможной этиологической и/или патогенетической роли биологических возбудителей в возникновении и течении ряда распространенных неинфекционных заболеваний.

Дальнейшие исследования связаны с решением трех групп вопросов.

Во-первых, это самые очевидные проблемы, связанные с необходимостью уточнения многих аспектов патогенеза и диагностики отдельных заболеваний. У нас нет оснований считать полностью установленным патогенез какого-либо заболевания инфекционной природы.

Во-вторых, это упорядочение терминологии. Очевидно, что многие исторически сложившиеся термины требуют более точных дефиниций. Наиболее очевидный пример связан с поражением биологическими возбудителями головного мозга. Широко используемые термины: нейротоксикоз, энцефалическая реакция, энцефалит, церебрит и др. требуют упорядочения, особенно если иметь в виду постулируемую в настоящее время роль микроорганизмов в развитии ряда нейродегенеративных заболеваний. Определенная путаница отмечается и в использовании терминов «пневмония», «альвеолит», «пневмонит», «генерализованная инфекция с поражением легких».

В третьих, очевидна необходимость коррекции некоторых представлений в общей патологии. Прежде всего, в существенной ревизии нуждаются классические представления о воспалении, которое, безусловно, не является сугубо местной неспецифической саморазвивающейся реакцией. В безусловной ревизии

нуждаются и сложившиеся (преимущественно в отечественной литературе) представления об универсальном характере и неспецифичности дистрофических изменений.

Таким образом, приведенные факты, безусловно, свидетельствуют о необходимости развития нового направления в медицине, которое может быть условно обозначено как «тканевая микробиология», находящегося на стыке микробиологии, молекулярной биологии и патоморфологии. Очевидно, что, несмотря на безусловные успехи современных исследований, выполняемых на клеточном уровне, они не в состоянии ответить на все актуальные вопросы, которые ставит медицинская практика. Среди подходов, перспективных для разрешения обсуждаемых проблем, огромное значение имеют и морфологические. Необходимо гармонично сочетать традиционные, хорошо зарекомендовавшие себя методы и новейшие технологии, такие как иммуногистохимия, гибридизация *in situ*, ПЦР *in situ*, молекулярно-генетический

анализ после лазерной микродиссекции, использование конфокальной микроскопии.

Отрадно, что методические возможности тканевых исследований быстро совершенствуются. При этом, кроме соответствующего материального обеспечения, очень важен корректный выбор объектов исследования с постановкой адекватных задач. В условиях нашей страны серьезное значение приобретает корректность использования современных методов. К сожалению, в отдельных отечественных исследованиях приходится встречаться с постановкой иммуногистохимических реакций без необходимого контроля, неправильной трактовкой диффузного артификального окрашивания ткани и др.

Очевидно, что «тканевая микробиология» может существенно содействовать прогрессу в самых различных областях медицины при решении как теоретических, так и сугубо практических задач. Решение теоретических проблем и практических диагностических задач должно строиться на комплексном подходе.

ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДИК

А.Е.Борисов, К.Г.Кубачев, Е.Г.Солоницын, Д.М.Ризаханов

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

GASTRO-DUODENAL HEMORRHAGE TREATMENT BY THE INSTRUMENTALITY OF ENDOSCOPY

A.E.Borisov, K.G.Kubachov, E.G.Solonitsin, D.M.Rizakhanov

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

© Коллектив авторов, 2009 г.

Резюме. Представлена сравнительная характеристика эффективности методов эндоскопического гемостаза, показания к выполнению определенного эндоскопического пособия в зависимости от локализации язвы и темпа кровотечения, согласно классификации по Форресту. Проведен сравнительный анализ непосредственных результатов применения различных способов эндоскопического гемостаза и их комбинации, определены частота рецидивов кровотечения и причины неудач. Применение эндоскопических методов гемостаза позволило снизить оперативную активность с 63% до 14%, при этом показаниями к оперативному лечению служили невозможность выполнения эндоскопического гемостаза и высокий риск рецидива при гигантских язвах.

Ключевые слова: желудочно-кишечные кровотечения, язвенные кровотечения, язвенная болезнь, локализации язвы, эндоскопический гемостаз.

Summary. The comparative characteristic of efficiency of methods of endoscopic hemostasis, the indication to performance definite endoscopic grants depending on localisation and rate of a hemorrhage, according to classification by Forrest is presented.

The comparative analysis of direct results of application of various ways of endoscopic hemostasis and their combination is carried out, frequency of relapses of a hemorrhage and the reason of failures are defined.

Application of endoscopic hemostasis methods has allowed to reduce operative activity from 63 to 14 percents, thus as indications to operative treatment served impossibility of performance an endoscopic hemostasis and high risk of relapse at huge ulcers.

Key words: gastro-intestinal hemorrhage, ulcer hemorrhage, gastric ulcer, ulcer site, endoscopic hemostasis

Введение. Сегодня эндоскопические методы играют ведущую роль в диагностике и лечении желудочно-кишечных кровотечений. Несмотря на высокую эффективность современных методов диагностики и консервативного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острые язвенные кровотечения по-прежнему являются причиной смертности у 5–10% больных [3]. Летальность при операциях на высоте кровотечения колеблется от 20 до 40% [2]. Эти данные побуждают к поиску надежных малоинвазивных способов остановки кровотечения с применением новых технологий.

Тем временем, возможности эндоскопического гемостаза во многом ограничены, во-первых, локализацией, характером язвенного дефекта и интенсивностью кровотечения, во-вторых, укомплектованностью эндоскопическим оборудованием и опытом врача-эндоскописта, который непосредственно осуществляет гемостаз с применением той или иной методики. Эффективность эндоскопической остановки кровотечения, по данным литературы, колеблется в пределах 53,8–97,6% [1], с рецидивами от 5 до 46,2% [6]. Летальность при рецидиве кровотечения остается высокой, — ее уровень в среднем составляет 30–40% [5]. Это позволяет, несмотря на постоянное совершенствование

эндоскопических методик, упорно отстаивать лечебную тактику, востребованную 30–40 лет назад, сторонникам активной хирургической позиции [4]. По нашему наблюдению, основные неудачи эндоскопического лечения связаны с недостаточным опытом специалистов гастроинтестинальной эндоскопии, ошибками в выборе метода гемостаза, недостаточной технической оснащенностью отделений эндоскопии, отсутствием эффективной и адекватной консервативной терапии. Редко причиной неудачи являются особенности источника кровотечения (диаметр сосуда, интенсивность поступления крови, локализация язвенного дефекта).

Цель нашего исследования: определение эффективности активной эндоскопической тактики в лечении пациентов с кровоточащими гастродуоденальными язвами в условиях стационара скорой помощи.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач был проведен анализ лечения 913 пациентов с кровотечением из гастродуоденальных язв (61,2% — язва двенадцатиперстной кишки и 38,8% — язва желудка), поступивших в Александровскую больницу в экстренном порядке в период с 2000 по 2006 гг. Пациенты в возрасте от 21 до 60 лет составили 79%; 68,3% больных были мужчины, 31,7% — женщины.

Основная масса больных (57,9%) поступила в стационар после 24 часов от начала кровотечения, каждый третий из них — после 48 часов (табл. 1). Значительная длительность догоспитального этапа при кровоточащих гастродуоденальных язвах обусловлена отсутствием в ряде случаев яркой манифестации кровотечения. Исключение составляет лишь небольшая группа больных с аррозией крупных артериальных стволов, когда массивная кровопотеря за короткое время приводила к резкому ухудшению состояния.

Длительность язвенного анамнеза пациентов была различной. Противоязвенное лечение различными

жутком времени) в 3,5 раза больше, чем женщин. Именно эта группа достаточно неблагоприятна для эндоскопического гемостаза и для нее характерен высокий риск развития рецидива кровотечения и неудач эндоскопического лечения.

После выполнения эндоскопии пациентов разделяли на две группы — с низким и высоким риском неблагоприятного исхода. К группе больных с низким риском относили пациентов моложе 60 лет, без признаков шока и с отсутствием данных за тяжелую кровопотерю, у которых при эндоскопии выявлялись язвы желудка либо двенадцатиперстной кишки, без

Таблица 1

Длительность догоспитального этапа по годам

Длительность догоспитального этапа (часы)	Годы							Всего
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
До 6	21	22	27	17	37	29	32	185 (20,3%)
6,1–24	26	30	38	27	29	26	23	199 (21,8%)
Более 24	62	67	80	87	67	73	93	529 (57,9%)
Всего	109	119	145	131	133	128	148	913

современными препаратами получали все пациенты с язвенным анамнезом. Однако противорецидивное лечение использовали только 123 (17,8%) пациента, санаторно-курортное лечение — 41 (5,9%). Более 80% больных после первого выявления язвы не наблюдались у врача и в дальнейшем не принимали назначенных препаратов по различным причинам (отсутствие симптомов, самолечение и т. д.).

Более чем у половины поступивших пациентов отмечались выраженные нарушения гемодинамики (рис. 1). Для оценки степени тяжести кровопотери придерживались классификации, предложенной А.И.Горбашко в 1974 г. При I степени кровопотеря доходила до 20% объема ОЦК, II степени — 20–30% и тяжелой — более 30%.

Средняя и тяжелая степень кровопотери преобладала у мужчин, легкая степень кровопотери была вы-

признаков продолжающегося кровотечения (пациенты с кровотечением II–III степени согласно классификации Форреста). Их госпитализировали в отделения общей хирургии, где проводили консервативную противоязвенную терапию. Пациентов, отнесенных к группе высокого риска рецидива кровотечения, госпитализировали в реанимационное отделение для интенсивного наблюдения и терапии, возможного повторного гемостаза либо подготовки к экстренному оперативному лечению. В табл. 2 представлены данные по выявленному темпу кровотечения согласно классификации Форреста.

Установить источник кровотечения при первой эндоскопии удалось у 784 (85,9%) больных. Основными причинами неудач при первой эндоскопии являлись обильное количество крови или пищевых масс в желудке. Этим больным промывали желудок, а затем

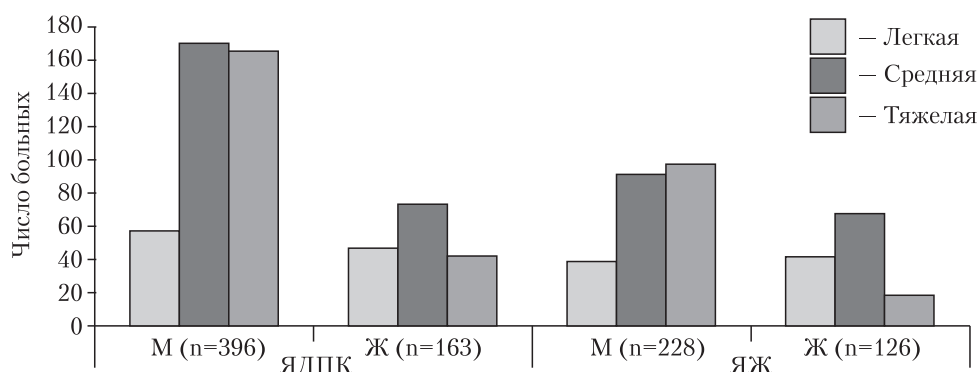


Рис. 1. Степень тяжести кровопотери (ЯДПК — язва двенадцатиперстной кишки, ЯЖ — язва желудка, М — мужчины, Ж — женщины).

явлена только у 20,5% больных. Число мужчин, поступивших в стационар в состоянии геморрагического шока (вследствие аррозии крупного артериального ствола и массивной кровопотери за короткий проме-

выполняли повторное исследование. В целом источник кровотечения посредством эндоскопии был визуализирован у 893 (97,8%) пациентов. У 20 пациентов из-за выраженного пилородуоденального стеноза

Частота выявленного кровотечения по Форресту

Темп кровотечения	ЯДПК (n=559)		ЯЖ (n=354)		Всего (n=913)
	М (n=396)	Ж (n=163)	М (n=228)	Ж (n=126)	
Ia	52 (13,1%)	7 (4,3%)	32 (14,1%)	17 (13,5%)	108 (11,8%)
Ib	109 (27,6%)	38 (23,3%)	75 (32,9%)	34 (27%)	256 (28%)
IIa	94 (23,7%)	52 (31,9%)	63 (27,6%)	28 (22,2%)	237 (26%)
IIb	73 (18,5%)	43 (26,4%)	39 (17,1%)	23 (18,3%)	178 (19,5%)
IIc	56 (14,1%)	17 (10,4%)	11 (4,8%)	13 (10,3%)	97 (10,6%)
III	12 (3%)	6 (3,7%)	8 (3,5%)	11 (8,7%)	37 (4,1%)

Примечание: ЯДПК — язва двенадцатиперстной кишки, ЯЖ — язва желудка.

и особенностей локализации язвы источник кровотечения при эндоскопическом исследовании обнаружить не удалось.

Диаметр язвы определяли по данным эндоскопического, рентгенологического исследований, операционных находок и результатов вскрытия умерших. У 34,8% язва была диаметром менее 1 см. Гигантские язвы двенадцатиперстной кишки (более 2 см) и желудка (более 3 см) выявлены у 7,1% и 13,3%. Множественные язвы (2 и более) желудка наблюдались у 29 больных. Сочетание язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (второй тип язвы по Джонсону) наблюдали у 21 больного. Зеркальные язвы луковицы — у 59 больных.

Результаты и обсуждение. В период за 2000 — начало 2003 гг., когда лечебное учреждение не имело возможности выполнять эндоскопический гемостаз, и лечение больных было ограничено консервативной терапией либо хирургическим вмешательством, в стационар поступило 395 пациентов с кровотечением из язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Из них 127 были оперированы в первые часы на фоне продолжавшейся кровопотери, 21 — в различные сроки при рецидиве кровотечения; 247 были пролечены только консервативно (рис. 2) при отсутствии признаков продолжающегося кровотечения на момент госпитализации (у 35 в последующем развился рецидив, излеченный консервативно).

При активном внедрении различных способов эндоскопических методик, в 2003–2006 гг., в больнице

находилось на лечении 518 больных, из них оперирован 71 пациент, в том числе 8 — при рецидиве кровотечения после проведения эндоскопического гемостаза. Лапароскопическое ушивание язвы выполнено у 12 больных при ее локализации на передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки, когда выполнить надежный эндоскопический гемостаз по разным причинам не удавалось. У остальных 447 больных успешно выполнены различные способы эндоскопического гемостаза (рис. 3), несмотря на то, что пациенты с кровотечением из язв Форрест Ia и Ib составили больше половины (52,7%). У 17 из них при рецидиве кровотечения применяли эндоскопический гемостаз повторно. При этом использовали комбинированные методы эндоскопического гемостаза, — наиболее часто сочетали инъекционное введение раствора адреналина с физиологическим или гипертоническим растворами в разведении 1:10 000 с последующим клипированием сосуда или аргонплазменной коагуляцией. При кровотечении из острых язв с мягкими краями хорошо себя зарекомендовало в качестве монотерапии лигирование кровоточащей язвы, заключающееся в наложении лигатуры на втянутый в колпачок эндоскопа участок слизистой вместе с аррозированным сосудом.



Рис. 2. Соотношение больных в первой группе.



Рис. 3. Соотношение больных во второй группе.

Летальность после хирургического лечения составила 11,4%, (умер 21 пациент после первичных операций и 4 оперированных после рецидива), после консервативного лечения — 1,9% и после эндоскопического гемостаза 1,1%. Стоит отметить, что группа

больных, которым проведена консервативная терапия (до 2003 г.), была менее отягощенной, нежели группа оперированных пациентов, то есть выбор пациентов для оперативного лечения был вынужденным (высокий риск рецидива, рецидив кровотечения, продолжающееся кровотечение, сочетанные осложнения язвенной болезни), и его часто проводили без предварительной подготовки. Поэтому сравнение летальности в этих группах несколько условно. В отличие от этого эндоскопическое пособие выполняли у всех пациентов; оперативное лечение выполняли при невозможности гемостаза и рецидиве профузного кровотечения.

Применение эндоскопических методик при условии соблюдения необходимых мер, направленных на предупреждение аспирации крови и пищевых масс в верхние дыхательные пути, мониторинге состояния гемодинамики, проводимых в блоке критических состояний приемного отделения, позволяет свести к минимуму долю пациентов, нуждающихся в экстренной операции, а в случае ее надобности способно дать необходимое в таких случаях время для проведения адекватной предоперационной подготовки.

Для быстрого и эффективного выявления источника необходимо обеспечить эвакуацию содержимого из желудка, поскольку измененную свернувшуюся кровь невозможно удалить через эндоскоп. Промывание желудка через толстый зонд не всегда возможно, а часто неэффективно. В последние годы для адекват-

ной и быстрой очистки желудка используется болюсное введение в вену 200 мг эритромицина, обладающего хорошим прокинетическим эффектом.

По нашему опыту, алгоритм действий при невозможности установления источника кровотечения таков.

1. Если эндоскопических признаков продолжающегося кровотечения нет, больного переводят в реанимационное отделение и исследование повторяют через 6–8 ч (при отсутствии рецидива кровотечения в течение этого времени).

2. При наличии признаков продолжающегося кровотечения (Форрест Ib) повторное исследование проводят после фрагментации сгустка и отмывания содержимого желудка толстым зондом до чистой воды либо после введения эритромицина.

3. При профузном артериальном кровотечении (аррозия крупных артериальных стволов) на фоне проводимых противошоковых мероприятий выполняют оперативное вмешательство.

Заключение. С приобретением опыта применения эндоскопических методик, внедрением моновариантных и комбинированных способов гемостаза, рассматриваемых нами как альтернативные традиционному оперативному лечению, разработкой рационального алгоритма ведения больных с желудочно-кишечным кровотечением с участием всех экстренных служб прослеживается четкая тенденция к снижению летальности и улучшению результатов лечения данной категории больных.

Литература:

1. Гуу В.М., Бодруг Р.Г., Пител Е.В. Сравнительная оценка и результаты использования эндоскопических и хирургических методов гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // Украинський журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. — 2000, № 3. С. 40.
2. Касумьян С.А., Алимов А.В., Буцки И.В. Сочетанные приемы эндоскопического гемостаза при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях. // Сборник тезисов 4-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии / Под ред. проф. Ю.И. Галлингера. — Москва, 26–28 апреля 2000 г. — С. 112–113.
3. Курьгин А.А., Стойко Ю.М., Багненко С.Ф. Неотложная хирургическая гастроэнтерология. — СПб.: Питер, 2001. — 568 с.
4. Луцевич Э.В., Празников Э.П., Семенов М.В. Эндоскопические методы гемостаза в лечении больных язвенными желудочно-кишечными кровотечениями: Сб. научн. работ. — М. 1999. — С. 140–142.
5. Сотников В.Н., Дубинская Т.К., Разживина А.А. Эндоскопическая диагностика и эндоскопические методы лечения кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта: Учебное пособие. М.: РМАПО, 2000. — 48 с.
6. Vokurka J. Wechsler J. Zak J. Vlcek P. Capov I. Endoscopic and surgical treatment of acute bleeding gastroduodenal ulcers [Czech] 1997 Bratislavske Lekarske Listy. Vol. 98, № 3. — P. 163–165, Mar.

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА В ХИРУРГИИ КАТАРАКТЫ

Л.И.Балашевич, Э.Л.Сапегина, А.М.Хакимов, М.Л.Тютелева

Санкт-Петербургский филиал ФГУ «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Федорова

RISK FACTORS ANALYSIS OF ACUTE POSTOPERATIVE ENDOPHTHALMITIS IN CATARACT SURGERY

L.I.Balashevich, E.L.Sapegina, A.M.Khakimov, M.L.Tuteleva

Saint-Petersburg branch of FSI «Eye microsurgery» named S.Fyodorov

© Коллектив авторов, 2009 г.

Резюме. Проведен анализ факторов, влияющих на частоту развития острого послеоперационного эндофтальмита в хирургии катаракты. Анализировали возраст пациентов, пол, тип операции, тип и модель интраокулярных линз, интраоперационные осложнения, в частности разрыв задней капсулы хрусталика, сопутствующие заболевания. Все расчеты проводили в программе Microsoft Office Excel 2003. На частоту развития эндофтальмита значительное влияние оказывает наличие аллергии и разрыв задней капсулы хрусталика.

Ключевые слова: острый послеоперационный эндофтальмит; оперативное лечение катаракты; интраоперационные осложнения.

Resume: The analysis of factors influencing frequency of development acute postoperative endophthalmitis in cataract surgery. Such factors as age of patients, a sex, the type of the operation, the type and the model of intraocular lenses, intraoperative complications, in particular break of a back capsule of the lens, accompanying diseases were analyzed. All calculations were spent in program Microsoft Office Excel 2003, Windows XP. On frequency of development acute endophthalmitis presence of an allergy and break of a back capsule of a lens renders significant influence.

Key words: acute postoperative endophthalmitis; cataract surgery; intraoperative complications;

Введение. За последнее десятилетие наблюдается бурное развитие и внедрение новейших технологий в хирургию катаракты. Уменьшение размеров операционной раны, имплантация гибких интраокулярных линз, использование новых вискоэластиков приводит к укорочению времени операции, быстрой реабилитации пациентов и высоким функциональным результатам в послеоперационном периоде.

Во всем мире также отмечается и тенденция к увеличению частоты развития послеоперационного эндофтальмита. Частота развития эндофтальмита после факоэмульсификации составляет: во Франции 0,32%; в Германии 0,15%; в Швеции 0,1%; в Канаде 0,18%; в Японии 0,29%; в США 0,29%; в Ирландии 0,5% [8].

С 2005 г. Европейское общество катарактальных и рефракционных хирургов (ESCRS) проводит многоцентровое исследование, цель которого — изучение влияния некоторых факторов на частоту развития послеоперационного эндофтальмита в хирургии катаракты и методы его профилактики. Одним из основных факторов риска, по мнению ряда авторов, является бесшовный роговичный разрез, используемый при факоэмульсификации [6, 7, 10, 11]. По мнению других авторов, увеличение частоты возникновения эндофтальмита может быть связано с возросшей лекарственной устойчивостью микроорганизмов [4]. Другими факторами, которые могут влиять на развитие послеоперационного эндофтальмита, являются: материал интраокулярных линз (ИОЛ), особенно наличие в составе линзы полипропиленовой части (гаптики); способ имплантации линзы — инъекторный или с помощью пинцета; интраоперационные осложнения, в ча-

стности разрывы задней капсулы хрусталика с выпадением стекловидного тела; стерилизация и использование одноразового инструментария; состояние здоровья пациента, например наличие сахарного диабета, аллергии, иммунодефицитных состояний [8].

Цель исследования. Изучение случаев возникновения острого послеоперационного эндофтальмита в хирургии катаракты. Определение возможных факторов и степени их влияния на частоту развития острой бактериальной внутриглазной инфекции после экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ в пределах одной клиники, на основании статистического анализа архивного материала.

Материалы и методы. Изучены данные о 120 226 экстракциях катаракты с имплантацией интраокулярных линз, выполненных в 1991–2007 гг. Острый послеоперационный эндофтальмит развился в 39 случаях (12 мужчин, 27 женщин). Для анализа были взяты факторы, которые по нашему мнению и по данным литературы, могли повлиять на частоту развития послеоперационного эндофтальмита: тип операции; тип интраокулярной линзы; сопутствующие заболевания; интраоперационные осложнения. Кроме перечисленных факторов, в работу были включены и такие признаки как пол пациентов и их возраст. Это позволило образовать группы для сравнения и получить достоверные различия между ними. А вот такие специфические факторы как, например, тип используемого вискоэластика в определенный промежуток времени, или локализация хирургического доступа при факоэмульсификации в разные годы, в исследование не были включены из-за отсутствия достоверной информа-

ции. Все расчеты проводили в программе Microsoft Office Excel 2003 Windows XP. Ввиду сравнительно небольшого количества данного послеоперационного осложнения (менее 0,04%), были использованы критерии, работающие в случаях с редкой встречаемостью анализируемого признака, и неравномерностью распределения. Для сравнения двух альтернативных распределений (например, пациентов с эндофтальмитом и без него среди женщин и мужчин) проводили расчеты следующих статистических критериев: χ^2 по традиционным формулам для двух эмпирических распределений и эмпирического с теоретическим (1:1), а также с поправкой на группировку [3]; χ^2 (с поправкой на непрерывность и без нее), предполагающей преобразование долей единиц в χ (фи) = [3]; биномиальный критерий Кастенбаума и Бовмана [5], с использованием таблиц для F-распределения [2]. В некоторых случаях (при ограниченных выборках) удалось рассчитать точный критерий Фишера [2, 3].

Для общего сравнения распределений частот проявления эндофтальмита по группам (возрастным, с разным типом линз или операций и т. д.) проводили расчеты χ^2 по традиционной формуле [3], а также критерия χ^2 — приближенного к распределению χ^2 [2] и критерия χ^2 , основанного на нормальном приближении распределения Пуассона [2, 9]. Все эти критерии рекомендуется использовать для случаев сравнения редких частот [2].

Для сравнения объемов отдельных групп пациентов (возрастных, по типам операций или линз и т. д.) использовали критерии Стьюдента и χ^2 .

Различия считали достоверными, если вероятность сходства хотя бы по одному из критериев была менее 5% ($p < 0,05$). Для более точного определения вероятности сходства сравниваемых распределений и частот использовали таблицы математической статистики Л.Н.Большева [1].

Результаты

1. Значение пола. Результаты расчетов значений критериев различий представлены в табл. 1 и иллюстрируются рис. 1.

щин оказалось достоверно больше ($p < 0,0001$ по критериям Стьюдента и χ^2).

При сравнении альтернативных распределений по критерию χ^2 и частот пациентов с эндофтальмитом, среди женщин и мужчин по критериям χ^2 и биномиальному, достоверных различий выявить не удалось, хотя частоты возникновения эндофтальмита у женщин несколько выше, чем у мужчин (табл. 1, рис. 1).

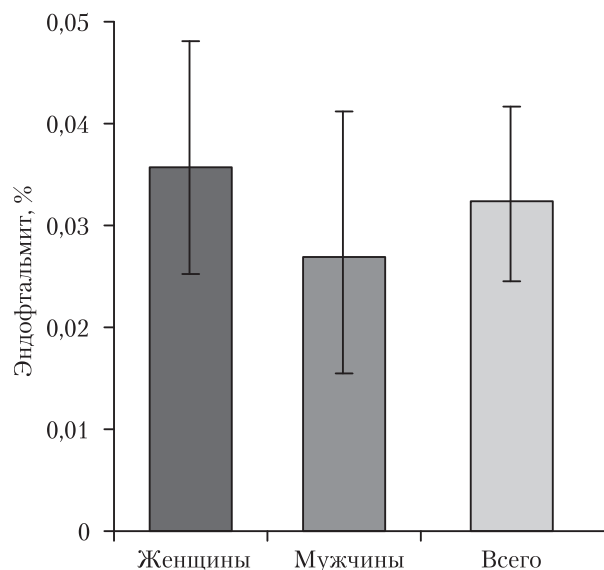


Рис. 1. Диаграмма частот эндофтальмита (%) у оперированных больных разного пола (здесь и далее на рисунках маркерами обозначены доверительные интервалы для 95% уровня значимости с использованием Φ -преобразования).

2. Значение типа операции. Результаты расчетов значений критериев различий представлены в табл. 2 и на рис. 2.

Следует отметить, что мы выделили тоннельную экстракцию в отдельный тип операции. Данный тип хирургического вмешательства занимает промежуточную нишу между экстракапсулярной экстракцией ка-

Таблица 1
Средняя частота эндофтальмита у оперированных пациентов разного пола и доверительные интервалы

Пол	Оперировано пациентов с 1991 по 2007 г.				Доверительный интервал для вероятности 0,95; %
	всего		из них эндофтальмит		
	число	%±SE	число	%	
Женский	75 536	62,8±0,14 а	27	0,036 в	0,0253–0,0480
Мужской	44 690	37,2±0,14 б	12	0,027 в	0,0156–0,0412
Всего	120 266	100	39	0,032	0,0244–0,0416

Примечание: здесь и далее в таблицах одинаковыми буквами обозначены достоверно не различающиеся ($p > 0,05$) значения в пределах столбца; SE (standard error) — стандартная ошибка процента; для редких частот пациентов с эндофтальмитом ошибки не приведены, так как их сравнение проводили по критериям, не использующим этот показатель.

Из представленных материалов видно, что среди оперированных пациентов, у которых развился эндофтальмит, женщин оказалось достоверно больше, чем мужчин ($p < 0,05$, по критерию χ^2 , и $< 0,001$ по критерию Стьюдента). Однако среди оперированных пациентов, у которых эндофтальмит не развился, жен-

таракты и факоэмульсификацией, и число пациентов, оперированных по этой методике, превысило 3000.

Чаще всего выполняли экстракапсулярную экстракцию катаракты (ЭЭК) ($p < 0,0001$ по критериям Стьюдента и χ^2). Факоэмульсификацию (ФЭК), выполняли тоже достаточно часто, гораздо чаще чем тоннельную

Средние частоты эндофтальмита у пациентов с разным типом операций и доверительные интервалы

Тип операции	Оперировано пациентов с 1991 по 2007 г.				Доверительный интервал для вероятности 0,95; %
	всего		эндофтальмит		
	число	%±SE	число	%	
ИЭК	2022	1,68±0,037 d	1	0,049 д	0,0015–0,1646
ТЭК	3122	2,60±0,046 c	2	0,064 д	0,0111–0,1605
ФЭК	42 188	35,09±0,138 b	13	0,031 д	0,0183–0,0465
ЭЭК	72 894	60,63±0,141 a	23	0,032 д	0,0216–0,0433
Всего	120 226	100	39	0,032 д	0,0244–0,0416

Примечание: ИЭК — интракапсулярная экстракция катаракты, ТЭК — тоннельная экстракция катаракты, ФЭК — факкоэмульсификация катаракты, ЭЭК — экстракапсулярная экстракция катаракты.

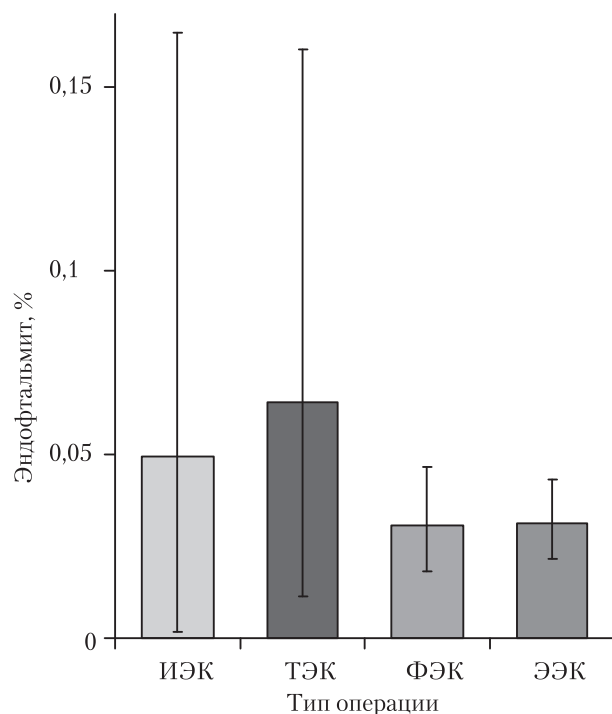


Рис. 2. Диаграмма частот эндофтальмита у пациентов с разным типом операций.

экстракцию (ТЭК), ($p < 0,0001$ по критериям Стьюдента и χ^2). Реже всего выполняли интракапсулярную экстракцию катаракты (ИЭК), ($p < 0,0001$ по критериям Стьюдента и χ^2). Число пациентов с эндофтальмитом располагается в той же последовательности.

При сравнении альтернативных распределений пациентов с эндофтальмитом и без него, оперированных по разной методике, по критерию χ^2 и их частот по критериям $u\chi$ и биномиальному, достоверных различий выявить не удалось, хотя частоты пациентов с эндофтальмитом после ТЭК и ИЭК несколько выше, чем после ЭЭК и ФЭК (табл. 2, рис. 2). Объединение выборок (ТЭК + ИЭК и ЭЭК + ФЭК) также не позволило выявить достоверные различия между этими группами.

3. Влияние возраста. Для оценки влияния возраста на проявление эндофтальмита, пациенты были разделены на 10 возрастных групп. Средние значения распространенности эндофтальмита и их доверительные интервалы для отдельных возрастных групп приведены в табл. 3 и на рис. 3.

Большинство пациентов (73%) подвергается операции в возрасте 50–79 лет. Случаи эндофтальмита зафиксированы в 5 возрастных группах (от 40 до 89 лет; табл. 3, рис. 3). Наиболее молодой пациент — в возрасте 40 лет, наиболее старшие — 3 пациента в возрасте 86 лет.

Средний возраст оперированных пациентов, у которых проявился эндофтальмит, составил $70,8 \pm 1,68$ года, а у пациентов, у которых эндофтальмит не проявился, — $69,9 \pm 0,03$ года, что статистически не различается.

При сравнении распределений пациентов, у которых проявился и не проявился эндофтальмит, по 10 возрастным группам, с использованием критериев χ^2 (сравнение эмпирических распределений), и достоверных различий выявить не удалось. Сравнение частот попарно у пациентов с эндофтальмитом по критерию $u\chi$ привело к тем же результатам.

4. Значение интраоперационных осложнений (разрыв задней капсулы хрусталика)

Средние значения частот встречаемости эндофтальмита и их доверительные интервалы для пациентов, у которых наблюдался разрыв задней капсулы хрусталика, приведены в табл. 4 и на рис. 4.

Разрыв задней капсулы хрусталика у оперированных пациентов встречается довольно редко (реже чем 1 на 100 операций). Среди 1010 таких пациентов зафиксировано 2 случая эндофтальмита, что в 6,4 раза чаще, чем среди пациентов без этого интраоперационного осложнения. Различия достоверны ($p < 0,0034$, по критерию χ^2 ; $p < 0,0001$, по биномиальному критерию; $p < 0,04$, по критерию χ^2 , с поправкой на непрерывность, хотя по двустороннему критерию $u\chi$ различия отмечаются только в виде ярко выраженной тенденции ($0,05 < p < 0,1$), т. е. на пределе достоверности. В данном случае большую чувствительность показал биномиальный критерий [5], рекомендуемый для сравнения частот редких событий.

5. Значение типа и модели интраокулярных линз. В анализ взяты 7 типов линз, использованных в операциях более одной тысячи раз: Т-26 (МИКОФ) Москва, Россия, заднекамерная интраокулярная линза, (ПММА с полипропиленовой гаптикой); Т-26м (МИКОФ) Санкт-Петербург, Россия, заднекамерная интраокулярная линза, (ПММА с полипропиленовой гаптикой); Т-19 (МИКОФ) Москва, Россия, интраокулярная линза с фиксацией на радужке, (ПММА с по-

Средние частоты эндофтальмита у больных разного возраста и доверительные интервалы

Возраст, лет	Оперировано пациентов с 1991 по 2007 г.				Доверительный интервал для вероятности 0,95; %
	всего		эндофтальмит		
	число	%±SE	число	%	
до 10	73	0,06±0,007 i	0	0 г	0–0,9295
10–19	207	0,17±0,012 h	0	0 г	0–0,3284
20–29	478	0,40±0,018 g	0	0 г	0–0,1423
30–39	900	0,75±0,025 f	0	0 г	0–0,0756
40–49	3477	2,89±0,048 e	2	0,0575 г	0,0100–0,1442
50–59	10 220	8,50±0,080 d	3	0,0294 г	0,0081–0,0640
60–69	34 111	28,37±0,130 b	9	0,0264 г	0,0139–0,0429
70–79	53 555	44,55±0,143 a	17	0,0317 г	0,0203–0,0457
80–89	16 732	13,92±0,100 c	8	0,0478 г	0,0240–0,0798
90 и более	473	0,39±0,018 g	0	0 г	0–0,1438
Всего	120 226	100	39	0,032	0,0244–0,0416

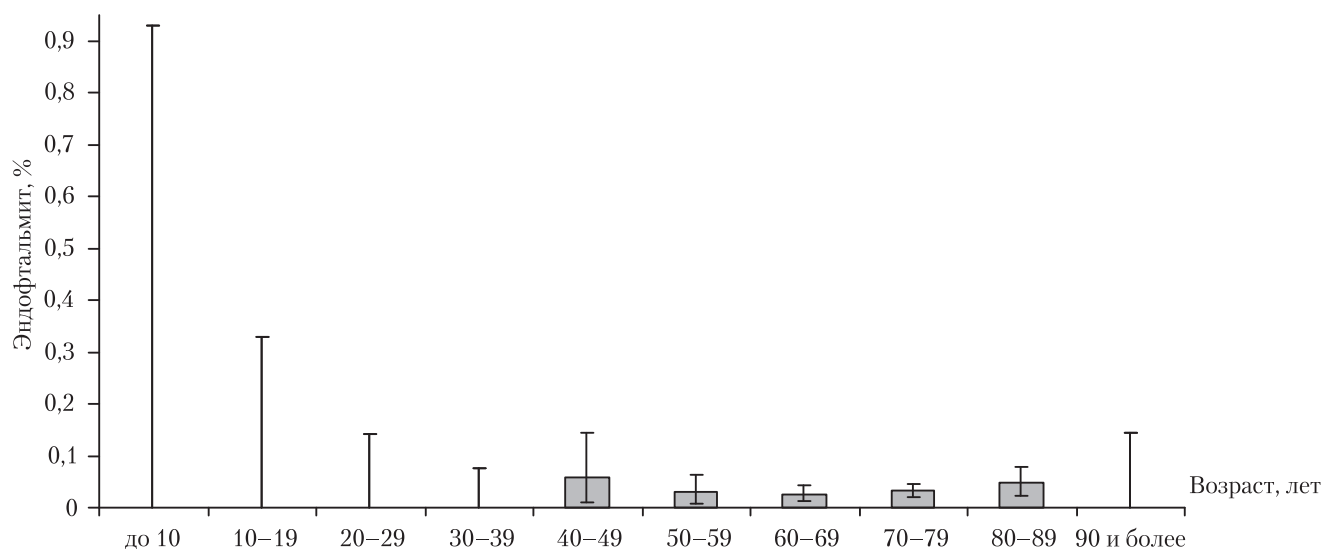


Рис. 3. Диаграмма частот эндофтальмита у пациентов, оперированных в разном возрасте.

липропиленовой гаптикой); С-7 (Петербургский Стандарт) Санкт-Петербург, Россия., заднекамерная лейкоапфировая интраокулярная линза, с танталовой гаптикой; Alcon (Ix10bd) США., заднекамерная интраокулярная линза, (ПММА, моноблок) (алкон); Alcon AcrySof (single piece) США., гибкая акриловая заднекамерная интраокулярная линза, моноблок (асп); Alcon AcrySof (multi piece) США, гибкая акриловая заднекамерная интраокулярная линза с полипропиленовой гаптикой (амп).

Средние значения частот встречаемости эндофтальмита и их доверительные интервалы для отдельных групп пациентов, которым были имплантированы разные типы линз, приведены в табл. 5 и на рис. 5. В отношении пациентов, у которых эндофтальмит не проявился, информацию о типе имплантированных линз получить не удалось или они были использованы в ограниченном объеме (менее 1000 раз), поэтому общее число пациентов, по которым оценивается значение типа линз, меньше, чем в предыдущих таблицах, а их суммарная доля несколько увеличена.

Из представленных материалов видно, что большинству пациентов (43%) были имплантированы линзы модели Т-26. В 2 раза реже ставили линзы типа Т-26м. Другие типы линз по объему использования располагаются в следующей последовательности: Т-26м > асп > С-7 > алкон > амп > Т-19. Все различия по объемам использования разных типов линз высоко статистически достоверны ($p < 0,0001$ по критерию Стьюдента и χ^2 ; табл. 5).

Самая высокая частота эндофтальмита отмечена у пациентов, которым были имплантированы линзы моделей Т-19 и Т-26. Самая низкая частота послеоперационного эндофтальмита отмечена в случаях имплантации линз модели Т-26м (табл. 5).

При сравнении распределений пациентов с разным типом линз, у которых проявился или не проявился эндофтальмит, с использованием критериев χ^2 (сравнение эмпирических распределений), и достоверных различий выявить не удалось.

Однако сравнение частот попарно у пациентов с эндофтальмитом по биномиальному критерию

Средние частоты эндофтальмита у пациентов с разрывом задней капсулы и без него

Осложнение	Оперировано пациентов с 1991 по 2007 г.				Доверительный интервал для вероятности 0,95; %
	всего		эндофтальмит		
	число	%±SE	число	%	
Разрыв задней капсулы	1010	0,84±0,026 b	2	0,198 л	0,0344–0,4958
Нет	119 216	99,16±0,026 a	37	0,031 м	0,0232–0,0400
Всего	120 226	100	39	0,032	0,0244–0,0416

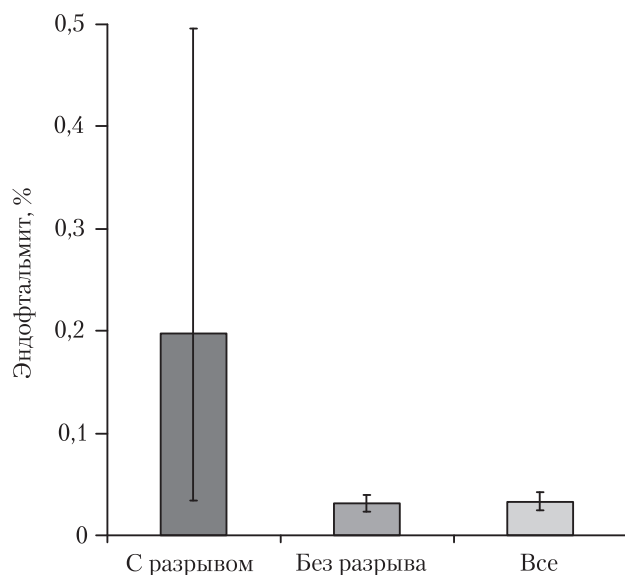


Рис. 4. Диаграмма частот эндофтальмита у пациентов с разрывом задней капсулы хрусталика и без разрыва.

и критерию χ^2 позволило показать достоверные ($p<0,05$) различия между частотой эндофтальмита у пациентов, которым были имплантированы линзы моделей Т-26 и Т-26м. При использовании линз Т-26м эндофтальмит развивался в 2,2 раза реже, чем при использовании линз Т-26 (табл. 5). Использование критерия $u\chi$ в этом случае показало ярко выраженную тенденцию. Вероятность сходства почти равна 0,05 ($u\chi=1,946$, при пороговом значении 1,960).

При имплантации других типов линз частоты проявления эндофтальмита достоверно не различаются,

как не различаются они и от соответствующих частот для Т-26 и Т-26м.

6. Значение сопутствующих заболеваний. Сопутствующие болезни фиксируются ИВЦ и определяются при госпитализации пациента на основании данных анамнеза и медицинских документов. У пациентов с эндофтальмитом отмечалось несколько сопутствующих заболеваний. По одному разу встречались хронический туберкулезный мезотимпанит, склеродермия, анемия и сывороточная болезнь. Эти единичные случаи были включены в группу с отсутствием сопутствующих заболеваний. Два сопутствующих заболевания (аллергия и сахарный диабет), у пациентов с эндофтальмитом встречались гораздо чаще, а одна из пациенток имела оба заболевания). Они и были взяты в анализ.

Средние значения частот встречаемости эндофтальмита и их доверительные интервалы для пациентов с аллергией или сахарным диабетом, а также пациентов без сопутствующих заболеваний, приведены в табл. 6 и на рис. 6. Информацию о сопутствующих заболеваниях пациентов, оперированных в 1991–1993 гг., получить не удалось. Поэтому общее число пациентов, у которых оценивали значение сопутствующих заболеваний, меньше, чем в первых четырех таблицах, а их суммарная доля, как и в случае с типами линз, несколько увеличен (табл. 6).

У большинства пациентов (89%) не было ни аллергии, ни диабета. Чуть меньше 10% пациентов имели сахарный диабет. Реже всего подвергались операции пациенты с аллергией (16–17 человек на 1000). Все различия у пациентов с сопутствующими заболеваниями статистически высоко достоверны ($p<0,0001$ по критерию Стьюдента и χ^2 ; табл. 6).

Таблица 5

Средние частоты эндофтальмита у пациентов, с разным типом поставленных линз, и их доверительные интервалы

Тип линзы	Оперировано пациентов с 1991 по 2007 г.				Доверительный интервал для вероятности 0,95; %
	всего		эндофтальмит		
	число	% ± SE	число	%	
т26	42 917	43,04±0,157 a	22	0,0513 и	0,0348–0,0709
т26м	19 664	19,72±0,126 b	4	0,0203 к	0,0070–0,0406
Асп	12 519	12,56±0,105 c	4	0,0320 ик	0,0110–0,0637
с7	10 071	10,10±0,095 d	3	0,0298 ик	0,0082–0,0649
Алкон	7930	7,95±0,086 e	3	0,0378 ик	0,0104–0,0824
Амп	4879	4,89±0,068 f	2	0,0410 ик	0,0071–0,1027
т19	1731	1,74±0,041 g	1	0,0578 ик	0,0018–0,1923
Всего	99 711	100	39	0,039	0,0295–0,0501

Примечание: с7 — лейкоапрофированная интраокулярная линза; Асп — Alcon AcrySof (single piece); Амп — Alcon AcrySof (multi piece); Алкон — Alcon (1x10bd).

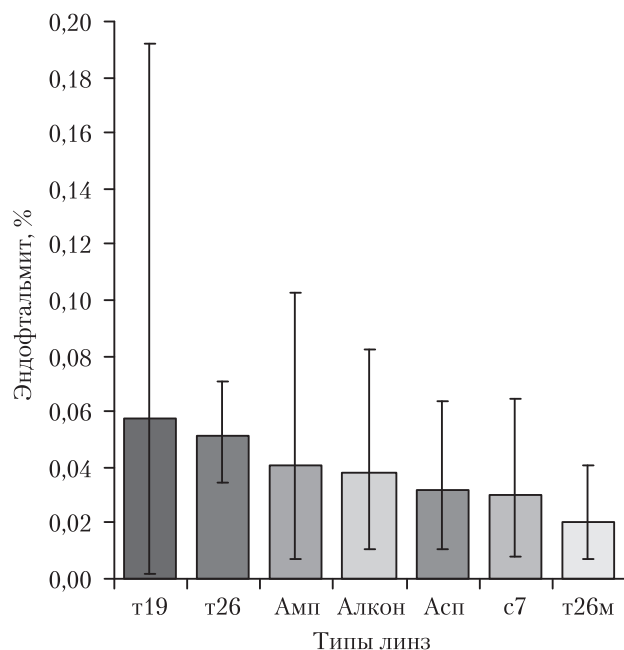


Рис. 5. Диаграмма частот эндофтальмита у пациентов с разным типом линз.

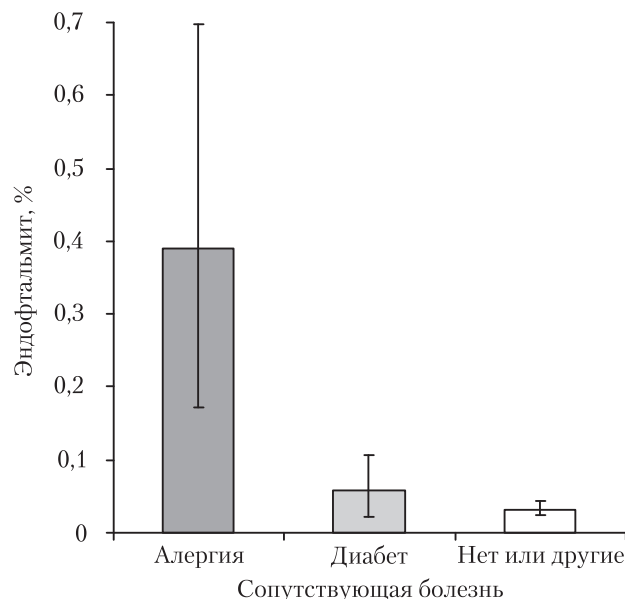


Рис. 6. Диаграмма частот эндофтальмита у пациентов с аллергией, сахарным диабетом и без них.

Из всех исследованных факторов для развития эндофтальмита наибольшее значение имеют именно сопутствующие заболевания, точнее одно из них — аллергия. Как видно из табл. 6, у пациентов с аллергией эндофтальмит развивается почти в 12 раз чаще, чем у пациентов без аллергии или сахарного диабета, и 6,8 раза чаще, чем у пациентов, больных сахарным диабетом. Наблюдавшиеся различия между пациентами с аллергией и пациентами без аллергии и сахарного диабета, высоко достоверны по всем критериям для сравнения попарно: χ^2 ($p < 0,00001$), биномиальному ($p < 0,0001$), $u\chi$ ($p < 0,001$), а также их более жестким вариантам: χ^2 , с поправкой на непрерывность ($p < 0,00001$), и $u\chi$, с поправкой на группировку ($p < 0,002$). Высоко достоверно по частоте развития эндофтальмита пациенты с аллергией отличаются и от больных сахарным диабетом: χ^2 ($p < 0,00024$), биномиальному ($p < 0,005$), $u\chi$ ($p < 0,01$), а также их более жестким вариантам: χ^2 , с поправкой на непрерывность ($p < 0,0012$), и $u\chi$, с поправкой на группировку ($p < 0,02$; табл. 6).

Частота эндофтальмита между больными сахарным диабетом и не имевшими аллергии или сахарного диабета достоверно не различалась ни по одному из критериев (табл. 6).

Сравнение распределений пациентов с эндофтальмитом и без него по трем группам (аллергия, сахар-

ный диабет и без них) подтвердило отсутствие сходства: $p < 0,00001$ по критерию χ^2 (для сравнения эмпирических распределений), $p < 0,00001$ по критерию и $p < 0,00026$ по критерию.

Выводы

1. Пол пациента не влияет на частоту развития послеоперационного эндофтальмита. Частота этого осложнения в среднем составила 0,03%. С вероятностью 95% можно утверждать, что у женщин она будет не выше 0,05%, но не ниже 0,025%, а у мужчин — не выше 0,04% и не ниже 0,02%.

2. Метод хирургического вмешательства и локализация операционной раны (склеральная для ТЭК, роговичная для остальных типов); бесшовное закрытие раны (при ФЭК и ТЭК), со швом (при ЭЭК и ИЭК), существенно не влияет на частоту развития эндофтальмита у оперированных больных. С вероятностью 95% можно утверждать, что при ИЭК частота развития эндофтальмита будет не выше 0,12%, но не ниже 0,002%; при ТЭК — не выше 0,16% и не ниже 0,01%; при ФЭК — не выше 0,05% и не ниже 0,02%; а при ЭЭК — не выше 0,04% и не ниже 0,02%.

3. Возраст пациентов не влияет на частоту развития эндофтальмита. То, что эндофтальмит не проявился у пациентов в пяти возрастных группах (до 39 лет и после 90), обусловлено относительно малым количеством выполненных операций.

Таблица 6
Средние частоты эндофтальмита у пациентов с аллергией, диабетом и без этих заболеваний

Сопутствующее заболевание	Оперировано пациентов с 1994 по 2007 г.				Доверительный интервал для вероятности 0,95; %
	всего		эндофтальмит		
	число	%±SE	число	%	
Аллергия	1535	1,66±0,042 с	6	0,3909 р	0,1722–0,6976
Диабет	8708	9,41±0,096 b	5	0,0574 с	0,0229–0,1076
Нет или другое	82 262	88,93±0,103 a	27	0,0316 с	0,0232–0,0441
Всего	92 505	100	37	0,0400	0,0290–0,0492

4. Острый послеоперационный эндофтальмит достоверно чаще (в 6 раз) развивается у пациентов, имеющих разрыв задней капсулы хрусталика.
5. Пациенты с аллергией в анамнезе представляют особую группу риска и требуют особого внимания вследствие повышенной вероятности развития послеоперационного эндофтальмита. С вероятностью 95% можно утверждать, что эндофтальмит будет у них проявляться с частотой не выше 0,7%, но не ниже 0,2%.

Литература

1. *Большев Л.Н.* Таблицы математической статистики // — М.: Наука, 3-е изд., 1983.— 416 с.
2. *Животовский Л.А.* Популяционная биометрия // Наука.— Москва. 1991.— 112 с.
3. *Урбах В.Ю.* Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях // М.: Медицина, 1975.— 295 с.
4. *Чанг Д.* Роль роговичных тоннельных разрезов в развитии эндофтальмитов. // EuroTimes. Май 2007.
5. *Kaslenbaum M.A., Bowman K.O.* Tables for determining the statistical significance of mutation frequencies. // Mutation Research — 1970.— Vol. 9.— P. 527–549.
6. *Nagaki Y., Hayasaka S., Kadoi C. et al.* Bacterial endophthalmitis after small-incision cataract surgery. Effect of incision placement and intraocular lens type. // J. Cataract. Refract. Surg.— 2003.— Vol. 29.— P. 20–26.
7. *Narang S., Gupta A., Gupta V., et al.* Fungal endophthalmitis following cataract surgery: Clinical presentation, microbiological spectrum, and outcome. // Am. Ophthalmol.— 2001.— Vol. 132.— P. 609–617.
8. *Barry P., W. Behrens-Baumann, Pleyer U., Seal D.* // ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of post-operative endophthalmitis.— 2005. Version 1.— P. 1–30.
9. *Sachs L.* Applied statistics // N.Y.: Springer, 1982.— 707 p.
10. *Taban M., Rao B., Reznik J., et al.* Dynamic morphology of sutureless cataract wounds —effect of incision angle and location. // Surv. Ophthalmol.— 2004.— Vol. 49.— P. 62–71.
11. *Wallin T., Parker J., Jin Y., et al.* Cohort studies of 27 cases of endophthalmitis at a single institution. // J. Cataract. Refract. Surg.— 2005.— Vol. 31 (4).— P. 735–741.

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВА ИШЕМИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Г.Г.Хубулава, А.А.Пайвин, А.М.Волков, Д.О.Денисюк, Д.Л.Юрченко, А.И.Любимов

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

THE SURGICAL TREATMENT PECULIARITIES OF THE RECURRENCE MYOCARDIAL ISCHEMIA AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

G.G.Khubulava, A.A.Paivin, A.M.Volkov, D.O.Denisjuk, D.L.Yurchenko, A.I.Lubimov

The Russian Military Medical Academy, Saint-Petersburg

© Коллектив авторов, 2009 г.

Резюме. Рецидив ишемии миокарда после коронарного шунтирования (КШ) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиохирургии. С расширением показаний к хирургическому лечению ИБС и ростом количества операций первичного КШ наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов с «возвратом» ишемии миокарда. В этой связи перед кардиологами и кардиохирургами возникают единые задачи по разработке тактики обследования и лечения данной категории больных. В статье обобщены современные данные, касающиеся проблемы развития рецидива ишемии миокарда после КШ и способствующие выработке комплексного подхода к обследованию и лечению пациентов с рецидивом клинических симптомов ИБС после КШ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; рецидив ишемии миокарда; повторное коронарное шунтирование.

Resume. In the recent years the recurrent myocardial ischemia after coronary artery bypass grafting has been an acute point of the up-to-date cardiosurgery. Within the CHD surgical treatment indications the extension and primary coronary artery bypass grafting cases increase, there is a tendency for myocardial ischemia «return» cases. Due to these facts, cardiologists and cardio surgeons are to maintain common examination tactics and methods of treatment for patients that undergo coronary artery bypass grafting.

The article summarizes up-to-date knowledge devoted to the development of the recurrence myocardial ischemia after coronary artery bypass grafting problem and aims to find out an integrated approach of the examination and treatment the patients with «return» cases of CHD after coronary artery bypass grafting symptoms.

Key words: ischemic heart disease; recurrent myocardial ischemia; reoperative CABG.

На протяжении последних четырех десятилетий хирургическая реваскуляризация миокарда остается неотъемлемой частью современного лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Коронарное шунтирование (КШ) является операцией, направленной на избавление пациента от клинических проявлений ИБС, что, в свою очередь, ведет к улучшению качества жизни и увеличению ее продолжительности [1, 23, 33, 68].

Однако постепенное прогрессирование атеросклеротического поражения венечных артерий с вовлечением

в процесс сосудистых трансплантатов приводит к снижению клинического эффекта от выполненной операции и увеличивает риск развития ишемии миокарда [11, 13, 33, 34]. Изучение динамики заболевания в послеоперационном периоде выявляет стойкую тенденцию к возрастанию числа больных с рецидивом ИБС [11, 17, 33, 34]. Данные о частоте развития рецидива стенокардии и инфаркта миокарда (ИМ) представлены в табл. 1, 2.

Несмотря на достигнутые успехи в разработке современных методов медикаментозной терапии, в боль-

Таблица 1

Частота рецидива стенокардии после коронарного шунтирования

Автор, год	Частота рецидива стенокардии после КШ (в %)					
	1 год	3 года	5 лет	10 лет	15 лет	20 лет
Жбанов И.В., 1989	17–29	39	45	—	—	—
Агапов А.А., 1996	—	26	—	—	—	—
Кушелева Э.В., 2000	—	—	20–25	—	—	—
Сейидов В.Г., 2006	25,9	—	49,1	—	—	—
Щаднева С.И., 2006	—	—	—	62,5	—	—
Рябов С.И., 2008	—	25	—	—	—	—
Brener S.J. et al. 1997	20	—	40	—	—	—
Sergeant P. et al., 1998	4	—	—	—	62	—
Wheatley D.J., 2003	5	—	18	39	62	79

«—» — исследования не проводились.

Частота развития инфаркта миокарда после коронарного шунтирования

Автор, год	Частота развития инфаркта миокарда после КШ (в %)				
	1 год	5 лет	10 лет	15 лет	20 лет
Сейидов В.Г., 2006	2,1	7,4	—	—	—
Sergeant P. et al., 1998	—	—	—	38	—
Wheatley D.J., 2003	3	6	14	27	44

«—» — исследования не проводились.

шинстве случаев проведение консервативного лечения у данной группы пациентов неэффективно [5]. В этой связи они рассматриваются как кандидаты на проведение повторной реваскуляризации миокарда [14, 31, 48].

Причины развития рецидива стенокардии у больных, перенесших коронарное шунтирование

В качестве основных факторов, предрасполагающих к развитию рецидива ишемии миокарда у прооперированных пациентов, можно выделить морфологические и клинические.

1. Морфологические — поражение коронарных шунтов; прогрессирование атеросклероза в ранее интактных коронарных артериях (КА); неадекватная первичная реваскуляризация; сочетанное поражение коронарных шунтов и КА.

По мнению многих авторов, успех операции прямой реваскуляризации миокарда определяется продолжительностью функционирования коронарных шунтов [9, 21, 30, 34]. И в качестве основной причины рецидива ишемии миокарда после КШ рассматривают дисфункцию кондуитов (77–83,8% случаев).

К основным факторам, определяющим проходимость аутокондуитов, относятся вид аутооттрансплантата и особенности строения периферического венечного русла [1, 30, 56].

Так, среди ныне используемых трансплантатов, наиболее подвержены развитию дисфункции — аутовенозные кондуиты [1, 18, 30, 31]. Высокая их склонность к ранней гиперплазии интимы и атеросклеротическому поражению в отдаленные сроки после операции существенно снижают продолжительность функционирования шунта и ухудшают результаты хирургического лечения [16, 70].

Не менее важную роль в продолжительности функционирования шунтов играют особенности строения периферического венечного русла: диаметр шунтируемой артерии, объем и состояние дистального коронарного русла [70, 61]. Так, в ряде работ выявлено существенное снижение процента функционирующих шунтов при формировании анастомоза с КА диаметром менее 1,5 мм. [8, 20, 73]. Встречаются работы, в которых авторы указывают на взаимосвязь между высокой частотой дисфункции коронарных шунтов и бассейном шунтированной КА [26, 30, 31]. В ходе анализа результатов установлено, что наилучшие результаты отдаленной проходимости наблюдаются при шунтировании передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии и правой коронарной

артерии, наихудшие — диагональной и задней межжелудочковой ветвей [26, 30].

Существует ряд иных факторов, которые в разной степени способны определять длительность функционирования кондуитов. К ним относятся: степень атеросклеротического поражения шунтированной КА [20, 43]; качество наложения дистального анастомоза [61, 70]; осевые и угловые деформации коронарных шунтов [30, 70].

2. Наряду с морфологическими причинами, в литературе широко обсуждается влияние клинических факторов на «возобновление» симптомов ИБС у пациентов после КШ, среди которых, лидирующие места занимают: курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия. В ходе долгосрочных наблюдений за пациентами, перенесшими КШ, установлено, что курение существенно ухудшает прогноз течения ИБС и увеличивает частоту развития рецидива стенокардии, ИМ и летального исхода у данной категории больных [50, 57].

В ряде работ доказано неблагоприятное влияние артериальной гипертензии на отдаленные результаты хирургического лечения. Так, недостаточно эффективный контроль артериального давления (АД) приводит к увеличению количества рестенозов шунтов, прогрессированию атеросклеротического поражения КА, патологическому ремоделированию левого желудочка [15, 32, 57].

В ходе многочисленных клинических исследований выявлена четкая взаимосвязь между частотой развития рецидива ишемии миокарда у прооперированных пациентов и высоким уровнем холестерина и липопротеидов низкой плотности [32, 77, 87].

В последнее время большую роль в возникновении ишемии миокарда после КШ отводят сахарному диабету (СД) [1, 3, 72]. В ряде клинических наблюдений доказано его отрицательное влияние на ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения [24, 77].

Место инструментальных методов диагностики в определении показаний к оперативному лечению пациентов с рецидивом ишемии миокарда после коронарного шунтирования

Для определения тактики лечения больных с рецидивом стенокардии после КШ важна точная диагностика локализации поражения венечного русла и состояние коронарных шунтов [5].

В настоящее время для этого широко применяются неинвазивные методы исследования: электрофизиологические, функциональные, эхокардиографические, радионуклидные, лучевые и др.

1. *Электрофизиологические методы.* Для оценки функционального состояния сердечной мышцы у больных с ИБС широкое распространение получили ЭКГ-исследование, прекордиальное ЭКГ-картирование, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Но, применение этих методов в диагностике прогрессирования поражения венечного русла и проходимости аортокоронарных шунтов ограничено в виду малой чувствительности и специфичности.

2. *Функциональные методы.* Применение нагрузочных проб с дозированием физической нагрузки на велоэргометре или тредмиле, позволяет косвенно судить о состоянии нативного коронарного русла и функции коронарных шунтов [5, 12]. Однако отсутствие четких ЭКГ-критериев ишемизации миокарда способствует ложной интерпретации результатов.

3. *Эхокардиографические методы.* Хорошей альтернативой нагрузочным пробам является стресс-эхокардиография. Сопоставимая чувствительность при значительно более высокой специфичности позволяет использовать данную методику с диагностической целью. Доказана тесная корреляция между зонами преходящей ишемии, по данным стресс-эхокардиографии, и сегментами, перфузируемыми стенозированными артериями и/или шунтами [4, 12, 19].

4. *Радионуклидные методы.* Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с Tc99m (ОФЭКТ) относится к числу часто используемых методов диагностики дефектов перфузии в бассейнах пораженных коронарных шунтов и прогрессирования атеросклероза в КА [5, 27]. Выявление отрицательной динамики перфузии миокарда по сравнению с предыдущими исследованиями свидетельствует о прогрессировании атеросклероза. Тем не менее, отсутствие четких скинтиграфических критериев не позволяет судить о причинах рецидива ишемии миокарда. В то же время наличие локальных или диффузных рубцовых изменений, системных нарушений микроциркуляции приводят к высокому проценту ложноположительных результатов [30, 67].

5. *Лучевые методы.* Применение компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением сделало возможным неинвазивную оценку проходимости шунтов с высокой долей чувствительности (95%) и специфичности (97%) [5, 25]. При этом низкая лучевая нагрузка, по сравнению с селективной ангиографией, явилась существенным «плюсом» данной методики. В тоже время при исследовании КА процент чувствительности и специфичности существенно ниже — 68% и 94% [74]. Основными причинами этого являются выраженность артефактов вследствие кинетики сердечной мышцы, малого калибра коронарных артерий, кальциноза сосудистой стенки, наличие металлических стентов [42, 76].

Внедрение в 1999 г. мультиспиральной КТ (МСКТ) значительно повысило качество получаемых изображений [42]. По данным литературы, чувствительность и специфичность МСКТ в выявлении стенозов шунтов и коронарных артерий достигают 80–90%. Тем не менее, 3–10% коронарных сегментов по-прежнему не поддаются интерпретации [5, 42].

За счет высокой разрешающей способности магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца позволяет выявлять признаки прогрессирования атеросклеротического процесса в КА, оценивать функцию коронарных шунтов с высоким процентом чувствительности и специфичности — 93% и 97%. Однако существенным ограничением МРТ остается невозможность адекватной оценки состояния коронарного русла из-за малого калибра [65], извитости и подвижности венечных артерий [6].

Несмотря на прогресс неинвазивных технологий и положительные стороны этих методов, в настоящее время ангиографическое исследование продолжает играть главную роль при качественной и количественной оценке состояния трансплантатов, КА и коллатерального венечного русла и остается общепризнанным «золотым стандартом», определяющим адекватную тактику лечения больных с рецидивом ИБС после КШ [54].

Методы лечения рецидива ишемии миокарда после коронарного шунтирования

После успешного выполнения баллонной ангиопластики нативного коронарного русла в 70-е гг. прошлого столетия данная методика стала применяться у больных с рецидивом ишемии миокарда после КШ. Тем не менее, особенности атеросклероза в аутовенозных шунтах создавали значительные трудности для эффективного выполнения эндоваскулярного лечения [45, 63]. Крупные исследования, посвященные изучению эффективности баллонной дилатации коронарных шунтов, свидетельствуют о достаточно высокой частоте развития острых коронарных осложнений во время выполнения эндоваскулярных вмешательств и большой доле рестенозов в отдаленные сроки (до 68%) [46, 59, 75].

Более обнадеживающие результаты были получены с внедрением в клиническую практику коронарного стентирования [38, 79]. Тем не менее, в крупном рандомизированном исследовании SAVED (Stent versus balloon angioplasty for aortocoronary saphenous vein bypass graft disease, 1996), посвященном сравнительному анализу стентирования и баллонной ангиопластики в коронарных шунтах, отмечен одинаковый уровень внутригоспитальных осложнений в обследованных группах (ИМ, летальный исход, необходимость в экстренной операции КШ) [79].

Противоречивые результаты стентирования коронарных шунтов и достаточно высокий уровень острых коронарных осложнений послужили стимулом к развитию и внедрению в клиническую практику новых эндоваскулярных технологий: эндоваскулярной атерозектомии из пораженных коронарных шунтов, лазерной ангиопластики аутокондуитов [39, 47, 58, 78]. Однако применение данных методов не улучшило клинические результаты. В сравнении со стентированием данные методы сопровождаются высокой частотой эмболизации дистального русла (9%) и развитием ИМ (4%), а частота рестеноза в отдаленном периоде составила не менее 60–65% [60, 80].

Наряду с широким внедрением в клиническую практику эндоваскулярных методов лечения, пациенты с рецидивом ишемии миокарда после КШ рассматриваются как кандидаты на выполнение повторного КШ [11, 31, 48]. Согласно сведениям национальной базы данных STS (The Society of Thoracic Surgeons) частота повторных операций составляет 8,6–10,4%, а в некоторых центрах достигает 25% [83].

В 2004 г. American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC) сформулировали показания к повторному коронарному шунтированию у ранее оперированных пациентов [48].

Класс I

(достоверные доказательства и/или единство мнений экспертов в том, что данная процедура или вид лечения целесообразны, полезны и эффективны)

1. Стенокардия, ограничивающая жизненную активность, рефрактерная к максимальной консервативной терапии. Пациенты с сохраняющейся выраженной ангинозной симптоматикой, несмотря на консервативную терапию, проводимую в полном объеме. В случае атипичного болевого синдрома ишемия миокарда должна быть объективизирована.

2. Отсутствие функционирующих шунтов при наличии показаний к операции на нативных сосудах, соответствующих I классу (значимый стеноз ствола левой коронарной артерии (СтЛКА), поражение, эквивалентное стенозу СтЛКА, трехсосудистое поражение).

Класс IIa

(преобладают доказательства и/или мнения экспертов о пользе/эффективности)

1. Анатомически доступные для шунтирования дистальные сегменты артерий, если при неинвазивном тестировании доказано наличие больших участков жизнеспособного миокарда, находящегося под угрозой ишемии.

2. Атеросклероз венозных шунтов более 50%, поддерживающих кровоток к передней нисходящей артерии или к большому объему миокарда.

Особенности повторного коронарного шунтирования

Повторное КШ сопровождается техническими трудностями, которые не типичны для первичных вмешательств.

Во-первых, это обусловлено тем, что сердце окружено рубцовой тканью и адгезировано к задней поверхности грудины. Выполнение повторной стернотомии значительно повышает риск повреждения жизненно важных структур [49, 51, 62].

Во-вторых, увеличение периода искусственного кровообращения сопровождается повышенным риском развития острой сердечной недостаточности (ОСН) [2, 28].

В-третьих, выполнение антеградной кардиоopleгии создает дополнительный риск дефрагментации компонентов атеросклеротической бляшки, а функционирующие артериальные шунты снижают эффективность кардиоopleгии [41, 66].

Выполнение продольной стернотомии при повторных операциях коронарного шунтирования сопряжено с высоким риском повреждения правого желудочка, аорты, полых вен, функционирующих коронарных шунтов [37, 51]. По данным The Society of Thoracic Surgeons (1998) смертность от кровотечения может достигать 21% [83].

В настоящее время наиболее безопасным способом выполнения повторной стернотомии считается метод с использованием осциллирующей пилы [35, 51]. Однако данный способ не позволяет полностью исключить риск повреждения жизненно важных структур. В связи с этим ведется поиск альтернативных методов выполнения повторного доступа. Так, методика изоляции сердца и крупных сосудов с помощью синтетической заплаты, подшитой к краям перикарда во время первичного вмешательства, позволяет выполнить стернотомию без высокого риска повреждения структур сердца [22]. Но, большая площадь инородного тела приводит к развитию интенсивного спаечного процесса, что значительно удлиняет время кардиолиза и полностью не исключает риск травмы сердца и крупных магистральных сосудов.

В 2008 г. в НИИССХ им. А.Н.Бакулева предложен метод, в котором вместо синтетической заплаты используется сосудистый протез, фиксированный к задней поверхности грудины [22].

Параллельно с разработкой безопасных методов выполнения повторной стернотомии, большую популярность получили методы направленные на борьбу с развитием спаечного процесса в переднем средостении с помощью различных растворов (например, Sepracoat Genzyme Corp., Boston, MA, USA) и пластин (SeptraFilm) [84]. Тем не менее, по данным литературы, данные методы существенно не влияют на развитие спаечного процесса.

В последнее время активно используются методы малоинвазивных доступов, применяемые в ситуациях, требующих реваскуляризации ограниченного участка миокарда [7, 36, 40, 52]. Прогресс в разработке высокотехнологичного оборудования привел к широкому использованию торакоскопической техники [37, 55], телеманипуляторных инструментальных систем (ТЕМИС) — хирургические роботы «ZEUS» (Computer Motion, Santa Barbara, CA, USA), «Da Vinci» (Intuitive Surgical, Mountain View, CA, USA) [69].

Широко обсуждаются методы выполнения повторного доступа в условиях параллельного кровообращения [49, 62].

Не менее актуальной проблемой при повторном КШ является выбор трансплантата, особенно в тех условиях, когда оптимальный аутоконduit уже был использован при первичном вмешательстве [1]. Оптимальным выбором при повторном КШ является левая внутренняя грудная артерия (ЛВГА), если она не использовалась в предшествующих операциях [1].

Развитие тенденции тотальной артериальной реваскуляризации способствовало расширению возможности выбора кондуита для повторных операций КШ [29, 53, 85]. К таким относятся: правая внутренняя

грудная артерия (ПВГА), лучевая артерия, правая желудочно-сальниковая артерия, нижняя надчревная артерия [36, 44, 71, 81, 82].

Защита миокарда при выполнении повторного вмешательства является сложной задачей [10]. Использование во время выполнения первичного КШ антеградной кардиоopleгии в большинстве случаев достаточно для адекватной защиты миокарда. В то же время проведение антеградной кардиоopleгии при коронарном рещунтировании чревато развитием эмболии атеросклеротическими массами из пораженных шунтов с развитием тяжелых периоперационных осложнений (ИМ, ОШН, нарушения ритма) [41, 66]. Использование в этом случае иного способа доставки кардиоopleгического раствора, например через венозный синус (ретроградная кардиоopleгия), является актуальным при повторных вмешательствах [66].

Таким образом, высокий хирургический риск при повторных операциях коронарного шунтирования требует совершенствования хирургической техники, методов защиты миокарда, анестезиологического обеспечения операции. Выбор тактики выполнения повторной реваскуляризации может варьировать в зависимости от риска хирургического вмешательства и складывающейся интраоперационной ситуации.

Результаты повторной хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с рецидивом стенокардии после КШ

Повторное КШ — технически более сложное хирургическое вмешательство, ассоциирующееся с повышенным риском развития тяжелых осложнений, в том числе и летальных [48, 83]. Смертность больных, подвергшихся повторному КШ, составляет от 4,2 до 11,4% [77, 83].

Главной причиной неблагоприятного исхода при повторном КШ является периоперационное развитие ИМ [77, 83].

Пожилой возраст, нарушение функции левого желудочка, количество пораженных атеросклерозом венозных шунтов, число перенесенных ранее КШ и экстренность — факторы, увеличивающие операционный риск. Из доклада The Society of Thoracic Surgeons (1998) уровень летальности при плановых вмешательствах составил 5,2%, при срочных 7,4%, при экстренных 13,5%, а при операциях «отчаяния» — 40,7% [83]. По данным Weintraub W.S. при срочных и экстренных вмешательствах госпитальная летальность составила 10,9% и 16,6%, соответственно. В то же время при плановом ре-КШ не превышала 5,7% [86].

Однако, несмотря на повышенный риск неблагоприятного исхода, непосредственные и отдаленные результаты демонстрируют высокий клинический успех коронарного рещунтирования [11, 31, 86]. В среднем выживаемость после повторного КШ составляет 90–95% в течение 5 лет и более 75% через 10 лет [48].

Таким образом, несмотря на улучшение техники хирургического вмешательства, совершенствование вторичной профилактики прогрессирования атеросклероза в послеоперационном периоде, проблема рецидива ишемии миокарда после КШ остается актуальной. Расширение показаний и рост количества операций при первичном КШ привели к увеличению числа пациентов с рецидивом ИБС, что поставило перед кардиологами и кардиохирургами новые задачи по разработке единой тактики обследования и лечения. Повторное коронарное шунтирование является эффективным методом лечения рецидива ишемии миокарда после КШ.

Литература:

1. Авалиани В.М., Чернов И.И., Шонбин А.Н. Коронарная хирургия при мультифокальном атеросклерозе: Руководство для врачей. — М., 2005. — 384 с.: илл.
2. Акчурун Р.С., Марголина А.А., Подлесских Ю.С. и др. Развитие методов интраоперационной защиты миокарда: путь к совершенству или дорога в никуда? // Груд. и серд.-сосуд. хир. — 2001. — № 3. — С. 27–30.
3. Акчурун Р.С., Ширяев А.А., Мершин К.В. и др. Операции коронарного шунтирования у больных сахарным диабетом // Болезни сердца и сосудов. — 2007. — Т. 2. — № 2.
4. Алехин М.Н., Седов В.П., Сидоренко Б.А. Возможности стресс-эхокардиографии в обследовании больных после операции аортокоронарного шунтирования и ангиопластики // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — М., 1999. — № 2.
5. Ардашев А.В., Коков Л.С., Синецын В.Е. Обследование и рентгенохирургическое лечение больных после аортокоронарного шунтирования. — М.: Медпрактика, 2007. — 193 с.
6. Беленков Ю.Н., Акчурун Р.С., Савченко А.П. и др. Рентгеноморфологическая характеристика поражения шунтов у больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования // Кардиология. — 2000. — № 1. — С. 6–12.
7. Бокерия Л.А., Морчадзе Б.Д., Сигаев И.Ю. Варианты хирургического доступа при повторных операциях прямой реваскуляризации миокарда // Бюл. НЦССХ. — 2007. — Т. 8, № 3. — С. 36.
8. Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В. Непосредственные результаты прямой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца, выполненной по минимально инвазивной методике // Бюл. НЦССХ. — 2007. — Т. 8, № 3. — С. 20–27.
9. Бураковский В.И., Работников В.С., Иоселиани Д.Г. Ишемическая болезнь сердца // Сердечно-сосудистая хирургия: Руководство / Авт.: Бураковский В.И., Бокерия Л.А., Алекси-Месхишвили В.В. и др. / По ред. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. — М.: Медицина, 1989. — Гл. 5. — С. 526–586.

10. Гребенник В.К., Сухова И.В., Худогонова С.В. и др. Выбор метода защиты миокарда при повторном коронарном шунтировании // Бюл. НЦССХ.— 2007.— Том 8, № 3.— С. 120.
11. Гребенник В.К., Сухова И.В., Павлов А.Е. Многолетний опыт повторного коронарного шунтирования // Бюл. НЦССХ.— 2008.— Том 9, № 6.— С. 73.
12. Домницкая Т.М., Еремина Н.В., Авилов Д.А. и др. Неинвазивные методы исследования маммарокоронарных шунтов и коронарного русла в отдаленные сроки после операций коронарного шунтирования // Кардиология.— 2007.— № 9.
13. Жбанов И.В. Рецидив стенокардии после аортокоронарного шунтирования: Дисс. ...канд. мед. наук.— М., 1989.— 132 с.
14. Жбанов И.В. Повторная реваскуляризация миокарда при рецидиве стенокардии после аортокоронарного шунтирования: Дисс. ...докт. мед. наук.— М., 1999.— 218 с.
15. Жирков А.М., Костенко В.А., Куренков М.В. Влияние артериальной гипертензии на особенности атеросклероза коронарных артерий // Бюл. НЦССХ.— 2007.— Том 8, № 3.— С. 42.
16. Иванова А.Г., Минкина С.М., Жбанов И.В. Анализ изменений структуры аутовенозных шунтов после аортокоронарного шунтирования // Бюл. НЦССХ.— 2007.— Том 8, № 3.— С. 42.
17. Ишенин Ю.М., Тверсков С.В., Ахметшин М.Г. Хирургия рецидива стенокардии после АКШ // Бюл. НЦССХ.— 2008.— Том 9, № 6.— С. 72.
18. Крайсс Л.У., Клауз А.У. Сосудистые шунты и последствия их наложения // Атеросклероз и коронарная болезнь сердца / По ред. Фустер В., Росс Р. и др.— М., 2004.— Том № 1.— Гл. 41.— С. 715–726.
19. Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., Аязян Э.А. Возможности топической диагностики поражения коронарного русла у больных ИБС при помощи контрастной стресс-эхокардиографии с дипиридамолом // Бюлл. НЦССХ.— 2005.— Том 6, № 5.— С. 284.
20. Овесян З.Р. и др. Результаты прямой реваскуляризации миокарда у больных с различными формами ишемической болезни сердца // Клиническая медицина.— 2006.— № 5.— С. 47–51.
21. Рябов С.И. Кардиология: руководство для врачей в 2 т.— СПб.: СпецЛит.— 2008.— Т.1.— 607 с.: ил.
22. Свободов А.А., Зеленикин М.А. Способ безопасной рестернотомии // Груд. и серд.-сосуд. хир.— 2008.— № 1.— С. 66–67.
23. Сейидов В.Г., Фисун А.Я., Евсюков В.В. и др. Сравнение отдаленных результатов эндоваскулярного лечения и коронарного шунтирования в течение 5 лет наблюдения // Российский кардиологический журнал.— 2006.— № 4.— С. 31–37.
24. Сейидов В.Г., Фисун А.Я., Евсюков В.В. Отдаленные результаты коронарного шунтирования в течение 5 лет наблюдения. Факторы, влияющие на рецидив стенокардии после коронарного шунтирования // Бюллетень сибирской медицины.— 2006.— № 3.— С. 105–112.
25. Синицын В.Е., Ильина Л.Н., Акчуринов Р.С. Сравнение двух методов визуализации шунтов после операции коронарного шунтирования — прямой селективной шунтографии электронно-лучевой ангиографии // Тез. докл. международного симпозиума «Методы визуализации в сердечно-сосудистой хирургии».— М., 1999.— С. 28.
26. Тепляков А.Т. и др. Отдаленные результаты аутоартериального коронарного шунтирования по данным коронарошунтографии // Патология кровообращения и кардиохирургия.— 2004.— № 1.— Р. 27–32.
27. Терновой С.К., Синицын В.Е., Гагарин Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий.— М.: Атмосфера.— 2003.— 144 с.
28. Шестакова Л.Г. Комплексная защита миокарда на основе крови при операциях в условиях искусственного кровообращения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— П., 1999.— 34 с.
29. Шнейдер Ю.А. Аутоартериальное шунтирование сосудов сердца без искусственного кровообращения // Груд. и серд.-сосуд. хирургия.— 2001.— № 2.— С. 32–34.
30. Шитулин В.М., Козлов Б.Н. Хирургическая реваскуляризация миокарда при хронических и острых формах ишемической болезни сердца // Коронарная и сердечная недостаточность.— Томск, 2005.— С. 529–556.
31. Щаднева С.И. Клиническая оценка эффективности повторной хирургической реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Н.— 2006.— 26 с.
32. Ярков В.И. Влияние нарушений липидного обмена и тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза на дисфункцию коронарных шунтов у больных ИБС в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Н.— 2008.— 27 с.
33. Abbate A., Biondi-Zoccai G.G.L., Agostoni P. Recurrent angina after coronary revascularization: a clinical challenge // European Heart Journal.— 2007.— Vol. 28.— P. 1057–1065.
34. Abrams J. Chronic stable angina // N. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352.— P. 2524–2552.
35. Akl B.F., Pett S.B., Wernly J.A. Use of sagittal oscillating saw for repeat sternotomy: a safer and simpler technique // Ann. Thorac. Surg.— 1984.— Vol. 38.— P. 646–647.
36. Akhter M., Lajos T., Grosner G. et al. Reoperations with the right gastroepiploic artery without cardiopulmonary bypass // J. Card. Surg.— 1997.— Vol. 12. P. 210–214.

37. Athanasiou T. et al. Video assisted re sternotomy in high-risk redo operations—the St. Mary's experience // Eur. J. Cardiothorac. Surg.— 2002.— Vol. 21.— P. 932–934.
38. Baldus S., Koster R., Elsner M. et al. Treatment of aortocoronary vein graft lesions with membrane-covered stents // Circulation.— 2000.— Vol. 102.— P. 2024.
39. Bittl J.A., Sanborn T.A., Yardley D.E. et al. Predictors of outcome of percutaneous excimer laser coronary angioplasty of saphenous vein bypass graft lesions: the Percutaneous Excimer Laser Coronary Angioplasty Registry // Am. J. Cardiol.— 1994.— Vol. 74.— P. 144–148.
40. Boonstra P.W., Grandjean J.G., Mariani M.A. Reoperative coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass through a small thoracotomy // Ann. Thorac. Surg.— 1997.— Vol. 63.— P. 405–407.
41. Borger M. A., Rao V., Weisel R.D. Reoperative coronary bypass surgery: Effect of patent grafts and retrograde cardioplegia // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 2001.— Vol. 121.— P. 0083–0090.
42. Burgsthaler C., Beck T., Kuettner A. et al. Non-invasive evaluation of coronary artery bypass grafts using 16-row multi-slice computed tomography with 188 ms temporal resolution // Int. J. Cardiol.— 2006.— Vol. 106.— P. 244–249.
43. Buxton B.F., Ruengsakulrach P., Fuller J et al. The right internal thoracic artery graft — benefits of grafting the left coronary system and native vassels with a high grade stenosis // Eur. J. Cardiothoracic. Surg.— 2000.— Vol. 18.— P. 255–261.
44. Calafiore A.M., di Giammarco G., Teodori G. et al. Radial artery and inferior epigastric artery in composite grafts: improved mid-term angiographic results // Ann. Thorac. Surg.— 1995.— Vol. 60.— P. 517–524.
45. Carlino M., De Gregorio J., Di Mario C. et al. Prevention of distal embolization during saphenous vein graft lesion angioplasty: experience with a new temporary occlusion and aspiration system // Circulation.— 1999.— Vol. 99.— P. 3221–3223.
46. De Feyter P.J., van Suylen R.J., de Jaegere P.P. Ballon angioplasty for the treatment of lesions in saphenous vein bypass grafts // J. Am. Coll. Cardiol.— 1993.— Vol. 21.— P. 1539–1550.
47. Dooris M., Hoffmann M., Glazier S. et al. Comparative results of transluminal extraction coronary atherectomy in saphenous vein graft lesions with and without thrombu // J. Am. Coll. Cardiol.— 1995.— Vol. 25.— P. 1700–1705.
48. Eagle K.A. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery); K.A. Eagle, R.A. Guyton, R. Davidoff et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 2004.— Vol. 44.— P. 213–310.
49. Elahi M., Dhannapuneni R., Firmin R. et al. Direct complications of repeat median sternotomy in adults // Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann.— 2005.— Vol. 13.— P. 135–138.
50. Ezzati M., Henley S. J., Thun M. J. et al. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality // Circulation.— 2005.— Vol. 112.— P. 489–497.
51. Follis F.M., Pett S. B., Miller K. B. et al. Catastrophic hemorrhage on sternal reentry: still a dreaded complication? // Ann. Thorac. Surg.— 1999.— Vol. 68.— P. 2215–2219.
52. Fonger J.D., Doty J.R., Sussman M.S. et al. Lateral MIDCAB grafting via limited posterior thoracotomy // Eur. J. Cardiothorac. Surg.— 1997.— Vol. 12.— P. 399–405.
53. Formica F., Ferro O., Greco P. Long-term follow-up of total arterial myocardial revascularization using exclusively pedicle bilateral internal thoracic artery and right gastroepiploic artery // Eur. J. Cardiothorac. Surg.— 2004.— Vol. 26.— P. 1141–1148.
54. Fox, K. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary / K. Fox, M.A. Garcia, D. Ardissino et al. // Eur. Heart J.— 2006.— Vol. 27.— P. 1341–1381.
55. Gazzaniga A.B., Palafox B.A. Substernal thoracoscopic guidance during sternal reentry // Ann. Thorac. Surg.— 2001.— Vol. 72.— P. 289–290.
56. Hayward P.A.R., Buxton B.F. Contemporary coronary graft patency: 5-year observational data from a randomized trial of conduits // Ann. Thorac. Surg.— 2007.— Vol. 84.— P. 795–799.
57. Herlitz J., Haglid M., Albertsson P. et al. Short- and long-time prognosis after coronary artery bypass grafting in relation to smoking habits // Cardiology.— 1997.— Vol. 88.— P. 492–797.
58. Holmes D.R., Mehta S., George C.J. et al. Excimer laser coronary angioplasty: the New Approaches to Coronary Intervention (NACI) experience // Am. J. Cardiol.— 1997.— Vol. 80.— P. 99K–105K.
59. Hong M.K., Mehran R., Dangas G. et al. Creatine kinase–MB enzyme elevation following successful saphenous vein graft intervention is associated with late mortality // Circulation.— 1999.— Vol. 100.— P. 2400–2405.
60. King S.B., Yeh W., Holubkov R. et al. Balloon angioplasty versus new device intervention: clinical outcomes. A comparison of the NHLBI PTCA and NACI registries // J. Am. Coll. Cardiol.— 1998.— Vol. 31.— P. 558–566.
61. Koyama J., Owa M., Asadawa K. Effect of distal stenosis of internal thoracic artery bypass grafts on longitudinal phasic blood flow velocity characteristics // Am. Heart J.— 1999.— Vol.— 138.— P. 468–77.
62. Kuralay E., Bolcal C., Cingoz F. Cardiac reoperation by carpentier bicaval femoral venous cannula: GATA experience // Ann. Thorac. Surg.— 2004.— Vol. 77.— P. 977–981.

63. *Lee R., Loree H., Fishbein M.* High stress regions in saphenous vein bypass graft atherosclerotic lesions // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1994.— Vol. 24.— P. 1639–44.
64. *Luciani N., Anselmi A., De Geest R.* Extracorporeal circulation by peripheral cannulation before redo sternotomy: Indications and results // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 2008.— Vol. 136.— P. 572–577.
65. *Luigi N.* Magnetic resonance imaging // *Cardiovascular and Interventional Radiologi.*—2001.— Vol. 24.— Suppl. 1.— P. S231–232.
66. *Lytle B.W., Loop F.D., Cosgrove D.M. et al.* Fifteen hundred coronary reoperations. Results and determinants of early and late survival // *Ann. Thorac. Surg.*— 1987.— Vol. 93.— P. 847–859.
67. *Machac J.* Cardiac positron emission tomography imaging // *Semin. Nucl. Med.*— 2005.— Vol. 35.— P. 17–36.
68. *Markou A.L.P. et al.* Changes in quality of life, physical activity, and symptomatic status one year after myocardial revascularization for stable angina // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*— 2008.— Vol. 34.— P. 1009–1015.
69. *Martens T.P., Morgan J.A., Hefti M.M.* Adhesiolysis is facilitated by robotic technology in reoperative cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.*— 2005.— Vol. 80.— P. 1103–1105.
70. *Motwani J.G., Topol E.J.* Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention // *Circulation.*— 1998.— Vol. 97.— P. 916–931.
71. *Mussa S., Choudhary B.P., Taggart D.P.* Radial artery conduits for coronary artery bypass grafting: Current perspective // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 2005.— Vol. 129.— P. 250–253.
72. *Nissen S., Tuscus M., Schoenhagen P. et al.* Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial // *JAMA.*— 2004.— Vol. 291.— P. 1071–1080.
73. *O'Connor N.J., Morton J.R.* Effect of Coronary Artery Diameter in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery // *Circulation.*— 1996.— Vol. 93.— P. 652–655.
74. *Oudkerk M.* Non-invasive coronary imaging // *Cardiovascular and Interventional Radiology.*— 2001.— Vol. 24.— Suppl. 1.— P. S236–S237.
75. *Plokker H.W.T., Meester B.H., Serruys P.W.* The Dutch experience in percutaneous transluminal angioplasty of narrowed saphenous vein grafts used for aortocoronary arterial bypass // *Am. J. Cardiol.*— 1991.— Vol. 67.— P. 361–366.
76. *Ropers D., Pohle F.-K., Kuettner A. et al.* Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-Slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation // *Circulation.*— 2006.— Vol. 114.— P. 2334–2341.
77. *Sabik J. F., Blackstone E. H. et al.* Occurrence and risk factors for reintervention after coronary artery bypass grafting // *Circulation.*— 2006.— Vol. 114.— P. 454–460.
78. *Safian R.D., Grines C.L., May M.A. et al.* Clinical and angiographic results of transluminal extraction coronary atherectomy in saphenous vein bypass grafts // *Circulation.*— 1994.— Vol. 89.— P. 302–312.
79. *Savage M.P., Douglas J.S., Fischman D.L. et al.* Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 337.— P. 740–747.
80. *Sketch M.H., Davidson C.J., Yeh W. et al.* Predictors of acute and long-term outcome with transluminal extraction atherectomy: the New Approaches to Coronary Intervention (NACI) registry // *Am. J. Cardiol.*— 1997.— Vol. 80.— P. 68K–77K.
81. *Suma H., Isomura T., Horii T. et al.* Late angiographic results of using the right gastro-epiploic artery as a graft // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 2000.— Vol. 120.— P. 496–498.
82. *Tatoulis J., Buxton B.F., Fuller J.A.* The radial artery in coronary re-operation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*— 2001.— Vol. 19.— P. 266–273.
83. *The Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain & Ireland (2001).* National Adult Cardiac Surgical Database Report 1999–2000. Reading: Dendrite Clinical Systems Ltd.
84. *Van der Linden J., Duvernoy O., Hadjinikolaou L., Bengtsson L.* Does hyaluronate prevent postoperative retrosternal adhesions in coronary surgery? — Preliminary results // *Eur. J. Cardiothorac Surg.*— 2001.— Vol. 19.— P. 949–950.
85. *Veeger N.J.G.M., Panday G. F., Voors A.A.* Excellent long-term clinical outcome after coronary artery bypass surgery using three pedicled arterial grafts in patients with three-vessel disease // *Ann. Thorac. Surg.*— 2008.— Vol. 85.— P. 508–512.
86. *Weintraub W.S., Jones E.L., Morris D.C. et al.* Outcome of reoperative coronary bypass surgery versus coronary angioplasty after previous bypass surgery // *Circulation.*— 1997.— Vol. 95.— P. 868–877.
87. *White C.W., Gobel F.L., Campeau L.* Effect of an aggressive lipid-lowering strategy on progression of atherosclerosis in the left main coronary artery from patients in the post coronary artery bypass graft trial // *Circulation.*— 2001.— Vol. 104.— P. 2660.

МЕТОД ПЛАСТИКИ И БАНДАЖИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АНЕВРИЗМ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ

Ю.А.Шнейдер, К.В.Кузнецов, И.Р.Ужахов, Н.Г.Алешкин

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

THE METHOD OF THE PLASTY AND BANDAGING IN TREATMENT THE ANEURYSM OF THE ASCENDING AORTA

Y.A.Schneider, C.V.Kouznetsov, I.R.Ugahov, N.G.Aleshkin

Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Резюме. Изучен опыт хирургического лечения 36 больных с аневризмами восходящего отдела аорты небольших размеров. Оперированы 27 мужчин и 9 женщин в возрасте от 35 до 75 лет. Причиной заболевания у 24 больных явилось постстенотическое расширение аорты, у 8 — атеросклероз, у 4 — дегенеративная патология меди. В 2/3 случаев был выявлен критический аортальный стеноз, из них у 19 больных имелась недостаточность аортального клапана. Двустворчатый аортальный клапан выявлен у 9 пациентов. Во всех случаях имелась аневризма восходящей аорты 45–55 мм. Все больные оперированы — проведена продольная пластика аневризмы и бандажирование сосудистым протезом в условиях умеренной гипотермии с применением фармакоологической кровяной кардиopleгии, у 21 выполнено бандажирование протезом «Север», у 15 (41,6%) — VASCUTEC. 29 больным протезировали аортальный клапан. В 5 случаях выполнено АКШ, из них в одном случае — пластика митрального клапана. В сроки наблюдения от 5 до 12 лет летальных исходов не наблюдалось.

Ключевые слова: аневризма восходящей аорты, пластика, бандажирование.

Resume. Experience on surgical treatment of 36 patients with aneurysms of ascending aorta of the small sizes is studied. There were 27 men and 9 women among the operated patients. Their average age was 55 years (from 35 till 75 years) by the operation moment. The cause of disease in 24 patients (66,7%) was — poststenotic aortic enlargement, at 8 (22,2%) — an atherosclerosis, at 4 (11,1%) — a degenerate pathology of media. In 66,7% of cases the critical aortal stenosis has been taped, from them at 19 (79%) patients was also insufficiency of the aortal valve. The bicuspid aortal valve is taped at 9 (81,8%) patients. An aneurysm of an ascending aorta of 45–55 mm was diagnosed in all cases. All patients undergone the linear aneurism resection and bandaging by a vascular prosthesis with moderate hypothermia and cold pharmacological blood-based cardioplegia. 21 patients (58,3%) undergone bandaging with «Sever» prosthesis, 15 patients (41,6%) with VASCUTEC. In 29 patients (80,6%) aortic valve implantations were performed. In 5 cases (13,8%) CABG was made and in one case mitral valve plasty was performed. In short-term and follow-up period from 5 to 12 years no lethal outcomes were observed.

Key words: aneurysms of ascending aorta, linear aneurism resection, bandaging.

Введение. Актуальной проблемой современной кардиохирургии является хирургическое лечение аневризм грудной аорты, выбор оперативной тактики и техники лечения в зависимости от конкретного случая. Нерешенным остается вопрос о хирургическом лечении аневризм небольших размеров [1].

Окутывание расширенного участка аорты применялось еще в конце 30-х годов XX века и заключалось в подшивании различного инородного материала к участку аневризмы в надежде, что раздражение приведет к фиброзу вокруг аневризмы и укреплению аортальной стенки [5].

Одним из методов лечения аневризм аорты небольших размеров (диаметром 45–55 мм) стала техника, предложенная в 1971 г. F.Robicsek, который описал пластику расширенного участка аорты с последующим окутыванием зоны реконструкции сосудистым протезом для предотвращения дальнейшего расширения и разрыва аневризмы [12].

В настоящем сообщении представлены непосредственные и отдаленные результаты операций пластики и бандажирования, выполненных в Санкт-Петербургской

медицинской академии последипломного образования (СПбМАПО) и в кардиохирургическом отделении Ленинградской областной клинической больницы у пациентов с аневризмами восходящего отдела аорты небольших размеров.

Материал и методы. В период с сентября 1995 г. по октябрь 2008 г. оперировано 36 больных (27 мужчин и 9 женщин), средний возраст которых составил 55 ± 19 лет (35–75 лет). Причиной заболевания у 24 (66,7%) больных было постстенотическое расширение аорты, вследствие стеноза аортального клапана; у 8 (22,2%) — атеросклероз; 4 (11,1%) имели дегенеративную патологию меди. По тяжести исходного состояния 13 (36,1%) пациентов отнесены к I функциональному классу (ФК) по NYHA, 19 (52,8%) ко II ФК и 4 (11,1%) — к III ФК.

В диагностике аневризм восходящего отдела аорты были использованы неинвазивные методы исследования (рентгенография, трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография, компьютерная томография). Все пациенты имели аневризму восходящей аорты со средним диаметром 50 ± 5 мм. Критический

аортальный стеноз был выявлен у 24 (66,7%) пациентов, из них у 19 (79%) пациентов стеноз сочетался с недостаточностью аортального клапана.

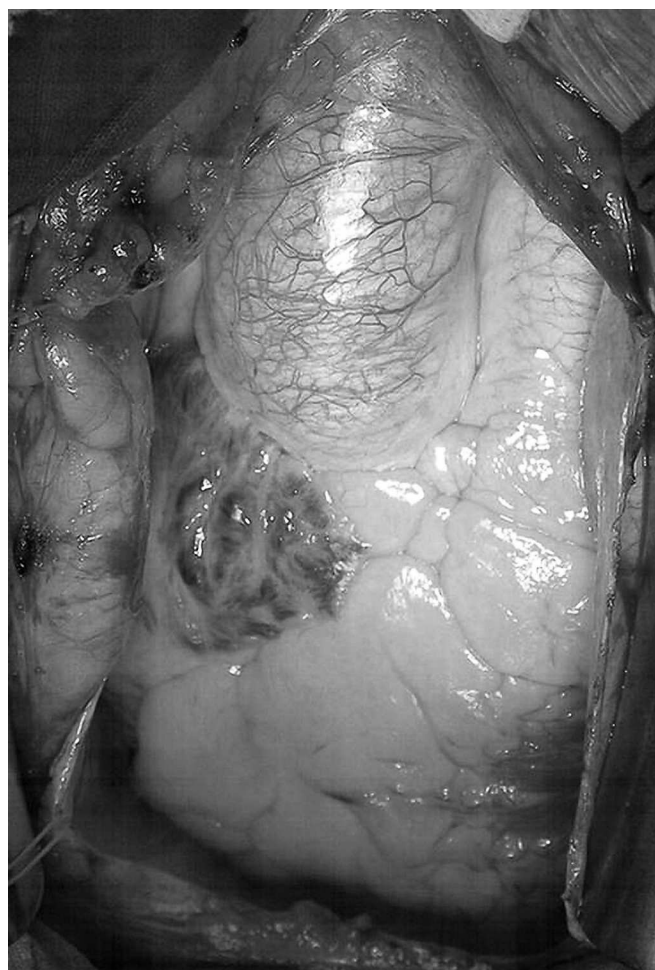
У 11 (30,6%) пациентов имелась выраженная аортальная недостаточность, обусловленная аннулоаортальной эктазией, из них у 9 (81,8%) обнаружен двухстворчатый аортальный клапан. По данным эхокардиографии, фракция выброса в среднем составила $53 \pm 10\%$.

У 29 (80,6%) больных выполнено протезирование аортального клапана. При этом использовались как отечественные протезы ЭМИКС (16), МЕДИНЖ-2 (6), так и зарубежные «Medtronic-Hall» (6), «Starr-Edwards» (1). Окутывание восходящей аорты производили отечественным сосудистым протезом «Север», в 15 случаях применен сосудистый протез «VASCUTES».

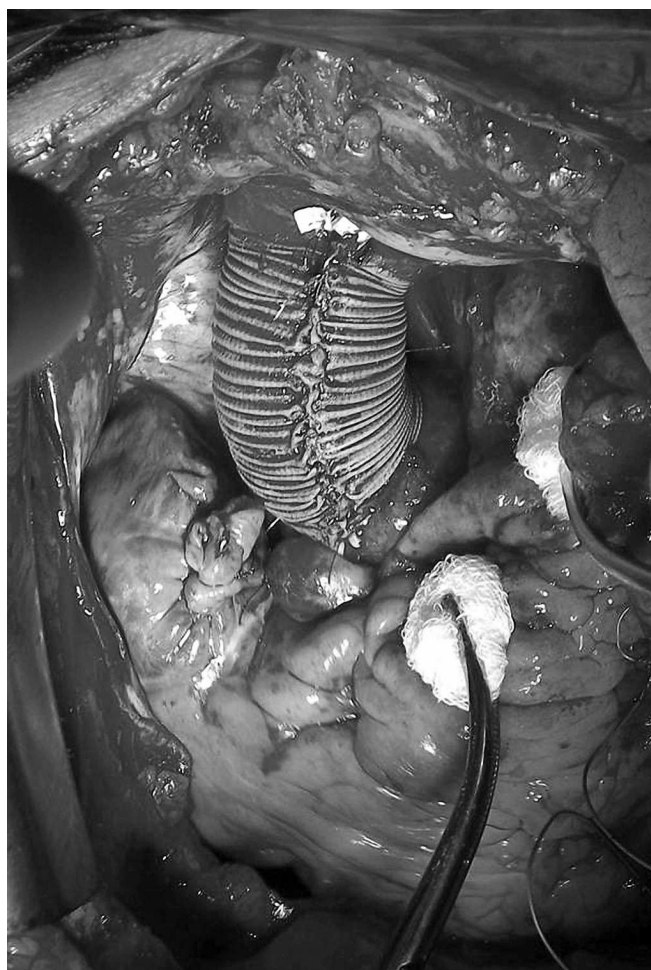
Операции выполняли доступом через продольную срединную стернотомию. Стандартное подключение АИК (аорта — полые вены — левый желудочек). Все операции выполнены в условиях искусственного кровообращения (ИК) с умеренной гипотермией ($32-35^\circ\text{C}$). Кардиопротекцию осуществляли с помощью фармакохолодовой кровяной кардиopleгии. Антеградная селективная кардиopleгия в устья коронарных артерий выполнена у всех пациентов.

После ревизии восходящей аорты и оценки возможности пластики, учитывая диаметр аневризмы (не более 50–55 мм), проводили продольную аортотомию. При наличии патологии (дегенеративно-измененный клапан, грубый кальциноз, ограничение раскрытия створок) аортальный клапан иссекали и выполняли его протезирование. В связи с отсутствием органического поражения створок у пяти пациентов была выполнена пластика аортального клапана путем наложения трех П-образных швов на комиссуры. Стенку аневризматически расширенной аорты иссекали. Диаметр аорты уменьшали до нормальных размеров. Разрез аорты ушивали двухрядным непрерывным швом на углах с прокладками из тефлона. После снятия зажима с аорты, восстановления сердечной деятельности и профилактики воздушной эмболии, для профилактики расширения выполняли окутывание аорты синтетическим протезом и сшивали его над ней (рисунок).

У пяти пациентов с атеросклеротическим поражением системы левой коронарной артерии выполнено аортокоронарное шунтирование. У одного выполнено аутовенозное шунтирование передней межжелудочковой, диагональной и огибающей артерий, у второго шунтировали аутовеной переднюю межжелудочковую и огибающую артерии, а также при сопутствующей недостаточности митрального клапана выполни-



А



Б

Рисунок. Пластика восходящей аорты с бандажированием сосудистым протезом. (А — до операции, Б — после операции).

ли пластику клапана по Alfieri. У трех пациентов выполнено маммарно-коронарное шунтирование передней межжелудочковой и диагональной артерий секвенциально.

Результаты и обсуждение. Основным диагностическим методом у всех больных была чреспищеводная и трансторакальная эхокардиография, в сомнительных случаях применяли компьютерную или магнитно-резонансную томографию. Анализ данных эхокардиографического исследования в интра- и послеоперационном периоде подтвердил, что эхокардиография может с успехом применяться для диагностики и динамического наблюдения за пациентами.

У оперированных больных летальных исходов не было. Средняя кровопотеря после операции составила 430 ± 70 мл. Длительность искусственного кровообращения при пластике восходящей аорты составила 98 ± 21 мин, время ишемии миокарда — 53 ± 18 мин.

Применение фармакохолодовой кровяной кардиopleгии позволило избежать развития послеоперационной сердечной недостаточности.

Ранние послеоперационные результаты оценивали методом эхокардиографии. Конечный диастолический размер левого желудочка уменьшился с 61 ± 10 до 52 ± 7 мм, конечный систолический — с 41 ± 9 до 36 ± 5 мм. Фракция выброса увеличилась с 53 ± 10 до $58 \pm 8\%$. Диаметр восходящего отдела аорты уменьшился с 50 ± 5 мм до 31 ± 2 мм. При динамическом наблюдении и измерении диаметра восходящей аорты через 1 месяц, 1 год и 3 года после операции не выявлено значительного расширения восходящего отдела аорты ($31,5 \pm 0,5$ мм, $32 \pm 0,25$ мм, $33,2 \pm 0,2$ мм, соответственно).

В отдаленные сроки (от 5 до 12 лет) ни в одном случае не наблюдалось рецидива аневризмы или дисфункции аортального клапана.

Аневризматическое расширение восходящей аорты, связанное с поражением аортального клапана, подробно описано в литературе. Оно обусловлено низкочастотными колебаниями турбулентного тока крови через стенозированный аортальный клапан (постстенотическое расширение), также причиной может быть и структурная дезорганизация аортальной стенки [18]. P.Michael et al. установили, что 25% пациентов с аортальной недостаточностью, имевших диаметр восходящей аорты более 4 см во время операции протезирования аортального клапана, нуждались в последующем в повторной операции по поводу аневризмы аорты. Исследователи рекомендуют, чтобы пациенты с диаметром восходящей аорты более 4 см подвергались хирургическому вмешательству во время протезирования аортального клапана [7]. Это вмешательство обычно включает резекцию и протезирование восходящей аорты с использованием различных хирургических методик: (операция Bentall-de Bono, метод Cabrol). Однако эти более сложные процедуры требуют длительного искусственного кровообращения и времени ишемии миокарда, что увеличивает количество осложнений и летальность, особенно у пациентов с высоким риском, так как эти показатели относятся к основным предикторам ранней летальности.

В таких случаях наиболее простым вмешательством является метод пластики и бандажирования восходящей аорты, описанный F.Robicsek [13]. Ogun N. et al., при изучении результатов хирургического лечения аневризматического расширения восходящей аорты в трех группах пациентов выявили: в 1-ой группе пациентов, подвергшихся протезированию аортального клапана, надкоронарной резекции и протезированию восходящей аорты и во 2-й группе, перенесших операцию Bentall-de Bono в модификации Kouchoukos — в раннем послеоперационном периоде летальность составила 7,7%, тогда как в 3-ей группе, в лечении которой была использована техника пластики и бандажирования с исходным более тяжелым предоперационным состоянием, были получены отличные ранние и отдаленные результаты при отсутствии летальных исходов [11].

Важным этапом операции является бандажирование сосудистым протезом, что укрепляет стенку восходящей аорты и предупреждает повторное расширение аорты. Аортопластика устраняет аневризматическое расширение, но без бандажирования не предохраняет от редилатации аневризмы [9].

По данным F.Robicsek et al., описанная техника пластики и бандажирования аорты требует приблизительно такого же времени ИК и пережатия аорты, как при протезировании аортального клапана [17]. Основываясь на нашем опыте, мы также считаем, что отличные результаты у пациентов с высоким риском достигаются благодаря короткому времени ИК и ишемии миокарда.

Coady M. et al. считают, что диаметр восходящей аорты, равный 6 см, является «пограничной точкой», выше которой частота разрыва аневризмы аорты увеличивается на 30%. По их мнению, во избежание поздней редилатации, аортальный диаметр должен быть менее чем 6 см [4].

Некоторые авторы [3] сообщают о риске образования гематомы ниже места окутывания аорты и что в отдаленные сроки разрыв аорты предупреждается не во всех случаях. У наших пациентов мы не наблюдали образования гематом, не выявили значительного послеоперационного расширения восходящей аорты при обследовании различными диагностическими методами (трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография) в сроки наблюдения до 12 лет. Отсутствие аналогичных осложнений описывают и другие авторы [6, 17, 19].

Заключение. Анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения аневризм восходящего отдела аорты показывает, что метод пластики и бандажирования может успешно применяться при лечении аневризматического расширения. В отличие от протезирования восходящей аорты, метод характеризуется коротким временем операции, отсутствием послеоперационных кровотечений и летальных исходов в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Таким образом, техника пластики и бандажирования восходящей аорты по методу Robicsek является операцией выбора и может успешно применяться у больных с аневризмами восходящей аорты небольших размеров.

Литература:

1. Шнейдер Ю. А., Толкачев В. В., Жорин С. П. «Хирургическое лечение аневризм грудной аорты» // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Материалы II Ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых.— 1998.— С. 65.
2. Bauer M., Pasic M., Schaffarzyk R. et al. Reduction aortoplasty for dilatation of the ascending aorta in patients with bicuspid aortic valve. // Ann. Thorac. Surg.— 2002.— Vol. 73.— P. 720–723.
3. Baumgartner F., Omari B., Pak S. et al. Reduction aortoplasty for moderately sized ascending aortic aneurysms. // J. Card. Surg.— 1998.— Vol. 13.— P. 129–132.
4. Coady M. A., Rizzo J. A., Hammond G. L. et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1997.— Vol. 113.— P. 476–491.
5. Grindlay J. H., Waugh J. M. Plastic sponge which acts as a framework for living tissue: experimental studies and preliminary report of use to reinforce abdominal aneurysms. // Arch. Surg.— 1951.— Vol. 63.— P. 288.
6. Kamada T., Imanaka K., Ochuchi H. et al. Mid-term results of aortoplasty for dilated ascending aorta associated with aortic valve disease. // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 2003.— Vol. 9.— P. 253–256.
7. Michael P.L., Acar J., Chomette G., Lung B. Degenerative aortic regurgitation. // Eur. Heart J.— 1991.— Vol. 12.— P. 875–882.
8. Milgalter E., Laks H. Dacron mesh wrapping to support the aneurysmally dilated or friable ascending aorta. // Ann. Thorac. Surg.— 1991.— Vol. 52.— P. 874–876.
9. Mueller X. M., Tevæarai H. T., Genton C. Y. et al. Drawback of aortoplasty for aneurysm of the ascending aorta associated with aortic valve disease. // Ann. Thorac. Surg.— 2002.— Vol. 73.— P. 720–723.
10. Oelert H. Aortoplasty and wrapping for aneurysms of the ascending aorta. // Presented at the Italian Conference of Cardiovascular Disease.— April 2003.— Erice, Italy.
11. Ogus N. T., Cicek S., Isik O. Selective management of high risk patients with an ascending aortic dilatation during aortic valve replacement. // J. Cardiovasc. Surg.— 2002.— Vol. 43.— P. 609–615.
12. Robicsek F., Daugherty H. K., Mullen D. C. External grafting of aortic aneurysms. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1971.— Vol. 61.— P. 131.
13. Robicsek F. Wrapping of aortic aneurysm. // Am. J. Cardiol.— 1978.— Vol. 41.— P. 792.
14. Robicsek F. A new method to treat fusiform aneurysms of the ascending aorta associated with aortic valve disease: an alternative to radical resection. // Ann. Thorac. Surg.— 1982.— Vol. 39.— P. 92–94.
15. Robicsek F. Conservatism in the management of aortic aneurysms. // J. Cardiovasc. Surg.— 1984.— Vol. 25.— P. 81–85.
16. Robicsek F., Mano J., Thubrikar. Conservative operation in the management of annular dilatation and ascending aortic aneurysm. // Ann. Thorac. Surg.— 1994.— Vol. 57.— P. 1672–1674.
17. Robicsek F. Invited commentary. // Ann. Thorac. Surg.— 1991.— Vol. 52.— P. 876.
18. Robicsek F. About ascending aortic dilatation during aortic valve replacement. // J Cardiovasc Surg.— 2003.— Vol. 44.— P. 279.
19. Robicsek F., Cook J. W., Reames M. K., Skipper E. R. Size reduction ascending aortoplasty: Is it dead or alive? // J. Thoracic. Cardiovasc. Surg.— 2004.— Vol. 128.— P. 562–570.

**ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПНЕВМАТИЧЕСКАЯ КОМПРЕССИЯ НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

Н.И.Глушков, С.В.Опенченко

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия

**RESULTS OF INTERMITTENT PNEUMATIC COMPRESSION OF LOWER
EXTREMITIES IN COMPLEX PREVENTION OF POSTOPERATIVE VENOUS
TROMBOTIC COMPLICATIONS IN ELDERLY AND SENILE AGE PATIENTS**

N.I.Glushkov, S.V.Openchenko

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia,

Saint-Petersburg Hospital for War Veterans, Russia

© Н.И. Глушков, С.В. Опенченко, 2009 г.

Резюме. Проведен анализ частоты послеоперационных венозных тромботических осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста. По данным аутопсии частота тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей у пациентов хирургического профиля в период с 2000 по 2007 гг. составила 6,5%. Послеоперационный тромбоз вен нижних конечностей при ультразвуковом триплексном сканировании выявлен у 18,9% больных.

Учитывая высокую частоту послеоперационных венозных тромботических осложнений, в комплексной профилактике применялась перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей интраоперационно и в дни постельного режима. Это позволило снизить количество послеоперационных венозных тромбозов до 3,9%.

Ключевые слова: венозный тромбоз, перемежающаяся пневматическая компрессия вен.

Resume. The analysis of the frequency of the postoperative venous thrombotic complications in patients of older age was carried out. According to autopsy data, frequency of pulmonary embolism in patients of general surgery group during the period since 2000 to 2007 was 6,5%. Ultrasound triplex scanning detected postoperative lower extremities venous thrombosis in 18,9% of patients. Taking into account high frequency of postoperative venous thrombotic complications, intermittent pneumatic compression of lower extremities was used intraoperatively and in case of confinement to bed. It allowed to reduce the number of postoperative venous thrombosis to 3,9%.

Key words: venous thrombosis, intermittent pneumatic compression

Введение. Профилактика послеоперационных венозных тромботических осложнений остается актуальным вопросом современной медицины. Многие практикующие врачи даже в крупных стационарах недооценивают опасность и распространенность такого рода осложнений. Частота тромбозов глубоких вен в популяции составляет около 160 на 100 тыс. населения, а 60 человек на 100 тыс. населения погибают от тромбоэмболии легочной артерии, которая в 25% связана с ранее перенесенными хирургическими вмешательствами [1, 2, 4]. За последние 30 лет нет устойчивой тенденции к уменьшению количества таких осложнений [4, 5].

В раннем послеоперационном периоде среди пациентов хирургического профиля тромбоз в венах нижних конечностей выявлен при помощи ультразвукового дуплексного сканирования у 11%, несмотря на проведение стандартной профилактики [3]. Данные зарубежных авторов также неутешительны: в исследованиях W.H.Geerts et al. (2004) частота послеоперационных тромбозов в системе нижней полой вены достигала 15%.

Пациенты старшей возрастной группы имеют высокий риск развития венозных тромбозов в 4–5 раз

больше, чем пациенты других возрастных групп, а операция увеличивает его в 10 раз [1, 2]. Однако в изученной нами литературе не найдено конкретных данных о частоте послеоперационных венозных тромботических осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. В патологоанатомическом бюро Госпиталя для ветеранов войн Санкт-Петербурга нами проведен ретроспективный анализ 8542 протоколов вскрытия пациентов умерших за период с 2000 по 2007 гг. Средняя частота тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и ее ветвей, по данным аутопсии в послеоперационном периоде у пациентов хирургического профиля, составила 6,5%, распределение по годам представлено на графике. Все пациенты имели высокую степень риска венозных тромботических осложнений. Риск был обусловлен тяжелой сопутствующей патологией. Возраст пациентов составил от 71 до 92 лет, средний возраст — $80,2 \pm 1,2$ года. Из графика видно, что в 2003 г. частота ТЭЛА повысилась. Это обусловлено увеличением среднего возраста оперированных больных с 72 до 80 лет, а также отсутствием комплексной профилактики венозных тромботических осложнений.

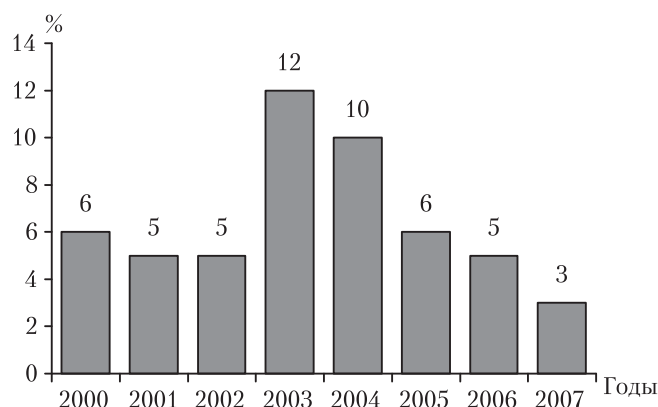


Рисунок. Частота ТЭЛА среди пациентов пожилого и старческого возраста в послеоперационном периоде по данным аутопсии.

С 2005 г. стали применяться гепарины в профилактических дозах, а с 2006 г. — комплексная профилактика, включавшая применение низкомолекулярных гепаринов и перемежающуюся пневматическую компрессию, что позволило снизить частоту ТЭЛА и ее ветвей до 3%.

В исследование включены больные, леченные в срочном и плановом порядке по поводу больших послеоперационных вентральных грыж, желчнокаменной болезни, рака толстой кишки, желудка, язвенной болезни.

Проведен анализ факторов риска. В табл. 1 представлены наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания, способствующие развитию тромбоза, и их распределение. Так сердечно-сосудистая недостаточность отмечена у 96,1% больных, ожирение различной степени — у 48,1%, варикозная болезнь поверхностных вен нижних конечностей — у 27,9%, онкологические заболевания — у 62,5%, хронические заболевания легких — у 57,7%, сахарный диабет — у 16,3%.

У всех больных имелось по два и более сопутствующих заболевания, способствующих развитию тромбоза. Таким образом, сочетание нескольких predisposing факторов имелось как в основной, так и в контрольной группе.

В исследовании был применен аппарат Responce SCD фирмы «TYCO Healthcare Group AG» США. Принцип его действия заключается в сдавлении икроножной и камбаловидной мышц и распола-

Таблица 1
Сопутствующие заболевания, способствовавшие развитию тромбоза вен нижних конечностей

Заболевания	Контрольная группа		Основная группа		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Онкологические заболевания в анамнезе	34	64,1	31	60,1	65	62,5
Наличие варикозных вен в анамнезе	17	32,1	12	33,3	29	27,9
Ожирение	27	50,1	23	45,1	50	48,1
Сахарный диабет	8	15,1	9	17,6	17	16,3
Сердечно-сосудистая недостаточность	51	96,2	49	96,1	100	96,1
Хронические заболевания легких	31	58,5	29	56,7	60	57,7

Для повышения эффективности профилактики послеоперационных венозных тромбозов в нашем исследовании была использована перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей. В основу работы положены результаты исследования 104 больных старше 70 лет. Все больные подвергались хирургическим операциям под общей анестезией в срочном или плановом порядке, длительность операций превышала 1 час, все имели высокую степень риска развития послеоперационного тромбоза, который оценивали по C.Samana и M.Samana, (1999) в модификации.

В зависимости от проведенной профилактики больные разделены на две группы. Первую группу составили 53 больных, которые получали препарат клексан 40 мг подкожно в сочетании с эластической компрессией. Во второй группе (n=51), проводили профилактику препаратом клексан 40 мг подкожно, эластической компрессией нижних конечностей и перемежающейся пневматической компрессией. Возраст пациентов контрольной группы (n=53) составил 70–86 лет, средний возраст — 78,2±0,5 года, из них женщины (n=34) — 64,1%, мужчины (n=19) — 35,9%, в основной группе (n=51) возраст 72–90 лет, средний возраст 79,5±0,5 лет.

гающихся в их толще суральных вен, а также мышц бедра, что имитирует функцию «мышечно-венозной помпы» конечности и приводит к изгнанию крови. Прибор состоит из компрессионных манжет, накладываемых на лодыжку, голень и бедро; компрессионного блока небольших размеров и соединительных трубок. Работа компрессора разделена на 2 цикла: компрессию 11 с и декомпрессию 60 с. Давление в манжетах на лодыжке составляет 45 мм рт. ст., на голени — 40 мм рт. ст., а на бедре — 30 мм рт. ст., заполнение происходит поочередно, создавая эффект бегущей волны. Систему применяли интраоперационно от момента поступления больного в операционную до окончания операции, а затем в период постельного режима по 2 ч 2 раза в день. Такая схема была выбрана согласно рекомендациям к устройству, а также нашим возможностям. Для оценки изменений в венозном русле и определения развития послеоперационного тромбоза использовали метод триплексного ангиосканирования, УЗ-аппарат фирмы TOSHIBA SSA-660A с использованием линейного и секторального датчиков с переменной частотой 5–9 МГц.

Результаты. В табл. 2 приведены данные об эффективности применения компрессии при различных

Эффективность профилактики послеоперационного флеботромбоза нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возраста

Вид операции	Контрольная группа (n=53)			Основная группа (n=51)		
	Оперировано больных	Количество тромбозов		Оперировано больных	Количество тромбозов	
		n	%		n	%
Грыжесечение	19	1	1,9	17	—	—
Холецистэктомия	9	2	3,8	8	—	—
Операции на толстой кишке	15	5	9,4	20	1	1,95
Резекция тонкой кишки	6	1	1,9	4	—	—
Гастроэнтеростомия	4	1	1,9	2	1	1,95
Всего:	53	10	18,9	51	2	3,9

оперативных вмешательствах. Из таблицы видно, что частота послеоперационных тромбозов выше после операций на ободочной кишке (9,4%). Это обусловлено тем, что все пациенты были оперированы по поводу рака ободочной кишки III–IV стадий, нередко осложнявшегося толстокишечной субкомпенсированной непроходимостью, анемией, а также существенным местным распространением опухоли. Применение компрессии позволило снизить количество флеботромбозов в этой группе с 9,4% до 1,95%.

После таких операций, как устранение послеоперационной грыжи, традиционная холецистэктомия частота послеоперационного тромбоза снизилась с 5,7% до 0. В группе больных с резекцией тонкой кишки послеоперационный тромбоз выявлен только в контрольной группе в одном случае. Таким образом, число больных с послеоперационным тромбозом в группе, где применялась перемежающаяся пневмокомпрессия, снизилось в 4,8 раза.

Известно, что увеличение продолжительности операции существенно повышает риск развития послеоперационных тромбозов в венах нижних конечностей [1]. В табл. 3 представлена эффективность пневмокомпрессии в предотвращении развития послеоперационного флеботромбоза в зависимости от длительности оперативного вмешательства.

ративного вмешательства в обеих группах. В основной группе число больных и их соотношение было значительно меньше, чем в группе сравнения. Так, если длительность операции составляла 60–90 мин, то в основной группе тромбоз не развился, а в группе сравнения был выявлен в 3 (11,5%) случаях.

При длительности операции 91–120 минут, частота тромбоза при использовании аппарата оказалась в 3 раза меньше, чем в контрольной группе. При длительных, большого объема операциях продолжительностью более 2 ч применение метода позволило снизить число послеоперационных тромбозов у пациентов пожилого и старческого возраста в 4 раза.

Выводы:

1. Частота венозных тромботических осложнений, в том числе смертельных, у пациентов пожилого и старческого возраста в послеоперационном периоде остается высокой и, по данным аутопсии, выявляется у 6,5%.

2. Применение перемежающейся пневматической компрессии в комплексной профилактике, интраоперационно и в дни постельного режима у больных пожилого и старческого возраста снижает вероятность развития тромбоза вен нижних конечностей в 4,8 раза — с 18,9% до 3,9%.

Эффективность перемежающейся пневмокомпрессии нижних конечностей в зависимости от длительности оперативного вмешательства

Продолжительность операции в мин (мин.)	Контрольная группа			Основная группа		
	больные n=53	больные с тромбозом		больные n=51	больные с тромбозом	
		n	%		n	%
60–90	26	3	11,5	28	—	—
91–120	19	3	15,8	16	1	6,25
121 и более	8	4	50	7	1	14,3

рационного флеботромбоза в зависимости от длительности оперативного вмешательства. Выявлено возрастание числа больных с послеоперационным тромбозом при увеличении продолжительности опе-

3. Внедрение комплексной профилактики венозных тромботических осложнений с учетом степени риска позволяет снизить частоту ТЭЛА в послеоперационном периоде с 6,5% до 3%.

Литература:

1. Баешко А.А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии. Эпидемиология. Этиопатогенез. Профилактика.— М.: Триада-Х 2000.— 136 с.

2. *Российский консенсус «Профилактика послеоперационных венозных тромбэмболических осложнений»*, 2000.
3. *Бокарев И.Н.* Венозный тромбоэмболизм и тромбэмболия легочной артерии.— М.: МИА, 2005.— 208 с.
4. *Савельев В.С.* Послеоперационные венозные тромбэмболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая опасность?// Хирургия.—1996.— № 6.— С. 60–63.
5. *Planes A., Vochelle N., Darmon J. et al.* Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomized comparison of enoxaparin versus placebo // *Lancet* 1996; 348: 224–8.

НЕРВНО-МЫШЕЧНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЯХ

Л.А.Сайкова, В.Г.Пустозеров

Санкт Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

NEURO-MUSCULAR PATHOLOGY IN MITOCHONDRIAL DISORDERS

V.G.Pustozeroz, L.A.Saikova

Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg, Russia

© Л.А.Сайкова, В.Г.Пустозеров, 2009 г.

Резюме. В работе представлены результаты обследования и лечения 17 больных с различными видами митохондриальной патологии (энцефалокардиомиопатия Kearns-Sayre, синдром MELAS, синдром NAPR; синдром MERRF). У 6 больных выполнено молекулярно-генетическое исследование и обнаружены мутации в митохондриальной ДНК. У трех больных клинический диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Предложен метод комплексного лечения больных с митохондриальной энцефаломиопатией.

Ключевые слова: митохондриальные болезни, энцефаломиопатии, ДНК митохондрий, энергетический метаболизм, олигонуклеотидные праймеры.

Resume. This paper presents the clinical data including diagnostic and treatment approaches of 17 patients suffering from the mitochondrial disorders (encephalocardiomyopathy, syndrome Kearns-Sayre, syndrome MELAS, syndrome MERRF, syndrome NAPR). Genetic examinations of six patients showed that they have mtDNA mutations. Molecular-genetic examinations of three patients have confirmed that they have this clinical diagnosis. The method of the complex treatment patients with the mitochondrial encephalomyopathies has offered.

Key words: mitochondrial disorders, mitochondrial encephalomyopathy, mtDNA, power metabolism, oligonucleotid primers.

Введение. С тех пор как более 50 лет назад было описано первое заболевание, связанное с разобщением окисления и фосфорилирования в митохондриях, пристальный интерес исследователей и клиницистов вызвали различные митохондриальные болезни, отличающиеся тяжелой симптоматикой, зачастую с неблагоприятным исходом. В настоящее время известно около 120 нозологических единиц и синдромов, наследуемых по материнской линии (при слиянии отцовской и материнской зародышевых клеток человеческого организм получает почти все свои митохондрии из яйцеклетки), все они вызваны структурными нарушениями в ДНК митохондрий (мтДНК). В последние 15 лет молекулярная генетика митохондриальных болезней стремительно развивалась. Наиболее весомый вклад внесли ряд американских, французских, немецких, итальянских и японских исследовательских центров. В России систематических исследований в этой области проводится мало [1, 2].

Особенностью наследственных митохондриальных болезней зачастую является полное отсутствие каких-либо патологических признаков в начале жизни больного. Это вызвано присутствием в клетках растущего организма сотен митохондрий как с мутантной, так и с нормальной («дикий тип») ДНК, что получило название гетероплазмы. Оба типа мтДНК в процессе деления клетки распределяются случайным образом между дочерними клетками. Поэтому в последующих поколениях часть клеток может обладать только нормальной мтДНК, другая часть только мутантной, а третья часть — и тем и другим типом мтДНК. Содержание митохондрий с мутантной

мтДНК нарастает постепенно. Благодаря этому «лаг-периоду», будущие пациенты нередко достигают половозрелого возраста и дают потомство, почти всегда несущее те же мутации в мтДНК. Когда количество мутантных копий мтДНК достигает в клетке определенного порога концентрации, энергетический метаболизм в клетках оказывается значительно нарушенным и проявляется в виде заболевания.

Частоту дисфункции дыхательной цепи оценивают от 1 на 5–10 тысяч до 4–5 на 100 тысяч новорожденных [3, 4]. Клинически эти нарушения могут реализовываться в любом органе и ткани, в любом возрасте, а вследствие двойного кодирования компонентов мультиферментных комплексов дыхательной цепи ядерной ДНК (ядДНК) и мтДНК, могут иметь любой тип наследования [5, 6].

Гетерогенность симптоматики затрудняет клиническую диагностику этих заболеваний [7, 8]. Необходимость их исключения возникает при наличии мультисистемных проявлений, которые не укладываются в обычный патологический процесс. Наиболее энергетически зависимыми, а потому уязвимыми являются мозг, сердце, скелетные мышцы, сенсорные органы, почечные канальцы, эндокринная система, печень, костный мозг и желудочно-кишечный тракт [9, 10], поэтому митохондриальные болезни рассматривали как нервно-мышечную патологию или как митохондриальные энцефаломиелопатии. Нервно-мышечная патология при митохондриальных болезнях обычно бывает представлена деменцией, судорогами, атаксией, оптической нейропатией, ретинопатией, нейросенсорной глухотой, периферической нейропатией, миопатией.

Однако около 33% пациентов с митохондриальными болезнями имеют нормальный интеллект, а нервно-мышечные проявления у них отсутствуют [11].

К митохондриальным болезням относят, в частности, энцефалокардиомиопатию Kearns – Sayre (пигментный ретинит, наружная офтальмоплегия, полная блокада сердца), синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия, «рваные» красные волокна), синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды), синдром Pearson (энцефаломиопатия, атаксия, деменция, прогрессирующая наружная офтальмоплегия), синдром NAPR (невропатия, атаксия, пигментный ретинит) и некоторые формы офтальмопатической миопатии. Все эти формы объединены выраженным в той или иной степени миопатическим синдромом.

Ключевую роль в диагностике и дифференциальной диагностике митохондриальных болезней играют биохимические методы, а также методы исследования различных нарушений в мтДНК [8]. Программа биохимической диагностики митохондриальных болезней основана на оценке патологических метаболитов, характерных для расстройств окислительного фосфорилирования, в биологических жидкостях больных, а также активности ферментов I–V комплекса дыхательной цепи митохондрий, составляющих метаболическую цепь окислительного фосфорилирования. Перечень диагностических тестов, применяемых в случае необходимости исключения митохондриальных болезней, включает следующее: значение соотношения лактат/пируват в плазме, значение соотношения кетоновых тел в плазме, количественный анализ аминокислот плазмы, количественный анализ органических кислот мочи, биопсия скелетных мышц. Наиболее информативным является исследование активности ферментов. Каждый из вышеперечисленных тестов не является абсолютным. Необходима их комплексная оценка со многими повторами в сочетании с клиническими данными. Нормальный уровень лактата в плазме и в спинномозговой жидкости не исключают митохондриальные болезни. При биопсии скелетных мышц находят «рваные красные волокна».

В настоящее время наиболее точным и достоверным методом диагностики является молекулярно-генетический анализ ДНК митохондрий, в которой и обнаруживаются мутации, способствующие формированию отдельных нозологических вариантов заболеваний.

Материалы и методы исследования. За период с 1988 г. по настоящее время в клинике нервных болезней Санкт-Петербургской МАПО лечились 42 больных с различными вариантами митохондриальной патологии. Для получения новых данных о патогенезе, улучшения диагностики и разработки новых методов лечения с 1998 по 2008 г. мы обследовали несколько больных с различными нервно-мышечными синдромами, энцефалопатией, кардиомиопатией, лактат-ацидозом и другими нарушениями, обусловленными, предположительно, структурными, биохимическими дефектами митохондрий и нарушением тканевого дыхания. Среди них было 6 мужчин и 11 жен-

щин в возрасте от 28 до 58 лет. Для уточнения диагноза и обнаружения возможных мутаций в ДНК митохондрий у части больных совместно с сотрудниками отдела молекулярной генетики НИИ экспериментальной медицины РАМН В.Б.Васильевым и В.А.Сokolовой выполнено молекулярно-генетическое исследование мт-ДНК. Обследованная группа больных включала следующие формы (табл. 1):

Таблица 1
Распределение обследованных больных по нозологической форме, полу и возрасту

Синдром	Число больных	Пол (м/ж)	Средний возраст (лет)
Kearns-Sayre	8	4/4	42±8
MELAS	4	1/3	29±6
MERRF	2	0/2	22±3
NAPR	3	1/2	28±7

Результаты и их обсуждение. У 8 больных предполагалась энцефалокардиомиопатия Kearns – Sayre (синдром, впервые описанный в 1958 г. под названием «пигментный ретинит, наружная офтальмоплегия, полная блокада сердца»). Наши больные этой группы характеризовались: дебютом заболевания в возрасте от 6 до 19 лет; прогрессирующей наружной офтальмопегией (100%); пигментным ретинитом (75%), дегенерацией сетчатки (62,5%); атаксией, интенционным тремором (50%), кардиомиопатией, атриовентрикулярной блокадой сердца (87,5%), «рванными» красными волокнами в биоптатах мышечной ткани (75%), которые, как правило, располагались в пределах всего биоптата и идентифицировались по активности миофибриллярной АТФ-синтетазы, как волокна I типа. У 4 больных наблюдались экстрасистолы, суправентрикулярная тахикардия, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта. Также для этих больных были характерны низкорослость (87,5%) и скелетные аномалии. (50%).

Предпринято молекулярно-генетическое исследование мт-ДНК у 5 больных с предполагаемой митохондриальной патологией — синдромом Kearns – Sayre. (Впервые молекулярно-генетическое подтверждение делеции при синдроме Kearns – Sayre получено Moraes C.T. et al., 1989). Биоптаты брали из дельтовидной мышцы больных. Из биоптатов мышечной ткани была выделена «тотальная» ДНК (ядерная и мт-ДНК). С помощью специфических олигонуклеотидных праймеров у трех пациентов были обнаружены нарушения в структуре мт-ДНК.

Так, у больного С. обнаружена гигантская делеция, составлявшая около 5400 нуклеотидных пар (8278–13 770) приведшая к полному отсутствию гена т-РНК Лиз и обширному дефекту гена пятой субъединицы НАДН-дегидрогеназы (NADH-V), утратившему около 75% своей последовательности. Клинически у больного были выявлены типичные признаки энцефалокардиомиопатии: низкий рост, отставание в физическом развитии и нарушение полового созревания, множественные диспластические черты, офтальмопа-

тия, миопатический синдром, сформировавшийся в детстве, осложнился кардиомиопатией с нарушением сердечного ритма (в связи с чем больному имплантирован кардиостимулятор), энцефалопатия проявлялась мозжечково-пирамидными нарушениями.

У больной К. делеция составляла около 7400 нуклеотидных пар (8637–16084), вследствие чего в мутантных копиях митохондриального генома отсутствовали гены тРНКПро, тРНКГлу, тРНКТре, также полностью выпали гены пятой и шестой субъединиц NADH-дегидрогеназы (NADH-V и NADH-VI) цитохрома b, присутствовал обширный дефект в гене шестой субъединицы АТФазы (ATPase-VI).

У обоих больных наблюдалась выраженная гетероплазмия, проявлявшаяся в наличии как делетированных, так и полноразмерных копий мтДНК. Доля мутантных мтДНК в мышечной ткани варьировала от 45% до 75%. В фибробластах больных доля мутантных митохондрий была значительно ниже. По данным литературы [5, 7] около 80% больных с синдромом Kearns – Sayre имеют делеции митохондриальной ДНК в гетероплазме, возникшие спонтанно в ооцитах матери или в соматических клетках в течение эмбриогенеза. При этом тканевое распределение мутантных митохондриальных ДНК характеризуется значительной вариабельностью, обуславливая клинический полиморфизм фенотипов.

Таким образом, размер делеций, их локализация в геноме митохондрий и распределение мутантной мт-ДНК в разных тканях имели критическое значение для клинического проявления последствий этих мутаций.

Больная М. также отличалась малым ростом, наличием диспластических черт, задержкой физического и психического развития (рисунок).

У больной имелись наружная офтальмоплегия и поражение скелетных мышц (см. рисунок). Миопатический синдром сочетался с кардиопатией, энцефалопатией и поражением слуховых нервов, мигренеподобными головными болями. Клинически был установлен диагноз энцефалокардиомиопатии Kearns-Sayre. Однако в результате молекулярно-генетического обследования у больной была обнаружена другая точечная мутация мт-ДНК — замена А-Г в 3243 позиции. Эта замена нарушает структуру гена т-РНК лейцина. В данном случае имелось расхождение диагноза, предварительно установленного по фенотипу синдрома Kearns-Sayre и результатов молекулярно-генетического исследования. Отличительной особенностью этой больной от других больных этой группы являлись пароксизмы головных болей с тошнотой и рвотой, объясняемые как мигренеподобные головные боли. Вероятнее вторичное происхождение этих цефалгий вследствие лактат-ацидоза. Именно на эти признаки следовало обратить внимание при установлении клинического диагноза у нашей больной.

У трех больных диагностирован синдром NAPR (невропатия, атаксия, пигментный ретинит). Основанием для диагноза служило сочетание невропатии, атаксии, пигментного ретинита; задержка психомо-

торного развития, деменция; наличие «рваных» красных волокон в биоптатах мышечной ткани. Причиной заболевания являлась точечная мутация мт-ДНК в позиции 8993. Такая мутация ведет к замещению лейцина на аргинин в субъединице 6-й митохондриальной АТФ-синтетазы. Дифференциальный диагноз у этих больных проводили с другими наследственными заболеваниями, сочетающимися с атаксическим синдромом и пигментным ретинитом (оливопонтocerebellарная дегенерация, абетапопротеинемия, болезнь Рефсума).

В двух случаях клинически установленного синдрома MERRF (впервые описан N.Fukuhara, 1980) у больных отмечались дебют заболевания в возрасте до 15 лет; прогрессирующее течение, миоклонус-атаксия, деменция, нейросенсорная глухота, атрофия зрительных нервов, периферическая полиневропатия, лактат-ацидоз; изменения ЭЭГ «генерализованные комплексы», «полиспайк-волна», «рваные» красные волокна в биоптатах скелетных мышц. Диагноз синдрома MERRF, имевшимся набором олигонуклеотидных праймеров, у наших больных не был подтвержден.

Для лечения больных использовали комплексный метод, включающий препараты, действующие на различные звенья патогенеза митохондриальной патологии: антиоксиданты, призванные повысить эффек-

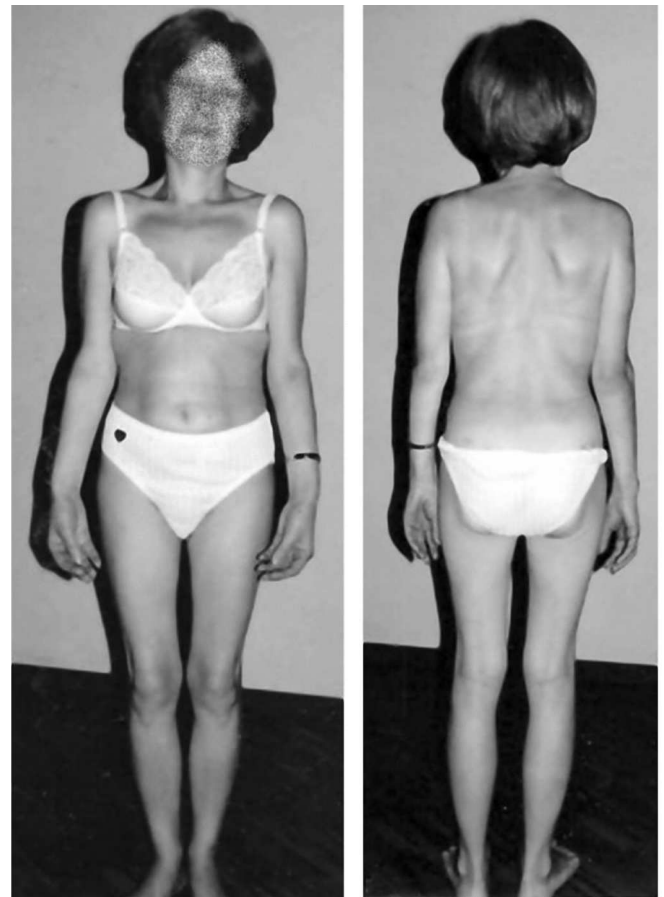


Рисунок. Больная М.

тивность нарушенной электронно-транспортной цепи (доноры и акцепторы электронов); корректоры нарушений энергетического обмена; препараты, умень-

шающие лактат-ацидоз, препараты, предупреждающие повреждение мембран митохондрий свободными радикалами.

Препараты перечисленных групп назначали курсами 2–3 раза в год в следующих дозах: мексидол (до 4 г/сут) в/в и в/м № 10, и внутрь по 0,125 3 раза в день, до 60 дней, коэнзим Q10 (200 мг/сут), витамин С (500 мг/сут) в/в № 10, витамин Е (300–500 мг/сут) в/м № 10. Затем L-карнитин до 100 мг/кг/сут 30 дней, идебенон (180 мг/сут), предшественники коэнзимов НАД (рибофлавин 100 мг/сут 30 дней, и ФАД (никотинамид до 1 г/сут 30 дней).

Оценка эффективности лечения проводилась самими пациентами субъективно, по 4-ступенчатой шкале («хорошо», «удовлетворительно», «отсутствие эффекта», «ухудшение»). Анализ этой оценки выявил увеличение к концу 3-й недели лечения числа больных с положительной оценкой самочувствия, которое коррелировало с оценкой качества жизни больного, проведенного по пяти шкалам опросника «качество жизни SF-36» (способность к физическим нагрузкам; общее состояние здоровья; социальное функционирование; психическое здоровье и оценка своего состояния в динамике за 6 месяцев). Эти данные представлены в табл. 2.

Анализ результатов исследования ферментов крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфокиназы (КФК) показал снижение ферментемии у больных, получавших лечение предложенным способом (табл. 3).

Снижение выраженности лактат-ацидоза отмечалось у 80% больных. В конце контрольного срока (3 и 6 мес.) у больных с митохондриальными энцефаломиопатиями вновь отмечалось повышение уровня КФК и ЛДГ, что указывает на временное уменьшение метаболических нарушений и определяет необходимость повторных курсов и поиска новых подходов к лечению этих больных.

Исследование показателей антиоксидантной системы (АОС) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах больных с митохондриальными миопатиями показало снижение содержания восстановленного глутатиона (ВГ) и сульфгидрильных групп (СГ), увеличение среднего содержания глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ) и глутатион-редуктазы (ГР), что свидетельствует о значимой нагрузке на антиоксидантную систему.

Анализ показателей АОС и ПОЛ после лечения комплексным методом у больных митохондриальной патологией (энцефаломиопатии) показал положительный эффект, что объяснялось антиоксидантным

Таблица 2

Оценка качества жизни больных энцефаломиопатиями до и после лечения комплексным методом n=17 (M±m)

Показатели шкалы SF-36	Исходный опрос (до лечения)	Оценка качества жизни		
		Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
PF	46,0±3,6	60,2±3,2*	54,5±3,7	47,5±3,8
GH	42,0±2,8	49,6±2,1	44,2±3,7	42,5±2,7
SF	50,3±3,9	67,7±6,4*	62,5±3,8*	51,9±3,7
MH	54,6±3,2	59,6±4,2*	54,1±2,8	52,4±3,1
HT	2,8±0,2	3,9±0,4*	3,6±0,2	2,9±0,2

Примечание. PF — способность к физическим нагрузкам; GH — общее состояние здоровья; SF — социальное функционирование; MH — психическое здоровье; HT — оценка своего состояния в динамике за 6 мес. *) — p<0,05 по сравнению с исходным показателем.

Таблица 3

Динамика ЛДГ и КФК у больных с митохондриальными энцефаломиопатиями до и после лечения комплексным методом (M±m)

Синдромы	Число больных	ЛДГ (N 24–460 ЕД)				КФК (N 30–140 ЕД)			
		До лечения	После лечения через			До лечения	После лечения		
			1 мес	3 мес	6 мес		1 мес	3 мес	6 мес
Kearns-Sayre	8	356±67	299±35	344±42	387±32	147±61	62±22	78±28	129±44
MELAS	4	494±45	259±57	353±43	445±42	132±41	60±27	83±52	114±44
MERRF	2	419±65	282±35	389±63	462±42	147±31	82±22	88±34	128±52
NAPR	3	491±35	289±37	357±53	422±42	138±61	78±29	83±32	138±25

Под влиянием проведенной комплексной терапии отмечено временное улучшение показателей оценки качества жизни по опроснику SF-36. В основном это проявлялось увеличением мышечной силы, улучшением способности к физическим нагрузкам, уменьшением атаксических и нейропатических нарушений.

действием и стабилизацией биологических мембран от терапии комплексным методом не только нейронов и мышечных клеток, но и клеток крови, что способствовало устранению церебральной гипоксии, а также ингибированию свободнорадикальных процессов и ПОЛ в мышечной ткани.

Динамика показателей АОС и ПОЛ после лечения комплексным методом больных с митохондриальными энцефаломиопатиями (n=17)

Показатели АОС и ПОЛ	До лечения (М±m)	После лечения (М±m)
Восстановленный глутатион (мкмоль/г гемоглобина)	5,13±0,24	7,63±0,44
Сульфгидрильные группы (мкмоль/г гемоглобина)	4,54±0,51	5,11±0,48
Малоновый диальдегид (нмоль/г гемоглобина)	9,72±1,23	6,77±0,45*
Г-6-Ф-дегидрогеназа (мкмоль/мин. г гемоглобина)	7,57±0,43	4,45±0,64*
Глутатион-редуктаза (мкмоль/мин. г гемоглобина)	372,3±41,5*	246,3±35,2*
Глутатион-пероксидаза (мкмоль/мин. г гемоглобина)	0,264±0,027	0,382±0,023
Каталаза (мкмоль/мин.г. гемоглобина)	17,24±1,49	14,50±1,23*

В комплексное лечение больных рекомендуется включать:

— препараты-переносчики электронов в дыхательной цепи: коэнзим Q10, янтарная кислота, цитохром С;

— кофакторы энзимных реакций энергетического обмена: никотинамид, карбонат, рибофлавин, тиамин, цитофлавин, липоевая кислота, актовегин, биотин, карнитин хлорид;

— препараты, предупреждающие окислительное повреждение митохондриальных мембран (аскорбиновая кислота, витамин Е, мильгамма, бенфотиамин).

При кардиомиопатии показаны милдронат, тиотриазолин, предуктал.

При наличии когнитивных расстройств следует проводить курсовое лечение нейропротекторами (семакс, церебрум композитум, тиоцетам).

Уменьшают степень лактат-ацидоза карнитина хлорид, актовегин, мексидол (10% 10,0 на 100,0 мл 10% раствора глюкозы), цитофлавин (5,0–10,0 мл в/в), элькар или АТФ-лонг (10–20 капель 2 раза в сутки, месяц), церебрум композитум (2 мл в/в № 20), бенфотиамин 2,0 в/м.

Выводы

1. Сопоставление клинических и молекулярно-генетических данных позволило уточнить диагноз различных форм митохондриальных болезней.

2. Лечение митохондриальных заболеваний должно быть патогенетическим и проводиться 3–4 курсами в год длительностью в 1–2 мес.

3. Дальнейшее установление связи отдельных мутаций в структуре ДНК митохондрий с клиническими и биохимическими проявлениями заболевания поможет раскрытию новых аспектов патогенеза и предложению новых способов лечения.

Литература:

1. *Наследственные болезни нервной системы: Руководство для врачей* / ред. Ю.Е.Вельтищев, П.А.Темин / М. Медицина, 1998. — 496 с.
2. *Баранов В.С., Баранова Е.В. и др.* Геном человека и гены «предрасположенности» // Введение в предиктивную медицину. — СПб., 2000. — С. 17–27.
3. *Леонтьева И.Б., Лебедева С.Е.* Митохондриальная кардиомиопатия // Миокардиодистрофии у детей и подростков. — М.: Медицина, 2005. — С. 73–83.
4. *Евтушенко С.К., Перепеченко Ю.М.* Рецидивирующий метаболический инсульт у детей, обусловленный MELAS-синдромом / I / Материалы междунар. науч.-практ. конф. «Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у взрослых и детей». — Донецк — Святогорск, 2003. — С. 97–100.
5. *Яхно Я.Я., Помыткин Н.П. и др.* Случай синдрома MELAS // Неврологический журнал. — 1998. — № 5. — С. 54–59.
6. *Ершова М.В., Иллариошкин С.П., Сухоруков В.С.* Опыт применения нобена для коррекции митохондриальных нарушений // Журнал неврологии и психиатрии. — 2007. — № 9. — С. 32–37.
7. *Николаева Е.А., Темин П.А. и др.* Лечение ребенка с митохондриальным синдромом MELAS // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1997. — № 2. — С. 30–34.
8. *Краснополская К.Д., Захарова Е.Ю.* Современные достижения в диагностике и профилактике митохондриальных болезней // Журнал неврологии и психиатрии. — 1998. — №8. — С. 49–56.
9. *Темин П.А., Никанорова М.Ю.* Митохондриальная энцефалопатия, миопатия, лактат-ацидоз, инсультподобные эпизоды (Обзор литературы) // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 1995. — № 6. — С. 24–29.
10. *Goto K., Horai S., Matsuoka T. et al.* Mitochondrial angiopathy in cerebral myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation // Neurology. — 1992. — Vol. 42. — P. 545–550.
11. *Suzuki T., Koizumi J. et al.* Mitochondrial encephalomyopathy (MELAS) with mental disorder: CT, MRJ, and SPECT findings. — Neuroradiology. — 1990. — 32. — 74–76.

О ДИАГНОСТИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА*О.А.Маталыгина*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

THE DIAGNOSIS OF FUNCTIONAL RESERVES OF THE BODY*О.А.Matalygina*

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© О.А.Маталыгина, 2009 г.

Резюме. В статье рассмотрены проблемы медицинской нормы, ее конституциональность, индивидуальность и связь с сохранением функциональных резервов организма. Представлены способы, позволяющие осуществлять мониторинг функциональных резервов и донозологическую диагностику ранних стадий адаптационного синдрома.

Ключевые слова: медицинская норма, резервные возможности, адаптационный синдром, донозологическая диагностика.

Resume. The paper discusses the problems of medical standards, its constitutionality, individuality, and the persistence of the functional reserves of the body. The way to monitor the functional reserves and prenosological diagnostics of early stages of the adaptation syndrome.

Key words: medical standards, back-up capabilities, adaptation syndrome, prenosological diagnostics.

Предметом современных медико-биологических исследований становится не только патология, соизмеримая с эталоном нормы, но и сама норма, как главная характеристика здоровья.

Учение о норме в биологии и медицине имеет несколько аспектов: философский, медицинский и прикладной. Первое философское определение нормы принадлежало древнегреческим мыслителям. Оно основывалось на категории меры как обобщенного выражения красоты, гармонии, устойчивости, полезности, равновесия. Развитие анатомии и физиологии способствовало формированию представлений о медицинской норме, как особом типе морфофизиологической организации человека. При этом патологическим стали считать такой признак, который не встречается у большинства особей данного вида. В соответствии с этим подходом понятие нормы в медицине стали отождествлять со среднестатистическими показателями различных параметров организма. При изучении массовых явлений такой подход имеет реальный смысл. Он позволяет решать ряд практических задач, например, исчисление стандартов физического развития, нормирование воздействия факторов внешней среды и т.д. На основе средних значений физиологических показателей у людей различного возраста определена их норма для каждого периода жизни. Установление среднестатистической возрастной нормы подразумевает, что хорошо быть таким, как все. Однако само по себе это не доказывает «нормальности». Вполне возможно, что массовое явление отражает опасность для всех. В то же время формирование нормы у каждого поколения находится в прямой зависимости от ее сохранения у потенциальных родителей, равно как и сохранение «стандарта нормальности» во всей популяции в конечном итоге зависит от нормального течения беременности в каждом отдельном случае. Во многих случаях норма может быть утрачена уже к рождению ребенка.

Абсолютизация среднестатистических норм неизбежно порождает шаблоны клинического мышления и, как следствие, врачебные ошибки. Если принять утверждение, что главной характеристикой болезни является значимое отклонение структуры и функции от среднестатистической нормы, то на практике легко придти к императивной необходимости коррекции любого из выявленных отклонений. Между тем, некоторые состояния болезни являются жизненно необходимой адаптационной реакцией. Если такого пациента «загнать» в рамки общепринятой нормы реакции для здорового человека, это может быть более опасным для его жизни, чем возникшие отклонения. С другой стороны, одна только количественная оценка морфофункциональной зрелости организма не отражает сущностных преобразований, происходящих в разные возрастные периоды и определяющих адаптивную направленность развития организма при взаимодействии с внешней средой. Если не учитывать качественную специфику функционирования физиологических систем на отдельных этапах развития, понятие возрастной нормы теряет свое содержание и перестает отражать реальные функциональные возможности организма.

Последовательная смена циклов онтогенеза определяется генетической программой и работой генов переключения (switch-генов), контролирующих все фазы развития и обеспечивающих соответствующие возрасту обмен веществ, биоэнергетику и иммунитет. Программное регулирование определяется унаследованной нормой реагирования. Каждый человек, обладая в целом генетически детерминированными в популяции пределами модификационной изменчивости или «нормы реакции генотипа» [1], имеет фенотипически очерченные, типологические особенности реактивности. Реактивность является индивидуальным признаком человека. Даже у совершенно здоровых

людей в зависимости от конституциональных особенностей могут иметь место значительные различия функциональных возможностей органов и систем, обусловленные их индивидуальной нормой реакции. Варианты нормы проявляются на разных уровнях, в том числе, в особенностях обмена веществ и энергии.

Индивидуальные колебания величин физиологических показателей у здоровых людей при воздействии на них факторов окружающей среды отражают наличие различных вариантов адаптации организма к этим факторам, другими словами, характеризуют индивидуальную реакцию организма на внешнее воздействие, индивидуальную способность с большим или меньшим успехом адаптироваться к тем или иным условиям внешнего мира. Нормальным для человека является то, что для него оптимально. Функциональный оптимум всегда конституционален и индивидуален. Таким образом, среднестатистическая норма не может быть отождествлена с понятием «здоровье». Под «нормальным» состоянием организма целесообразно понимать не столько нахождение определенных показателей в заданных диапазонах значений, соответствующих статистической норме, сколько сохранение функционального уровня саморегулирующейся системы, то есть способности организма так регулировать свои параметры, чтобы обеспечить равновесие с условиями среды в различных ситуациях [2]. Согласно Ю.П.Лисицыну и В.П.Петленко, «норма — это мера жизнедеятельности организма в данных конкретных условиях среды, в пределах которой количественные изменения состояний физиологических процессов удерживаются на оптимальном уровне механизмами реактивной саморегуляции» [3]. Применительно к возрастной норме наиболее информативными критериями возрастных преобразований могут служить показатели, характеризующие состояние физиологических систем в условиях деятельности, максимально приближающейся к той, с которой ребенок сталкивается в своей повседневной жизни, то есть показатели, отражающие адекватность реагирования на реальные внешние воздействия.

Математическая интерпретация понятия «норма» показала, что ее границы лежат в пределах двух крайних позиций — «субнормы» и «супернормы». Например, изучение функциональных характеристик клеток иммунной системы у здоровых детей выявило тримодальное распределение силы иммунного ответа: слабый, средний и сильный иммунитет, где каждому типу ответа соответствовал разный уровень резистентности по отношению к инфекциям и аутоиммунным процессам [4]. Понятию «оптимальная норма» соответствует среднее значение. Для популяции оптимальной норме будут соответствовать те величины физиологических параметров, при которых имеется минимальная смертность (заболеваемость) от болезней, связанных с нарушением этих параметров.

При использовании системного подхода в понятии «норма» отражается такое качественное состояние жизнедеятельности организма, на которое количественные функционально-морфологические сдвиги

в определенных рамках (верхних и нижних пределах) существенно не влияют. В таком подходе возникает понятие «динамическая норма». Средние величины, свойственные состоянию относительного покоя, являются для нее недостаточной характеристикой. Важным становится условие «нормальных» отклонений от среднего уровня, обусловленных фенотипом.

Отношение к норме, как к динамическому состоянию, позволило S.Israel выделить 4 ее уровня — минимальный, большинства, идеальный и специальный (для спортсменов, летчиков, космонавтов) [5]. Такой подход позволяет ввести количественную характеристику в оценку уровня здоровья. При этом одной из важнейших задач в физиологии считается разработка критериев и способов выявления самых минимальных изменений в организме, возникающих при субэкстремальных воздействиях, поскольку они могут стать основой наиболее эффективных профилактических мероприятий. Ранняя донозологическая диагностика открывает возможность, двигаясь по шкале «полное здоровье — предболезнь», устанавливать также границы норм человека и среды, определять потенциал (величину) здоровья на индивидуальном и популяционном уровне.

Основой теоретического решения проблемы «норма» является диалектическая методология, опирающаяся на систему «человек — природа — общество». С этих позиций отклонение от нормы (патология) рассматривается как динамическое рассогласование процессов не только на уровне индивидуального организма, но и на уровне популяции, биоценоза, биосферы. Существуют понятия популяционной, биоценозной, экологической, биосферной нормы. Особое значение имеет социальная норма. Не все то, что является нормальным биологически, нормально в социальном плане. Биологическая адаптированность человека нормальна лишь в тех пределах, в каких она обеспечивает его оптимальную деятельность в качестве члена общества. Именно процесс превращения биологического индивида в индивидуальность называется социализацией. Ребенок имеет все шансы стать нормальным членом человеческого общества только тогда, когда он усвоит социальные нормы и станет личностью.

Понятие «норма» тесно связано с понятием функциональных резервов организма. На протяжении длительного периода своего развития практическая медицина основное внимание уделяла сложившимся формам заболеваний и занималась восстановлением уже возникшей дезинтеграции регуляторных механизмов. В то же время основная задача состоит в возвращении организму нарушенного равновесия со средой еще до развития заболевания, в усилении приспособительных возможностей организма и повышении его защитных сил. Серьезным заделом в этом направлении стала книга Н.А.Андреева (1952), «Начало болезни», в которой автор поставил вопрос о необходимости широкого диспансерного обследования здоровых людей для выявления у них начальных и скрытых проявлений болезни. Сегодня такое направление медицины получает

большую поддержку. Субъектом профилактической медицины становится здоровый человек. Представление о болезни как о точке отсчета оздоровительных мер и программ уступает место здоровьесентрической доктрине, акцентирующей внимание на сохранении здоровья здорового человека и основанной на учении о гомеостазе, адаптации и функциональных резервах организма. Согласно Отраслевой программе МЗ РФ «Охрана и укрепление здоровья здоровых на 2003–2010 гг.», в качестве оптимальной методологии этого направления рассматривается мониторинг функциональных резервов, диагностика ранних стадий адаптационного синдрома и своевременная коррекция нарушений функционального состояния.

Принципиальное различие между здоровым и больным организмом состоит в том, что в первом случае гомеостаз сохранен, а во втором нарушен. Однако способность организма адаптироваться к условиям окружающей среды резко уменьшается еще до нарушения гомеостаза. В состоянии неудовлетворительной адаптации его функциональные резервы уже настолько снижены, что даже небольшие физические или эмоциональные нагрузки могут нарушить его неустойчивое равновесие со средой. Диспансеризация, направленная на выявление патологических отклонений, не дает никакой информации о людях, находящихся в состояниях, пограничных между нормой и патологией, и нуждающихся в оздоровительно-профилактических мероприятиях. По результатам проведенной в 2002 г. Всероссийской диспансеризации детей не менее 33% из них были признаны здоровыми. Однако, как показало выборочное обследование 80 000 студентов и школьников, до 65% из них характеризовались неудовлетворительным уровнем адаптационных возможностей и лишь 1–5% соответствовали уровню выше среднего. Поэтому актуальной и неотложной задачей в настоящее время является применение дополнительных методов обследования, ориентированных на выявление и оценку состояний, предшествующих развитию болезни.

Еще в 60-е годы ведущий специалист по методологии физиологических измерений в космосе Р.М.Баевский разработал принципиально новый подход к оценке уровня здоровья, получивший название донозологической диагностики. С 1978 г. этот термин вошел в Большую Советскую энциклопедию. Концепция построения системы оценки и прогнозирования уровня здоровья основана на индивидуальном подходе к человеку с учетом его конституциональных особенностей, на количественной оценке резервных возможностей организма и включает [6]:

- оценку уровня здоровья не на основе поиска заболеваний или даже их ранних форм, а на основе определения адаптационных возможностей организма («цены» адаптации к условиям окружающей среды);
- определение ведущих патогенетических факторов, вызывающих у обследуемого наибольшее напряжение регуляторных механизмов, и, таким образом, наиболее опасных для развития в будущем патологических отклонений;

- формирование индивидуальных оздоровительно-профилактических рекомендаций, исходя из соотношения (вклада) патогенетических факторов и адаптационных возможностей организма.

Весь смысл донозологической диагностики заключается в том, что она позволяет прогнозировать развитие болезни еще до появления ее признаков. Основным прогностическим критерием является уровень адаптационных возможностей организма, а его снижение — ведущей причиной возникновения и развития болезней. Одна из классификаций уровней здоровья, основанная на представлениях об адаптации и гомеостазе [7], предполагает выделение на этом пути четырех состояний:

- удовлетворительная адаптация к условиям окружающей среды, при которой функциональные возможности организма достаточны;
- состояние напряжения адаптационных механизмов;
- неудовлетворительная адаптация со сниженными функциональными возможностями организма;
- срыв адаптации (полом адаптационного механизма), характеризующийся резким снижением функциональных возможностей организма.

Эта классификация одновременно служит шкалой для измерения адаптационного потенциала, который определяется не столько уровнем активности функциональных систем, сколько функциональными резервами и степенью напряжения регуляторных систем.

В качестве критериев пониженных резервных возможностей предложено выделять следующие нарушения [7]:

- гиперактивация проявлений, инициирующих стресс и, прежде всего, симпатoadреналовой системы;
- сниженный потенциал антиоксидантной защиты и других стресс-лимитирующих систем (простагландины, эндорфины, ГАМК и др.);
- наличие стресс-повреждающих эффектов и, прежде всего, признаков деструкции клеточных мембран;
- признаки невротизации личности;
- нарушение психофизиологического статуса;
- нарушение биологического ритма функциональных параметров;
- нарушение рефлекторного ответа и энергобиоинформационные расстройства;
- пониженная переносимость функциональных нагрузочных проб (физическая нагрузка, гипоксическая проба, статокINETическая проба, вестибулярные нагрузки, ортостатическая проба, метаболические нагрузочные пробы).

Степень напряжения регуляторных систем может быть охарактеризована показателями вегетативного гомеостаза, а также иммунобиохимическими параметрами метаболизма и его регуляции.

На пути поисков простых и доступных способов для массовой донозологической диагностики использовались различные подходы. Например, предлагалось использовать определение натрия и калия в слюне. Было показано, что соотношение этих элементов отражает реакции организма на стресс [8]. Предпри-

нимались попытки исследования электрокинетических свойств ядер буккального эпителия. В.К.Шахбазов и Т.В.Колупаева [9] показали нарастание их электрокинетической подвижности по мере увеличения возраста и при физической нагрузке. Преимущественное развитие получили тесты, использующие интенсивные кратковременные и строго дозированные нагрузки (физические или умственные), — так называемые функциональные пробы.

Дозированная физическая нагрузка является универсальным тестовым средством и эталоном, измеряющим энергетический резерв основных функциональных систем.

Согласно взглядам В.И.Вернадского, организм представляет собой открытую термодинамическую систему, устойчивость (жизнеспособность) которой определяется ее энергопотенциалом. Чем больше мощность и емкость реализуемого энергопотенциала, а также эффективность его расходования, тем выше уровень здоровья индивида. С этим утверждением созвучно мнение Г.А.Апанасенко, что уровень соматического здоровья связан со способностью организма потреблять энергию из окружающей среды, аккумулировать ее и использовать для обеспечения физиологических функций. А так как в общей сумме энергопотенциала преобладает аэробная энергопродукция, Г.А.Апанасенко предложил считать основным критерием физического здоровья максимальную величину аэробных возможностей организма, а максимальное потребление кислорода (МПК) — показателем количества здоровья. Эти выводы явились логическим продолжением работ по изучению «кислородного потолка» человеческого организма (Benedickt F. et al., 1913).

Классик изучения энергетики мышечной деятельности F.V.Hill в 1923 г. показал значение кислородного обеспечения организма для его общей работоспособности. Величина МПК характеризует мощность аэробного процесса, то есть количество кислорода, которое организм способен усвоить (потребить) в единицу времени (за 1 мин). Она связана с эффективностью аппарата внешнего дыхания, морфофункциональным состоянием миокарда, объемной скоростью кровотока, кислородной емкостью крови, активностью митохондрий. МПК является также показателем степени совершенства вегетативных систем в организме. Связь между аэробными возможностями организма и состоянием здоровья была установлена американским врачом К.Купером (1970). Он показал, что люди, имевшие уровень МПК 42 мл/мин/кг и выше, не страдали хроническими заболеваниями и имели показатели артериального давления в пределах нормы. Более того, чем выше был уровень аэробных возможностей, тем лучшими оказывались показатели артериального давления, холестерина и массы тела. Из этого следует, что эндогенные факторы ишемической болезни сердца формируются лишь при снижении аэробных возможностей до определенного предела. Пороговая величина МПК для мужчин в 42 мл/мин/кг и для женщин в 35 мл/мин/кг была обозначена как безопасный уровень соматического здоровья.

Н.М.Амосов, положивший начало количественному подходу в оценке здоровья [10], считал, что именно сумма резервных мощностей кислородотранспортной системы (МПК) может служить количественной характеристикой здоровья. Установить фактическую величину МПК прямым путем трудно, поэтому в массовой практике (особенно в спортивной медицине) широкое распространение получили косвенные методы определения максимальной аэробной производительности расчетным путем. Из получивших признание методов количественной характеристики функциональных резервов можно назвать исследование физической работоспособности человека тестом PWC170 (physical work capacity). Термином «физическая работоспособность» обозначается потенциальная способность человека проявлять максимум физического усилия в статической, динамической или смешанной работе. Задачей при изучении физической работоспособности является определение состояния приспособления важных для совершения физической работы органов и систем. Характеризуя по данным PWC170 уровень физической работоспособности в динамике, можно получить представление о надежности функционирования организма, состоянии важнейших физиологических систем, обеспечивающих доставку кислорода. Ценность этого метода заключается в том, что он в интегральном виде отражает функциональные сдвиги и рассогласования в деятельности организма.

Одним из методов распознавания и оценки донозологических состояний является предложенный Р.М.Баевским [11] и используемый поначалу в космической медицине анализ variability сердечного ритма (ВСР). Оценка ВСР основана на представлении о сердечно-сосудистой системе как универсальном индикаторе самых разнообразных нарушений, происходящих в организме, и главным показателе его адаптационных возможностей (Баевский Р.М., 1983). Система кровообращения пронизывает весь организм. Часть ее функциональных резервов является ресурсом других систем организма, которые прямо или косвенно связаны с выполнением основной функции кровообращения — доставкой тканям адекватного количества кислорода и питательных веществ. Благодаря деятельности механизмов регуляции, система кровообращения быстро приспосабливается к непрерывно изменяющимся условиям окружающей среды и вовремя создает необходимый кровоток через работающие органы. Изменение ритма сердца — это общая оперативная реакция целостного организма в ответ на любое воздействие факторов внешней среды. Оно происходит под действием регуляторных систем, обеспечивающих поддержание гомеостаза. В наиболее простом варианте модель регуляции сердечного ритма может быть представлена в виде двух взаимосвязанных уровней: центрального и автономного с прямой и обратной связью. Центральная регуляция включает многочисленные звенья от подкорковых центров продолговатого мозга до гипоталамо-гипофизарного уровня вегетативной регу-

ляции и коры головного мозга и ассоциируется с симпатоадреналовыми влияниями на ритм сердца. Рабочими структурами автономного уровня регуляции являются синусовый узел, блуждающие нервы и их ядра в продолговатом мозге (контур парасимпатической регуляции). Прямая связь между автономными и центральными уровнями регуляции осуществляется через нервные (в основном симпатические) и гуморальные связи. Обратная связь обеспечивается афферентной импульсацией с барорецепторов сердца и сосудов, хеморецепторов и обширных рецепторных зон различных органов и тканей.

Резервные мощности системы кровообращения создают запас прочности на случай неадекватных воздействий на организм. Чем они выше, тем меньше усилий требуется для адаптации. Судить о них можно на основе сопоставления показателей миокардиально-гемодинамического и вегетативного гомеостаза. При этом первый выступает в качестве управляемого, а второй — управляющего элемента в этой двухконтурной системе. С учетом роли каждого из них в реализации адаптационных реакций организма переход от одного функционального состояния к другому происходит в результате изменений одного из трех свойств биосистемы: уровня функционирования, функционального резерва, степени напряжения регуляторных механизмов. В донозологических состояниях преобладают изменения вегетативного гомеостаза. Отклонения в состоянии миокардиально-гемодинамического гомеостаза свойственны в основном специфическим преморбидным состояниям и нозологическим формам заболеваний.

Анализ ВСР позволяет оценить риск развития заболевания с помощью измерения общего напряжения регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции сердца и соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы [11]. Он основан на распознавании и измерении временных интервалов между зубцами R ЭКГ, построении кардиоинтервалограммы и последующем анализе полученных числовых рядов различными математическими методами. Информация о состоянии систем, регулирующих ритм сердца, заключена в «функциях разброса» длительностей кардиоинтервалов. Запись сердечного ритма может осуществляться с помощью серийно выпускаемых в России электрокардиографических систем. С помощью анализа ВСР можно получить до 40 показателей, из которых 7 являются основными.

1. Среднее квадратичное отклонение (СКО, SD). Это чрезвычайно чувствительный показатель состояния механизмов регуляции. Рост СКО указывает на усиление автономной регуляции. Уменьшение СКО обычно связывают с усилением симпатической регуляции, которая подавляет активность автономной регуляции. Резкое снижение СКО — признак значительного напряжения регуляторных систем, когда в процесс регуляции включаются высшие уровни управления и это ведет к полному подавлению активности автономного уровня.

2. RMSSD (среднее квадратичное отклонение абсолютных приращений длительности сердечных циклов) — показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции. Он в чистом виде отражает активность автономного уровня регуляции. Чем выше значение RMSSD, тем активнее звено парасимпатической регуляции.

3. Индекс напряжения регуляторных систем (ИН) характеризует активность механизмов симпатической регуляции, состояние центрального уровня регуляции. Этот показатель очень чувствителен к усилению тонуса симпатической нервной системы.

4. Мощность высокочастотной составляющей спектра (дыхательные волны). Активность симпатического отдела вегетативной нервной системы можно оценить по степени подавления автономного уровня регуляции, за который ответствен парасимпатический отдел. Это хорошо отражает показатель мощности дыхательных волн сердечного ритма в абсолютном и процентном отношении.

5. Мощность низкочастотной составляющей спектра (медленные волны 1-го порядка, или вазомоторные волны). Этот показатель (LF) характеризует состояние системы регуляции сосудистого тонуса. Мощность медленных волн 1-го порядка определяет активность вазомоторного центра.

6. Мощность сверхнизкочастотной составляющей спектра (медленные волны 2-го порядка). VLF характеризует влияние высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр и может использоваться как надежный маркер степени связи автономных (сегментарных) уровней регуляции кровообращения с надсегментарными, в том числе с гипоталамическим и корковым уровнем.

7. Аритмии — показатель наличия и выраженности аритмичных сердечных сокращений. Внеочередные сокращения связаны с повышенной возбудимостью миокарда или нервных центров, задержка очередного сокращения — с блокированием возбуждения, распространяющегося по сердечной мышце, в результате функциональных или органических нарушений.

Анализ ВСР с успехом используется в педиатрической практике: для оценки адаптационных возможностей детей к учебным нагрузкам (Новоселова Е.И., Субхангулова Г.Г., 2000), особенно при введении новых образовательных программ у младших школьников (Псеунок А.А., 2005) и дошкольников (Голубева И.Ю. и др.) с целью коррективки заданий и предупреждения нервного перенапряжения, для изучения функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы детей, работающих на компьютере (Крысюк О.Н., 2007), выявления функциональных отклонений у детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах (Усыченко Е.А., 2008), изучения вегетативного тонуса у девочек пубертатного периода (Болова А.А. и др., 2008) и т. д. Среди авторских рекомендаций к использованию присутствуют и такие как контроль вегетативной регуляции в процессе развития детей и подростков, определение типа вегетативной регуляции, контроль функционального состоя-

ния плода и новорожденного ребенка, создание базы данных о резервах здоровья здорового человека.

Для оценки резервных возможностей системы регуляции кровообращения Р.М.Баевский и А.П.Берсенева предложили использовать и более простой функциональный тест — активную ортостатическую пробу [12]. Регистрацию сердечного ритма и артериального давления проводят в положении лежа, затем стоя. При переходе из одного положения в другое возникает временный застой циркулирующей крови в емкостных сосудах, вследствие чего снижается приток крови в правые отделы сердца, уменьшается сердечный выброс и снижается артериальное давление. Эти изменения запускают компенсаторные механизмы регуляции. Проба позволяет получить информацию о реактивности обоих отделов автономной нервной системы, отражает напряжение адаптационно-компенсаторных механизмов и степень адекватности процессов адаптации, обеспечивающих переход из одного положения в другое, а затем поддержание нового положения [13]. Схема исследования включает 5-минутные отрезки записи в каждом из положений и 1,5–2 минуты на переходный процесс. Измерение АД проводят в конце периода в положении лежа, сразу после перехода в положение стоя и в конце периода. Большое значение имеет анализ переходного процесса, так как здесь проявляются индивидуальные особенности барорефлекторной реакции и типа регуляции. Ортостатический индекс по Б.М.Кушелевскому вычисляют по формуле:

$$\text{ОИ} = \frac{\text{ЧП (стоя)}}{\text{ЧП (лежа)}} + \frac{\text{САД (стоя)}}{\text{САД (лежа)}} + \frac{\text{ДАД (стоя)}}{\text{ДАД (лежа)}},$$

ОИ — ортостатический индекс, ЧП — частота пульса (ударов в мин.), САД и ДАД — систолическое и диастолическое артериальное давление в мм рт. ст.

Аналогичную задачу можно решать с помощью индекса функциональных изменений (ИФИ) [14]. Для его вычисления нужны данные о частоте пульса (ЧП), систолическом и диастолическом артериальном давлении (САД и ДАД), росте (Р) массе тела (МТ) и возрасте (В).

$$\text{ИФИ} = 0,011\text{ЧП} + 0,014\text{САД} + 0,008\text{ДАД} + 0,024\text{В} + 0,009\text{МТ} - 0,009\text{Р} - 0,27$$

Значения ИФИ позволяют классифицировать адаптационный потенциал по уровням: удовлетворительная адаптация (2,59), напряжение механизмов адаптации (2,6–3,09), неудовлетворительная адаптация (3,10–3,49), срыв адаптации (3,50 и выше). Оценка функционирования системы по ИФИ при всей своей простоте обеспечивает системный подход к решению задачи количественного измерения уровня здоровья. Это определяется тем, что ИФИ как комплексный интегральный показатель отражает сложную структуру взаимосвязей, характеризующих уровень функционирования сердечно-сосудистой системы. Дело в том, что исходные показатели, входящие в состав ИФИ, тесно связаны с основными параметрами гемодинамики (ударный и минутный объем

кровообращения, среднее динамическое давление, общее периферическое сосудистое сопротивление).

Центральную гемодинамику можно также изучать методом неинвазивного мониторинга, рассчитывая ударный объем кровообращения по формуле Старра:

$$\text{УОК} = 100 + 0,5\text{ПД} - 0,6\text{ДД} - 0,6\text{В}$$

УОК — ударный объем кровообращения, ПД — пульсовое давление, ДД — диастолическое давление, В — возраст.

Для определения типа преобладающей вегетативной регуляции существует большой выбор вегетативных проб. Наиболее прост для использования при скрининге состояния здоровья вегетативный индекс Кердо:

$$\text{ВИ} = (1 - \text{Д/Р}) \times 100$$

ВИ — вегетативный индекс, Д — величина диастолического давления, Р — частота сердечных сокращений в 1 минуту.

При полном вегетативном равновесии (эйтонии) в сердечно-сосудистой системе ВИ = 0, при положительном коэффициенте преобладают симпатические влияния, при отрицательном — парасимпатические.

Круг донозологических состояний может быть достаточно широк, поэтому для их диагностики стали искать интегративные подходы. Один из таких подходов основан на понимании донозологических состояний как результата ухудшения процессов энергообмена в жизненно важных органах. Его общим выражением служит нарушение энергетического (электромагнитного) гомеостаза. Такой подход лег в основу разработки метода электропунктурной диагностики (компьютерный комплекс «Зодиак»), получившего название системной адаптометрии человека (В.В.Закудаев и др., 1981).

Различные физиологические показатели, используемые в оценке функционального состояния, имеют разную информативность. Связано это с тем, что при снижении адаптации организма процессы компенсации и поддержания гомеостаза протекают с неоднозначным изменением показателей в зависимости от исходного функционального состояния, возраста, пола. Все это объясняет трудности в создании унифицированных методик донозологической диагностики. Тем не менее, уже существуют разработки, приближающиеся к этой цели. К ним можно причислить аппаратно-программные комплексы полипараметрической донозологической диагностики (Судаков К.В., Дмитриева Н.В. и др., НИИ нормальной физиологии РАМН), метод оценки профессионального здоровья человека-оператора (Пономаренко В.А. и др., НИИ авиационной и космической медицины МО РФ), систему оценки физического состояния человека (Орлов В.А. и др., ассоциация «Народный спорт-парк»). Определенный интерес вызывает программно-аппаратный комплекс пульсометрического тестирования сердечно-сосудистой системы человека «Pulstream NBA-01PC» (Наумов В.А., Клевцов В.А., Баталов Ф.И., ООО «РИЛА»). Метод измерения параметров

сердечно-сосудистой системы основан на регистрации кровенаполнения капилляров на пальцах рук с помощью системы инфракрасного излучателя и приемника света с длиной волны 0.9 мкм. Расчет показателей проводят с помощью одновременного использования вариационной пульсометрии и фазового анализа. Прибор позволяет выявить нарушение тонуса сосудов, нарушения в работе митрального и аортального клапанов, ослабление сократительной функции левого желудочка, изменения ритма сердца (бради- и тахикардия, экстрасистолия, синусовая и мерцательная аритмия).

Резервометрия, донозологическая диагностика и коррекция выявленных нарушений функционального состояния находятся в сфере компетенции нового направления в медицинской науке и практическом здравоохранении — восстановительной медицины. Объектом ее внимания являются не проявления и при-

знаки болезни, а нарушения системной организации важнейших физиологических функций организма. Как наука, восстановительная медицина изучает закономерности процессов сохранения и восстановления функциональных резервов человека для обоснования выбора адекватных способов коррекции адаптивных возможностей человека на всех этапах профилактики.

Таким образом, в основе концепции «здоровье здоровых» должно лежать понимание медицинской нормы как индивидуального, обусловленного генетическими и фенотипическими особенностями, оптимума функциональных возможностей человека, позволяющего сохранять устойчивое динамическое равновесие с условиями среды. Разработка и внедрение в практику способов выявления минимальных изменений в организме (донозологическая диагностика функциональных нарушений) является основой эффективных профилактических мероприятий.

Литература

1. Шмальгаузен И.И. Изменчивость и смена адаптивных норм в процессе эволюции // Журнал общей биологии. — 1968. — № 4. — С. 509–524.
2. Шмальгаузен И.И. Факторы эволюции: Теория стабилизирующего отбора. — М.: Наука. — 1968. — 451 с.
3. Лисицын Ю.П., Петленко В.П. Детерминационная теория медицины: Доктрина адаптивного реагирования. — СПб: Гиппократ, 1992. — 416 с.
4. Вельтищев Ю.Е. Становление иммунной системы // Врач. — 1991. — № 12. — С. 7–10.
5. Israel. S. Zum Begriff der körperlichen Leistungsfähigkeit // Med. Sport. — 1978. — № 1. — С. 1–7.
6. Баевский Р.М., Михайлов В.М. Изучение кардиореспираторных расстройств у человека при длительной гипокинезии и перспективы дальнейших исследований применительно к проблеме стабилизации и укрепления здоровья населения. 2002. Доступ в Интернете: <http://www.imbp.ru/webpages/WIN1251/Science/UchSov/Dokl/2002/Mikhailov us 230502.html>.
7. Разумов А.Н. Состояние проблемы и организационно-методологические основы формирования системы охраны здоровья здорового человека в Российской Федерации 2003. Доступ в Интернете: <http://www.sportsovet.ru/xml/t/default.xml?nic=sovet&mid=19&pid=11>.
8. Семенова Т.Д. Суточные колебания физиологических ритмов при экстремальных воздействиях // Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистемы. М.: Наука, 1976. — С. 120–130.
9. Шахбазов В.К., Колупаева Т.В. О связи возраста, пола и утомления человека с электрокинетическими свойствами клеточных ядер // Вест. Харьк. ун-та, 1978, № 164. — С. 34–36.
10. Амосов Н.М., Бендет Я.А. Физическая активность и сердце. — 2 изд., перераб. и доп. — Киев: Здоровье. — 1984. — 232 с.
11. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (ч. 1). // Вестник аритмологии. — 2002. — № 24. — С. 65–86.
12. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний. — М. 1997. Доступ в Интернете: <http://www.ecg.ru/books/book02/index.html>.
13. Агаджанян Н.А. Стресс и теория адаптации. — М., 2005. — 190 с.
14. Косолапов А.Б., Лофицкая В.А. Проблемы изучения и развития здоровья студентов. Владивосток: ДВГАЭУ, 2002. — 154 с.

ПРОБЛЕМА РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В КАРЕЛИИ

И.М.Марусенко

Петрозаводский университет, г. Петрозаводск, Россия

EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS PROBLEM IN KARELIA

I.M.Marusenko

The University of Petrozavodsk, Russia

© И.М.Марусенко, 2009 г.

Резюме: В статье представлен анализ результатов лечения различными вариантами базисной и локальной терапии больных с впервые установленным диагнозом ревматоидного артрита. Предложены варианты локальной лекарственной терапии: внутрисуставное введение метотрексата с иммуносупрессивной целью и тромбовар со склерозирующей целью, из лучевых методов — телегамматерапия в суммарной дозе 20 Гр с противовоспалительной и иммуносупрессивной целями.

Рекомендовано раннее направление больных с суставным синдромом к ревматологу для своевременного начала терапии, более широкое применение комбинированной терапии раннего ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, болезнь-модифицирующая терапия, пульс-терапия, метотрексат, тромбовар, локальная терапия, телегамматерапия, рентгенотерапия, синовит.

Resume: The article contains an estimation of efficiency of complex therapy of rheumatoid arthritis from the moment of an establishment of the diagnosis. At the patients receiving various kinds of basic and local therapy (intra-articular introduction of methotrexate and trombovar, and also beam — gamma teletherapy in a total doze 20 Gr), estimated activity of disease including with the help of ultrasound research of joints. The results testify that duly basic therapy allows to improve results of treatment, application of local methods at early RA allows to increase general efficiency of the combined treatment.

Key words: disease modifying antirheumatic drug therapy, methotrexate, rheumatoid arthritis, local therapy, pulse-therapy, telegammatherapy, X-raytherapy, trombovar, synovitis.

Введение. В настоящее время ревматологи всего мира озабочены ситуацией, связанной с поздней диагностикой ревматоидного артрита (РА). Проблема раннего РА заключается в решении вопроса — как приблизить диагноз и начало болезнь-модифицирующей терапии к больному [4, 5, 8].

Распространенность РА в популяции составляет около 1%, то есть в мире насчитывается примерно 63 млн больных. Экономические потери от РА для общества сопоставимы с потерями от ИБС. Около 50% больных становятся инвалидами в первые 5 лет заболевания [8]. В России средний возраст пациентов, выходящих на инвалидность, — 48 лет, более 25% нуждаются в дорогостоящем лечении. Выживаемость неадекватно леченых пациентов с РА оказалась сопоставимой с выживаемостью при лимфогранулематозе, сахарном диабете, инсульте и поражении трех коронарных артерий при ИБС [6]. РА снижает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет.

Современная ревматология накопила достаточно данных о том, что при РА иммунопатологический процесс развивается до появления клинических признаков артрита [1, 7]. Первые годы болезни являются решающими в развитии и прогрессировании патологического процесса. В самый ранний период РА, когда процесс находится в первичной экссудативной фазе, обратимость заболевания существенно выше. Уже через 2–4 месяца от начала заболевания при биопсии синовиальной оболочки можно обнаружить морфо-

логические признаки хронического синовита, а у 75% больных выявляются эрозии [7, 8].

Вся стратегия современного лечения РА направлена на максимально раннее начало терапии, так как даже самая активная противовоспалительная терапия позволит затормозить прогрессирование болезни только в случае ее своевременного назначения. Иногда этот временной промежуток ограничивается несколькими месяцами [4, 9, 12, 14]. По данным исследований известно, что назначение в первые недели болезни даже самых «мягких» базисных средств благоприятно влияет на дальнейшее течение РА, и чем позже начата базисная терапия, тем хуже будет ответ на нее. Раннее назначение базисной терапии снижает выраженность клинических проявлений РА, улучшает функциональную активность больных, замедляет рентгенологическое прогрессирование, улучшает качество жизни и снижает риск потери трудоспособности, а, кроме того, снижает смертность до популяционного уровня. Несмотря на определенные достижения в лечении РА, подавляющее большинство больных постепенно, год от года, инвалидизируется. Поэтому целью ранней базисной терапии является не только подавление активности РА, но и предупреждение необратимых повреждений суставов, а значит — сохранение функциональной активности больного [2].

В практической деятельности ревматолог нередко сталкивается с проблемой — начинать ли базисную терапию, если диагноз РА сомнителен. Чаще всего это

связано с дебютом РА в виде моно- или олигоартрита, отсутствием ревматоидного фактора, так как часть больных становятся серопозитивными в течение первых 6 месяцев болезни, или с отсутствием типичных рентгенологических изменений в раннем периоде заболевания. В подобной ситуации врач, не имея полного набора диагностических критериев РА, не рискует проводить активную терапию, предпочитает обойтись назначением НПВП и наблюдением за больным, таким образом упускается время.

Для оптимизации диагностики и выбора тактики ведения пациента предложена концепция «раннего ревматоидного артрита». Ранний ревматоидный артрит — это условно выделенная клинко-патогенетическая стадия болезни, которая характеризуется антигенспецифической активацией CD4+ Т-лимфоцитов, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, пролиферацией сосудистой стенки капилляров с последующей пролиферацией синовиальных клеток и отложением фибрина на синовиальной оболочке и наличием активного синовита не более 1 года [4, 8].

В клинической практике диагноз РА устанавливают согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов 1987 года: утренняя скованность, артрит трех или более суставных зон, артрит суставов кистей, симметричный артрит, ревматоидные узелки, ревматоидный фактор в сыворотке, рентгенологические изменения. К сожалению, классические критерии не всегда позволяют установить диагноз раннего РА, так как они не работают при моно- и олигоартрите, нечасто в дебюте болезни встречаются и ревматоидные узелки. Стандартная рентгенография не отличается высокой чувствительностью, что приводит к позднему выявлению эрозий, а выявление ревматоидного фактора не является идеальным методом ранней диагностики, поскольку в дебюте болезни многие пациенты серонегативны. Появление новых методов диагностики — магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования (УЗИ) суставов — не решило проблемы, так как методы высоко чувствительны, но не обладают достаточной специфичностью.

Сегодня выделяют признаки, вызывающие подозрение на ранний ревматоидный артрит: наличие более 3 воспаленных суставов, поражение пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов — положительный «тест сжатия», продолжительность утренней скованности более 30 мин, увеличение СОЭ до 25 мм/ч. При наличии этих признаков пациента необходимо направить на консультацию к ревматологу [4, 8].

Цель исследования: оценить трудности в установлении диагноза раннего РА и эффективность терапии.

Материалы и методы. Нами изучены 84 пациента, которым в ревматологическом отделении впервые установлен диагноз РА, из них мужчин — 22, женщин — 62, средний возраст — 47 лет. От дебюта суставного синдрома до верификации диагноза прошло от 1 до 26 месяцев, в среднем — 6,3 месяца. При обращении за медицинской помощью у обследованных больных диагностические критерии РА были представлены следующим образом:

- симметричный артрит — у 71 (84,5%);
- рентгенологические изменения — у 57 (68%);
- ревматоидный фактор в сыворотке — у 50 (59,5%);
- артрит суставов кистей — у 48 (57%);
- утренняя скованность — у 47 (56%);
- артрит трех или более суставных зон — у 37 (44%);
- ревматоидные узелки — у 2 (2%).

При этом только у двух больных на момент диагностики РА были представлены все 7 критериев, у 3 — 6, у 16 — 5 и у 27 — 4 критерия. Суставной синдром дебютировал типичным артритом кистей у 42 пациентов, в виде олигоартрита отмечен у 30, в виде моноартрита — у 13 пациентов.

В связи с различными вариантами начала заболевания, недостаточным количеством диагностических критериев потребовалось провести дифференциальный диагноз с реактивным артритом у 16 больных, остеоартрозом — у 11, с системной красной волчанкой — у 2, с системной склеродермией — у 2.

Всем 84 исследуемым пациентам с момента диагностики РА была назначена базисная терапия: метотрексат 50 больным, сульфасалазин — 26, далагил — 7 и тауредон — одному больному. В последующем у 6 больных метотрексат был отменен (из-за непереносимой тошноты у 2, из-за трехкратного повышения содержания трансаминаз — у 2, из-за лейкопении — у 1). Только 7 пациентов получали бридж-терапию малыми дозами преднизолона, 22 больным к метотрексату был добавлен далагил.

При высокой активности болезни, наличии системных проявлений, плохой переносимости базисных препаратов у 21 пациента был проведен плазмаферез (в среднем 4,46 сеанса) в сочетании с пульс-терапией. Дважды плазмаферез выполнен у 3 больных, трижды — у 1, 4 раза — у 2 больных. Пульс-терапия дважды выполнена у 7 больных, трижды — у 4, 4 раза — у 2 и 5 раз — у 1 больного. Из всех больных, получивших пульс-терапию, ее проводили метилпреднизолоном в дозе 500 или 1000 мг № 3 только у 8. Другие варианты пульс-терапии: метилпреднизолон 500 или 1000 мг № 1 — 11 случаев, метилпреднизолон более 500 мг — 1 случай, дексаметазон 100 мг — 6 случаев, дексаметазон 80 мг — 7 случаев, дексаметазон более 80 мг — 10 случаев; циклофосфан 800 мг — 1 больной и в 3 случаях — циклофосфан более 600 мг; метотрексат внутривенно в 2 случаях — 50 мг, в 5 случаях — 40 мг и у 1 больного — 20 мг.

Начало лечения РА всегда характеризуется трудностями, так как НПВП не у всех больных могут в полной мере подавить проявления воспаления в отдельно взятом суставе, а болезнь-модифицирующие препараты реализуют свои свойства не ранее чем через 1,5–2 месяца. В связи с этим при наличии выраженных синовитов, сопровождающихся болевым синдромом, ограничением объема движения в суставе мы использовали различные методы локальной терапии:

1. Лекарственная:
 - глюкокортикоиды;

- метотрексат;
- тромбовар.

2. Лучевая:

- телегамматерапия в дозе 20 и 30 Гр;
- рентгенотерапия.

Эффективность всех видов локальной терапии оценивали по динамике признаков местного воспаления: местный суставной индекс (МСИ) — выражен-

ровано в среднем 3,86 сустава. Глюкокортикоиды вводили в наиболее пораженные суставы с признаками синовита, соблюдая требования приказа о внутрисуставных введениях. Динамика суставного синдрома при классическом варианте локальной лекарственной терапии представлена в табл. 1. Следует отметить, что 7 пациентам через 3 месяца потребовалось повторное введение препарата в связи с рецидивом синовита.

Таблица 1

Динамика суставного синдрома на фоне локальной глюкокортикоидной терапии

Показатель	Исходно	Динамика показателя после введения ГК	
		через 1 неделю	через 3 месяца
МСИ	1,48±0,1	0,58±0,18*	1,08±0,18*
МИБ	1,75±0,14	0,5±0,14*	1,0±0,29
ОС	38,5±0,45	37,6±0,57*	37,6±0,56*
ОД	103,1±1,77	122,0±2,6*	112,6±2,71*
ВАШ	54,4±5,7	22,7±6,23*	11,6±4,14*

Примечание: в таблицах 1–5 МСИ — местный суставной индекс, МИБ — местный индекс боли, ОС — окружность сустава в см, ОД — объем движения в градусах, ВАШ — баллы по визуально-аналоговой шкале.

ность боли при сильном надавливании на сустав, определенная в баллах (0 — боль отсутствует, 1 — слабая боль, 2 — больно морщится, 3 — отдергивает конечность), местный индекс боли (МИБ) оценивается больным по 5-балльной системе (0 — боли нет, 1 — легкая боль, 2 — умеренная боль, 3 — сильная боль, 4 — очень сильная боль), выраженность боли в исследуемом суставе по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в мм, окружность сустава (ОС) в см и объем движения (ОД) в градусах с использованием ортопедического угломера. Дополнительно выполняли УЗИ

Метотрексат вводили 33 больным в коленные суставы при наличии выраженных признаков синовита в дозе 10–20 мг. Прием препарата в качестве базисного средства в эту неделю исключался. Динамика суставного синдрома представлена в табл. 2. В течение 6 месяцев наблюдения у 3 пациентов был отмечен рецидив синовита коленного сустава, что потребовало введения глюкокортикоидов. Толщина синовиальной оболочки при УЗИ исходно составила 3,41±0,66 мм (рис. 1), а через 3 месяца (рис. 2) — 2,34±0,15 (p=0,0038).

Таблица 2

Динамика суставного синдрома на фоне локальной терапии метотрексатом

Показатель	Исходно	Динамика показателя после терапии метотрексатом			
		через 1 неделю	через 1 месяц	через 3 месяца	через 6 месяцев
МСИ	1,3±0,09	0,32±0,09*	0,75±0,41*	0,67±0,21*	1,0±0,26
МИБ	1,4±0,09	0,36±0,1*	0,5±0,25*	0,72±0,23*	0,82±0,25*
ОС	38,7±0,47	35,8±0,33*	37,5	40,6±0,99	33,95±3,25*
ОД	107,5±1,52	116,9±2,4*	104±3,54	105,4±5,2	111,8±1,39*
ВАШ	57,4±4,51	27,4±4,28*	36,5±3,18*	46,2±7,1*	45,6±9,68*

суставов с оценкой толщины синовиальной оболочки (СО) при поперечном супрапателлярном сканировании по верхнему краю надколенника и определением количества жидкости в полости сустава.

Для статистической обработки данных использован пакет программы Statistica 5.0. При сравнении количественных признаков в двух выборках достоверность различий оценивали с использованием критерия Стьюдента (t), при сравнении качественных признаков — таблицы сопряженности (критерий χ^2). Все результаты представлены в виде средней величины ± стандартное отклонение, различия считали достоверными при значении $p \leq 0,05$ и отмечали знаком *.

Результаты и обсуждение. Локальная глюкокортикоидная терапия проведена у 54 больных, пункти-

Для осуществления «бескровной синовэктомии» при РА нами предложено внутрисуставное введение тромбовара. Еще в 70-е годы XX века для внутрисуставного введения был впервые применен флебосклерозирующий препарат моруат натрия (варикоксид), являвшийся в то время наиболее активным склерозирующим средством [10, 11]. Предварительные эксперименты на крысах доказали безопасность и эффективность методики склерозирующей терапии. При сравнении внутрисуставного введения моруата натрия с химической синовэктомией 1% раствором осмиевой кислоты отмечена сходная положительная динамика клинических проявлений синовита, но повреждение прилежащих структур суставного хряща при использовании моруата натрия было минималь-



Рис. 1. УЗИ коленного сустава перед введением метотрексата.

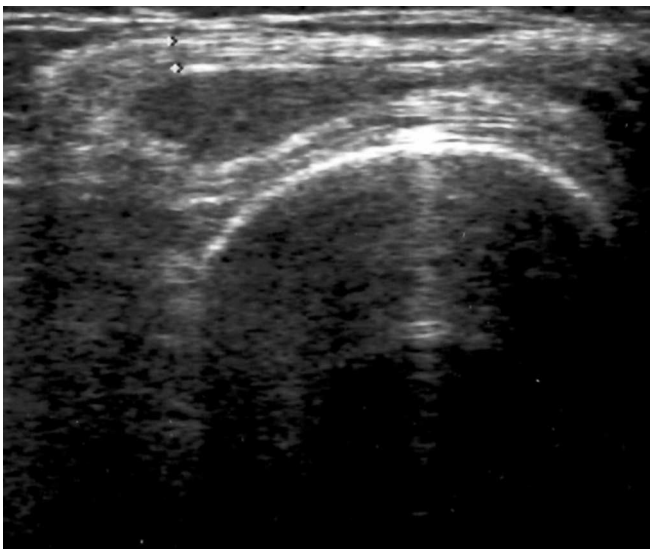


Рис. 2. УЗИ коленного сустава через 3 месяца после введения метотрексата.

(тромбовар, фибровейн), признают средствами выбора [13]. Введение тромбовара в полость сустава позволяет разрушить гиперплазированные участки синовиальной оболочки без формирования некроза. При морфологическом исследовании через 6 месяцев после введения тромбовара выявляется замещение синовиальной соединительной тканью (рис. 3). Склерозирующее действие препарата способствует подавлению иммунного воспаления, разрушает паннус и предотвращает костную деструкцию, сохраняя функцию сустава.

Тромбовар вводили в коленные суставы в дозе 6–8 мл 15 больным, непосредственно после введения отмечено развитие реактивного синовита, потребовавшее у части пациентов дополнительного введения НПВП. Динамика суставного синдрома у пациентов, подвергнутых локальной склерозирующей терапии, отражена в табл. 3.

Динамика толщины синовиальной оболочки по данным УЗИ: исходно — $4,8 \pm 0,39$ мм (рис. 4), после введения — $4,5 \pm 0,38$ ($p=0,049$), через 3 месяца — $2,12 \pm 0,45$ ($p=0,017$), через 6 месяцев (рис. 5) — $1,8 \pm 0,38$ ($p=0,0012$) и через 1 год (рис. 6) — $0,67 \pm 0,14$ ($p=0,0016$). За время наблюдения ни у одного больного не отмечено рецидива синовита коленного сустава, в который был введен тромбовар.

Лучевые методы локальной терапии применяли у больных старше 40 лет, а также при упорном суставном синдроме, плохо отвечавшем на терапию НПВП и базисными средствами. При этом телегамматерапию выполнили у одного больного только на один или два симметричных сустава, тогда как рентгенотерапии подвергались две и более суставные зоны с учетом меньшей лучевой нагрузки.

Телегамматерапия выполнена у 22 больных, динамика суставного синдрома представлена в табл. 4. При морфологическом исследовании синовиальной оболочки после облучения коленных суставов не обнаружено повреждающего влияния лучевой терапии в ближайшие сроки наблюдения. Было выявлено лишь стихание воспалительно-экссудативных признаков и уменьшение степени инфильтрации субсиновиального слоя. В отдаленном периоде динамика синовита проявлялась регрессом лимфоидной

Таблица 3

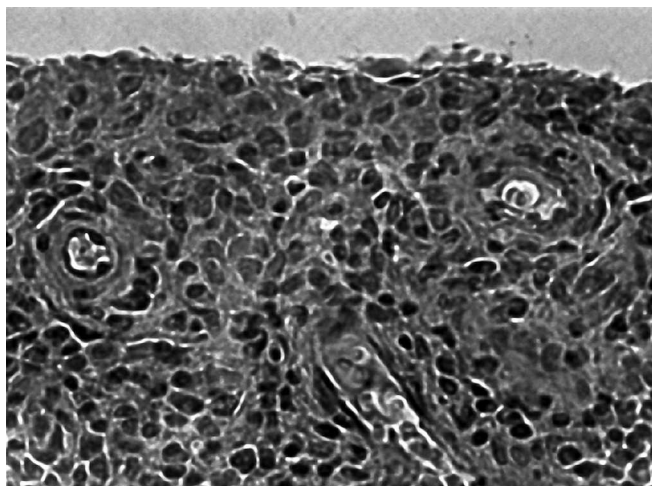
Динамика суставного синдрома на фоне локальной склерозирующей терапии

Показатель	Исходно	Динамика показателя после склерозирующей терапии			
		через 1 неделю	через 3 месяца	через 6 месяцев	через 1 год
МСИ	$1,13 \pm 0,19$	$0,58 \pm 0,18^*$	$0,8 \pm 0,33^*$	$0,71 \pm 0,33^*$	$0,5 \pm 0,43^*$
МИБ	$1,4 \pm 0,09$	$0,42 \pm 0,14^*$	$0,4 \pm 0,36^*$	$0,43 \pm 0,19^*$	$0,25 \pm 0,22^*$
ОС	$38,9 \pm 0,72$	$37,1 \pm 0,57$	$38,4 \pm 1,12$	$38,4 \pm 0,68$	$34,5 \pm 9,97^*$
ОД	$106,3 \pm 2,5$	$117,5 \pm 2,4^*$	$115,4 \pm 6,3^*$	$109,7 \pm 6,23$	$111,7 \pm 6,24^*$
ВАШ	$54,3 \pm 4,5$	$36,8 \pm 4,73^*$	$24,7 \pm 9,26^*$	$45,86 \pm 5,43^*$	$35,75 \pm 14,4^*$

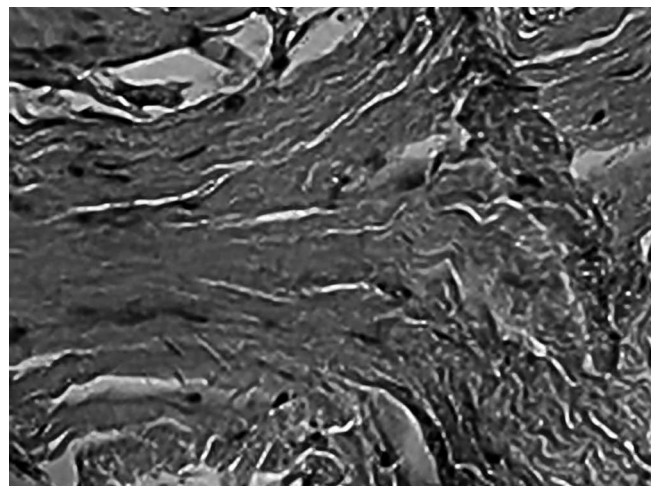
ным в отличие от развития некроза хондроцитов при применении осмиевой кислоты.

В настоящее время при проведении склерозирующей терапии предпочтение отдается тетрадецилсульфату натрия, а препараты, созданные на его основе

и плазмноклеточной инфильтрации, уменьшением доли очаговых инфильтратов и прогрессированием склеротических изменений, сменявших явления васкулита. Данные гистологические изменения отражают иммуносупрессивное действие телегамматерапии



А



Б

Рис. 3. Динамика морфологических изменений синовиальной оболочки на фоне местной склерозирующей терапии тромбозом: А — до введения тромболитика выявлено увеличение количества слоев кроющих синовиоцитов, выраженная лимфоцитарная и плазмноклеточная инфильтрация с формированием скоплений лимфоцитов, явления васкулита; Б — через 6 месяцев после введения тромболитика определяется соединительная ткань.

Таблица 4

Динамика суставного синдрома на фоне локальной телегамматерапии

Показатель	Исходно	Динамика показателя после телегамматерапии			
		через 3 месяца	через 6 месяцев	через 1 год	через 3 года
МСИ	1,76±0,15	0,67±0,54*	0,75±0,41*	1,0±0,28*	1,37±0,25*
МИБ	1,94±0,17	0,67±0,54*	0,75±0,41*	0,8±0,44*	1,13±0,21*
ОС	38,9±0,6	41,7±2,63	38,9±0,97	32,0±7,2*	39,3±0,82
ОД	98,2±4,7	114,0±2,5*	113,0±4,7*	105,3±6,3	111,25±3,42*
ВАШ	31,1±5,3	16,7±13,6*	40,5±12,3	45,0±5,5	11,25±6,89*

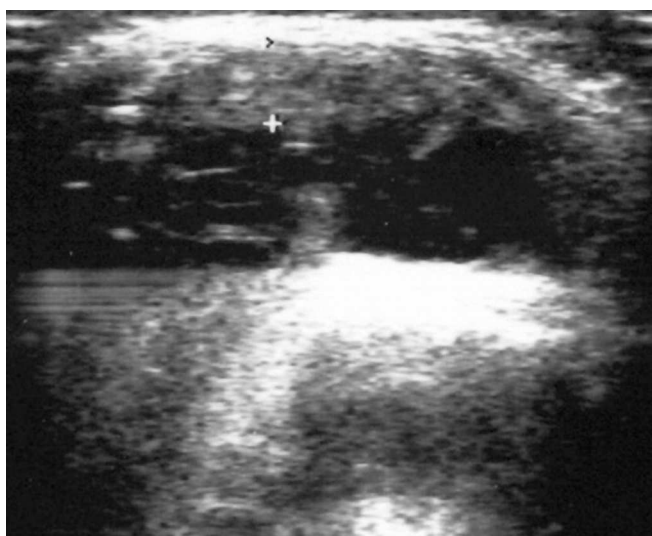


Рис. 4. УЗИ коленного сустава перед введением тромболитика.

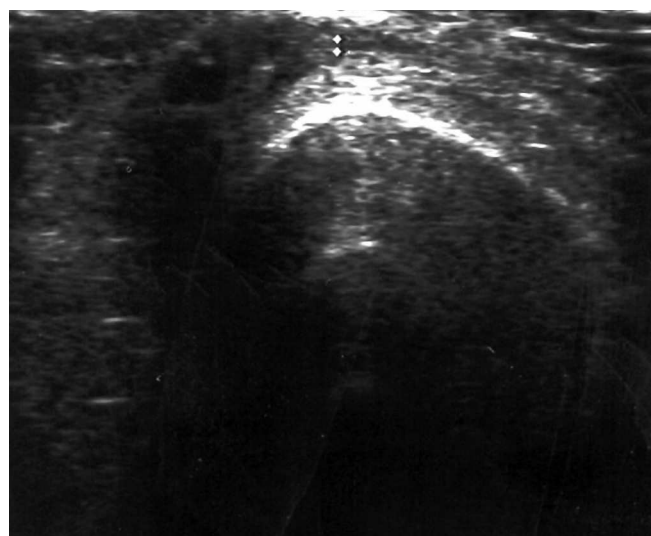


Рис. 5. УЗИ коленного сустава через 6 месяцев после введения тромболитика.

при РА [3]. Влияние данного вида локальной лучевой терапии на толщину синовиальной оболочки при УЗИ, косвенно свидетельствующее о подавлении иммунного воспаления, представлено на рис. 7 и рис. 8.

Рентгенотерапию получали 36 пациентов, в среднем воздействию подвергались 5,1 суставных зон, динамика суставного синдрома отражена в табл. 5. Сред-

ди вариантов локальной терапии рентгенотерапия была наименее эффективна, что связано, вероятно, с небольшой противовоспалительной активностью низких доз рентгеновского излучения и отсутствием иммуносупрессивного эффекта. Через полгода после проведения РТ 7 пациентам потребовалось введение глюкокортикоидов в суставы, подвергшиеся лучевой терапии, в связи с рецидивом синовита.

Динамика суставного синдрома на фоне рентгенотерапии

Показатель	Исходно	Динамика показателя после рентгенотерапии		
		через 1 неделю	через 6 месяцев	через 1 год
МСИ	1,45±0,15	1,0	1,33±0,27	1,44±0,17
МИБ	1,38±0,13	1,0	1,0±0,47	1,44±0,23
ОС	37,49±0,62	37,5±0,24	37,83±0,14	36,4±0,39
ОД	104,0±2,35	108,7±3,81	106,7±7,2	115,0±5,3
ВАШ	52,0±2,1	43,3±7,1	41,7±9,01	53,7±3,72

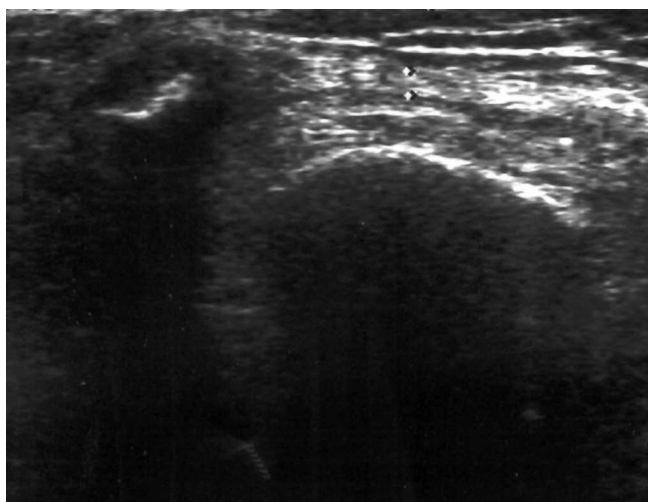


Рис. 6. УЗИ коленного сустава через 1 год после введения тромбовара.

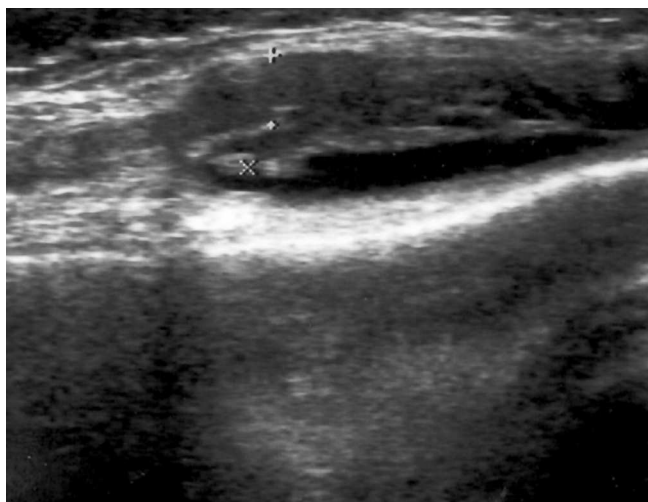


Рис. 7. УЗИ коленного сустава до телегамматерапии.

Выводы.

1. Пациентов с симптомами, подозрительными в отношении РА, следует как можно раньше направлять к ревматологу для верификации диагноза.

2. С момента установления диагноза РА всем больным целесообразно назначать активную болезнь-модифицирующую терапию.

3. Необходимо более широкое внедрение в практику комбинированной базисной терапии, адаптированной к индивидуальным особенностям заболевания.

4. С учетом отсроченного эффекта базисной терапии в стратегию лечения РА, особенно при наличии рецидивирующего синовита, целесообразно включать местную терапию.

5. Уменьшение деструктивного потенциала хронического синовита при РА может быть достигнуто с помощью таких методов локальной терапии как внутри-

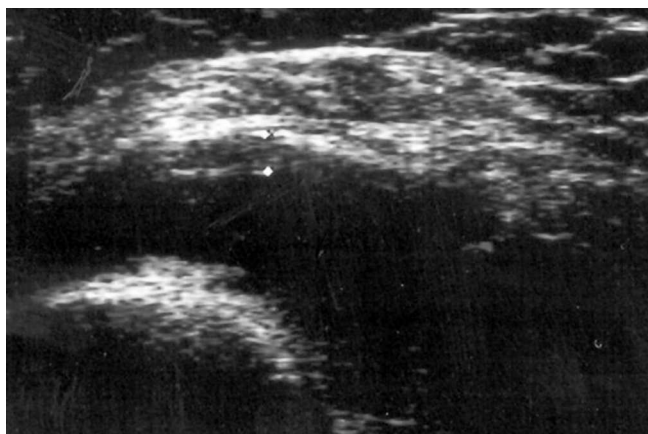


Рис. 8. УЗИ коленного сустава через 6 месяцев после телегамматерапии.

суставное введение метотрексата и склерозирующих агентов, а также телегамматерапия.

Литература:

1. Багринцева К.М., Федотова Н.М., Стародубова А.В. Ранний ревматоидный артрит. Клинико-иммунологическая характеристика // Мед. журнал молодых исслед.— 1998.— № 11.— С. 11–19.
2. Балабанова Р.М. Современная концепция фармакотерапии ревматоидного артрита // Вестн. РАМН.— 2003.— № 7.— С. 19–23.
3. Игнатъев В.К., Марусенко И.М., Здоров А.Е. Локальная лучевая терапия в комплексном лечении ревматоидного артрита // Тер. архив.— 2001.— № 5.— С. 15–19.
4. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? // РМЖ.— 2002.— № 22.— С. 1009–1012.
5. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // Тер. архив.— 2004.— № 5.— С. 5–7.

6. *Callahan L.F.* The burden of rheumatoid arthritis: facts and figures // *J. Rheumatol.*— 1998.— V. 25 (suppl. 53).— P. 8–12.
7. *Duffy T., Bresnahan B.* Early arthritis — mechanisms of synovitis and prevention of damage // *Rheumatology Highlights.*— 2001.— № 2.— P. 7–14.
8. *Emery P.* Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? // *Br. J. Rheumatol.*— 1995.— V. 34.— № 2.— P. 87–90.
9. *Emery P., Mazzo H., Proudman S.* Management of patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis // *Rheumatol.*— 1999.— № 38.— P. 27–31.
10. *Kastner P.* Chemical synovectomy using varicocid in progressive chronic polyarthritis // *Z. Gesamte Inn. Med.*— 1973.— V. 28.— № 23.— P. 737–740.
11. *Kastner P., Wessel G.* Chemical synovectomy with Varicocid in rheumatoid arthritis — further results // *Scand. J. Rheumatol.*— 1977.— V. 6.— № 1.— P. 28–32.
12. *Kremer J.M.* New and emerging therapies for rheumatoid arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*— 2004.— V. 30.— № 2.— P. 11–12.
13. *Labas P., Ohradka B., Cambal M. et. al.* Long term results of compression sclerotherapy // *Bratisl. Lek. Listy.*— 2003.— V. 104.— № 2.— P. 78–81.
14. *O'Dell J.R.* Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? // *Arthr. Rheum.*— 2002.— № 46.— P. 283–285.
15. *Wolfe F., Hawley D.J.* The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: work disability. A prospective 18 year study of 823 patients // *J. Rheumatol.*— 1998.— № 25.— P. 2108–2117.

ЗНАЧЕНИЕ АКУСТИЧЕСКОЙ НЕОДНОРОДНОСТИ МИОКАРДА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.В.Дьякова, Е.Ф.Онищенко

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

THE VALUE OF ACOUSTIC HETEROGENEITY OF A MYOCARDIUM IN CLINICAL PRACTICE

M.V.Dyakova, E.F.Onischenko

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© М.В.Дьякова, Е.Ф.Онищенко, 2009 г.

Резюме. Представлен анализ данных литературы о современной оценке и клиническом значении акустической плотности миокарда. Обозначены теоретические и практические стороны использования эходенситометрии.

Ключевые слова: миокард, эхокардиография, акустическая плотность, неоднородность миокарда, гиперэхогенность, видеоденситометрия, эходенситометрия.

Resume. The analysis of the data of the literature on a modern estimation and clinical value of acoustic density of a myocardium is presented. Are designated theoretical and use practical sides echodensitometry.

Key words: myocardium, echocardiography, acoustic density, heterogeneity of a myocardium, hyperechogeneity, videodensitometry, echodensitometry.

Известно, что на сегодняшний день заболевания сердца и сосудов являются наиболее частой причиной смерти и имеют чрезвычайно широкую распространенность. Так, по масштабам и скорости распространения хроническая сердечная недостаточность сопоставима с наиболее опасными инфекционными эпидемическими заболеваниями. Поэтому исследования, относящиеся к раннему выявлению и как можно более раннему лечению больных с сердечно-сосудистой патологией, сохраняют актуальность, особенно с учетом профилактической направленности современной медицины.

Установление причины заболевания сердца, особенно в начальных стадиях, нередко представляет трудную задачу. Существует много методов диагностики патологии миокарда — электрофизиологических, лучевых, радионуклидных. В последние десятилетия все большее распространение получает ультразвуковое исследование сердца, как неинвазивный, безопасный и высокоинформативный диагностический метод. По мнению В.А.Алмазова и соавт. (1996) «Эхокардиография — безусловно крупнейшее открытие в кардиологии».

В отечественной и зарубежной литературе активно обсуждаются достоинства и возможности методики, а также новые модификации эхокардиографии, совершенствуются диагностические аппараты. Зарубежные исследователи предлагают различные перспективные методики — контрастную эхокардиографию, обработку и интерпретацию данных с помощью компьютерного моделирования и обработки изображений с созданием «цветного кинеза» [2].

При этом вследствие относительной новизны модификаций, исследования возможности эхокардиографии недостаточно изучены. Не разработаны критерии ранней диагностики ряда заболеваний. Это особенно важно с учетом того, что результаты оценки

эхокардиограмм в определенной степени субъективны и зависят от опыта и квалификации исследователя. Результаты оценки могут быть еще более субъективны при использовании новых или модифицированных вариантов методики, например, стресс-эхокардиографии.

В последние годы распространение приобретает эхографическое определение плотности миокарда, поскольку данный метод позволяет получить количественные характеристики, что делает исследование высокоспецифичным и чувствительным. В отечественной и зарубежной литературе используются различные термины, обозначающие данное исследование: акустическая денситометрия, видеоденситометрия.

Е.Ф.Онищенко с соавт. (2007) полагают, что наиболее приемлем термин «эходенситометрия», поскольку измерение акустической плотности миокарда производится в процессе эхокардиографии. В основе методики лежит использование серой шкалы, отображающей различные степени плотности структур сердца. Для количественной оценки плотности миокарда предложен гематоперикардальный диапазон, где в качестве нижнего порога принят уровень плотности крови, а в качестве верхнего — уровень плотности задних листков перикарда.

Акустическая плотность миокарда весьма точно отражает структурные изменения сердечной мышцы. Согласно многим патоморфологическим и клиническим исследованиям, органические изменения в сердечной мышце часто возникают задолго до клинических проявлений заболевания. Процесс патологической перестройки миокарда принято называть ремоделированием. Чаще всего ремоделирование миокарда при различной патологии проявляется гиперэхогенной структурой пораженных участков по данным эхографических исследований [4]. Однако корреляционные соотношения по данным эхокардиографии между

акустической плотностью и характером морфологических изменений в тканях сердца пока мало изучены. На сегодня еще не выявлены критерии для установления того или иного заболевания сердечной мышцы по данным эходенситометрии. Немногочисленные данные литературы говорят о высокой чувствительности метода, способности проводить раннюю диагностику и выявлять патологию в стадиях, когда другие методы мало информативны [5].

Традиционно очаговое ремоделирование миокарда рассматривается как адаптивный ответ сердца на воздействие различных патогенных факторов. С внедрением в клиническую практику эходенситометрии появились сообщения о нередком выявлении в миокарде неоднородных по акустической плотности участков [6]. Подобные изменения обнаруживались у субъектов, не предъявлявших жалоб и считавших себя здоровыми [7, 8]. Можно предположить, что в данных ситуациях имела место патология миокарда в доклинической стадии. Изучение этого вопроса позволяет надеяться на максимально эффективное лечение и предотвращение жизнеугрожающих осложнений.

Неоднородность миокарда, выявляемая при эходенситометрии, отражает очаговые морфологические изменения ткани сердца, которые могут быть обусловлены функциональной неоднородностью работы сердечной мышцы. Наличие участков различной плотности и структуры, по-видимому, вызывает асинхронность сокращений отдельных участков сердечной мышцы, что снижает ударную работу камер сердца. Однако в доступной литературе практически отсутствуют данные о клиническом значении случайно выявленной акустической неоднородности миокарда.

Наиболее часто в литературе приводят данные об изменении акустической плотности при следующих состояниях: нарушения функции щитовидной железы, метаболический синдром, гипертоническая болезнь, коронарный атеросклероз, миокардиты.

По данным ряда авторов, изменения миокарда в виде неоднородности эхоструктуры обнаруживаются у лиц с метаболическим синдромом. Среди этих лиц преобладают женщины в периоде перименопаузы с комплексом эндокринно-обменных расстройств — избыточной массой тела, дисфункцией щитовидной железы, нарушением углеводного и липидного обмена [9, 10]. Подобные изменения при многолетнем существовании могут приводить к серьезным и опасным для жизни состояниям и заболеваниям — диабетическому поражению сосудов и нервов различных органов, опухолям молочной железы, толстой кишки, эндометрия и яичников, атеросклеротическому поражению артерий, осложнениям гиперкоагуляционного синдрома.

Не исключено, что определенные очаговые изменения миокарда могут быть доклиническими маркерами различных компонентов метаболического синдрома — гипотиреоза, расстройств углеводного обмена и др., а своевременное лечение позволит избежать кардиальных осложнений и снизить риск угрожающих жизни состояний [2]. Некоторые исследователи полагают, что подобные изменения в миокарде возни-

кают раньше лабораторных и клинических проявлений эндокринно-обменных расстройств [11, 12].

Помимо расстройств углеводного и липидного обмена, нарушения функции щитовидной железы и ожирения, к факторам, способным вызвать патологические изменения миокарда, относят также курение.

Известно, что миокард является основной тканью-мишенью для гормонов щитовидной железы. Ряд авторов отмечают изменения эхоструктуры миокарда при нарушениях функции щитовидной железы. Установлено, что при латентном гипотиреозе в миокарде происходит значительное накопление коллагена, причем, нередко процесс носит очаговый характер. В меньшей степени указанные изменения выявлялись при синдроме ТТГ-резистентности и не обнаруживались при тиреотоксикозе, несмотря на то, что повышенная функция щитовидной железы традиционно связывается с миокардиопатией [7, 13]. Авторы предполагают, что очаговые изменения миокарда у этих больных, выявляемые с помощью денситометрии, могут отражать нарушения функции щитовидной железы. Эти нарушения выражаются в основном в снижении функциональной активности, что наиболее свойственно женщинам с избыточной массой тела в период перименопаузы, с нарушением толерантности к глюкозе (инсулинорезистентность), артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, и дислипидемией. Важно отметить, что по данным указанных авторов, в процессе лечения очаговые изменения в миокарде подвергались регрессии и исчезали у большинства обследованных.

S.A.Nayat с соавт. (2004) обнаружили сходные очаги неоднородной эхогенности миокарда у больных сахарным диабетом. Поражение миокарда при диабете не зависело от выраженности атеросклеротических изменений в коронарных сосудах [15]. Подобное состояние принято рассматривать как отдельную патологию — диабетическую кардиомиопатию. В то же время, по данным Г.Ф.Абрамченковой с соавт. (2008), явления диабетической кардиомиопатии обусловлены атеросклеротическими изменениями коронарных сосудов.

Многие авторы рассматривают эхокардиографию как наиболее информативный метод выявления диабетической кардиомиопатии по сравнению с другими (в том числе лучевыми) исследованиями. Преимуществами методики считают высокую специфичность и чувствительность, а также доступность в клинической практике в последнее время. У больных сахарным диабетом молодого возраста при отсутствии признаков атеросклероза, по данным обычной эхокардиографии выявляются участки ригидности стенок миокарда, в том числе в доклинической стадии — при отсутствии жалоб и нормальных показателей ЭКГ [16].

Ремоделирование миокарда, чаще всего очагового характера, отмечается у женщин перименопаузального возраста с ожирением [3, 17]. Как правило, у этих пациенток наблюдается абдоминальное ожирение. При гиноидном типе ожирения поражение миокарда происходит в меньшей степени, что можно объяснить протективным действием гиперэстрогении.

В настоящее время эхокардиография является обязательным элементом исследования больных с артериальной гипертензией. В некоторых исследованиях явления очагового ремоделирования миокарда обнаруживались при длительно существовавшей артериальной гипертензии [3, 18, 19]. Был характерен неравномерный интерстициальный фиброз, что приводило к диастолической и сократительной дисфункции сердца, прогрессированию сердечной недостаточности. Авторы считают, что полученные данные подтверждают существенную роль интерстициального фиброза в патогенезе ремоделирования миокарда левого желудочка и могут быть использованы в разработке стратегии лечения пациентов с гипертонической болезнью и для прогнозирования эволюции «гипертензивного» сердца, однако, многие аспекты этих механизмов требуют дальнейшего изучения. Существует мнение, что артериальная гипертензия тесно связана с метаболическим синдромом [20].

Эхогенная неоднородность миокарда обнаруживалась исследователями в начальных стадиях атеросклероза сосудов сердца и ишемической болезни. Отмечено, что эхогенситометрия может установить высокий риск атеросклеротического поражения коронарных сосудов, что позволит проводить своевременную профилактику или превентивное лечение [21, 22]. Метод настолько информативен, что авторы называют его «неинвазивной ультразвуковой биопсией».

При коронарном атеросклерозе и ишемической болезни (по крайней мере, в начальных стадиях) изменения миокарда (участки, подвергшиеся ремоделированию, с нарушениями перфузии) носят, как правило, очаговый характер [20]. Очаги акустической неоднородности могут не иметь стойкой локализации (то есть, могут «мигрировать») [23]. Наиболее стабильными участками нарушения перфузии становятся рубцы после острого инфаркта миокарда [6].

Известна широкая распространенность миокардитов различного генеза. Часть этих заболеваний определенное время может протекать без выраженных клинических проявлений [1, 24]. Согласно некоторым сообщениям, при помощи эхогенситометрии морфологическая перестройка ткани миокарда выявляется с высокой степенью чувствительности в любом периоде миокардита [25]. По мнению авторов, существенным достоинством метода является неинвазивность и безопасность, что выгодно отличает акустическую денситометрию от ряда других исследований, применяемых для диагностики воспалительных изменений миокарда — исследования уровня аутоантител в крови, магнитно-резонансной томографии; радионуклидных исследований, биопсии миокарда.

Кроме того, акустическая неоднородность миокарда может быть признаком редких заболеваний сердца, например, наследственных вариантов амилоидоза миокарда, которые чрезвычайно сложно диагностировать, особенно в начальных стадиях [6].

К таким же нечастым причинам ремоделирования ткани сердечной мышцы следует отнести наследственные синдромы с генетически обусловленным на-

рушением синтеза соединительной ткани. Указанные расстройства относятся к группе кардиомиопатий — заболеваний миокарда неясной этиологии. Существует мнение, что одной из причин кардиомиопатий является перенесенный недиагностированный вирусный миокардит.

Кардиомиопатии принято делить на дилатационную (застойную), гипертрофическую и рестриктивную формы. При гипертрофической форме кардиомиопатии патологическая перестройка миокарда может быть асимметричной и захватывать отдельные участки — верхушку сердца, перегородочную область. Такие варианты заболевания составляют до одной трети случаев [26]. Кроме того, типичным вариантом рестриктивной кардиомиопатии считается фиброэластоз миокарда, причины которого чаще всего неизвестны. В этом случае патологические изменения сердечной мышцы в начальных стадиях часто носят очаговый характер. Не исключено, что определенная часть наблюдений акустической неоднородности миокарда представлена доклиническими стадиями кардиомиопатий.

В качестве причин патологической очаговой перестройки миокарда следует также указать последствия травм сердца. Известно, что пациенты с торакоабдоминальной травмой лечатся в хирургических отделениях, а незначительные и умеренные повреждения сердца могут быть замаскированы признаками повреждения других органов. У этих больных в дальнейшем могут выявляться очаговые рубцовые изменения миокарда без каких-либо клинических проявлений [1].

Таким образом, на современном этапе следует считать целесообразным дальнейшее изучение проблемы очаговых изменений эхоплотности миокарда (гиперэхогенные или гипоехогенные участки), так как они могут быть доклиническими маркерами различных заболеваний, а своевременная диагностика и лечение позволят избежать кардиальных осложнений и снизить риск угрожающих жизни состояний.

Таким образом, анализ данных литературы о современной оценке и клиническом значении акустической плотности миокарда показал, что возможности эхокардиографии изучены недостаточно, не разработаны критерии ранней диагностики структурных изменений миокарда, возникающих задолго до клинических проявлений ряда заболеваний: нарушений функции щитовидной железы, метаболического синдрома, сахарного диабета, артериальной гипертензии, миокардитов, кардиомиопатий. В то же время, высокая чувствительность эхогенситометрии позволяет рано диагностировать изменения плотности миокарда и выявлять патологию на стадии, когда другие методы менее информативны. Неинвазивность и безопасность эхогенситометрии отличает ее от других исследований, применяемых для диагностики воспалительных изменений миокарда в любом периоде, доклинических стадий кардиомиопатий, наследственных вариантов амилоидоза миокарда.

Изучение вопроса о клиническом значении случайно выявленной акустической неоднородности миокарда и регрессии очаговых изменений в миокарде

на фоне лечения у лиц, не предъявлявших жалоб и считавших себя здоровыми, позволяет надеяться на диагностику патологии миокарда в доклинических стадиях, максимально эффективное лечение и предотвращение жизнеугрожающих осложнений.

Интересны возможности эхогенситометрии для установления риска атеросклеротического поражения коронарных ариерий, что позволит проводить своевременную профилактику и превентивное лечение кардиоваскулярной патологии. Требуется дальнейшего изучения роль интерстициального фиброза

в механизме ремоделирования миокарда левого желудочка для разработки стратегии лечения пациентов с гипертонической болезнью и прогноза эволюции «гипертензивного сердца».

На современном этапе целесообразно дальнейшее изучение проблемы очаговых изменений эхоплотности миокарда (гиперэхогенные или гипозэхогенные участки), так как они могут служить доклиническими маркерами различных заболеваний, а своевременная диагностика и лечение позволит избежать кардиальных осложнений и снизить риск угрожающих жизни состояний.

Литература:

1. Алмазов В.А., Салимьянова А.Г., Шляхто Е.В., Клаусс Г. Аускультация сердца.— СПб: Издательство СПбГМУ, 1996.— 232 с.
2. Coggins M.P., Le D.E., Wei K. et al. Noninvasive prediction of ultimate infarct size at the time of acute coronary occlusion based on the extent and magnitude of collateral-derived myocardial blood flow // *Circulation*.— 2001.— Vol. 104.— P. 2471.
3. Опищенко Е.Ф., Кускова Ю.В. Транзиторная эхогенная неоднородность миокарда у женщин с метаболическим синдромом // *Эфферентная терапия*.— 2007.— Т. 13, № 1.— С. 100.
4. Амосова К.М. Кардиология.— Киев: «Здоров'я», 1997.— 700 с.
5. Beletsky V.Y., Kelley R.E., Fowler M. et al. Ultrasound densitometric analysis of carotid plaque composition: Pathoanatomic correlation // *Stroke*.— 1996.— Vol. 27.— P. 2173–2177.
6. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е. Амилоидоз сердца // *Рос. Кардиологич. Журнал*.— 2007.— № 4.— С. 46–52.
7. Di Bello V.D., Monzani F., Giorgi D. et al. Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism // *J. Amer. Soc. Echocardiogr.*— 2000.— Vol. 13.— P. 832–840.
8. Kisanuki A., Yuasa T., Kuwahara E. et al. Reproducibility of intravenous intermittent triggered myocardial contrast echocardiography in healthy subjects // *Jap. Heart J.*— 2004.— Vol. 45, № 3.— P. 461–473.
9. Алешин С.В. Метаболический синдром: Гиперинсулинемия // *PRO Здоровье*.— 2008.— № 11.— С. 20–23.
10. Gorman C.J., Rhodes T., Mercuri M. et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force /Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study // *Am. J. Cardiol.*— 2004.— Vol. 93.— P. 136–141.
11. Domanski M., Krause–Steinrauf H., Deedwania P. et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2003.— Vol. 42.— P. 914–922.
12. Struthers A.D., Morris A.D. Screening for and treating left ventricular abnormalities in diabetes mellitus: A new way of reducing cardiac deaths // *Lancet*.— 2002.— Vol. 359.— P. 1430–1432.
13. Ciulla M.M., Paliotti R., Cortelazzi D. et al. Effects of thyroid hormones on cardiac structure: A tissue characterization study in patients with thyroid disorders before and after treatment // *Thyroid*.— 2001.— Vol. 11.— P. 613–619.
14. Hayat S.A., Patel B., Khattar R.S., Malik R.A. Diabetic cardiomyopathy: Mechanisms, diagnosis and treatment // *Clin. Science*.— 2004.— Vol. 107.— P. 539–557.
15. Bertoni A.G., Tsai A., Kasper E.K., Brancati F.L. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy // *Diabetes Care*.— 2003.— Vol. 26.— P. 2791–2795.
16. Абрамченкова Г.Ф., Делягин В.М., Мельникова М.Б., Волков И.Э. УЗИ в диагностике диабетической кардиомиопатии и атеросклеротического поражения сосудов при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков // *SonoAce-Ultrasound*.— 2008.— № 17.— С. 12–19.
17. Соколов Е.И., Зыкова А.А., Средняков А.В. Морфологическая характеристика миокарда при метаболическом синдроме // *Росс. Кардиол. журнал*.— 2006.— № 3.— С. 87–89.
18. Ковалева О.Н., Колосов Е.В. Плазменные маркеры фиброза миокарда при ремоделировании левого желудочка у больных с гипертонической болезнью // *Клиническая медицина*.— 2005.— № 1.— С. 24–27.
19. Di Bello V.D., Pedrinelli R., Giorgi D. et al. The potential prognostic value of ultrasonic characterization (videodensitometry) of myocardial tissue in essential arterial hypertension // *Coron. Artery Dis.*— 2000.— Vol. 11.— P. 513–521.
20. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия // *Артериальная гипертензия*.— 2002.— № 1.— С. 7–12.
21. Kawasaki M., Takatsu H., Noda T. et al. Noninvasive quantitative tissue characterization and two-dimensional color-coded map of human atherosclerotic lesions using ultrasound integrated backscatter images // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2001.— Vol. 38.— P. 486–492.
22. Takiuchi S., Rakugi H., Masuyama T. et al. Quantitative ultrasonic tissue characterization can identify high-risk atherosclerotic alteration in human carotid arteries // *Circulation*.— 2000.— Vol. 102.— P. 766–770.

23. Багрий А.Э., Дядык А.И. Ишемическая болезнь сердца: Современные подходы к лечению.— Донецк: Изд-во «Все виды печати», 2006.— 95 с.
24. Lieback E., Hardouin I., Meyer R. *et al.* Clinical value of echocardiographic tissue characterization in the diagnosis of myocarditis // Eur. Heart J.— 1996.— Vol. 17.— P. 135–142.
25. Skouri H.N., Dec G.W., Friedrich M.G. *et al.* Noninvasive imaging in myocarditis // J. Am. Coll. Cardiol.— 2006.— Vol. 48.— P. 2085–2093.
26. Мусеев В.С., Сумароков А.В., Стяжкин В.Ю. Кардиомиопатии.— М.: Медицина, 1993.— 176 с.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МАРКЕРЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ

С.Ю.Чубриева

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

METABOLIC SYNDROME AND ULTRASOUND PROLIFERATION MARKERS IN ADOLESCENT GIRLS

S.Yu.Tchoubrieva

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© С.Ю.Чубриева, 2009 г.

Резюме. Для ранней диагностики обменных нарушений исследованы проявления метаболического синдрома и факторы риска развития онкологических заболеваний при метаболическом синдроме у девушек в возрасте 15–20 лет. Частота встречаемости метаболического синдрома при использовании региональных нормативных значений для каждого его компонента (поправки на возраст, пол и массу тела) была значимо выше, чем при использовании стандартных критериев. Частота полного метаболического синдрома составила 25,8%, неполного — 65,7%, в 8,5% случаев найдены параклинические (лабораторные и ультразвуковые) проявления метаболического синдрома без клинической манифестации. У 24,3% лиц основной группы выявлены факторы риска развития онкологических заболеваний (пролиферативные процессы в молочных и щитовидной железах, яичниках и матке). Высокая частота неполного метаболического синдрома (65,7%) среди девушек-подростков обуславливает необходимость их обязательного обследования для выявления резистентности к инсулину, гиперинсулинемии и связанных с ними метаболических нарушений, которые могут привести к более раннему развитию сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Ключевые слова: метаболический синдром, подростковый период, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия, пролиферативные процессы, абдоминальное ожирение, ультразвуковое исследование.

Resume. Metabolic syndrome features were studied in girls aged 15 to 20 for the early diagnosis and correction of metabolic disturbances. Frequency of metabolic syndrome diagnosed using the regional criteria for every feature (adjusted for age, sex and body weight) was significantly greater in comparison with the frequency obtained using the standard criteria. Complete metabolic syndrome was found in 25,8% of patients, incomplete metabolic syndrome — in 65,7% of patients, paraclinical (laboratory and ultrasound) features of metabolic syndrome without clinical manifestation — in 8,5% of patients. Oncologic risk factors (proliferative processes in thyroid, mammal glands, ovaries and uterus) were diagnosed in 24.3% of patients. High frequency of incomplete metabolic syndrome among adolescent patients necessitates obligatory examination of them for the presence of insulin resistance, hyperinsulinemia and resulting metabolic disturbances, which may lead to the earlier development of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular and oncologic diseases.

Key words: metabolic syndrome, adolescence, insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia, proliferative processes, abdominal obesity, diagnostic ultrasound.

В настоящее время проблема метаболического синдрома чрезвычайно актуальна. Ученые характеризуют его как пандемию XXI века и считают предстadium атеросклероза и сахарного диабета 2 типа. В то же время резистентность к инсулину и гиперинсулинемия рассматриваются как новые важные факторы в развитии рака [1–3]. До недавнего времени метаболический синдром считался уделом лиц среднего и старшего возраста, но в настоящее время встречается у 4,0% до 10,2% подростков, а среди лиц с ожирением — у 30% [4, 5]. Своевременное раннее выявление у лиц с метаболическим синдромом как известных его проявлений (артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, синдром поликистозных яичников и др.), так и маркеров пролиферации может способствовать улучшению состояния общего и репродуктивного здоровья у женщин.

Целью работы явилось изучение особенностей проявлений метаболического синдрома и выявление

факторов риска развития онкологических заболеваний при метаболическом синдроме у девушек в возрастном периоде от 15 до 20 лет.

Материалы и методы

Общая характеристика пациенток. Всего было обследовано 102 пациентки в возрастном периоде от 15 до 20 лет. Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), под термином подросток подразумевается индивид в возрастном периоде от 15 до 20 лет для лиц женского пола, что позволило предположить этот возраст окончательным этапом перехода к взрослому состоянию организма [6].

В основную группу вошли 70 пациенток, у которых был диагностирован метаболический синдром по критериям Международной федерации диабетологов (IDF, 2005) с поправками на возраст [5, 7, 8].

Критерии метаболического синдрома. Вследствие того, что критерии ВОЗ (2001) и IDF (2005) не учитывают возрастную и, в ряде случаев, этническую ва-

риабельность компонентов метаболического синдрома, проведена также оценка его наличия у пациенток в периоде полового созревания по этим критериям, но с учетом возрастных уровней [5, 7, 10]. Диагноз устанавливали при наличии трех и более из следующих критериев:

1. Индекс массы тела, превышающий значение 85 процентиля (учитывая возрастные центильные нормы) [9];
2. Окружность талии, превышающая значение 75 процентиля для данного возраста и пола [9];
3. Артериальное давление, равное или превышающее значение 95 процентиля, учитывая пол, возраст и рост;
4. Концентрация глюкозы в венозной крови натощак, равная или выше 5,6 ммоль/л;
5. Концентрация инсулина венозной крови, равная 75 процентилю или выше;
6. Уровень триглицеридов плазмы равный или выше 1,1 ммоль/л и/или содержание уровня холестерина липопротеидов высокой плотности в крови менее 1,3 ммоль/л;
7. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

Диагноз полного метаболического синдрома устанавливали при наличии нарушения толерантности к глюкозе и/или инсулинорезистентности, а также двух из ранее перечисленных компонентов. При наличии инсулинорезистентности и одного компонента определяли неполный метаболический синдром. При отсутствии гиперинсулинемии диагноз метаболического синдрома отвергали.

Диагноз СПКЯ, как одного из дополнительных критериев метаболического синдрома по рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE, 2002), устанавливали согласно рекомендациям специального согласительного международного симпозиума объединенной рабочей группы Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ESHRE/ASRM) [11]. Учитывая поправки на возраст, ультразвуковым критерием поликистозной картины яичников считали наличие 12 или более фолликулов диаметром 2–9 мм и/или увеличение объема яичников (более 9,8 мл), причем достаточным было обнаружение таких изменений хотя бы в одном из яичников [12, 13]. Оценку фолликулярной структуры и объема яичников проводили в раннюю фолликулярную фазу (3–6-й дни) менструального цикла. Диагноз СПКЯ устанавливали при наличии двух из следующих условий: клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении и ультразвуковая картина поликистоза яичников. Исключен критерий наличия олиго- и/или ановуляции как вариант физиологической нормы в период полового созревания.

Средний возраст пациенток в основной группе составил $17,8 \pm 1,62$ лет (медиана/нижний квартиль/верхний квартиль — 18,0/17,0/19,0 лет). Показатель возраста в основной группе имел распределение, отличающееся от нормального (тест Шапиро – Уилкса, $p < 0,01$). Контрольную группу составили 32 здоро-

вые девушки. Средний возраст в контрольной группе составил $17,7 \pm 1,77$ лет (медиана/нижний квартиль/верхний квартиль — 18,0/16,5/19,0 лет). Показатель возраста в контрольной группе имел нормальное распределение (тест Шапиро – Уилкса, $p = 0,04$). Статистически значимых различий среднего возраста в основной и контрольной группах получено не было ($p < 0,001$ по U-критерию Манна – Уитни).

Определяемые параметры и критерии их оценки

Антропометрическое исследование выполнено у всех обследованных (измерение роста, массы тела, окружности талии и окружности бедер). Для оценки массы тела был использован индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах), возведенному в квадрат. Для определения типа распределения жировой ткани вычисляли отношение окружности талии к окружности бедер (ОТБ). В качестве критерия повышенной массы тела были использованы центильные таблицы Национального центра медицинской статистики США (NCHS, 2005) [9].

Измерение артериального давления. Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) измеряли с помощью сфигмоманометра Рива-Роччи методом Короткова на правой руке после 5-минутного отдыха при каждом обследовании не менее 3 раз с расчетом среднего значения. Были использованы рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России (2003) по диагностике, лечению и профилактике АГ у детей и подростков. Значения САД и/или ДАД, не превышавшие 89 процентиля для данного пола, возраста и роста, расценивали как нормальное АД. Среднее значение АД (САД и/или ДАД), зарегистрированное в трех точках, равное или превышающее 90, но менее 95 процентиля, признавали высоким нормальным АД. Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали, если средние уровни САД и/или ДАД при трех обследованиях достигали или превышали средние значения, характерные для 95 процентиля популяции, учитывая рост, возраст и пол [5].

Состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы в крови утром натощак и по результатам перорального глюкозотолерантного теста, при проведении которого концентрацию глюкозы в плазме венозной крови определяли глюкозооксидазным методом с помощью аппарата «Sapphire-400» (Япония). Уровень глюкозы в плазме венозной крови определяли утром натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой из расчета $1,75$ г/кг массы тела, но не более 75 г.

Определение уровня инсулина и C-пептида. Чувствительность периферических тканей к инсулину оценивали непрямым методом по концентрации иммунореактивного инсулина, которую определяли в плазме венозной крови утром натощак и через 2 ч после пероральной нагрузки 75 г глюкозы методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов «Insulin ELISA» (DRG Diagnostics, Германия). Определение уровней иммунореактивного инсулина, а также других гормонов крови проводили в научно-иссле-

довательском отделе лабораторной диагностики СПбМАПО.

Определение индексов инсулинорезистентности. Для оценки степени инсулинорезистентности предложено несколько расчетных показателей. Одним из них является глюкозо-инсулиновое соотношение (ГИС) как отношение уровня глюкозы (мг/дл) к уровню инсулина (мкЕд/мл), определяемых утром натощак. В соответствии с данными нашей контрольной группы снижение индекса $ГИС < 8,22$ расценивалось как признак инсулинорезистентности. Для оценки ее степени независимо от массы тела использованы гомеостатический индекс инсулинорезистентности (НОМАIR) и гомеостатический индекс функции β -клеток поджелудочной железы (НОМА β -cell), рассчитываемые на основе базального уровня глюкозы (ммоль/л) и базального уровня инсулина (мкЕд/мл) по формулам:

$$НОМАIR = (ИНСУЛИН \times ГЛЮКОЗА) / 22,5 ,$$

и для

$$НОМА\beta\text{-cell} = 20 \times ИНСУЛИН / (ГЛЮКОЗА - 3,5) .$$

По данным нашей контрольной группы признаком инсулинорезистентности являлось увеличение индекса НОМАIR выше 2,16, а признаком гиперфункции β -клеток поджелудочной железы — увеличение индекса НОМА β -cell свыше 230,76%.

Липидный спектр сыворотки крови определяли на кафедре клинической лабораторной диагностики СПбМАПО. Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов фирмы «DiaSys» (Германия) в плазме венозной крови, взятой после 12-часового голодания. Уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (мг/дл) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) (мг/дл) рассчитывали по формуле:

$$ХС ЛПНП = ХС - (ХС ЛПВП + ХС ЛПОНП) ,$$

где: $ХС ЛПОНП = ТГ / 5$.

Холестериновый коэффициент атерогенности (КА), отражающий баланс между уровнем атерогенных и антиатерогенных липопротеидов, определяли по формуле:

Нарушения липидного обмена у девушек-подростков определяли на основе данных S.D. de Ferranti (2004), при которых концентрация уровня ТГ составила $\geq 1,1$ ммоль/л и уровень ХС ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л [10].

Определение уровня мочевой кислоты проводили на кафедре клинической лабораторной диагностики СПбМАПО ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов фирмы «Bioscop» (Германия) в плазме венозной крови, взятой после 12-часового голодания.

Определение уровня лептина. Уровень лептина в плазме венозной крови определяли методом имму-

ноферментного анализа с использованием набора реактивов «Leptin ELISA» (DRG Diagnostics, Германия). Для определения относительной гипер- или гиполептинемии был использован индекс соотношения лептин/ИМТ [14].

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили ультразвуковым сканером «Logiq-500 Pro» (General Electric Medical Systems, США). Комбинированное трансабдоминально-трансвагинальное исследование выполняли мультисекторными датчиками: конвексным частотой 3,0–3,8–5,0 МГц, внутриполостным мультисекторным датчиком частотой 5,5–6,0–7,0 МГц.

Состояние молочных желез оценивали при опросе, пальпации и ультразвуковом исследовании в раннюю фолликулярную фазу (3–5-й дни) менструального цикла. Ультразвуковое исследование молочных желез проводили ультразвуковым сканером «Logiq-500 Pro» (General Electric Medical Systems, США) линейным мультисекторным датчиком 6,0–7,0–9,0 МГц.

Для обработки результатов была использована статистическая программа «STATISTICA 6,0» (StatSoft, Inc., США). Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро — Уилкса. Взаимосвязи различных переменных изучали с помощью корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции Спирмана. Различия между группами оценивали с применением U-теста Манна — Уитни. При множественности групп предварительно использовали тест Краскела — Уоллиса [15].

Результаты исследования

Компоненты метаболического синдрома. Сочетание гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, ожирения, артериальной гипертензии, нарушения липидного и пуринового обмена в составе МС могут влиять на качество и продолжительность жизни пациенток в возрасте 15–20 лет. Достоверность различий в показателях метаболического синдрома между основной и контрольной группами представлена в табл. 1.

В основной группе базальную гиперинсулинемию свыше 180 пмоль/л имели 11 пациенток (15,7%), базальную гиперинсулинемию свыше 74,6 пмоль/л (по верхнему квартилю контрольной группы) — 56 пациенток (80%). Постнагрузочная гиперинсулинемия свыше 200 пмоль/л выявлена у 38 (71,7%), постнагрузочная гиперинсулинемия свыше 171,1 пмоль/л (по верхнему квартилю контрольной группы) — у 58 (81,4%). Корреляции уровня инсулина с некоторыми исследованными показателями приведены в табл. 2. Если пороговым референтным значением для базального уровня инсулина считать верхний квартиль показателя в контрольной группе (в нашем исследовании — 74,6 пмоль/л, или 10,4 мкЕд/мл), то могут быть выявлены почти все пациентки с инсулинорезистентностью (81,1%).

Базальный уровень С-пептида свыше 2,9 нмоль/л (по верхнему квартилю контрольной группы) отмечен в 20,0%; постнагрузочный уровень С-пептида свыше 2,6 нмоль/л — в 76,0% случаев. Была установлена взаимосвязь постнагрузочного уровня С-пептида с ИМТ ($r=0,308$, $p=0,01$), ОТБ ($r=0,385$, $p=0,02$),

Средние значения показателей метаболического синдрома

Показатели метаболического синдрома	Основная группа (n = 70) (M±m)	Контрольная группа (n = 32) (M±m)	p
ИМТ (кг/м ²)	28,1±0,7	20,3±0,38	<0,001
ОТБ	0,83±0,01	0,77±0,007	<0,001
САД (мм рт. ст.)	114,9±1,3	106,9±1,51	0,02
ДАД (мм рт. ст.)	76,5±1,3	71,0±0,86	0,01
ТГ (ммоль/л)	0,94±0,06	0,73±0,04	нз
ХС (ммоль/л)	4,74±0,1	4,00±0,12	<0,001
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,41±0,05	1,57±0,06	0,003
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,1±0,10	2,28±0,15	<0,001
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,19±0,01	0,14±0,009	нз
КА	2,52±0,10	1,66±0,14	<0,001
Мочевая кислота (мкмоль/л)	301,43±11,5	233,13±11,7	<0,001
Глюкоза натощак (ммоль/л)	4,69±0,04	4,65±0,09	нз
Глюкоза через 2 часа (ммоль/л)	5,19±0,08	4,6±0,10	0,003
Инсулин базальный (пмоль/л)	130,5±9,62	63,6±4,91	<0,001
Инсулин через 2 часа (пмоль/л)	406,7±37,92	128,7±9,46	<0,001
С-пептид базальный (нмоль/л)	2,24±0,3	1,97±0,19	нз
С-пептид через 2 часа (нмоль/л)	6,32±0,64	4,17±0,19	нз
ГИС	6,31±0,49	11,1±0,88	<0,001
НОМАIR	3,81±0,29	1,87±0,17	<0,001
НОМАβ-cell	340,5±29,65	194,0±25,25	<0,001
Лептин (нг/мл)	27,08±3,17	13,01±1,74	0,007
Индекс лептин/ИМТ	0,9±0,09	0,62±0,07	нз
Объем яичников (мл)	8,15±0,41	6,83±0,27	0,03

Примечание: p — уровень статистической значимости различий между основной и контрольной группами по U-критерию Манна – Уитни, M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка средней, n — количество наблюдений, нз — различия статистически незначимы.

базальным уровнем инсулина ($r=0,266$, $p=0,03$), индексом ГИС ($r=-0,264$, $p=0,03$), с уровнем лептина ($r=0,403$, $p=0,01$).

Нормальная масса тела отмечена в 8,6% случаев, предожирение — в 49,9%, ожирение I степени — в 30,0%, ожирение II степени — 7,2%, ожирение III степени — в 4,3% случаев. Гиноидный тип распределения жировой клетчатки имелся у 47 (67,2%), андроидный тип — у 23 пациенток (32,8%). Установлена взаимосвязь ИМТ с возрастом ($r=0,362$, $p=0,003$), уровнями САД ($r=0,458$, $p<0,001$), ДАД ($r=0,390$, $p<0,001$), ХС ЛПНП ($r=0,387$, $p=0,002$), КА ($r=0,390$, $p=0,002$), уровнем мочевой кислоты ($r=0,387$, $p=0,001$), базальным уровнем инсулина ($r=0,472$, $p<0,001$), постнагрузочным уровнем инсулина ($r=0,358$, $p=0,003$), с индексами ГИС ($r=-0,466$, $p<0,001$), НОМАIR ($r=0,458$, $p<0,001$), НОМА β -cell ($r=0,361$, $p=0,002$). Увеличение ОТБ было взаимосвязано с повышением САД ($r=0,273$, $p=0,02$), ДАД ($r=0,242$; $p=0,04$), уровнем глюкозы натощак ($r=0,299$; $p=0,011$).

Превышение возрастных норм для уровня ТГ отмечалось у 15 человек (21,4%), для общего ХС — у 19 человек (27,1%), для ХС ЛПНП — у 21 пациентки (30,0%), для КА — у 20 человек (28,6%). Снижение уровня ХС ЛПВП ниже возрастной нормы отмечалось у 24 пациенток (34,3%). Установлена взаимосвязь

уровня общего ХС с ДАД ($r=0,310$, $p=0,04$) и с ИМТ ($r=0,382$, $p=0,04$). Определялась выраженная взаимосвязь уровня ТГ с САД ($r=0,334$, $p=0,04$), ИМТ ($r=0,459$, $p<0,001$), ОТБ ($r=0,366$, $p<0,001$), индексом ГИС ($r=-0,333$, $p=0,007$); базальным ($r=0,547$, $p<0,001$) и постнагрузочным ($r=0,406$, $p=0,002$) уровнем инсулина. Гипоальфахолестеринемия была связана с увеличением САД ($r=-0,325$; $p=0,01$), концентрацией постнагрузочного С-пептида ($r=-0,398$; $p=0,01$).

Артериальная гипертензия диагностирована у 16 человек (22,9%). Установлена взаимосвязь уровня АД с ИМТ ($r=0,657$, $p<0,001$), ОТБ ($r=0,589$, $p<0,001$), общим ХС ($r=0,310$, $p=0,04$), ТГ ($r=0,334$, $p=0,04$), ХС ЛПВП ($r=-0,325$, $p=0,01$), уровнем мочевой кислоты ($r=0,538$, $p=0,02$), уровнем лептина ($r=0,469$, $p<0,001$), индексом лептин/ИМТ ($r=0,404$, $p<0,001$), базальным ($r=0,298$, $p=0,03$) и постнагрузочным ($r=0,346$, $p=0,01$) уровнем инсулина.

Уровень мочевой кислоты выше 266 мкмоль/л (по верхнему квартилю контрольной группы) имели 34 пациентки (58,6%). Обнаружена взаимосвязь уровня мочевой кислоты с САД ($r=0,538$, $p=0,02$), ДАД ($r=0,401$, $p=0,02$), ИМТ ($r=0,655$, $p=0,02$) и ОТБ ($r=0,590$, $p=0,02$).

Средний уровень лептина в основной группе составил $27,08\pm3,17$ нг/мл. Уровень лептина менее нижне-

**Корреляции уровня инсулина с некоторыми исследованными показателями
у пациенток с метаболическим синдромом**

Показатели	Базальный уровень инсулина		Уровень инсулина через 2 часа	
	rs	p	rs	p
ИМТ	0,472	<0,001	0,358	0,003
ОТБ	0,063	нз	0,161	нз
ХС	0,347	0,005	0,169	нз
ТГ	0,547	<0,001	0,406	0,002
ХС ЛПНП	0,179	нз	0,089	нз
ХС ЛПОНП	0,547	<0,001	0,406	0,002
Глюкоза 1	0,141	нз	0,250	0,043
Глюкоза через 2 часа	0,361	0,002	0,401	0,001
С-пептид 1	0,266	0,034	0,236	0,047
С-пептид 2	0,017	нз	0,291	0,05
ГИС	—	—	–0,345	0,005
НОМАIR	—	—	0,406	0,001
НОМА β -cell	—	—	0,212	0,047
Лептин	0,437	<0,001	0,430	0,001
Лептин/ИМТ	0,385	0,002	0,393	0,002
Олигоменорея	0,014	нз	0,258	0,03
Мочевая кислота	0,011	нз	0,416	<0,001

Примечание: rs — коэффициент корреляции Спирмана, p — уровень статистической значимости, нз — коэффициент корреляции статистически незначим.

го квартиля контрольной группы (<6,2 нг/мл, абсолютная гиполептинемия) отмечен у 7 пациенток (10,0%). Уровень лептина в пределах 6,2–17,0 нг/мл (абсолютная нормолептинемия) отмечен у 25 пациенток (35%). Уровень лептина выше верхнего квартиля контрольной группы (>17,0 нг/мл, абсолютная гиперлептинемия) отмечен у 38 пациенток (55,0%). В основной группе средний уровень индекса лептин/ИМТ составил 0,89±0,09 (0,75/0,39/1,27). Индекс лептин/ИМТ менее нижнего квартиля контрольной группы (<0,33, относительная гиполептинемия) отмечен у 9 пациенток (13,3%). Индекс лептин/ИМТ в пределах 0,33–0,78 (относительная нормолептинемия) отмечен у 28 пациенток (40,0%). Индекс лептин/ИМТ более верхнего квартиля контрольной группы (>0,78, относительная гиперлептинемия) отмечался у 33 пациенток (46,7%). Выявлены корреляции уровня лептина с САД (r=0,469, p<0,001), ДАД (r=0,312, p<0,02), ИМТ (r=0,620, p<0,001), ОТБ (r=0,260, p<0,04), ТГ (r=0,269, p=0,05), ХС ЛПВП (r=–0,338, p=0,01), базальным (r=0,437, p<0,001) и постнагрузочным уровнем инсулина (r=0,430, p<0,001), уровнем С-пептида натощак (r=0,486, p<0,001) и постнагрузочным уровнем С-пептида (r=0,403, p=0,01).

Патологические изменения структуры яичников выявлены у 35 (57,4%) пациенток. Мультифолликулярный тип строения яичников обнаружен у 19,7% пациенток с метаболическим синдромом, он сопровождался повышением уровня мочевой кислоты (p=0,008), концентрации постнагрузочного инсулина (p=0,005), постнагрузочного уровня С-пептида

(p=0,04), увеличением длительности менструального цикла (p=0,009) и снижением значения ГИС (p=0,01).

Поликистозный тип структуры яичников выявлен у 37,7% пациенток с метаболическим синдромом, он сопровождался увеличением концентрации ХС ЛПНП (p=0,04), увеличением КА (p=0,04), уровня лептина (p=0,02), уровня мочевой кислоты (p=0,02) и увеличением длительности менструального цикла (p=0,009). Характерно, что среди пациенток с поликистозной структурой яичников частота фиброзных изменений молочных желез составляла 62,5%, фиброзно-кистозных — 4,16%, кистозных — 12,5%.

При оценке метаболических изменений в группе пациенток с поликистозным и мультифолликулярным изменением структуры яичников, базальная гиперинсулинемия выявлена у 82,4%, постнагрузочная — у 93,9% пациенток, повышение индекса НОМАIR у 88,2%, повышенный уровень ТГ обнаружен у 42,9% пациенток.

Частота встречаемости метаболического синдрома в подростковом периоде. По критериям Американских клинических рекомендаций по лечению взрослых (NCER-АТР III, 2001) диагноз метаболического синдрома был установлен в 35,7%, по критериям IDF (2005) — в 38,6%, по модифицированным критериям ВОЗ — в 54,3% и по критериям ААСЕ (2002) — в 70,0% случаев. По критериям IDF (2005) с поправками на возраст, пол и массу тела у 18 (25,8%) пациенток отмечался полный, у 52 (65,7%) — неполный метаболический синдром, у 6 (8,5%) — выявлено наличие только лабораторных (изолированная гипе-

ринсулинемия) и ультразвуковых проявлений метаболического синдрома.

Общая частота встречаемости патологических изменений в молочных железах по данным УЗИ среди пациенток с метаболическим синдромом составила 88,8%.

Первую группу составили 58,6% пациенток с метаболическим синдромом, у которых по данным УЗИ определялся перименопаузальный тип молочных желез: истончение менее допустимых норм толщины и выраженное повышение эхогенности железистой ткани (УЗ-признаки фиброзно-инволютивных изменений) [16]. Отсутствие беременностей в анамнезе не позволяло расценить фиброз железистой ткани как результат начавшегося инволюционного процесса. Указанные изменения можно считать клинической манифестацией метаболических нарушений, входящих в состав метаболического синдрома [17]. Жалоб относительно состояния молочных желез девушки не предъявляли.

Вторую группу (7,1%) составили пациентки с отсутствием фиброза железистой ткани и выраженным кистозным компонентом (наличие жидкостных включений более 5 мм). Жалобы на боли в молочных железах предъявляли 50% обследованных.

Третью группу (1,4%) составили пациентки с сочетанием фиброзных и кистозных изменений в молочных железах, при этом у 50% девушек не было клинической симптоматики мастопатии.

Различия в метаболических показателях между первой и второй группами проанализированы по U-критерию Манна – Уитни и по критерию Краскела – Уоллиса. У пациенток с перименопаузальным типом молочных желез и фиброзом железистой ткани статистически значимо выше были ИМТ ($p=0,03$ по критерию Манна – Уитни, $p=0,04$ по критерию Краскела – Уоллиса), концентрация постнагрузочного инсулина ($p=0,04$ по критерию Краскела – Уоллиса), уровень мочевой кислоты ($p=0,02$ по U-критерию Манна – Уитни, $p=0,03$ по критерию Краскела – Уоллиса), концентрация базального уровня С-пептида ($p=0,01$ по U-критерию Манна – Уитни, $p=0,04$ по критерию Краскела – Уоллиса). Значимо ниже был уровень ХС ЛПВП ($p=0,03$ по U-критерию Манна – Уитни, $p=0,04$ по критерию Краскела – Уоллиса).

Пролиферативные процессы по данным УЗИ обнаружены в основной группе у 17 человек (24,3%). Филлоидные фиброаденомы молочных желез выявлены у двух (11,8%), кисты молочных желез — у 4 (23,6%), фибромиома матки — у одной (5,9%), кисты яичников (в том числе параовариальные) — у 7 (41,3%), кисты щитовидной железы — у 3 пациенток (17,4%). Гиперпластические процессы эндометрия не были выявлены, что может быть связано с молодым возрастом обследованных.

Проанализирована взаимозависимость частоты встречаемости ультразвуковых маркеров пролиферации и компонентов метаболического синдрома. Наличие пролиферативных маркеров сопровождалось повышением ИМТ ($p=0,03$), уровня постнагрузочного инсулина ($p=0,02$), лептина ($p=0,03$), НОМАIR

($p=0,005$), повышением частоты выявления патологии молочных желез ($p=0,02$), более частым нарушением менструальной функции ($p=0,001$) и снижением индекса ГИС ($p=0,04$).

Обсуждение результатов

Для девушек-подростков в возрасте 15–20 лет наиболее частыми клиническими проявлениями метаболического синдрома являются повышенная масса тела (вплоть до тяжелого ожирения) и СПКЯ, а лабораторными — гиперинсулинемия, гипер-С-пептидемия, гиперлептинемия, дислипидемия. Кроме того, увеличивается частота возникновения патологических состояний, формирующих группу риска по возникновению онкологических заболеваний.

Содержание инсулина в крови было взаимосвязано со всеми проявлениями метаболического синдрома. Можно предположить, что причиной инсулинорезистентности и гиперинсулинемии может быть генетически обусловленная этническая вариабельность чувствительности к инсулину. Возможно также, что со временем произойдет повреждение защитных механизмов и изолированная инсулинорезистентность трансформируется сначала в неполный, а затем в полный метаболический синдром. Уровень С-пептида у пациенток с изолированной инсулинорезистентностью имеет четкую взаимосвязь с базальным уровнем инсулина и индексом инсулинорезистентности, поэтому можно расценивать выявленную гиперинсулинемию как ключевое звено, к которому ведут или которое усиливает многие причинно-следственные взаимодействия. Гиперинсулинемия, в свою очередь, является определяющим фактором широкого круга следствий, специфичных для метаболического синдрома. Таким образом, хотя в группе обследованных выявлена изолированная инсулинорезистентность без дислипидемии, можно предполагать высокий риск развития метаболических нарушений в дальнейшем.

Характерными нарушениями липидного обмена при метаболическом синдроме были гипоальфахолестеринемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. Нарушения липидного обмена у девушек-подростков связаны с наличием гиперинсулинемии, гиперурикемии и артериальной гипертензии. Ведущую роль в метаболических нарушениях играет гипоальфахолестеринемия и увеличение ХС ЛПНП, что в свою очередь, может быть связано с абдоминальным ожирением. Гипертриглицеридемия отмечалась реже, при этом прослежена обратная взаимосвязь уровня ТГ и ХС ЛПВП, что характерно для нарушения липидного обмена при метаболическом синдроме.

Согласно нашим данным, артериальная гипертензия как компонент метаболического синдрома в период юности встречается достаточно редко (у 23%). Одной из причин этого может быть недостаточная альтерация сердечно-сосудистой системы и высокие резервные возможности молодого организма. Вероятно, в отличие от метаболического синдрома у взрослых, гормональные особенности девушек-подростков позволяют отсрочить начало АГ.

Результаты корреляционного анализа дают основание предположить, что повышение уровня АД у лиц с метаболическим синдромом обусловлено инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, гиперлептинемией, высоким уровнем ХС и мочевой кислоты, а также абдоминальным ожирением. Комплексный характер регуляции АД затрудняет исследование отдельных механизмов патогенеза АГ. Одним из механизмов реализации АГ, помимо инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, может являться гиперлептинемия. Уровень АД у пациенток с метаболическим синдромом положительно коррелировал с содержанием лептина и индексом лептин/ИМТ. На основании этого можно предположить, что абсолютная и относительная гиперлептинемия является одним из факторов развития АГ у пациенток с повышенной массой тела. Рост патологических значений концентрации лептина при повышении ИМТ позволяет связать механизмы участия лептина в патогенезе метаболического синдрома с массой тела.

Повышение уровня мочевой кислоты у пациенток с метаболическим синдромом сопровождалась развитием у них АГ и абдоминального ожирения. С. Denzer и соавт. (2003) предложили расценивать изолированную гиперурикемию у подростков с ожирением как раннее проявление метаболического синдрома («pre-metabolic syndrome») [18]. Наше исследование позволяет предположить, что гиперурикемия характерна для метаболического синдрома у женщин в возрасте 15–20 лет.

По нашим данным, для пациенток с метаболическим синдромом в возрасте 15–20 лет характерен перименопаузальный тип строения молочных желез: фиброзно-инволютивные изменения железистой ткани, не соответствующие возрастной норме, необходимой для адекватного осуществления репродуктивной функции. Для этой категории пациенток также характерны олиго- и аменорея за счет удлинения фолликулярной фазы. Жалобы на состояние молочных желез при этом отсутствуют у каждой второй пациентки. Целесообразно предположить, что перименопаузальный тип, выраженный фиброз и инволютивные изменения структуры молочных желез могут являться ранним проявлением метаболического синдрома в возрасте 15–20 лет.

Преобладание проявлений метаболического синдрома при мультифолликулярной и поликистозной структуре яичников может свидетельствовать о связи данного типа строения яичников с инсулинорезистентностью [19]. Поэтому, хотя рекомендации согласительного симпозиума не относят характер ультразвуковой картины яичников к диагностическим критериям метаболического синдрома, необходимо обследовать пациенток с изученными эхографическими маркерами на предмет наличия у них проявлений метаболического синдрома [20].

В настоящее время существует убедительная точка зрения в отношении возрастающего онкологического риска при метаболическом синдроме. На сегодня признана роль инсулинорезистентности, локального эстрогенообразования и гиперандрогенизации в создании склонности к развитию ряда онкологических заболеваний, а также показано значение молекулярно-генетических факторов (часть из которых ассоциирована с гормонально-метаболическими нарушениями в составе метаболического синдрома) как основы для формирования различных патогенетических вариантов опухолей.

Общность патогенетических механизмов метаболического синдрома и канцерогенеза позволяет определить дополнительные факторы риска ракового перерождения тканей, наметить пути первичной профилактики. Высокая частота обнаружения маркеров пролиферации у юных пациенток с метаболическим синдромом предполагает возможность участия гиперинсулинемии в патогенезе неопластических процессов. Так, в нашем исследовании у 24% девушек-подростков с метаболическим синдромом при скрининговом УЗИ были выявлены пролиферативные процессы: у 12% — фиброаденомы молочных желез, у 24% — кисты молочных желез, у 6% — фибромиома матки, у 41% — кисты яичников, в 17% — кисты щитовидной железы. Столь ранняя манифестация пролиферативных процессов может быть связана с хронической гиперинсулинемией. Поэтому при выявлении метаболического синдрома у девушек в возрасте 15–20 лет очевидна необходимость их включения в группу риска возникновения пролиферативных процессов [21]. Рекомендуется регулярный ультразвуковой мониторинг репродуктивной системы (органы малого таза и молочные железы) для выявления признаков пролиферации и консультации с онкологом, гинекологом и маммологом.

Частота выявления полного метаболического синдрома, определяемого по модифицированным критериям Международной федерации диабетологов (2005) с поправками на возраст, пол и массу тела, составила 26%, неполного — 65%. У 9% выявлены лабораторные и ультразвуковые изменения при отсутствии клинических проявлений метаболического синдрома. Высокая частота неполного МС среди девушек-подростков обуславливает необходимость определения у них гиперинсулинемии и резистентности к инсулину, и связанных с ними метаболических и пролиферативных нарушений [22]. Отсутствие мультицентровых рандомизированных популяционных исследований для определения региональных нормативов с учетом возраста, пола и массы тела в исследуемой когорте снижает выявляемость данной патологии на раннем этапе развития заболевания.

Литература

1. Zendejdel K., Nyren O., Ostenson C.G. et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden // J. Nat. Cancer Inst. 2003.— Vol. 95.— P. 1797–1800.

2. *Ten S., Maclaren N.* Insulin resistance syndrome in children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 6. P. 2526–2539.
3. *Dawson S.I.* Long-term risk of malignant neoplasm associated with gestational glucose intolerance // *Cancer.* 2004.— Vol. 100.— P. 149–155.
4. *Goldfarb B.* Metabolic syndrome growing problem in children and adolescents // *News American Diabetes Association.* 2005.— Vol. 2.— № 8. P. 10.
5. *Jolliffe C.J., Janssen I.* Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the adult treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007.— Vol. 49.— P. 891–898.
6. *Строев Ю.И., Чурилов Л.П.* Эндокринология подростков // Под ред. А.Ш. Зайчика / СПб.: «Элби-СПб», 2004. 384 с.
7. *Singh G.K.* Metabolic syndrome in children and adolescents current treatment options // *Cardiovasc. Med.* 2006.— Vol. 8.— № 5. P. 403–413.
8. *Ng V.W.S., Kong A.P.S., Choi K. C. et al.* BMI and waist circumference in predicting cardiovascular risk factor clustering in Chinese adolescents // *Obesity.* 2007.— Vol. 15.— P. 494–503.
9. *National Center for Health Statistics USA.* Available from <http://www.cdc.gov>.
10. *De Ferranti S.D., Gauvreau K., Ludwig D.S. et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Circulation.*— 2004.— Vol. 110.— P. 2494–2497.
11. *The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group.* Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum. Reprod.* 2004.— Vol. 19.— № 1. P. 41–47.
12. *Silfen M.E., Denburg M.R., Manbo A.M. et al.* Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003.— Vol. 88.— № 10. P. 4682–4688.
13. *Озерская И.А.* Эхография в гинекологии / М.: МЕДИКА, 2005. 292 с.
14. *Brannian J.D., Schmidt S.M., Kregar D.O., Hansen K.A.* Baseline non-fasting serum leptin concentration to body mass index ratio is predictive of IVF outcomes // *Hum. Reprod.* 2001.— Vol. 16.— P. 1819–1826.
15. *Боровиков В.* Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. СПб.; М.; Харьков; Минск, 2001. 306 с.
16. *Tohno E., Cosgrove D.O., Sloane J.P. et al.* Ultrasound Diagnosis of Breast Disease // *British Library of Cataloguing in Publication Data.* 1994. P. 208.
17. *Глухов Н.В.* Фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента как компонент метаболического синдрома // *Эфферентная терапия.* 2007.— Т. 13.— № 1. С. 14–17.
18. *Denzer C., Muche R., Mayer H.* Serum uric acid levels in obese children and adolescents: linkage to testosterone levels and pre-metabolic syndrome // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2003.— Vol. 16.— № 9. P. 1225–1232.
19. *Ehrmann D.A.* Polycystic Ovary Syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2005.— V. 352. P. 1223–1236.
20. *Essah P.A., Wickham E.P., Nestler J.E.* The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2007.— Vol. 50.— № 1. P. 205–225.
21. *Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Чубкин И.В.* Эхографические маркеры метаболического синдрома у девушек в возрастном периоде 15–21 год // *Невский Радиологический Форум «Новые горизонты»: Сб.науч.трудов.— Санкт-Петербург, 07–10 апреля 2007 г.— «ЭЛБИ-СПб», 2007.— С. 642–643.*
22. *Беляков Н.А., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Чубкин И.В.* Метаболический синдром у девушек в период полового созревания // *Метаболический синдром у женщин: Доклады конф.— Санкт-Петербург, 05–06 октября 2006 г. / Эфферентная терапия.— 2007.— Т. 13, № 1.— С. 4–6.*

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕПТИДНЫХ ИММУНОДЕПРЕССАНТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ*Т.В.Сергеева, Л.А.Сайкова*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

PEPTIDE IMMUNODEPRESSANTS IN MYASTHENIA GRAVIS COMPLEX TREATMENT*T.V.Sergeeva, L.A.Sajkova*

Medical Academy of Postgraduate Studies, St.-Petersburg, Russia

©Т.В.Сергеева, Л.А.Сайкова, 2009 г.

Резюме. Представлен опыт лечения больных с миастенией пептидным иммунодепрессантом тимодепрессин. На основании клинико-лабораторных данных показана его эффективность и отсутствие побочных эффектов в лечении 14 больных миастенией.

Ключевые слова: миастения, лечение, иммунодепрессанты.

Summary. The experience of the treatment of 14 patients with myasthenia by synthetic peptide immunosuppressant thymodepressine is presented. On the basis of the clinical and laboratory data authors have proved its efficiency. By-effects were not revealed.

Key words: myasthenia, treatment, immunosuppressants.

Миастения (myasthenia gravis) является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся недостаточностью ацетилхолиновых рецепторов на моторной концевой пластинке нервов, основным и ведущим симптомом которого является патологическая утомляемость мышц, ведущая к их слабости.

В основе патогенеза миастении лежит блок нервно-мышечной передачи, возникающий в результате замещения ацетилхолина антителами в мионевральном синапсе [3, 10].

К препаратам патогенетической терапии иммуноопосредованных нервно-мышечных заболеваний относятся иммунодепрессанты с цитотоксической активностью: азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат, циклоспорин А [2, 5]. Их назначают при генерализованной, или бульбарной форме миастении, непереносимости кортикостероидных препаратов, а также в тех случаях, когда побочные эффекты от их использования не позволяют достигнуть клинического эффекта [7]. Однако эти препараты обладают широким спектром побочных действий, чаще всего — гипоплазией кроветворения.

Тимодепрессин — первый представитель нового поколения синтетических пептидных иммунодепрессантов, содержащий D-аминокислотный остаток глутаминовой кислоты и триптофан [4].

Препарат обладает иммуносупрессивным эффектом, неспецифически ингибируя реакции как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. На клеточном уровне тимодепрессин влияет на абсолютное содержание лимфоцитов периферической крови, вызывая пропорциональное снижение хелперов и супрессоров [6]. Специфические свойства препарата позволяют избирательно подавлять функциональную активность иммунокомпетентных клеток, тормозить развитие аутоиммунных процессов, не затрагивая клетки других органов и тканей и не вызывая побочных эффектов. Препар

ат не обладает мутагенными и тератогенными свойствами. Тимодепрессин разрешен к применению с двухлетнего возраста как в виде монотерапии, так и в комплексном лечении больных при различных патологиях, в том числе для лечения и профилактики аутоиммунных заболеваний различного генеза. Однако, учитывая пептидную природу препарата, его введение в организм возможно, только минуя желудочно-кишечный тракт, а именно: внутримышечно, подкожно, интраназально. Сведений в литературе о применении тимодепрессина в лечении больных с миастенией не найдено. Первым автором, применявшим тимодепрессин в лечении другого нервно-мышечного заболевания — полимиозита, является Т.М.Алексеева [1]. В связи с представленными данными о препарате, его целесообразно использовать при миастении, заболевании, в основе которого лежат аутоиммунные механизмы.

Цель исследования: обоснование эффективности применения нового синтетического пептидного иммунодепрессанта тимодепрессина в лечении больных с миастенией на основании клинико-диагностических критериев.

Материалы и методы исследования. Обследована однородная группа из 14 пациентов, их средний возраст составил $46,0 \pm 5,47$ лет, из них 5 мужчин и 9 женщин. Клиническая диагностика проводилась по форме и степени тяжести с использованием модифицированной оценочной шкалы MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) [8], данных электронейромиографии и компьютерной томографии средостения. Тимодепрессин назначали внутримышечно. Разовая доза для пациентов I и II классов по классификации MGFA составляла 1 мл 0,1% раствора. Пациентам с III и IV классами заболевания препарат назначали в дозе 2 мл. Препарат вводили ежедневно однократно курсами по 7 дней с перерывами от 2 до 7 дней, всего проведено 10 курсов. Длительность лечения состави-

ла 4 месяца, что было обусловлено количеством препарата, предоставленным для исследования.

На протяжении всего курса лечения больных ежемесячно обследовали неврологи, выполняли клинические и биохимические анализы крови (АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок) для выявления возможных осложнений. До назначения препарата и после окончания курса лечения определяли уровень антител к поперечнополосатой мускулатуре методом непрямой иммунофлюоресценции, а также оценивали качество жизни опросником «SF-36 Health Status Survey» [11, 12].

Статистическая обработка результатов измерений проведена с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса, критерия Фишера, Пирсона — для качественных характеристик; для количественных характеристик использован критерий модуля ANOVA, критерий Манна — Уитни; для оценки динамики показателей использовали критерий знаков, критерий Вилкоксона, критерий Фридмана.

Результаты исследования. В результате лечения тяжесть заболевания пациентов, получавших тимопрессин, (по классификации MGFA) достоверно снизилась ($p < 0.001$), что отражено в диаграмме на рис. 1.

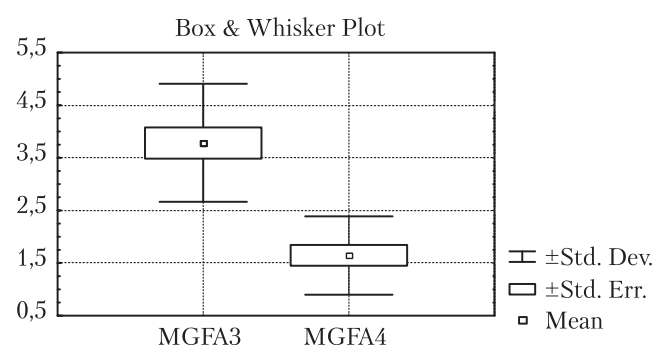


Рис.1. Динамика MGFA на фоне терапии тимопрессинном. По оси ординат — балльная оценка шкалы MGFA; MGFA3 — до лечения, MGFA4 — после лечения тимопрессинном.

Более чувствительными к препарату оказались пациенты с генерализованной формой заболевания без нарушений дыхания и сердечно-сосудистой деятельности, со скелетно-мышечной формой, менее чувствительными — пациенты с глоточно-лицевой и глазной формой.

Количество применяемых антихолинэстеразных препаратов (калимин и прозерин) у пациентов, получавших тимопрессин, после курса лечения достоверно снизилось ($p < 0.05$), что показано на рис. 2. Эти данные косвенно свидетельствуют о клиническом улучшении на фоне применения тимопрессина, об уменьшении слабости, что отразилось на уменьшении дозы принимаемых антихолинэстеразных препаратов.

С помощью опросника качества жизни SF-36 отмечено достоверное улучшение ($p < 0.05$) качества жизни пациентов на фоне терапии тимопрессинном (рис. 3).

Повышение этих показателей на фоне лечения может свидетельствовать об увеличении мышечной силы пациентов, увеличении их активности и работоспособности.

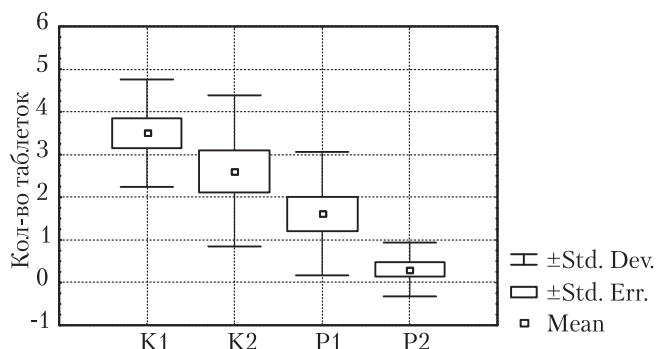


Рис.2. Изменение дозы антихолинэстеразных препаратов после курса тимопрессина.

K1 — количество калимина до лечения (таблетка 60 мг), K2 — количество калимина после лечения, P1 — количество прозерина до лечения (таблетка 15 мг), P2 — количество прозерина после лечения.

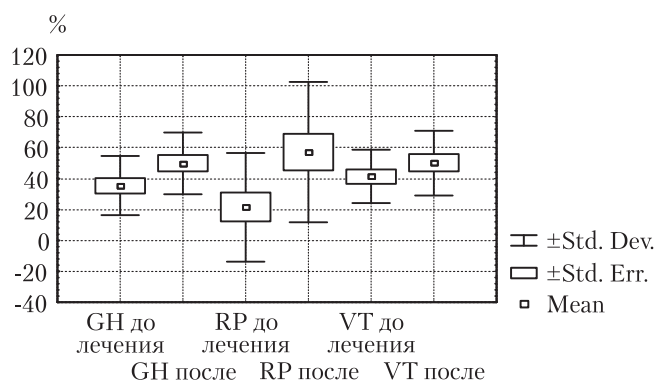


Рис. 3. Изменение качества жизни пациентов на фоне терапии тимопрессинном.

GH (General Health) — общее состояние здоровья — оценка больным состояния своего здоровья в настоящий момент и перспектив лечения; RP (Role Physical) — влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности); VT (Vitality) — жизнеспособность (чувствует ли пациент себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным).

Уровень антител к скелетной мускулатуре после курса лечения достоверно не снижался, что может объясняться малой продолжительностью лечения. Это предположение подтверждается данными литературы. Известно, что уровень антител снижается после 4 месяцев лечения, тогда как клиническое улучшение может наступить на 3–6 месяце [9]. Таким образом, для подтверждения влияния тимопрессина на снижение уровня антител к скелетной мускулатуре необходима продолжительность курса лечения не менее 6 месяцев.

Отмена препарата потребовалась только у одной пациентки в связи с риском развития лейкопении (ранее у нее была отмечена лейкопения при использовании азатиоприна). Побочных эффектов при применении препарата не отмечено.

Заключение. На основании изучения клинических и лабораторных данных подтверждено, что тимопрессин является эффективным препаратом для лечения больных с миастенией. Препарат не обладает побочными эффектами, присущими всем иммунодепрес-

сантам с цитостатической активностью. Синтетический пептидный иммунодепрессант тимодепрессин целесообразно включать в схему лечения больных с миастенией, помимо антихолинэстеразных препаратов.

Учитывая отсутствие побочных эффектов, продолжительность лечения можно увеличить до одного года.

Литература

1. Алексеева Т.М. Идиопатические воспалительные миопатии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— Санкт-Петербург, 2008.— 46 с.
2. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни.— М.: Медицина, 1982, 352 с.
3. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения.— М.: Медицина.— 1996.— 224 с.
4. Поверенный А.М., Виноградова Ю.Е., Дейгин В.И. Геморегуляторные синтетические пептиды // Терапевтический архив.— 2000; 7: 74–76.
5. Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии / Практическое руководство.— 2-е изд., перераб. и испр.— М.: Медицинское информационное агенство, 2000.— 301 с.
6. Ярилин А.А., Дейгин В.И., Семина О.В., Семенец Т.Н., Пинегин Б.В. Тимодепрессин. Иммуномодулирующее действие *in vivo* и *in vitro*. // Тезисы докладов X Российского национального конгресса «Человек и лекарство».— 2002.— С. 14–24.
7. Gajdos P. Treatment of myasthenia: role of corticoids and immunosuppressive agents // Presse Med., 1999 Mar 20; 28 (11): P. 587– 589.
8. Jaretzki A. and oth. Myasthenia gravis. Recommendation for clinical research standards// Neurology 2000; 55: 16–23.
9. Lang B., Willcox N. Autoantibodies in neuromuscular autoimmune disorders // Expert Rev. Clin. Immunol.— 2006 2 (2): 293–307.
10. Vincent A, Newsom Davis J. Anti-acetylcholine receptor antibodies // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1980 43: 590–600.
11. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.—1994.
12. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide //The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1993.

ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА

В.И.Симаненков, Е.С.Железняк, О.Н.Булавин, К.П.Жидков, Н.В.Захарова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия,
ГБУЗ «Городская больница № 26» Санкт-Петербург, Россия

FORMULAR SYSTEM

V.I.Simanenkov, E.S.Zheleznyak, O.N.Bulavin, K.P.Zhidkov, N.V.Zakharova

Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg, Russia,
Municipal hospital № 26, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Расходы государства на здравоохранение возрастают год от года. Так, в 2003 г. расходы составляли 391,5 млрд рублей за счет всех источников финансирования, исключая затраты граждан на финансирование платных услуг и на приобретение лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения. В 2004 г. эта сумма выросла до 480 млрд рублей. В 2005 г. расходы составили 656 млрд рублей, в 2006 г. — 840 млрд рублей. В 2007 г. 1 триллион рублей [4].

Задача повышения эффективности функционирования системы здравоохранения решается путем реструктуризации учреждений здравоохранения и широкого внедрения стационарзамещающих технологий. Стандартизация медицинских технологий и внедрение **формулярной системы** позволяет конкретизировать гарантируемые объемы медицинской помощи и повысить качество медицинских услуг.

В настоящее время в мире существует несколько моделей формулярной системы. В ряде стран формуляры являются официально признанными регламентирующими документами. Такие формуляры подготавливаются и издаются независимыми организациями и группами. Прототипом для создания российского формуляра стал Британский национальный формуляр.

Формулярная система в России находится на стадии формирования. С 2006 г. на федеральном уровне разработаны отраслевые медицинские стандарты по всем нозологиям. Согласно основным положениям Министерства здравоохранения и социального развития, с 2006 г. по 2008 г. были разработаны клинико-экономические стандарты на уровне субъектов федерации и протоколы ведения больных на «местах» в стационарах или поликлиниках [6].

На сегодня из всех компонентов формулярной системы в России эффективно работают только формулярные комитеты и списки лекарств — формуляры.

Недостает важного инструмента функционирования Формулярной системы — справочника лекарственных средств, который являлся бы официально рекомендованным документом федерального уровня и содержал точную непредвзятую информацию о лекарственных средствах.

Терминология. *Формулярная система* — это информационно-методологическая доктрина, целью которой является развитие социально-ориентированного здравоохранения в условиях рыночной экономики [10, 11].

Формуляр — это ограниченный список лекарственных средств, рекомендованный к применению в конкретном лечебном учреждении или на территории субъекта Российской Федерации. Формуляр носит ограничительный характер. Формуляр следует отличать от перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС) — это систематизированный перечень международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных средств, разрабатываемый и регулярно обновляемый Формулярным комитетом Министерства здравоохранения и социального развития РФ и утверждаемый Правительством РФ в целях обеспечения государственного регулирования цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства [7].

Последний перечень ЖНВЛС утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации № 2343-р от 29.12.05 и содержит более 600 наименований препаратов [5]. Перечень ЖНВЛС, утвержденный экспертами ВОЗ в марте 2005 г., содержит 315 лекарственных средств.

Перечень ЖНВЛС носит, в отличие от формуляра, рекомендательный характер. Руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Р.У.Хабриев письмом № 11482/04 от 27 декабря 2004 г. разъяснял, что органы исполнительной власти, органы здравоохранения, медицинские учреждения и организации вправе самостоятельно определять номенклатуру и объемы лекарственных средств, в соответствии с реальной потребностью в них медицинских учреждений.

Государственный реестр — это систематизированный перечень лекарственных средств, разрешенных к применению в РФ. В 2006 г. база данных госреестра содержала описания более 140 000 уникальных упаковок медикаментов, включающие номер регистрационного удостоверения, торговое наименование, МНН, дозировку, показания и противопоказания к применению.

Типы фармацевтической информации. Составление формуляра должно базироваться на официальной информации о препарате. Официальная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата, фармакопейной статье лекарствен-

ного средства и паспорте лекарственного препарата. Другие типы фармацевтической информации — научная, научно-практическая и справочная — могут использоваться для разработки протоколов ведения больных. Необходимо ограничить влияние рекламной информации на процесс создания формуляра. Объективная информация имеет приоритетное значение в выборе лекарственных средств для формуляра.

Отсутствие независимого, авторитетного и объективного источника информации в области применения препаратов в Российской Федерации является препятствием к улучшению работы здравоохранения. К сожалению, ни справочник Видаль, ни регистр лекарственных средств не могут заменить формуляр. Важным подспорьем для разработки формуляра конкретного учреждения является Федеральное руководство для врачей.

Проблема ограничения свободы выбора врача. Противники внедрения формулярной системы в России ссылаются на фармакопейную статью препарата, при наличии которой врач может назначить любой препарат. Действительно, включение препарата в фармакопейный справочник позволяет использовать препарат для лечения пациентов на территории России. Однако государственная регистрация лишь подтверждает безопасность и эффективность препарата в соответствии с заявленными показаниями и по заявленным параметрам, предоставленным фирмой-производителем [1]. При регистрации препарата не проводится анализ эффективности и безопасности нового лекарственного средства по сравнению другими представителями данного класса препаратов. Экономическое обоснование целесообразности использования нового препарата позволяет дать лишь фармакоэкономический анализ. К сожалению, на фармацевтическом рынке имеется большое количество препаратов сомнительного качества, обладающих низкой эффективностью и безопасностью. Так, из 1256 зарегистрированных в 2001 г. зарубежных препаратов только 22 прошли экспертизу на биоэквивалентность при регистрации в Российской Федерации. По данным Б.Ван дер Хейде, в Голландии при проверке 161 препарата, предназначенного на экспорт, в 42% случаев выявлены несоответствия в указании побочных эффектов, показаний и противопоказаний [3]. Во Франции выявлены двойные стандарты маркировки для одних и тех же препаратов, предназначенных на экспорт и для использования внутри страны. Согласно закону ФРГ о лекарствах (1989 г.), запрещен экспорт сомнительных медикаментов. Однако, несмотря на эти законы, лекарственные средства могут быть экспортированы в тех случаях, когда страны-импортеры санкционируют их ввоз [1, 9].

Всемирная организация здравоохранения выражает озабоченность по поводу экспорта, импорта и контрабанды ложных, поддельных и недостаточно стандартизированных лекарственных препаратов. Известно, что значительная доля подобных средств находит своего потребителя и в России [12].

Зачем внедрять формулярную систему в России? В системе здравоохранения сложились предпосылки

к внедрению формулярной системы. Прежде всего, это несоответствие государственных гарантий бесплатной медицинской помощи имеющимся финансовым ресурсам. Как следствие этого нарастает доля платных услуг, причем в неконтролируемых формах. Доступность медицинской помощи населению снижается, причем в наиболее сложном положении оказываются наименее обеспеченные слои граждан. Назрела необходимость уточнения системы государственных гарантий. Кроме того, сложившаяся система обязательного медицинского страхования (ОМС) не обеспечивает достаточного влияния на эффективность использования ресурсов здравоохранения. Субъекты Российской Федерации не выполняют свои обязательства по уплате страховых взносов на неработающее население в полном объеме. Существенно обострилась проблема неравенства регионов по уровню финансирования здравоохранения. Централизуемая в Федеральном фонде обязательного медицинского страхования часть налоговых платежей недостаточна для выравнивания условий финансирования территориальных программ ОМС. И, наконец, имеющиеся в системе здравоохранения ограниченные ресурсы используются неэффективно.

Экономическая ситуация в сфере здравоохранения диктует необходимость введения регламентирующей формулярной системы. Согласно «Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи» № 461, утвержденной Правительством РФ, норматив затрат на 1 койко-день в стационаре составляет в среднем 588,4 рублей, в том числе 452,6 рубля за счет средств обязательного медицинского страхования. На практике существует несоответствие заявленной ресурсной базы реальной экономической ситуации.

На примере лечения внебольничной пневмонии, требующей госпитализации, можно оценить возможности стационара. Так, тариф на лечение больного пульмонологического профиля в объеме территориальной программы ОМС с 01.03.2006 г. согласно Генеральному тарифному соглашению составлял 9321 рубль на курс лечения. Более 80% этой суммы расходуется на заработную плату, 5–8% составляют питание пациента и на оставшиеся 12–15% приобретаются медикаменты. Таким образом, на медикаментозное лечение пациента оставалось не более 1400 рублей. Современные стандарты лечения внебольничной пневмонии среднетяжелой и тяжелой предусматривают использование дорогостоящих препаратов (защищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов в сочетании с макролидами, «респираторных» фторхинолонов), курсовая стоимость которых значительно превышает расчетную сумму. Без создания формуляра с фармако-экономическим обоснованием включения препаратов невозможно качественно лечить пациента в условиях дефицита средств. Создание формуляров способствует повышению эффективности функционирования системы здравоохранения.

По итогам работы многопрофильного стационара ГУЗ Санкт-Петербурга «Городская больница № 26»,

более 80% пациентов получают бесплатную медицинскую помощь в рамках системы обязательного медицинского страхования. Около 6–8% больных получают высокотехнологичные виды помощи (целевое финансирование из бюджета). Оставшиеся пациенты лечатся по системе добровольного медицинского страхования (ДМС) или самостоятельно финансируют все виды медицинских услуг (платные медицинские услуги). Формуляр может быть единым для всех пациентов стационара, исходя из стандартов оказания медицинской помощи. Возможно создание отдельного формуляра или дополнения к единому формуляру, включающего дорогостоящие препараты для лечения пациентов в рамках ДМС или платных услуг. К примеру, в основной формулярный список должен входить ванкомицин, в то время как в дополнительный может войти линезолид, как более безопасный, но гораздо более дорогой.

Конкретизировать гарантируемые объемы медицинской помощи и повысить качество медицинских услуг позволит стандартизация медицинских технологий. Реализация государственных гарантий должна осуществляться в рамках стандартов с утвержденным тарифом на медицинские услуги и лекарственные средства.

Этапы составления формуляра лечебного учреждения. Рекомендации по составлению формуляра конкретного лечебного учреждения подробно изложены в «Рациональном фармацевтическом менеджменте» [2].

На первом этапе (административном) необходимо представить концепцию и получить поддержку.

Необходимая информация на административном этапе:

- годовой бюджет учреждения на лекарственные закупки;
- общее количество закупаемых торговых и МНН лекарственных средств;
- стоимость неиспользованных лекарств;
- результаты фармакоэкономического ABC (группа А — 80% средств, группа В — 15% средств, группа С — 5% средств) и VEN-анализа (распределение препаратов по группам V — vital — жизненно необходимые, E — essential — важные, N — non-essential — дополнительные);
- список зафиксированных побочных эффектов на фоне применения закупленных препаратов;
- данные о летальности в результате применения лекарств;
- список используемых в больнице препаратов, запрещенных к применению в стране-производителе;
- примеры дублирования лекарств (замены генериками).

Для эффективного функционирования формулярной системы в стационаре необходимо создать формулярный комитет.

Состав формулярного комитета:

- председатель — заместитель главного врача по медицинской части;
- секретарь — заведующая аптечным отделением, провизор или клинический фармаколог;

— заведующие основными больничными отделениями;

— авторитетные врачи и специалисты;

— ответственный за лекарственные закупки.

На следующем этапе разрабатывается и утверждается формулярный список лечебного учреждения.

Выбор препаратов для формулярного списка должен основываться на доказательствах (уровень А, В), быть реалистичным и фармакоэкономически сбалансированным. Составляется документ с учетом потребностей и финансовых возможностей конкретного лечебного учреждения. Основным принцип отбора препаратов для включения в формуляр — доказанная эффективность и экономическая целесообразность применения лекарственного средства. Рациональный подход к формированию формулярного списка приводит к сокращению номенклатуры используемых лекарств за счет исключения низкоэффективных и «сиротских» (редко назначаемых) препаратов. Повышается эффективность лечения, упрощается процесс лекарственного обеспечения. Формуляр многопрофильного стационара обычно включает 250–300 препаратов.

В перечне лекарственных средств можно указать рекомендуемые торговые названия препаратов в том случае, если существует большое количество генериков (копий) МНН. Замена «оригинального» (разработанного фирмой-производителем) лекарственного средства генериком экономически оправдана, так как воспроизведенные препараты значительно дешевле. При этом должны соблюдаться основные требования, предъявляемые к качеству воспроизведенного препарата. Генерик должен быть фармацевтически, терапевтически и биологически эквивалентен оригинальному эталонному лекарству. О биоэквивалентности генерика судят после проведения сравнительных фармакокинетических исследований воспроизведенного препарата и эталонного оригинального лекарства на здоровых добровольцах. При этом фармакокинетические параметры препаратов не должны отличаться более чем на 15%. Следует подчеркнуть, что далеко не все воспроизведенные препараты исследованы на биоэквивалентность.

В формуляр должны быть включены только препараты высокого качества. При включении генерика необходимо убедиться в том, что проведены исследования, подтверждающие эквивалентность данного препарата оригинальному. В связи с этим необходимо выбирать производителя с известной репутацией. Производство должно соответствовать принципам хорошей медицинской практики (Good Medical Practice — GMP).

Не следует стремиться создать перечень, включающий «не менее чем территориальный» формуляр. Формуляр медицинского учреждения должен включать лишь лекарственные средства, относящиеся к клинко-фармакологическим группам, соответствующим профилям структурных подразделений лечебного учреждения.

После утверждения формуляра формулярной комиссией все закупки лекарственных средств должны

осуществляться в строгом соответствии с отобранным списком препаратов. Назначение «неформулярного» препарата требует обоснования и согласования с ответственными лицами.

Формуляр лекарственных средств должен регулярно пересматриваться и обновляться в соответствии с появляющимися данными об эффективности и безопасности лекарственных средств, меняющейся экономической ситуацией, нозологическим составом больных.

В городской больнице № 26 Санкт-Петербурга с 2001 г. внедрен формуляр. Все закупки медикаментов контролируются главным врачом больницы и осуществляются в соответствии с формулярным списком. Количество назначаемых препаратов МНН существенно сократилось за счет ограничения назначения препаратов с недоказанной эффективностью, не внесенных в формуляр. В 2006 г. было закуплено 372 международных непатентованных наименований препаратов. Согласно ABC-анализу, 80% всех средств, выделенных на закупку медикаментов, было истрачено на 55 препаратов, 15% — на 75 и 5% средств израсходовано на приобретение 242 МНН. Такое распределение типично для многопрофильного стационара, работающего в режиме оказания экстренной помощи населению. Анализ целесообразности закупок, прове-

денный по критериям VEN, позволяет сделать вывод о благоприятных тенденциях. Так, 81,86% всех закупленных препаратов относятся к категории V — жизненно необходимых, и лишь 5,66% средств истрачено на вспомогательные медикаменты, относящиеся к категории N (non-essential). Учитывая экономическую ситуацию, рост затрат на приобретение современных дорогостоящих тестов (тропониновый, прокальцитонин и др.), продолжается работа по оптимизации формулярного списка. Обновленный формуляр 2007 г. не включает препараты категории N, несмотря на приверженность некоторых врачей больницы к так называемым «привычным» назначениям.

Подводя итоги, можно отметить, что целесообразность разработки и внедрения формуляров в каждом лечебном учреждении не вызывает сомнений. Методологические подходы определены. Создание формуляра позволит рационально использовать бюджет учреждения, оптимизировать лечебные подходы и использовать только те лекарственные средства, эффективность которых доказана. Все меры по созданию формулярной системы, несомненно, облегчат работу практическим врачам, позволят снизить количество врачебных ошибок, нежелательных лекарственных реакций и будут способствовать повышению качества жизни пациентов.

Литература:

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Проблемы безопасности лекарственных веществ в России// Фармацевтический мир.— 1997.— № 2.— с. 10–12.
2. Афанасьев Н., Ушколова Е. Сначала был «Рациональный фармацевтический менеджмент»// Ремедиум.— № 1–2.— 2000.
3. Ван дер Хейде Б. Экспорт медикаментов в развивающиеся страны: проблемы остаются нерешенными// Монитор основных лекарственных средств.— 1995.— № 4.— с. 6.
4. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств №2343-рт. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 29.12.2005
5. Приказ № 304 от 2 августа 2000 г. О формулярном комитете министерства Здравоохранения Российской Федерации. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2006 год.
6. Резолюция заседания Формулярного комитета 27–29 июня 2005 г.
7. Ушколова Е.А. Роль формулярной системы в решении проблем рационального использования лекарств// Клин. фармакология и терапия.— 1998.— Т. 7, № 18.
8. Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б., Шухов В.С. Формулярная система: ключевые понятия// Рус. мед. журн.— 1999.— Т. 7, № 15.
9. Чучалин А., Шухов В., Харпер Д. Введение формулярной системы в России: пользы больше, чем риска// Ремедиум.— № 10.— 1999.
10. WHO medicines strategy 2004–2007. Countries at the core.— WHO/EDM/2004.2

ПРИНЦИПЫ ТРАКТОВКИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ СООБЩЕНИЕ**1. ЛЕЙКОЦИТЫ****(лекция)***А.А.Крылов*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

**THE PRINCIPLES OF CLINICAL BLOOD COUNT INTERPRETATION
PART I. WHITE BLOOD CELLS***A.A.Krylov*

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© А.А.Крылов, 2009 г.

Нейтрофильный лейкоцитоз. Это самый распространенный гематологический феномен, отражающий физиологические и патологические процессы в организме, с ним постоянно встречаются врачи различных специальностей.

В широком смысле слова — это универсальный гематологический синдром острых ситуаций, атрибут стресса различного происхождения, от психического и физического напряжения до тяжелых воспалительных и гнойно-септических процессов, разного рода болевых синдромов, травм и тканевых деструкций, как обобщенное проявление приспособительных защитных процессов в организме.

Нейтрофильный лейкоцитоз разной степени выраженности ежедневно регистрируется у 70–75% больных и пострадавших, поступающих по неотложным показаниям в отделение экстренной помощи Елизаветинской больницы и у 85–90% лиц, находящихся в отделении общей реанимации. Оценка гематологических сдвигов всегда индивидуальна и проводится с учетом клинической картины в целом.

Напомним, что в физиологических условиях продолжительность нейтрофилопоза в костном мозге составляет 6–10 суток. Родоначальницей всех клеточных элементов костного мозга является стволовая клетка, которую «ориентируют» в сторону нейтрофилов регулирующие факторы, в частности гранулоцитарный и грануломакрофагальный стимуляторы (Г-КСФ и ГМ-КСФ). Первая морфологически узнаваемая клетка в этом направлении — миелобласт; последующие стадии делящихся и развивающихся клеток — промиелоцит и миелоцит. Метамиелоцит и палочкоядерный нейтрофил более не делятся, а только созревают до сегментоядерных нейтрофилов, наиболее функционально активных.

В норме около 90% всех зрелых сегментоядерных нейтрофилов содержится в костном мозге, 2–3% в периферической крови и 5–8% в тканях. В циркуляции находится около половины нейтрофилов периферической крови, вторую половину составляет пристеночный пул клеток за счет их легко обратимой адгезии на эндотелиальной поверхности микрососудистого русла (сосудистый гранулоцитарный резерв). В крови нейтрофилы находятся около 10 часов, после чего мигрируют в ткани.

Важнейшая функция нейтрофилов — способность к фагоцитозу и деструкции микробов, инородных тел и клеточного детрита. Нейтрофильная зернистость, выявляемая при окраске этих клеток, отражает присутствие в их цитоплазме многочисленных ферментов и биологически активных веществ, осуществляющих эти функции.

Быстрота появления нейтрофильного лейкоцитоза возможна, прежде всего, за счет экстренной мобилизации клеточных резервов («депо» клеток) — сосудистого и костномозгового. Стимулом для формирования перераспределительного лейкоцитоза могут быть нервное и физическое напряжение, прием пищи (пищеварительный лейкоцитоз), болевые синдромы различной локализации. При воспалительных инфекционных заболеваниях резервы зрелых нейтрофилов истощаются, и постепенно формируется истинный костномозговой пролиферативный нейтрофильный лейкоцитоз, характеризующийся продолжительностью, ядерным сдвигом нейтрофилов влево, часто сопутствующим увеличением СОЭ.

Стимулируют стрессорный перераспределительный лейкоцитоз адреналин и кортикостероиды.

Сложившиеся представления о роли гормонов гипофиза и надпочечников в формировании нейтрофильного лейкоцитоза подтверждены экспериментально и в клинике. У животных с резецированным надпочечником или передней доли гипофиза введение бактериальных полисахаридов не дает лейкоцитоза в отличие от контроля. В кардиологическом отделении Елизаветинской больницы отмечают нейтрофильный лейкоцитоз почти при каждом гипертоническом кризе симпатоадреналового типа. Особенно высокий лейкоцитоз в сочетании с эфемерной гипергликемией наблюдается при адреналовых кризах у больных феохромоцитомой. Полагают, что адреналин мобилизует преимущественно пристеночный сосудистый пул депонированных зрелых нейтрофилов, а кортикостероиды — их костномозговые резервы.

Участие гипофиза и надпочечников в механизме лейкоцитоза следует учитывать при оценке картины крови в клинике. Пульмонологи часто наблюдают лейкоцитоз у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и бронхиальной астмой

при лечебном использовании глюкокортикоидов. Такой медикаментозный лейкоцитоз бывает значительным и иногда дает повод к безрезультатному поиску воспалительного очага. Вспоминается молодая больная, поступившая в эндокринологическое отделение больницы в состоянии надпочечниковой комы. На фоне внутривенного введения мегадоз кортизона у нее развился гиперлейкоцитоз — $60 \times 10^9/\text{л}$ (!). Постоянный или периодически возникающий нейтрофильный лейкоцитоз, по нашим наблюдениям, наблюдается при болезни и синдроме Иценко — Кушинга. С другой стороны, у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью логически ожидаемый лейкоцитоз может отсутствовать даже при активном туберкулезе, тяжелой пневмонии, уросепсисе.

О роли ЦНС в формировании нейтрофильного лейкоцитоза также свидетельствуют эксперимент и повседневные клинические наблюдения. У наркотизированных животных после внутримышечного введения лейкогенного агента (например, молока) лейкоцитоз не возникает или он менее выражен по сравнению с контролем. Психическое напряжение вызывает нейтрофильный лейкоцитоз перераспределительного типа. Известны вечерние лейкоцитозы ($10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$) у лиц с эмоционально напряженной деятельностью в течение дня. Кстати, этому способствует и интенсивное курение. «Стрессорный» механизм лейкоцитоза присутствует при острых болевых синдромах (стенокардия, почечная, печеночная, кишечная колики и др.), острых кровопотерях (в содружестве с реактивным тромбоцитозом), в период первичной лучевой реакции после радиационного облучения. Нейтрофильный лейкоцитоз — почти постоянный симптом тяжелых механических повреждений, переломов, особенно черепно-мозговых травм. Травматологи иногда наблюдают у таких пострадавших затягивающийся или рецидивирующий лейкоцитоз на фоне трудно объяснимой лихорадки. В ряде случаев это удается купировать небольшими дозами преднизолона, что дает основание предполагать резорбционно-аллергический характер того и другого.

Хорошо известны гематологические сдвиги у больных ИБС. Лейкоцитоз почти постоянно сопровождает острый коронарный синдром. Присоединяющееся к лейкоцитозу увеличение СОЭ обычно наблюдается при уже сформировавшемся инфаркте миокарда. Нередко при этом ускорение оседания наступает на 2–3-и сутки, когда лейкоцитоз уже исчезает («симптом перекреста» Фогельсона). Между тем, длительный нейтрофильный лейкоцитоз и увеличение СОЭ приходится иногда наблюдать при тяжелом коронарном атеросклерозе и без признаков свежего инфарктирования. Возможно, это подтверждает современные представления о роли иммунного воспаления в патогенезе атеросклероза. Следует отметить, что отсутствие лейкоцитоза и, тем более, лейкопении при остром трансмуральном инфаркте миокарда прогностически неблагоприятны.

В практике неврологов нейтрофильный лейкоцитоз почти постоянен в начальный период острых нарушений мозгового кровообращения. Лейкоцитоз бо-

лее выражен и продолжителен у больных с геморрагическим инсультом по сравнению с ишемическим. Продолжительный и значительный лейкоцитоз при этом прогностически неблагоприятен.

Высокий лейкоцитоз при тяжелых воспалительных и гнойно-септических заболеваниях вызывается действием на костный мозг провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8; фактор некроза опухоли и др.), продуктов распада лейкоцитов и тканевой деструкции, эндотоксинов микроорганизмов. Выраженность такого лейкоцитоза и степень ядерного сдвига нейтрофилов зависит как от тяжести заболевания, так и от реактивности организма. По нашим наблюдениям, если тяжелая пневмония не сопровождается выраженным реактивным лейкоцитозом с регенеративным ядерным сдвигом влево, а сочетается с лейкопенией и большим количеством только палочкоядерных нейтрофилов (дегенеративный ядерный сдвиг) — это прогностически неблагоприятно. Такую ситуацию мы наблюдали у больных с пневмонией, страдающих хроническим алкоголизмом.

Динамика картины крови традиционно учитывается при наблюдении за больными с хирургическими заболеваниями органов брюшной полости (острый аппендицит, холецистит, панкреатит; прободная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, перитонит различного происхождения и др.). Лейкоцитоз, как правило, сопровождает острые тромбоэмболии. Он особенно значителен (до $25\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$) при тромбозе мезентериальных сосудов (симптом Блинова). Гиперлейкоцитоз при этом заболевании, по-видимому, связан с масштабами развивающегося некроза и с особенностями вовлекающихся рефлексогенных зон. Высокий лейкоцитоз наблюдается у хирургических больных после спленэктомии, например у лиц с травматическим повреждением (разрывом) селезенки. Такой «аспленический» лейкоцитоз является своего рода противоположностью лейкопении за счет «гиперспленизма» при циррозе печени.

На практике встречаются случаи необычайно выраженного реактивного нейтрофильного лейкоцитоза ($40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$) с резчайшим ядерным сдвигом до нейтрофильных миелоцитов и промиелоцитов при достаточном количестве палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Такая гематологическая «картина» вызывает подозрение на хронический миелолейкоз. Лейкемоидный нейтрофильный лейкоцитоз иногда наблюдается при сепсисе, крупных неопорожняющихся гнойниках, гиперергических синдромах, тяжелых гемолитических кризах и др. Правильному диагнозу в подобной ситуации способствует тщательный анализ клинической картины, но иногда ошибочно диагностируется хронический миелолейкоз. Для диагностики необходимо выполнить цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование. При лейкемоидных реакциях выражена токсическая зернистость цитоплазмы нейтрофилов, отсутствует сопутствующее содружественное увеличение числа эозинофилов и базофилов («Э–Б ассоциация»), часто встречающееся при лейкозе. Вспоминается молодой больной

с абсцессом печени и лейкомоидной картиной крови, длительно трактованный как страдающий хроническим миелолейкозом. После хирургического опорожнения гнойника, интенсивной антибиотической и дезинтоксикационной терапии картина крови постепенно нормализовалась, «лейкоз» исчез.

Выраженный лейкоцитоз наблюдается в онкологической практике, особенно при запущенных метастазирующих злокачественных новообразованиях. Известен синдром Горяева при метастазах рака в кости (оссалгии, гиперлейкоцитоз и нормоцитоз в периферической крови). В кости чаще метастазируют раки бронхов, молочной железы, почек, предстательной железы. Из онкогематологических заболеваний нейтрофильный лейкоцитоз с моноцитозом и эозинофилией наблюдается при лимфогранулематозе.

Таким образом, нейтрофильный лейкоцитоз, повседневно встречающийся в практике врачей различных специальностей, весьма разнороден по происхождению и клиническому значению. Его правильная оценка, возможно, и дает ценную информацию при условии комплексного индивидуального подхода к больным и пострадавшим.

В организационном плане необходимо подчеркнуть, что полный клинический анализ крови с обязательным подсчетом лейкоцитарной формулы должен быть доступен в любое время суток в условиях ургентной терапии, в частности в отделениях экстренной помощи многопрофильных больниц.

Лейкопении (нейтропении). В отличие от нейтрофильного лейкоцитоза — гематологического проявления физиологических и патологических приспособительных реакций организма — лейкопения чаще связана с патологией, указывает на ослабление по различным причинам продукции нейтрофилов в костном мозге с истощением их запасов в депо крови, повышенный некомпенсированный расход или перераспределение этих клеток на периферии.

О лейкопении говорят при снижении количества лейкоцитов в повторных анализах крови (не менее трех) ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ (по некоторым данным, ниже $3,5 \times 10^9/\text{л}$ или $3,0 \times 10^9/\text{л}$). Как правило, лейкопения связана со снижением абсолютного количества нейтрофилов (менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$, по другим источникам — менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$), в связи с чем используется уточненный термин — нейтропения.

Клиническая оценка лейкопений неоднозначна. Чаще речь идет об осложнении того или иного заболевания, ослаблении реактивности организма, побочных эффектах медикаментозной терапии, токсических влияниях на кровь. В других случаях лейкопения является симптомом заболевания и связана с его этиологией и патогенезом, приобретая, таким образом, дифференциально-диагностическое значение. Как и лейкоцитоз, лейкопения встречается в практике врачей различных специальностей, составляя междисциплинарную проблему.

Общепринятой классификации лейкопений нет. В зависимости от длительности существования различают острые, хронические, рецидивирующие и ци-

клические лейкопении. Выделяют врожденные (генетически обусловленные) и приобретенные лейкопении. Среди последних — лейкопении токсического и медикаментозного происхождения, лейкопении вследствие действия физических факторов (ионизирующая радиация, СВЧ-поле), лейкопении вследствие гиперспленизма, лейкопении при некоторых инфекционных, ревматических, эндокринных и гематологических заболеваниях, при дефектах питания и др. Обсуждается вопрос о невротических и функциональных лейкопениях.

При делении лейкопений по степени тяжести учитывают не только количество лейкоцитов (нейтрофилов) в крови, но при необходимости и состояние костномозгового кроветворения. Большое значение имеют и клинические особенности течения заболеваний. Крайняя степень лейкопении (агранулоцитоз) ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$ характеризуется критическим снижением количества нейтрофилов. Агранулоцитоз может стать причиной угрожающих жизни инфекций, входными воротами для которых чаще являются желудочно-кишечный тракт и места инвазивных воздействий. Выраженная лейкопения, особенно в случаях затянувшейся лихорадки, геморрагических явлений, увеличения размеров лимфоузлов и селезенки, является поводом к консультации гематолога.

Врожденные генетически обусловленные лейкопении встречаются редко, преимущественно, в практике педиатров и семейных врачей. Известен тяжело протекающий генетический агранулоцитоз (синдром Костмана), впервые описанный в 1956 г. Он характеризуется тяжелыми воспалительными процессами и инфекциями уже с первых дней жизни ребенка. Определяется выраженная нейтропения в крови и «обрыв созревания» нейтрофилов в костном мозге на уровне промиелоцитов. Многие пациенты умирают от сепсиса в детском возрасте. Использование в последние годы с лечебной целью препаратов ростовых факторов позволяет продлить жизнь таких больных.

В последние годы описаны наследственные нейтропении, сочетающиеся с генетически обусловленной патологией поджелудочной железы (синдром Швахмана), кардиомиопатией (синдром Барта) и др. Известна также семейная лейкопения преимущественно среди арабов, африканских и американских негров (синдром Глассена), обычно протекающая доброкачественно.

Токсические лейкопении возникают вследствие контакта с бензолом, толуолом, мышьяком, ртутью, солями тяжелых металлов, компонентами специальных топлив, при вдыхании паров бензина, растворителей, лаков и красок. В патогенезе таких лейкопений нередко участвуют иммунные механизмы, в частности лизис клеток циркулирующими иммунными комплексами. Встречается аутоиммунная панлейкопения с нейтропенией, эозинопенией, лимфопенией, моноцитопенией.

Актуальна проблема токсических лейкопений при хроническом алкоголизме, особенно у лиц, употребляющих большие дозы алкоголя. Алкоголь тормозит костномозговой нейтрофилопоэз, замедляет подвижность

зрелых нейтрофилов, снижает эффективность фагоцитоза. По нашим наблюдениям, лейкопения вместо ожидаемого лейкоцитоза при тяжелой пневмонии у больного с алкоголизмом прогностически неблагоприятна. Летальность в таких случаях достигает 30–40%, несмотря на интенсивную противомикробную и дезинтоксикационную терапию. Мы наблюдали мужчину 62 лет, у которого после употребления 2 л водки возник острый агранулоцитоз с летальным исходом.

В лечебной практике все чаще наблюдаются медикаментозные лейкопении как вариант лекарственной болезни. Следует выделять лекарства, лишь иногда дающие лейкопению, и медикаменты почти постоянно ее вызывающие. Спектр первых очень широк: сульфаниламиды, бисептол, некоторые антибиотики (метициллин и др.), салицилаты, производные пиразолона, барбитураты, аминазин, пеницилламин, препараты золота, противосудорожные, противомаларийные и антитиреоидные средства и др. Лейкопению, к сожалению, вызывают и новые антиагреганты (тиклопидин).

Среди них, по нашим наблюдениям, в лучшую сторону выделяется клопидогрель (плавикс), не дающий лейкопении. При проведении медикаментозной терапии необходимо контролировать картину крови, особенно при использовании нового для больного препарата.

Опыт показывает, что клинические проявления гематологических вариантов лекарственной болезни разнообразны — от бессимптомных цитопений до острого агранулоцитоза с некротической ангиной и септической лихорадкой. Полагают, что это связано с миелотоксическим действием некоторых медикаментов у лиц с генетическими дефектами кроветворения. Возможен и аутоиммунный механизм лекарственного агранулоцитоза, когда медикаменты выступают в роли гаптенов, образующих при соединении с белками организма полные антигена.

Цитопении разной степени выраженности — почти постоянные осложнения использования большинства цитостатиков. При многих видах химиотерапии происходит дозозависимая супрессия образования лейкоцитов и тромбоцитов.

Выраженная лейкопения может быть предстадией или начальной стадией острого лейкоза. Лейкопения в таких случаях обычно сочетается с анемией и тромбоцитопенией, входя в программу так называемого миелодиспластического синдрома. Бластные клетки в подобных случаях появляются вначале в костном мозге и длительно отсутствуют в крови. Диагностика лейкоза при этом возможна лишь при специальных исследованиях костного мозга (трепанобиопсия).

Известны и так называемые вторичные лейкозы, развивающиеся на фоне глубокой панцитопении в результате длительной цитостатической или лучевой терапии.

Лейкопенией сопровождаются некоторые инфекционные заболевания (вирусный грипп, острые гепатиты, брюшной тиф, паратифы, малярия в межприступный период, корь, краснуха и т.д.). Повторная во-

лна лихорадка при гриппе, сопровождаемая несвойственным гриппу лейкоцитозом, указывает на возникновение осложнений.

Развитием лейкопении, лимфопении, тромбоцитопении сопровождается развернутая картина СПИДа.

Лейкопения нередко встречается в практике терапевтов. Хорошо известна лейкопения при синдроме гиперспленизма у больных с циррозом печени, когда она сочетается с тромбоцитопенией и анемией. Причина цитопений в подобных случаях, вероятно, связана с повышенным разрушением клеток в селезенке и с иммунными механизмами. По нашим наблюдениям, цитопении нередко сопровождают системную красную волчанку, а иногда и предшествуют ей. Выраженную лейкопению мы наблюдали при некоторых вариантах ревматоидного артрита, в частности, при синдроме Фелти. При этом заболевании кроме полиартрита выявляются спленомегалия, лимфаденопатия, полисерозит, васкулиты, поражения кожи. Нейтропения при синдроме Фелти чаще имеет иммунное происхождение.

В последние годы формируется представление о хронических иммунных лейкопениях (нейтропениях), встречающихся при различных заболеваниях (системные заболевания соединительной ткани, хронические гепатиты и циррозы печени, аллергические синдромы, опухоли, лекарственная болезнь и др.). Частое обнаружение антилейкоцитарных антител при перечисленных патологиях подтверждает это.

Изменения крови, в частности лейкопения, нередко сопровождают болезни нарушенного питания. Лейкопения отмечалась у многих больных алиментарной дистрофией во время ленинградской блокады. И в наше время врачи Елизаветинской больницы нередко наблюдают лейкопению у лиц с недостаточностью питания, особенно при дефиците белка и витаминов в рационе. Психиатры отмечают лейкопению у страдающих нервной анорексией. К анемии и лейкопении нередко приводит длительное упорное вегетарианство.

Для правильного развития клеток крови требуется достаточное количество витаминов, в частности витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Об этом свидетельствует появление лейкопении у больных с анемией Аддисона — Бирмера.

В процессе лечения таких пациентов витамином В₁₂ одновременно с нормализацией красной крови исчезает и лейкопения.

Из эндокринных заболеваний известна лейкопения при хронической недостаточности коры надпочечников, гипертиреозе, акромегалии. Избыток тиреоидных гормонов приводит к торможению созревания нейтрофилов в костном мозге. Выраженная лейкопения в подобных случаях вызывает опасение при назначении мерказолила, также иногда дающего лейкопению. Вспоминается возникновение агранулоцитоза после назначения мерказолила больному с тиреотоксикозом. Между тем, опыт показывает, что энергичное купирование тиреотоксикоза современными тиреостатиками, как правило, в короткие сроки нормализует картину крови.

Лейкопения наблюдается и в клинике неврозов, чаще у пациентов с признаками парасимпатикотонии (гипергидроз, разлитой красный дермографизм, наклонность к брадикардии, артериальная гипотония). Картина костного мозга в подобных случаях остается нормальной. В происхождении невротических лейкопений допускают участие перераспределительных механизмов, когда зрелые нейтрофилы избыточно накапливаются в пристеночном пуле клеток в сосудах внутренних органов. Возможно, нечто подобное происходит и при так называемых функциональных лейкопениях. Однако следует подчеркнуть, что каждый пациент с выявленной и, тем более, стойкой лейкопенией нуждается в наблюдении.

При лечении пациентов с лейкопенией пристальное внимание уделяется ее причинам и терапии основного заболевания. Используются витамины В₆, В₁₂ и фолиевая кислота, стандартные комплексы витаминов и микроэлементов. При иммунных цитопениях назначают кортикостероиды. В последние годы в случаях тяжелых гематологических осложнений лечения цитостатиками и для их профилактики применяют препараты ростовых факторов (граноцит, филграстим). При развитии агранулоцитоза и нейтропенической лихорадки после проведения посева крови на культуру срочно назначают эмпирическую антибиотическую терапию с использованием препаратов широкого спектра действия. После получения результатов микробиологического исследования антибиотики подбирают целенаправленно. Остается актуальной проблема профилактики вероятных и ожидаемых лейкопений.

Лейкоцитарная формула. Подсчет лейкоцитарной формулы — определение количественного соотношения между отдельными видами лейкоцитов — составляет важнейшую часть клинического исследования крови. Автоматический метод определения лейкоцитограммы в основном удовлетворяет запросы повседневной практики. Однако полностью сохраняет значение и классический визуальный метод подсчета лейкоцитарной формулы в окрашенных мазках крови, непревзойденный по точности и возможности оценки качественных изменений клеток.

Структуру лейкоцитарной формулы еще в 1911 г. предложил немецкий гематолог Виктор Шиллинг (1883–1960). Различные формы лейкоцитов у взрослых распределяются в известных соотношениях (Н.С.Петров): базофилов 0–1%, эозинофилов 0,5–5%, палочкоядерных нейтрофилов 1–6% (по некоторым данным до 10%), сегментоядерных 47–72%, лимфоцитов 19–37% (по некоторым данным до 45%), моноцитов 3–11% (до 15%). В абсолютных величинах в 1 мкл крови содержится базофилов 0–65, эозинофилов 20–300, палочкоядерных нейтрофилов 40–300, сегментоядерных 2000–5500, лимфоцитов 1200–3000, моноцитов 90–1000. У ребенка первого года жизни в лейкоцитарной формуле преобладают лимфоциты. Количество лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов выравнивается к 5–7 годам. У детей школьного возраста лейкоцитарная формула постепенно приближается к таковой у взрослых.

При оценке лейкоцитограммы всегда следует учитывать соотношение молодых и зрелых форм нейтрофилов. Различают регенеративный и дегенеративный вариант ядерного сдвига нейтрофилов влево. Первый характеризуется лейкоцитозом, значительным увеличением числа палочкоядерных форм, а иногда появлением более молодых клеток — метамелоцитов и миелоцитов. Это свидетельствует не только о выраженности патологического процесса (воспаление, абсцедирование, септическое состояние и др.), но и о сохраненной реактивности организма. Дегенеративный сдвиг влево протекает без значительного лейкоцитоза или даже с лейкопенией, с большим числом палочкоядерных нейтрофилов, дистрофическими изменениями цитоплазмы нейтрофилов (токсическая зернистость, вакуолизация и т.д.), что указывает на тяжесть патологии и понижение реактивности организма. Смена регенеративного сдвига на дегенеративный прогностически неблагоприятна. По наблюдениям врачей Елизаветинской больницы, это бывает при тяжелой абсцедирующей пневмонии, деструктивном панкреатите, разлитом перитоните, ареактивном сепсисе.

Цитоплазма эозинофилов с ее характерной зернистостью содержит большой основной и катионный белки, многочисленные ферменты — гистаминазу, арилсульфатазу, фосфолипазу, пероксидазу и др. Это определяет регулирующее участие эозинофилов во многих патологических процессах — аллергии, воспалении, ограничении активности паразитов и др. Вместе с тем, длительная гиперэозинофилия приводит к повреждению стенок сосудов и собственных тканей организма.

В норме в периферической крови находится около 1% всего пула эозинофилов в организме. Длительность их циркуляции в крови — 12–15 часов, после чего они поступают в ткани, где функционируют продолжительное время и нередко вновь поступают в кровяное русло. Замечено, что больше эозинофилов в крови в утренние часы, к вечеру их количество уменьшается.

Различают «малую» и «большую» эозинофилию. При первой повышена лишь доля эозинофилов в лейкоцитограмме (8–10% и более). «Большая» эозинофилия (гиперэозинофильный синдром) характеризуется повышением абсолютного числа эозинофилов до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ более при увеличении общего количества лейкоцитов. Предлагается также классифицировать эозинофилию на мягкую (количество эозинофилов $0,35\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$), умеренную ($1,5\text{--}5,0 \times 10^9/\text{л}$) и тяжелую (более $5,0 \times 10^9/\text{л}$).

Эозинофилия формируется за счет гиперпродукции этих клеток в костном мозге и интенсивного их выхода из тканей. Среди стимуляторов этого процесса выделяют интерлейкины 3 и 5.

Клиническая оценка эозинофилии не всегда проста. Среди наиболее частых ее причин — аллергические заболевания: риниты, бронхиальная астма, дерматозы, крапивница, отек Квинке, лекарственная болезнь. Особенно часто встречается эозинофилия при лечении антибиотиками. Если прежде при появлении эозинофилов в крови больного пневмонией говорили

о «розовой заре выздоровления», то сейчас иногда более уместен афоризм «зарезо аллергического пожара».

У больных бронхиальной астмой степень эозинофилии не всегда соответствует тяжести заболевания. В ряде случаев более демонстративно обнаружение большого количества эозинофилов в мокроте и смыве бронхов. Известны случаи тяжелой бронхиальной астмы с гиперэозинофилией, осложненной васкулитами, сходными с узелковым полиартериитом (синдром Чарджа – Стресс, астматический вариант узелкового полиартериита). В патогенезе этого заболевания отводят место токсическим эффектам гиперэозинофилии на сосуды. Эозинофилией сопровождаются легочные микозы — кокцидиомикоз, аспергиллез и др. Большое количество эозинофилов в плевральной жидкости не всегда сопровождается эозинофилией. Эозинофильные плевриты имеют разную этиологию, включая туберкулез, системные заболевания соединительной ткани, опухоли и т.д.

Длительная эозинофилия весьма подозрительна в отношении глистной инвазии (аскаридоз, токсокароз, описторхоз, фасциолёз, филяриоз, стронгилоидоз, парагонимоз, эхинококкоз и др.). В.Лёффлер в 1932 г. описал летучие инфильтраты легких у пациентов с высокой эозинофилией. Оказалось, что это бывает проявлением миграционной личиночной стадии аскаридоза и некоторых других гельминтов (синдром Лёффлера I). При кишечной стадии аскаридоза эозинофилия, как правило, невысока. Между тем, как показывает опыт хирургов Елизаветинской больницы, аскаридоз бывает причиной кишечной непроходимости, механической желтухи, абсцессов печени и др. Эозинофилия при анемии Аддисона – Бирмера, в чем мы неоднократно убеждались, служит поводом для исключения инвазии широким лентецом. В последние годы появились сообщения о групповых случаях трихинеллеза из-за употребления в пищу мяса диких животных. Гиперэозинофилия — постоянный признак трихинеллеза. Это может быть также реакцией на укусы некоторых паукообразных (тарантулы, скорпионы и др.). Так называемая тропическая эозинофилия (синдром Вейнгартена) часто имеет паразитарное происхождение.

Как уже указывалось, длительная гиперэозинофилия может приводить к формированию васкулитов и повреждению различных органов и тканей организма. В 1936 г. В.Лёффлер сообщил о развитии на фоне высокой эозинофилии пристеночного эндокардита с клинической картиной сердечной недостаточности по рестриктивному типу (синдром Лёффлера II). Известны также эозинофильные миокардиты, острые и хронические пневмонии, поражения желудочно-кишечного тракта, печени, почек, ЦНС, опорно-двигательного аппарата, кожных покровов и слизистых. В редких случаях системная патология при эозинофильной болезни захватывает и органы кроветворения, поражая костный мозг и селезенку. В подобной ситуации иногда говорят об эозинофильном лейкозе, хотя с этим согласны не все. Возможно, в таких случаях более оправдан термин «диссеминированный эозинофильный коллагеноз».

Увеличение количества эозинофилов в крови наблюдается при лимфогранулематозе, экзогенном и идиопатическом фиброзирующем альвеолите, системных заболеваниях соединительной ткани. «Большая» эозинофилия известна и в онкологической практике, в частности при раке легкого, печени, почек, щитовидной железы. Это может быть как ранним симптомом опухоли, так и сопровождать ее в стадии метастазирования и распада. Замечено, что опухолевая эозинофилия в отличие от аллергической не сопровождается повышением концентрации IgE крови.

Беспричинных эозинофилий не существует, но, к сожалению, установить и причину даже при длительном и тщательном обследовании пациента удается не всегда. Впрочем, описываются доброкачественная эозинофилия без каких-либо клинических проявлений, а также семейная эозинофилия с аутосомно-доминантным типом наследования.

Внимание врача привлекают и случаи полного отсутствия эозинофилов в лейкоцитограмме. Если точность исследования не вызывает сомнений, анэозинофилия может указывать на выраженный стресс любого происхождения (шок, болевой синдром, большие дозы кортикостероидов и др.).

Увеличение количества базофилов в лейкоцитарной формуле — редкое явление. Незначительная базофилия (2–3%) иногда наблюдается при аллергических синдромах, гипотиреозе, неспецифическом язвенном колите. Количество базофилов в содружестве с эозинофилами, увеличивается при хроническом миелолейкозе («эозинофильно-базофильная ассоциация»). Высокий уровень базофилии при этом заболевании — прогностически неблагоприятный признак, предвещающий бластный криз.

Лимфоциты периферической крови при их относительно морфологическом однообразии представляют собой разнообразную в функциональном отношении группу клеток (Т- и В-лимфоциты, лимфоциты-киллеры, клетки памяти и др.), участвующих в иммунной защите организма. Деление лимфоцитов по размеру на малые, средние и большие, вероятно, отражает их функциональную активность. Однако, при оценке картины крови основное внимание уделяется их количественным сдвигам.

Абсолютные лимфоцитозы у детей, как правило, имеют реактивный характер и часто встречаются при вирусных заболеваниях. Известны длительные «лимфоцитозы выздоровления» при детских инфекциях. В детских коллективах встречаются случаи групповой, по-видимому, вирусной инфекции, сопровождающейся выраженным лейкоцитозом с преобладанием зрелых лимфоцитов (инфекционный лимфоцитоз). Увеличение числа лимфоцитов с появлением их атипичных форм отмечается при фелинозе («болезнь кошачьей царапины»).

Лейкоцитоз с нарастающим процентом зрелых лимфоцитов у взрослого или, тем более, пожилого человека, как правило, указывает на хронический лимфолейкоз. В крови таких пациентов преобладают зрелые лимфоциты, иногда встречаются пролимфоциты

и, очень редко, единичные лимфобласты. Характерно появление в мазке крови разрушенных лимфоцитов (тельца Гумпрехта).

Нарастающее количество «бластов» в крови не дает сомнений в диагнозе острого лейкоза и необходимости срочной госпитализации в гематологическое отделение. Дифференциация «бластов» (миелобласты, лимфобласты и др.) производится визуально и с применением специальных методик. Напомним, что при выраженной картине острого лейкоза отмечается почти полное отсутствие переходных форм нейтрофилов от «бластов» до оставшихся сегментоядерных нейтрофилов («лейкемический провал», *hiatus leucemicus*).

Заслуживают внимание врача случаи абсолютной лимфопении (лимфоцитов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$), свидетельствующей об ослаблении иммунитета. Это наблюдается при септических состояниях, туберкулезе, системных заболеваниях соединительной ткани, лимфогранулематозе, цитостатической и лучевой болезни, длительном применении кортикостероидов и др.

И, наконец, о моноцитах. Они являются частью системы мононуклеарных фагоцитов, в которую входят также и тканевые макрофаги. Моноциты образуются в костном мозге из общего предшественника для моноцитов и гранулоцитов. После созревания в костном мозге моноциты 15–20 часов циркулируют в крови, а затем поступают в ткани, трансформируясь в макрофаги. Моноциты имеют ряд общих функций с нейтрофилами, фагоцитируют бактерии, грибки, различные макромолекулы, остатки разрушенных клеток.

О моноцитозе говорят, когда их количество в лейкоцитограмме превышает 10–15% (в абсолютных величинах — более $0,8 \times 10^9/\text{л}$). Реактивный моноцитоз иногда наблюдается при хронических инфекциях, туберкулезе, инфекционном эндокардите. По наблюде-

ниям врачей Елизаветинской больницы это отмечается при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, саркоидозе, лимфогранулематозе.

Стойкий абсолютный моноцитоз, не объяснимый какой-либо другой причиной, дает повод подозревать хронический миеломоноцитарный лейкоз. Появление в крови миелобластов и монобластов склоняет диагностику в сторону острого лейкоза. Исследование костного мозга, включая трепанобиопсию, подтверждает диагноз.

Характерная картина крови подтверждает, а нередко определяет диагноз инфекционного мононуклеоза (болезнь Филатова – Пфейффера), вызываемого вирусом Эпштейна – Барр. Заболевание чаще наблюдается в детском и подростковом возрасте, но встречается и у взрослых. В мазках крови у таких больных обнаруживают в большом количестве одноядерные клетки, похожие то больше на широкоплазменные лимфоциты, то на моноциты (так называемые лимфомоноциты, монолимфоциты, мононуклеары). Иногда увеличивается количество эозинофилов, встречаются плазматические клетки. Диагноз инфекционного мононуклеоза во многом зависит от правильной оценки гематологической картины. Опытный исследователь уверенно отличает мононуклеары от бластных клеток.

Таким образом, лейкоцитарная формула, как важнейшая часть полного клинического анализа крови, дает ценную диагностическую и прогностическую информацию врачам различного профиля. Удовлетворяясь во многих случаях скрининговыми данными, полученными при помощи гематологических автоматов, в части наблюдений невозможно обойтись без квалифицированного исследования окрашенных мазков крови.

ПОДРОСТКОВАЯ МЕДИЦИНА: ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ*А.М.Куликов, В.П.Медведев*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

ADOLESCENT MEDICINE: ISSUES AND PERSPECTIVES*A.M.Kulikov, V.P.Medvedev*

Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies Ministry of Health and Social Development, Russia

© А.М.Куликов, В.П.Медведев, 2009 г.

Резюме. В отечественном здравоохранении до сих пор нет единого мнения о нуждаемости подростков в специальном медицинском обеспечении. Созданную в первые годы советской власти, исходя из социальных потребностей подрастающего поколения, подростковую медицину сегодня зачастую сводят к чисто медицинским аспектам в рамках традиционной педиатрической практики. Между тем, в США и в ряде стран Европы выделение подростковой медицины как сертифицируемой специальности мультидисциплинарного направления доказало свою эффективность. Реформа и возрождение подростковой медицины становятся актуальными задачами общества.

Сегодня в мире быстрыми темпами реализуются новые подходы к организации медицинской помощи подросткам, созданы многопрофильные молодежные центры, специалисты в объединяются профессиональные сообщества, разработаны новые учебные принципы и программы подготовки специалистов в области охраны здоровья подростков. Анализ этой работы и представлен в настоящей лекции.

Ключевые слова: подростки; медицинская помощь; клиники, дружественные молодежи.

Resume. So far there is no common opinion about special medical care for adolescents in the native healthcare. Established in the first years of soviet rule based on the social needs of growing up generation, today it is commonly reduced to exclusively medical issues in the framework of traditional pediatrician practice. Meanwhile separation of adolescent medicine as certified speciality of multidisciplinary sector in USA and some European countries approved its efficacy. Reform and renaissance of adolescent medicine become relevant tasks of society.

Today new approaches to organization of medical care for adolescents have been realized at a rapid speed in the world. Multifield youth centers have been created, professionals have been united into professional societies, new educational principles and programs of professional training in the field of adolescent healthcare have been developed. An analysis of this work is presented in the lecture.

Key words: adolescents; medical care; youth friendly clinics.

Здоровье подростков как общественная ценность. Социальная значимость здоровья подростков обусловлена тем, что они представляют собой репродуктивный, интеллектуальный, экономический, социальный, политический и культурный резерв общества [1].

Резкие социально-экономические потрясения последнего десятилетия оказались драматичными для здоровья подростков России. Результаты Всероссийской диспансеризации детей 2002 г. подтвердили отрицательные тенденции в состоянии здоровья детей, сформировавшиеся за прошедшие 10 лет: снижение доли здоровых детей с 45,5% до 33,8% с одновременным удвоением доли детей, имеющих хроническую патологию и инвалидность.

Общая заболеваемость детей всех возрастов (по 17 лет) ежегодно увеличивается на 4–5%, отмечен преимущественный рост хронической патологии. Ее доля в структуре всех нарушений здоровья в настоящее время превышает 30%. Ухудшается физическое развитие детей. За последние 10 лет число детей с нормальной массой тела снизилось среди мальчиков на 16,9%, среди девочек на 13,9%. Снизились функциональные возможности детского организма.

Только за последние 5 лет частота гинекологических и андрологических болезней среди детей всех воз-

растов увеличилась на 30–50%. Более 50% подростков имеют заболевания, которые в дальнейшем могут ограничить реализацию репродуктивной функции. Возросла распространенность инфекций, передаваемых половым путем (хламидиоз, герпес, урогенитальные инфекции). Ухудшение здоровья детей, рост распространенности факторов риска определили формирование выраженных медико-социальных последствий этих процессов. Не более 10% детей справляются в полном объеме со школьными требованиями. Среди старшеклассников, имеющих хронические болезни, в 2,5–3 раза чаще, чем среди здоровых, выявлена социальная и психологическая дезадаптация. 30% детей старшего подросткового возраста имеют ограничения в выборе профессии и трудоустройстве. Ежегодно по состоянию здоровья 30% юношей в возрасте 17 лет признаются негодными к военной службе [2].

Среди российских подростков широко распространены употребление алкоголя, спиртосодержащей продукции и пива, наркотиков и психотропных веществ, нарушения психического здоровья, раннее начало половой жизни и связанный с ним риск нежелательной беременности и родов, искусственного прерывания беременности, ВИЧ-инфекции и инфекций, передаваемых половым путем [3–8].

По данным ВОЗ, Россия сохраняет лидерство в Европе по числу рождений у матерей в возрасте до 20 лет и числу аборт [9].

В Европе 60–70% молодежи имеют первый опыт курения в возрасте до 15 лет. Каждая четвертая смерть подростков связана с алкоголем, а в целом по Европе ежегодно в результате употребления алкоголя умирает примерно 55 тыс. подростков. Снижается возрастная планка экспериментирования с алкоголем. Свыше половины 11-летних детей в большинстве стран сообщают, что они уже пробовали спиртные напитки. К 13 годам число мальчиков, пробовавших алкоголь, больше, чем девочек, но к 15 годам различие практически стирается. Большую обеспокоенность вызывают показатели алкогольной интоксикации. Так, до 67% 15-летних подростков сообщили, что они были пьяными, по крайней мере, два раза [10].

Состояние здоровья российских подростков существенно хуже, чем у их сверстников в других странах. Об этом свидетельствуют данные самооценки здоровья 15-летних подростков. Так, считают себя здоровыми: в Швейцарии 93%, в Швеции — 72%, во Франции — 55%, в Германии — 40%, в России — 28% подростков [11].

Переходный период в развитии современных российских подростков совпал с переходным периодом в жизни нашего общества. Сложности подростков наследились на сложности общества, и произошло потенцирование проблем. Сегодняшние подростки — это дети, которые родились в самое трудное время начала 90-х годов. Поэтому в ближайшие годы общество столкнется с серьезными проблемами здоровья и социализации молодежи.

Объект подростковой медицины

В современной России подростками признают лиц в возрасте от 10 до 18 лет (Минздрав РФ, 2001). При этом в нормативных документах упоминаются «дети подросткового возраста». Основанием для этого послужили передача подростков из поликлиник для взрослых под наблюдение детских поликлиник и Конвенция ООН о правах ребенка, которая считает детьми всех лиц от рождения до 18 лет. Такой взгляд оправдан с позиций юридической и социальной защиты подрастающего поколения, но не отражает задачи охраны здоровья подростков, так как не учитывает критический в психическом, соматическом и социальном аспектах подростковый период.

Применение в здравоохранении понятия «дети подросткового возраста» весьма опасно, поскольку фактически отрицает объективное существование подростков как четко очерченной возрастной группы населения с ее специфическими биологическими, медицинскими и социальными особенностями и потребностями: период социализации, формирования морали, нравственности и ответственности. Такой непродуманный подход узаконивает инфантильность молодых людей.

Международные эксперты ВОЗ еще в 1974 г. определили подростковый возраст как период, в течение которого:

— завершается половое развитие от появления вторичных половых признаков до наступления половой зрелости;

— психологические детские процессы сменяются поведением, характерным для взрослых;

— происходит переход от полной социально-экономической зависимости от взрослых к относительной социальной независимости.

При таком подходе в подростковом возрасте выделяют два чрезвычайно важных периода — **пубертатный**: от начала появления вторичных половых признаков до обретения способности к эффективному выполнению репродуктивной функции; а также **социального созревания**, когда человек избирает профессию и овладевает ею.

Опираясь на изложенные научные принципы, комитет экспертов ВОЗ в 1977 г. предложил считать подростками лиц в возрасте 10–20 лет, что и принято сейчас почти во всем мире. С точки зрения международных экспертов, подросток — это уже не ребенок, но еще не взрослый, что предъявляет специфические требования к системе охраны здоровья этой категории населения.

Если нижняя граница подросткового возраста определяется в значительной степени биологическими факторами (появление вторичных половых признаков), то верхняя целиком зависит от нормативов социальной зрелости, принятых в обществе.

Принципиально важно для организации медицинской помощи, особенно для организации профилактических мероприятий у подростков представлять, что критерии взрослости, предлагаемые обществом и самими молодыми людьми, расходятся.

Подростки очень редко считают критерием взрослости необходимость внутренних психологических изменений или способности к ответственным самостоятельным поступкам.

Длительность взросления в современном обществе определяется двумя предпосылками: во-первых, фазой юности, причем она тем продолжительнее, чем выше профессиональные и социальные требования, предъявляемые к взрослым (более квалифицированный труд). Во-вторых, — способностью общества и государства нести большие затраты на то, чтобы в течение многих лет кормить, воспитывать и обучать целое поколение будущих граждан страны. Так в США подростками считают лиц в возрасте до 21 года.

Если до 2-й половины XX века преобладала потребность в неквалифицированном труде, и молодежь рано становилась взрослой, то сегодня технический прогресс и стремительные социальные перемены привели к необходимости увеличить период обучения молодых людей в школе, что повлекло за собой продление их финансовой и психологической зависимости от родителей, а следовательно и периода взросления.

С одной стороны, нормативное удлинение периода взросления отражает заботу общества о формировании более полноценного человеческого потенциала, что следует рассматривать как благоприятный фактор. С другой стороны, это создает явные предпосыл-

ки к нарастанию психосоциальной дезадаптации молодых людей, асоциальных, рискованных форм их поведения, а также для ряда сексуальных проблем.

Предмет подростковой медицины. Содержание медицинского обеспечения подростков определяется двумя основными компонентами подросткового возраста: наличием пубертатного и психосоциального созревания [12].

Проблемы пубертатного периода:

- развитие (физическое, половое, психосексуальное, психосоциальное);
- анатомо-физиологические особенности;
- особенности течения заболеваний.

Проблемы психосоциального созревания:

- подготовка к трудовой деятельности и службе в армии;
- широкий спектр клинико-экспертных вопросов;
- саморазрушающие формы поведения;
- психосоциальная дезадаптация;
- отделение от семьи и семейная дисгармония;
- медицинские аспекты социально-правовой помощи;
- репродуктивное здоровье и сексуальное поведение, подготовка к ответственному родительскому поведению и созданию семьи;
- формирование потребности в здоровом образе жизни.

Для полноценного развития подростков также необходимы: положительная реализация роли родителей — семьи и наследственности, а также факторов внешней среды, включая социально-психологические и социальные.

Сделаем важный вывод: сохранение и восстановление здоровья подростков — это комплексная проблема, она зависит от усилий многих специалистов, при координирующей роли педиатра, подросткового или семейного врача.

Цели и задачи подростковой медицины. Сегодня есть все основания утверждать, что, несмотря на все сложности, подростковая медицина уже сформировалась как научная и интегральная клиническая дисциплина. Она располагается между педиатрией и медициной для взрослых, имея существенную специфику. Учитывая социальную значимость здоровья молодежи, подростковая медицина должна базироваться на тесном межсекторном сотрудничестве.

Цель подростковой медицины — охрана и укрепление здоровья, гармоничное развитие личности подростков для последующей оптимальной реализации их сил и возможностей в созидательной деятельности общества.

Основные задачи подростковой медицины:

- направление общества на создание условий для реализации индивидуальной генетически детерминированной программы развития подростка,
- разработка теории здоровья и пубертатного созревания подростка с учетом как биологических, так и социальных факторов;
- поиск методик анализа здоровья индивидуума и анализа здоровья подростковой популяции,

— комплексный подход к охране соматического, психического и репродуктивного здоровья,

— обеспечение гармоничного пубертатного созревания,

— медицинское обеспечение в системе формирования полноценного члена общества с учетом требований производительного и оборонного потенциала,

— воспитание и закрепление медико-гигиенических навыков здорового образа жизни (профилактическая направленность),

— осознание подростком личной ответственности за свое здоровье,

— подготовка и повышение квалификации медицинских специалистов, участвующих в охране здоровья подростков,

— разработка и совершенствование форм медицинской помощи подросткам и учащейся молодежи, обеспечивающих оптимальную реализацию поставленных задач,

— разработка методологии подростковой медицины.

Область интересов подростковой медицины быстро растет. Ее ближайшее будущее зависит от качества научных разработок и программ обучения. Развитие этой дисциплины в нашей стране, особенно в настоящее столь неблагоприятное время, имеет колоссальное гуманитарное и социальное значение, позволяя обеспечить радикальное улучшение состояния здоровья наиболее перспективной когорты населения [13].

Генеральный директор ВОЗ Гру Харлем Брундтланд в 2002 г. обратилась к медицинскому сообществу: «Перестаньте смотреть на подростков как на проблему. Поймите, что за ними будущее. Участвуйте в инициативах молодежи по улучшению здоровья и вовлекайте ее в наши инициативы».

Подростковая медицина за рубежом

Родиной подростковой медицины можно считать Великобританию. Первая попытка организовать охрану здоровья подростков в школах была предпринята еще в 1884 г. школьной ассоциацией медицинских работников Англии. Однако в последующие годы прогрессивный опыт европейских стран был утрачен. Сегодня наибольшие традиции развития подростковой медицины имеют США, Канада и Австралия. В европейских странах и в России оказание медико-социальной помощи подросткам пытаются интегрировать в традиционную педиатрию.

В мире крепнет понимание необходимости подростковой медицины как самостоятельного раздела организационно-методической, научной и практической деятельности. Значительный вклад в продвижении этой идеи вносит Международная ассоциация здоровья подростков — International Association for Adolescent Health (IAAH). Это профессиональное сообщество организовано в 1989 г. и сегодня объединяет представителей более 50 стран и 20 национальных и региональных организаций. В значительной степени образование ассоциации было стимулировано принятием Конвенции ООН о правах ребенка.

ИААН — мультидисциплинарная неправительственная организация, она охватывает широкий спектр деятельности, связанной со здоровьем молодежи:

- распространение глубокого понимания важности здоровья молодежи во всем мире;
- поощрение взаимодействия и сотрудничества между молодежными и иными организациями, между организациями и отдельными людьми, занимающимися здоровьем молодежи;
- региональные мероприятия в системе непрерывного профессионального образования;
- руководство и поддержка в развитии национальных ассоциаций здоровья подростков/юношества.

Развитие подростковой медицины в Северной Америке. В первые десятилетия XX века американским педиатрам стала ясна необходимость изменения отношения к подросткам. Были выдвинуты две стратегии. Одна — подростковая медицина необходима как самостоятельная специальность, другая — ее развитие в рамках педиатрии с изменением взгляда на педиатрию в целом. Специалисты стали склоняться к первой стратегии, так как быстро меняющаяся ситуация с медицинскими и социальными проблемами подростков не могла быть разрешена только педиатрами в силу ряда причин:

- особые потребности подростков в разрешении их соматических, психологических, социальных проблем и задач пубертатного развития;
- быстрый рост подростковой популяции в США и Канаде,
- изменение социальных условий, включая движение женщин за равноправие;
- необходимость учить родителей общению с подростками и разрабатывать новые концепции пубертатного развития,
- появление новых психотропных средств, гормональных контрацептивов, методов лечения хронических заболеваний и гинекологических диагностических технологий;
- возросшая заболеваемость и смертность подростков.

В 1938 г. Американская академия педиатрии ввела термин «подростковый период» и обратила внимание на важность медицинских аспектов этой возрастной группы для педиатрической практики. В 1941 г. состоялся первый симпозиум по подростковым проблемам, организованный Американской педиатрической академией.

В 1952 г. доктор J. Roswell Gallagher организовал первую клинику для подростков в детском госпитале Бостона (Массачусетс). Это событие оказалось знаковым. Уже в 1953 г. редакционная статья в *New England Journal of Medicine* «Appraisal of the adolescent» констатировала рождение новой области медицины — подростковой медицины. В статье отмечалось, что педиатры слишком увлечены новорожденными, специалисты по внутренним болезням — лечением заболеваний у взрослых, а переходный период от мальчиков к мужчинам, и от девочек к женщинам оставался вне поля зрения.

С 1967 г. федеральное правительство признало необходимость специальной подготовки врачей по подростковой медицине в резидентуре. В 1968 г. было образовано Общество подростковой медицины. Стали возникать другие организации и комитеты, нацеленные на решение проблем здоровья и поддержку подростков. С этого времени появилась необходимость сертификации субспециальности «подростковая медицина». Общество подростковой медицины с 1980 г. стало издавать *Journal of Adolescent Health Care* (с 1990 г. — *Journal of Adolescent Health*) — наиболее компетентный журнал в этой области.

Как известно, многие аспекты здоровья подростков включены в практику интернистов, педиатров и семейных врачей. В 1972 г. Американская академия педиатрии признала абсолютную ответственность педиатров за здоровье подростков до возраста 21 год. Однако изменения социального статуса подростков, подростковой субкультуры и проблемы рискованного поведения требуют наличия самостоятельной субспециальности с интегральным подходом к здоровью подростков. В 1979 г. Американская педиатрическая академия организовала секцию здоровья подростков, обеспечивающую непрерывное обучение практических педиатров подростковой медицине.

Субспециальность «Подростковая медицина» относится к первичной медицинской помощи. Она нацелена на медицинскую помощь подросткам и включает аспекты психиатрии, эндокринологии, спортивной медицины, питания и гинекологии. В поле зрения подростковой медицины находятся такие проблемы как инфекции, передающиеся половым путем, наркомания, нарушения менструального цикла, нежелательная беременность, контрацепция, нарушения питания, права подростка как пациента (проблема конфиденциальности). Это — комплексная деятельность, обеспечивающая целостный подход к подростку [14].

Специалисты по подростковой медицине рекрутируются из педиатров, интернистов и врачей семейной медицины. Чтобы стать таким специалистом, необходимо обучение в течение семи или более лет в медицинской школе университета, затем необходимо пройти последиplomную подготовку и далее сертификацию по внутренним болезням, семейной медицине или педиатрии. Только после этого возможна подготовка длительностью от 1 до 3 лет и получение сертификата по субспециальности «подростковая медицина».

С 1994 г. американские комитеты по педиатрии и внутренним болезням начали прием сертификационных экзаменов по субспециальности «Подростковая медицина» у педиатров и интернистов. С 2000 г. возможность стать специалистом по подростковой медицине появилась и у врачей общей практики.

Признание подростковой медицины потребовало сертификации и образовательных программ. Из 39 программ, разработанных в США и Канаде для стажеров и резидентов Комитет по аккредитации медицинских программ одобрил 26 ныне существующих.

Европейская стратегия охраны здоровья детей и подростков. В последнее десятилетие европейское сообщество стало рассматривать охрану здоровья детей и подростков в качестве одной из приоритетных задач. Этой проблеме было посвящено состоявшееся в марте 2002 г. в Стокгольме глобальное консультативное совещание по охране здоровья и развитию детей и подростков. В дальнейшем Европейское бюро ВОЗ и Конфедерация европейских специалистов в педиатрии/Европейская педиатрическая академия объединили усилия по разработке планов своих действий [15].

Необходимость разработки совместной стратегии была обусловлена политическими, экономическими и медико-социальными предпосылками.

1. *Политические предпосылки.* Обществу необходимо выполнять моральные и юридические обязательства по защите и соблюдению прав детей и подростков, закрепленные в Конвенции о правах ребенка. Выполнение этих обязательств позволит в будущем создать более здоровое общество, что будет иметь благоприятные последствия для общества в целом, местных сообществ и отдельных людей.

2. *Экономические предпосылки.* Дети и подростки — это наша инвестиция в общество будущего. От их здоровья и от того, каким образом мы обеспечиваем их рост и развитие, включая период отрочества, до достижения ими зрелого возраста, будет зависеть уровень благосостояния и стабильности в странах Европейского региона в последующие десятилетия. Хорошее состояние здоровья служит одним из источников социального и экономического развития.

Особо значимы здоровье и социальное благополучие подростков, так как именно они являются ближайшим экономическим и политическим потенциалом общества. Вместе с тем европейская демографическая тенденция состоит в постоянном уменьшении числа детей и подростков и увеличении популяции лиц зрелого возраста (таблица). Это может ухудшить экономическое положение стран европейского региона. В такой ситуации здоровье каждого подростка заслуживает пристального внимания.

3. *Медико-социальные предпосылки:*

— изменение уровня и структуры заболеваемости детей и подростков Западной Европы;

— более активное включение педиатров в оказание медицинской помощи подросткам;

— ухудшение показателей здоровья подростков региона в целом в связи с включением стран бывшего СССР в зону ответственности Европейского бюро ВОЗ.

Состояние здоровья детей и подростков в Европе

Сегодня между 52 странами региона различия в состоянии здоровья и доступности служб здравоохранения очень велики. Среди 15-летних подростков от 8 до 32% юношей и от 13 до 63% девушек считают свое здоровье слабым. Наиболее низка самооценка здоровья подростками России, Украины, Латвии и Литвы. В России число таких подростков в 3 раза больше, чем в Швейцарии.

Самая высокая смертность детей и подростков в возрасте от 1 года до 19 лет (в расчете на 100 тыс.) зарегистрирована в России (75,7) и в республиках Центральной Азии. Наиболее благоприятная ситуация отмечена в Швеции, где смертность детей и подростков составляет 17,3 (в 4 раза ниже, чем в России).

Наиболее значимые факторы риска для здоровья в Европейском регионе в настоящее время: курение, высокий индекс массы тела, повышенное артериальное давление, гиперхолестеринемия, алкоголь, низкая физическая активность, недостаточное потребление фруктов и овощей, дефицит железа, незащищенный секс, употребление наркотиков, загрязнение окружающей среды свинцом.

По данным Евробюро ВОЗ, общей тенденцией для детей и подростков всех стран стала нарастающая распространенность ВИЧ-инфекции и СПИДа, избыточной массы тела, психосоциальных и психических расстройств.

Наиболее высокий уровень здоровья по показателю DALY (на 100 детей в возрасте от рождения до 14 лет) имеют дети в Финляндии, Швеции и Швейцарии (1,3–3,6), самый низкий — в Таджикистане и Киргизии (40–42). В России этот показатель составляет 7,8 при среднеевропейском — 11,8 [11].

Европейское педиатрическое сообщество выделило 7 приоритетов своей деятельности:

1. Здоровье матери и новорожденного.
2. Питание.
3. Инфекционные болезни
4. Травмы и насилие.
5. Физическая окружающая среда.
6. Здоровье подростков.
7. Психосоциальное развитие и психическое здоровье.

Сложившаяся ситуация потребовала неотложных мер для разработки совместной стратегии охраны здоровья детей и подростков Европейского региона. Такая стратегия была сформулирована Европейским бюро ВОЗ при поддержке европейских профессиональных педиатрических сообществ, она включает два направления: *меры по улучшению здоровья, и повышение квалификации врачей, участвующих в оказании медицинской помощи детям и подросткам.*

Таблица
Динамика удельного веса (в %) детей и людей зрелого возраста в Европе (2002–2025 гг.)

Страна	Дети и подростки до 14 лет		Лица старше 65 лет	
	2002	2015	2002	2015
Австрия	16,2	12,4	16,0	19,5
Дания	18,6	16,3	14,9	19,2
Германия	14,9	13,2	17,3	20,8
Россия	16,3	13,7	13,2	14,3
Швеция	17,5	15,7	17,5	21,4
Швейцария	16,6	12,6	15,6	22,0
Великобритания	18,2	15,9	16,0	17,8

Руководящие принципы Европейской стратегии «Здоровье и развитие детей и подростков» (EUR/05/5048378) таковы:

1. *Подход с точки зрения полного жизненного цикла.* Стратегии и программы должны быть ориентированы на решение проблем, связанных со здоровьем на каждом этапе развития человека — от дородового периода до подросткового возраста. При подходе к проблемам детского и подросткового возраста с точки зрения полного жизненного цикла признается наличие связи между поколениями, проявляющейся, когда молодые люди сами становятся родителями.

2. *Обеспечение справедливости.* При оценке состояния здоровья населения, выработке политики и планировании деятельности по оказанию услуг следует принимать во внимание потребности наименее обеспеченных групп населения. Самая высокая удовлетворенность жизнью отмечена у детей и подростков в Финляндии (89,3%) и в Нидерландах (92,5%). Менее всего бедных детей в Финляндии, Дании и Норвегии. Удивительно, но в ряде развитых европейских стран число детей в бедных и имеющих низкий экономический статус семьях достаточно велико. Лидеры — Италия (16,6%), Португалия (15,6%) и Великобритания (15,4%).

3. *Межсекторные действия.* При разработке стратегий и планов улучшения состояния здоровья детей и подростков следует применять межсекторный подход к решению проблем общественного здравоохранения с учетом основных детерминант здоровья. Это объясняется долгосрочными экономическими преимуществами от инвестирования в здоровье молодежи. Нередко дивиденды в отношении здоровья становятся очевидными лишь спустя несколько лет постоянных инвестиций.

Общепризнано, что здоровье и развитие детей и подростков определяются множеством факторов. Хотя сектор здравоохранения должен играть важнейшую роль в укреплении здоровья, профилактике и оказании помощи, деятельность секторов образования, социального обеспечения и финансов, а также многих других серьезно влияет на основные детерминанты здоровья. Улучшение и поддержание здоровья детей и подростков требует усилий многих секторов при ведущей и координирующей роли сектора здравоохранения.

Велик потенциал сектора добровольных и общественных организаций, обеспечивающих поддержку молодых людей от дошкольного до старшего подросткового возраста и их родителей. Молодежные группы и организации, а также спортивные клубы — ресурсы, обеспечивающие здоровье и развитие молодых людей.

4. *Совместная деятельность.* Широкая общественность и молодежь должны быть вовлечены в планирование, осуществление и мониторинг стратегий и деятельности по предоставлению медико-социальных услуг. Дети и подростки являются гражданами и должны принимать активное участие в планировании и мониторинге любой национальной стратегии, целью которой является улучшение их здоровья. Молодые люди — лучшие эксперты в отношении проблем своих сверстников.

Реализация этой стратегии требует значительной финансовой поддержки и новых подходов организации медицинской помощи детям и подросткам. В свою очередь, это диктует необходимость пересмотра функциональных обязанностей педиатров и изменения программ профессиональной подготовки.

Европейская педиатрическая академия считает своевременной *полноценную интеграцию педиатрии и подростковой медицины*. В условиях неуклонного снижения числа детей и усиливающейся борьбы педиатров и семейных врачей за контингент пациентов, подростки, по мнению президента академии, могут спасти ситуацию. В ряде стран Европы педиатрические стационары уже переименованы в больницы для детей и подростков. В Австрии с 1994 г. должность педиатра обозначена как «специалист по детству и подростковой медицине».

Тем не менее, европейские специалисты понимают и необходимость выделения специальной подростковой службы и профессиональных сообществ, пусть и в рамках традиционной педиатрии. Так действует Европейская ассоциация здоровья подростков (ЕААН). В 2006 г. образовано Скандинавское сообщество по охране здоровья подростков (Nordic Adolescent Medicine Network), объединяющее специалистов пяти стран — Норвегии, Швеции, Дании, Финляндии и Исландии.

Назрела необходимость проводить подготовку по подростковой медицине в системе непрерывного медицинского образования педиатров во всех странах Европы. Такой подход уже принят в Италии и Австрии. Вопросы профессиональной подготовки и компетенции специалистов находятся под контролем Конфедерации европейских специалистов в педиатрии/Европейской педиатрической академии и Европейской коллегии педиатров, которые разрабатывает требования к аттестации и сертификации специалистов. С 2006 г. в рамках этой организации действует рабочая группа по подростковой медицине. В Евробюро ВОЗ в 2007 г. введена должность координатора по подростковой медицине.

Рекомендации и требования к подготовке специалистов содержат два постулата:

1. Образование должно быть непрерывным и никогда не завершающимся процессом.

2. Педиатрия является глобальной комплексной профессией, поэтому и образование педиатра должно быть таким же [16, 17].

Европейская академия педиатрии и Европейская коллегия педиатров провозгласили начало движения «от постоянного медицинского образования к непрерывному профессиональному развитию». Современный педиатр, особенно в первичном звене, должен выйти из узких рамок собственно детских болезней. Помимо традиционных вопросов, программа его подготовки должна включать медицинскую экологию, спортивную медицину, социальную медицину, эпидемиологию, вопросы доказательной медицины, психологию, навыки общения с детьми и подростками, работу в команде, менеджмент и пр. [18]

Данная концепция рекомендована правительствам европейских стран для разработки собственных стра-

тегий. Важно, что не только обозначены направления деятельности, но и представлены детальные методические рекомендации по реализации стратегии. Евробюро ВОЗ назвало их «инструментом действий». Для каждого приоритета указаны действия на уровнях общества, управления системой здравоохранения и первичной педиатрической помощи. В части, касающейся подростков, предложена следующая программа действий [10]:

- укрепление здоровья и благополучия подростков;
- профилактика нежелательной беременности в подростковом возрасте и оказание адекватной поддержки несовершеннолетним матерям;
- профилактика и контроль ВИЧ/СПИДа и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) среди подростков;
- обеспечение адекватного лечения и поддержки подросткам с хроническими заболеваниями и инвалидностью;
- профилактика злоупотребления психоактивными веществами;
- профилактика избыточной массы тела и ожирения;
- предотвращение злоупотреблений в отношении сверстников (дедовщины) и проявлений насилия среди подростков;
- профилактика и контроль психогенных нарушений пищевого поведения.

Эта работа будет выполняться на уровне системы здравоохранения, медико-санитарных и межсекторных служб.

Состояние здоровья и социального благополучия детей и подростков России пока еще существенно хуже, чем в странах Западной Европы. Поэтому отечественным педиатрам и обществу в целом было бы полезно следовать разработанной стратегии.

Последние нормативные документы Минздравсоцразвития России соответствуют европейской стратегии охраны здоровья детей и подростков. Весьма своевременны, например, установки на существенное увеличение объема профилактической работы, организацию отделений медико-социальной помощи в детских поликлиниках и клиниках, дружественных к молодежи, требования к налаживанию межведомственного взаимодействия в работе детской поликлиники, формирование молодежного волонтерского движения.

Несмотря на то, что мы знаем, как повысить благополучие будущих поколений, между нашим представлением о том, как улучшить состояние здоровья нашей молодежи, и нашей способностью (или готовностью) реализовать их на практике существует значительный разрыв. Генеральная ассамблея Союза национальных европейских педиатрических обществ и ассоциаций (Рим, 2006) постановила рассматривать выполнение Европейской стратегии как жизненно необходимую задачу. Отказ от ее выполнения, с точки зрения президентов национальных педиатрических сообществ, равносителен самоубийству общества в будущем.

Подготовка специалистов по охране здоровья подростков. Наибольший опыт и наилучшую систему обучения специалистов по подростковой медицине имеют США и Канада, где подростковая медицина многие годы считается самостоятельной специальностью, требующей подготовки сертифицированных специалистов. Рядом можно поставить Австралию со сложившейся системой обучения специалистов в области подростковой медицины. Европейские страны включились в этот процесс позднее и работают менее активно.

Программы подготовки подростковых врачей в Северной Америке. Впервые подготовка специалистов педиатров и интернистов по подростковой медицине началась в конце 50-х годов XX в. в детском госпитале г. Бостона. С 1967 г. она получила государственную поддержку и проводилась в 7 академических центрах при финансировании Бюро по охране здоровья матерей и детей (МСНВ).

К 1977 г. стало очевидно, что медицинская помощь подросткам требует расширения и междисциплинарного подхода. Возникла необходимость рассматривать медицинские проблемы, роль среднего персонала, социальную работу, психологические проблемы и проблемы питания. Сертифицированные в 1996 г. Комитетом по аккредитации медицинского образования (ACGME) программы позволили совершенствовать процесс обучения. Цель сертификации подростковой медицины — улучшить качество оказания медицинской помощи подросткам и обучение в первичном звене, включить научно-доказательный подход к помощи подросткам и повысить качество научных исследований в области здоровья подростков.

Программа подготовки по подростковой медицине для резидентов-педиатров. В резидентуре не менее одного месяца должно быть уделено подростковой медицине. Основные темы, которые должны усвоить резиденты-педиатры:

- нормальный пубертатный рост и развитие
- профилактика и пропаганда здорового образа жизни
- общие проблемы здоровья подростков (хронические заболевания, спортивная медицина, травматизм и профилактика насилия)
- навыки общения с подростками, включая конфиденциальность
- психоэмоциональные расстройства
- репродуктивное здоровье, включая вопросы сексуальности, профилактики ИППП, подростковой беременности и контрацепции.

Стажировка (fellowship) по подростковой медицине. Это период обучения, возможный после прохождения резидентуры. Основная задача — получение субспециальности. Содержание программ в разных учебных центрах может варьировать, но требования к программе сертификационного экзамена едины и их утвердил Adolescent Medicine Examination Committee состоящий из представителей трех сертифицирующих организаций: The American Board of Family Practice, The American Board of Internal Medicine, The American Board of Pediatrics.

Сегодня получить специальность по подростковой медицине лицам, имеющим сертификат педиатра, семейного врача или интерниста, можно в 29 учебных университетских центрах. Обучение длится 1–3 года и координируется Обществом подростковой медицины.

В подготовке врачей в каждом учебном центре участвуют не менее двух специалистов по подростковой медицине и консультанты: подростковый психиатр, детский невролог, акушер-гинеколог, хирург, ортопед, спортивный врач, дерматолог, психолог, социальный работник, специалист по школьному здравоохранению, педагог (школьное здравоохранение), нарколог, диетолог, клинический фармаколог.

Программа обучения, рассчитанная на 3 года, включает три блока.

А. *Клиническая работа в стационаре и поликлинике.*

Б. *Медицинские знания* (физические, физиологические и психосоциальные изменения в пубертатном периоде; основные заболевания; психическое здоровье (включая психофизиологические расстройства, психофармакологию, принципы психотерапии и консультирования); подросток и семья; подростки как родители; социальное и эмоциональное развитие подростков, включая культурные и этнические особенности; хронические заболевания, ведущие к инвалидности; психосексуальное развитие и его нарушения; ИППП; питание, нутриентная недостаточность, диетология; пропаганда здоровья, профилактика заболеваний, скрининг и иммунизация; ювенальное правосудие и др.

В. *Дидактические сессии.* Клинические конференции, способствующие улучшению и закреплению перечисленных тем, они включают обсуждение всех перечисленных аспектов. Преподаватели проводят клинические разборы и демонстрации.

Сертификация специалистов. Программа сертификации по подростковой медицине совместно разработана American Board of Internal Medicine, the American Board of Family Medicine, American Board of Pediatrics. Сертификационный экзамен продолжительностью 2 дня проводится один раз в год в октябре в 28 городах. За это время претендент должен пройти 4 тестовые сессии по 3 часа (тесты множественного выбора).

Программы в системе непрерывного медицинского образования. Постоянное образование и развитие специалистов находится под контролем Общества подростковой медицины и Американской академии педиатрии. Для ресертификации, обычно означающей повышение профессионального статуса врача, необходимо документально подтвердить участие в работе регулярно проводимых конференций и семинаров в центрах подростковой медицины, освоить мощные информационные ресурсы дистанционного и самостоятельного образования. В Северной Америке издаются 9 специализированных журналов по здоровью подростков.

Последипломная подготовка специалистов по подростковой медицине в Европе

По инициативе ведущих европейских специалистов в области здоровья подростков в 1999 г. при университете в Лозанне (Швейцария) был создан центр

European Training in Effective Adolescent Care and Health (EuTEACH). Координатор проекта — профессор П.-А.Мишо (P.-A.Michaud) — руководитель многопрофильного отделения здоровья подростков университетского медицинского центра.

Основная задача EuTEACH — разработка обучающих программ, методических планов и ресурсов для работников сферы здравоохранения, специализирующихся по данной тематике. Конечная цель формулируется как улучшение здоровья и социального благополучия подростков Европы через повышение квалификации специалистов. Для этого необходимо создание Европейской сети обучающих центров по подростковой медицине. Проект EuTEACH поддерживают ВОЗ, ЮНИСЕФ, Европейская конфедерация специалистов по педиатрии.

В состав группы преподавателей входят ведущие европейские специалисты в области здоровья подростков: I.Batar (Венгрия); K.Berg-Kelly (Швеция); J.-P.Bourguignon (Бельгия); V.Chandra-Mouli, (ВОЗ); H.Fonseca (Португалия); W.R.Horn (Германия); A.Macfarlane (Великобритания); P.-A.Michaud (Швейцария); F.Narring (Швейцария); K.Pagava (Грузия); S.-C.Renteria (Швейцария); S.Stronski (Швейцария); J.C.Suris (Швейцария); R.Viner (Великобритания).

Группа EuTEACH разработала базовую программу по подростковой медицине и методические материалы. Эту программу можно адаптировать к потребностям каждой из европейских стран и для разных специалистов, работающих с подростками.

Европейская программа позиционирует себя как пилотная, экспериментальная. В соответствии с требованиями современного медицинского образования она является гибким инструментом, построенным по модульному принципу (17 модулей). Программа учитывает основные зоны обучения: базовые навыки (включая права подростков и конфиденциальность), гендерные и культурные особенности, специфичные проблемы (сексуальное и репродуктивное здоровье, хронические заболевания, пищевые расстройства). Каждый модуль содержит указания на цели и задачи обучения по теме, учебные материалы для интерактивного проведения занятий, клинические ситуационные задачи, ссылки на ресурсы. Как содержание, так и применяемые педагогические подходы учитывают опыт обучения в США, Канаде, Австралии и Всемирной организации здравоохранения, а также различные европейские рекомендации.

Курс состоит из 3 основных частей, каждая из которых разбита на несколько модулей, освещающих различные аспекты подросткового здоровья.

1. Общие вопросы

— Определение пубертатного периода и психосоциальное развитие подростков в период полового созревания.

— Семья: влияние и динамика развития отношений.

— Навыки общения и клинической работы, междисциплинарный подход.

— Принципы конфиденциальности, добровольности, доступа и самозащиты; права и обязанности.

- Влияние среды: социально-экономические, культурные, этнические и гендерные факторы.

- Ресурсы, резистентность, исследовательское и рискованное поведение подростков.

2. Специальные вопросы

- Рост и половое созревание.

- Питание, физическая активность и проблема ожирения.

- Сексуальное и репродуктивное здоровье.

- Общие медицинские характеристики пубертатного периода.

- Хронические заболевания.

- Психическое здоровье.

- Расстройства пищевого поведения.

- Употребление психоактивных веществ и злоупотребление ими.

- Травмы и насилие, в том числе несчастные случаи, изнасилование, самоистязание (мазохизм) и др.

3. Общественное здравоохранение

Третья часть курса содержит рекомендации по организации инициатив на национальном уровне, нацеленных на охрану здоровья подростков:

- Обзор подросткового здоровья: эпидемиология и приоритеты.

- Общественное здравоохранение применительно к подросткам в возрасте от 10 до 19 лет.

- Воспитание и пропаганда здорового образа жизни, в том числе школьное здравоохранение.

- Медико-социальные службы, дружественные к молодежи.

- Продвижение (адвокация) инициатив по защите здоровья подростков в возрасте от 10 до 19 лет.

Изначально содержание обучающего курса было рассчитано на врачей в системе непрерывного медицинского образования. Дальнейшие модификации включили разработки модулей по общественному здравоохранению для специалистов, занятых управлением или разработкой политики или развитием служб, дружественных к молодежи. Предполагается постепенно адаптировать содержание курса для других специалистов, включая медсестер в клинике и в общественном здравоохранении, психологов и социологов, специалистов по лечебной физкультуре/реабилитации, по коррекции речи, нутрициологов, социальных работников, учителей, преподавателей, юристов, политиков.

Таким образом, мировая практика показывает, что специалист в области охраны здоровья подростков должен иметь фундаментальную подготовку в различных областях клинической медицины, возрастной физиологии, психологии, социологии и общественно-го здравоохранения [19].

Клиники, дружественные к молодежи (КДМ). Профилактическое направление в подростковой медицине за последние годы получило мощную опору в виде клиник, дружественных к молодежи — своеобразных очагов профилактики (и лечения) в первую очередь для девушек-подростков. Концепция клиник, дружественных к молодежи находит широкую поддержку ВОЗ и Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ).

Обобщив европейский опыт, мы пришли к модели, учитывающей менталитет, традиции и обычаи многонационального российского общества. Клиника, дружественная к молодежи (КДМ) — это учреждение, оказывающее комплексную медико-психолого-социальную помощь по проблемам сохранения здоровья, обусловленным спецификой подросткового возраста. Идеологией КДМ является оказание помощи подросткам и молодежи через понимание их проблем, совместный поиск путей изменения поведения, направленных на сохранение здоровья. КДМ — не альтернатива детским поликлиникам и не должны их заменить. Эти службы будут дополнять друг друга в достижении единой цели — обеспечении здоровья молодого поколения.

Штат типовой КДМ включает подросткового врача-педиатра, подросткового гинеколога, андролога, медицинского психолога, социального работника, медсестер.

За последние 10 лет в 28 субъектах Российской Федерации создана сеть из 117 молодежных клиник, охватывающая все Федеральные округа. Их устойчивая и стабильная работа в составе государственных и муниципальных учреждений здравоохранения обеспечивается необходимым финансированием в рамках бюджета учреждений и системы обязательного медицинского страхования. Большинство клиник структурно входят в состав детской поликлиники, чаще всего, в виде отделения медико-социальной помощи подросткам. Модели клиник варьируют от небольших сельских служб, где работают педиатр, акушер-гинеколог и социальный работник до крупных подростковых центров. Типовая молодежная клиника ориентируется на обслуживание около 20 тыс. подростков силами 6–9 сотрудников [20, 21].

Для подготовки команд специалистов молодежных клиник, способных решать проблемы охраны здоровья подростков, на базе Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования создан Учебно-методический центр по развитию клиник, дружественных к молодежи (при поддержке ЮНИСЕФ), одновременно работающий и как русскоязычное отделение Европейского центра подготовки специалистов в области здоровья подростков EuTEACH [22].

Новая технология — одновременное обучение всех специалистов клиники как команды единомышленников. Помощь в обучении оказывает общероссийской сайт по подростковой медицине www.adolesmed.ru

Деятельность российских молодежных клиник высоко оценивают сами подростки, а также ведущие специалисты-педиатры, о чем свидетельствует подробный доклад о деятельности клиник, дружественных к молодежи в Российской Федерации, на Европейском конгрессе педиатров в Москве [23].

Заключение. В отечественном, да и в мировом здравоохранении до сих пор нет единого мнения о том, нуждаются ли подростки в специальном медицинском обеспечении. Подростковая медицина в нашей стране переживала периоды расцвета и упадка. Созданная в первые годы советской власти, исходя из социальных потребностей подрастающего поколения и обще-

ства, система охраны здоровья подростков с разной степенью эффективности выполняла свою функцию. Сегодня актуальными задачами общества становятся реформа и возрождение подростковой медицины.

Важность обеспечения полноценного здоровья и развития подростка в становлении социального потенциала общества не вызывает сомнения. Решение этих проблем возможно только в системе специально выделенного раздела здравоохранения — подростковой медицины, которая имеет свой объект, предмет и методологию. Ее следует рассматривать как составную часть ювенологии. Такой подход позволит обеспечить полноценную реализацию биологического и социального компонентов развития и здоровья подростков.

Неотложные задачи подростковой медицины на современном этапе — подготовка компетентных специалистов в системе педиатрической службы, разработка адекватной для целей ювенологии моделей здоровья и развития подростка, повышение внимания общества к молодежной политике. Полноценная реализация задач подростковой медицины с учетом психологических и социальных особенностей данного контингента возможна в организованных коллективах молодежи и подростковых группах.

Сохранение и восстановление здоровья подростков представляется комплексной проблемой, решение которой зависит от сочетания усилий многих специалистов и органов власти. Здоровье подростка — забота не только врачей, но также семьи и общества в целом. Максимально реализовать специфику охраны здоро-

вья подростков можно только в организованных коллективах молодежи. Воздействие на здоровье должно быть активным и воспитательным. В учебных заведениях наблюдение за развитием и оздоровлением подростков должно носить характер государственных программ, специально субсидироваться и быть органическим компонентом педагогического процесса.

Подростковая медицина сегодня требует сочетанной коллегиальной работы многих специалистов: педиатров, врачей общей практики, школьных врачей, психологов. (школьных и медицинских), а также представителей «узких» медицинских специальностей. В этом отношении она мультидисциплинарна. Для успешной практической реализации ее требований необходим продуктивный контакт и взаимопонимание с родителями, педагогами, представителями правоохранительных органов и органов власти, то есть не только междисциплинарный, но и межотраслевой (межсекторный) подход.

Итак, можно со всей определенностью утверждать, что подростковая медицина сегодня актуальна, как никогда ранее. Показателен следующий факт — за последнее десятилетие медицинскими издательствами были выпущены руководства: «Подростковая медицина» (два издания), «Подростковая гастроэнтерология» (два издания), «Подростковая психиатрия», «Подростковая наркология» Только знание подростковой медицины, и самое главное, — организационная и клиническая реализация ее требований помогут смягчить надвигающуюся демографическую катастрофу.

Литература:

1. Куликов А.М. Здоровье молодого поколения как социальный феномен / Ювенология в XXI веке: комплексное междисциплинарное знание о молодом поколении / Под ред. Е.Г. Слуцкого и В.В. Журавлева. — СПб.: ООО ИД Петрополис, 2007. — с. 108–124.
2. Резолюция XVI съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» Москва, 16–19 февраля 2009 г. http://www.pediatr-russia.ru/pediatr/conf/congress_xvi_resolution.html
3. Ильин А.Г. Состояние здоровья детей в современных условиях: проблемы и пути преодоления кризисной ситуации // Terra Medica. — 2005, № 4. — С. 3–5.
4. Куликов А.М. Правило ППУ: Правовое регулирование репродуктивного и сексуального поведения молодежи / А.М. Куликов; под ред. Л.П. Симбирцевой. — СПб.: Островитянин, 2009. — 56 с.: илл.
5. Кришталь Т.Ю. Отчет по результатам исследования уровня знаний, установок и практики поведения детей и подростков Санкт-Петербурга в области репродуктивного здоровья. — СПб, 2006. — СПбМАПО, ЮНИСЕФ. — 84 с.
6. Куликов А.М., Боева В.И. Социальная характеристика молодых людей с разной степенью рискованного поведения // Регион: Политика. Экономика. Социология. — 2003, № 1–2. — С. 139–140.
7. Куликов А.М., Медведев В.П. Соматические заболевания у подростков // Здоровье подростков. Руководство для врачей под редакцией профессора О.В. Шараповой. — Минздравсоцразвития РФ, СПб., 2007. — 436 с.
8. Кротин П.Н. Проблемы охраны репродуктивного здоровья подростков и пути их решения // Планирование семьи. — 2005. — № 2. — С. 6–9.
9. Atlas of Health in Europe/2nd edition. — 2008. — 126 p.
10. Европейская стратегия «Здоровье и развитие детей и подростков». — ВОЗ, 2005. — 29 с.
11. The European health report 2005. Public health action for healthier children and populations. — WHO, 2005. — 144 p.
12. Куликов А.М., Медведев В.П. Здоровье подростков России на рубеже веков. Социальная и профилактическая медицина на рубеже веков. СПбМАПО, 2001 С. 47–53.
13. Подростковая медицина: Руководство. 2-е изд., исправл. и дополн. / Под ред. Л.И. Левиной, А.М. Куликова. — СПб.: Питер, 2006. — 544 с.

14. American Board of Medical Specialties. www.abms.org
15. Европейская стратегия «Здоровье и развитие детей и подростков». — ВОЗ, 2005. — 29 с.
16. The European Board of Paediatrics. www.cesp-eap.org/_public/cesp/EBP_statutes.pdf
17. Holl R.A., Errol R. Alden E.R. Continuing Medical Education in Europe. *Pediatrics in Review*. — 2002. — № 23. 335–336.
18. Basic Paediatric Training. European Board of Paediatrics. — 2007. www.cesp-eap.org/_public/lay_docs.cfm
19. Алферов В.П., Куликов А.М., Романюк Ф.П. Подготовка педиатров для амбулаторного звена здравоохранения. Преподавание практических навыков и подготовка амбулаторных врачей. — Т. III / Под ред. Н.А. Белякова, О.Ю. Кузнецовой. — СПбМАПО, 2006. — С. 281–298.
20. Кротин П.Н., Куликов А.М., Кожуховская Т.Ю. Комплексный анализ деятельности клиники, дружественной к молодежи: Методические рекомендации. — СПб, 2008. — 62 с.
21. Кротин П.Н., Куликов А.М., Кожуховская Т.Ю. Медико-социальные службы для подростков со статусом «Клиника, дружественная к молодежи»: Методическое письмо. — М.: Минздравсоцразвития, 2008. — 39 с.
22. Куликов А.М., Медведев В.П. Подростковая медицина: российский и зарубежный опыт. СПб, 2008. — 80 с.
23. Korsunskiy A., Kulikov A. Innovative medical and social approaches in prevention among children and adolescents: European experience in Russia // Speaker's abstract. — 4th EUROPAEDIATRICS 2009, 03–06/07/2009, Moscow. — P. 36.

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ (обзор литературы)

Н.Н.Руденко, И.Ю.Мельникова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

INFLUENCE OF PHYSICAL DEVELOPMENT ON OF SOMATIC PATHOLOGY FORMATION (The literature review)

N.N.Rudenko, I.Yu.Melnikova

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate studies, Russia

© Н.Н.Руденко, И.Ю.Мельникова, 2009 г.

Резюме: представлены данные литературы о физическом развитии детей как интегральном показателе здоровья наиболее чувствительной части популяции. Проанализирована необходимость освещения оценки физического развития для донозологического выявления заболеваний.

Ключевые слова: физическое развитие, антропометрия, школьники, профилактика.

Resume: The literature data devoted to physical development of children — as the main indicator of health of the most sensitive part of population is presented. Necessity of reflection of an estimation of physical development of children for prenosological diagnostics has been analysed.

Key words: physical development, anthropometry, schoolchildren, prophylactic.

Физическое развитие — это сложный процесс различных количественных и качественных изменений всех показателей организма человека в процессе его жизнедеятельности, то есть динамика процесса [1]. Под физическим развитием антропологи и специалисты по спортивной медицине понимают «комплекс морфофункциональных свойств организма, который определяет запас его физических сил» [2]. Физическое развитие согласно биологическим законам отражает общие закономерности роста и развития, зависит от большого количества факторов, демонстрируя не только наследственную предрасположенность, но и влияние на организм всех факторов внешней среды, на воздействия которых организм ребенка реагирует наиболее остро.

Под внешними факторами понимают неблагоприятное внутриутробное развитие, социальные условия, нерациональное питание, малоподвижный образ жизни, вредные привычки, режим труда и отдыха, экологические факторы. Внутренние обусловлены наследственностью. Особенности физического развития программируются на генетическом уровне, поэтому дети похожи на родителей. Наследственная программа передается из поколения в поколение, и у одних людей не изменяется, а у других совершенствуется. Задержка процессов переключения генов, связанная с воздействием вредных факторов среды, ведет к гетерохронии развития отдельных органов или физиологических систем. Такой эффект проявляется в виде гетерохронной дисплазии, когда дифференцировка тканевых структур отстает от хронологического возраста, ткани содержат клетки эмбрионального типа. Такое состояние, нередко скрытое, было обнаружено еще в 30-е годы В.Г.Штефко и продолжено работами

его последователей по выявлению гетерохронной дисплазии мозга, почек, легких и др. Установлено, что гетерохронная тканевая дисплазия во многом предполагает развитие хронических заболеваний у детей. В результате этого интенсивность роста детей и подростков может подвергаться существенным изменениям [3, 47]. Генетическая программа обеспечивает весь жизненный цикл индивидуального развития, включая последовательность переключения и депрессии генов, контролирующих смену периодов развития в соответствующих условиях жизни ребенка. Благодаря изменяющемуся взаимовлиянию генной и нейроэндокринной регуляции каждый период развития ребенка характеризуется особыми темпами физического роста, возрастными физиологическими и поведенческими реакциями. Физическое развитие зависит во многом от социальной и природной среды, поэтому оно является наиболее объективным показателем здоровья населения [4, 46].

Процессы роста и развития составляют основную характеристику детского возраста. Изучение закономерностей развития, создание методов его практического контроля, защита и обеспечение нормального развития или, точнее, оптимального развития детей — одна из главных составных частей и педиатрической науки, и практической деятельности врача-педиатра [5]. Физическое развитие, наряду с рождаемостью, заболеваемостью и смертностью, является одним из показателей уровня здоровья населения [6].

Понятие «физическое развитие» не имеет четкого определения. В широком смысле под термином подразумевается комплекс морфофункциональных показателей, характеризующих деятельность человека в биологическом плане. Некоторые российские уче-

ные [7, 45] определяют физическое развитие как комплекс морфофункциональных признаков, характеризующих возрастной уровень ребенка. Теоретически любой из морфофункциональных показателей жизнедеятельности человека может быть использован в качестве показателя его физического развития. Для этого, прежде всего, необходимо дифференцировать понятия роста и развития, имея в виду, что рост — это количественное увеличение биомассы тела; развитие — это качественные и количественные преобразования в организме, обеспечивающие изменение его функций. [8]. Жизнь человека — это непрерывный процесс развития, в котором последовательно проходят следующие этапы: созревание, зрелый возраст, старение. Рост и развитие — это две взаимосвязанные и взаимообусловленные стороны одного и того же процесса, протекающие неравномерно и подчиняющиеся законам роста [9].

Возраст — это этап биологического созревания организма, обусловленный генетическими детерминантами [10]. Возраст, в котором отмечаются скачки роста, считается критическим периодом развития. Существуют критические периоды развития отдельных систем организма: нервной, эндокринной и иммунной, которые повышают риск нарушений здоровья и развития тяжелых болезней [11]. Чередуемость процессов роста и дифференцировки является естественным биологическим маркером возрастного развития, при каждом из которых имеются свои специфические особенности, никогда не встречающиеся в таком же сочетании на любом из других этапов.

Анализируя изложенные данные, мы пришли к заключению, что физическое развитие — это динамический процесс, характеризующий процессы роста и развития ребенка в настоящее время (в данный момент), которые рассматриваются как один из основных и информативных критериев здоровья детского населения. Этот критерий является ведущим критерием состояния здоровья подрастающего поколения и будущего нации и требует систематического наблюдения, в том числе в сфере социально — гигиенического мониторинга.

Исторические аспекты изучения физического развития. Основы современных антропометрических методов исследования заложены в XIX веке, когда были описаны закономерности изменчивости антропометрических показателей.

Антропометрия — термин, рекомендованный в середине XIX в. бельгийским ученым Адольфом Кетле, как способ измерения частей тела для идентификации преступников и других лиц. Применялся полицией многих стран с 1888 г. вплоть до изобретения дактилоскопии. Называется еще (по имени усовершенствовавшего антропометрию Бертильона) «бертильонажем».

Разработка и стандартизация методик антропометрических исследований в нашей стране начались в середине 20-х годов XX века. В 1923 г. при Наркомздраве РСФСР была создана межведомственная комиссия по изучению физического развития населения

страны, председателем которой стал В.В.Бунак. Было организовано Центральное антропометрическое бюро, где при участии известных антропологов и медиков В.В.Бунака, Л.А.Сыркина, В.Г.Штефко начали закладываться научные основы стандартизации антропометрических исследований, пропагандировались принципы статистической обработки данных, создавался инструментарий для обследования, теоретически обосновывались научные положения учения о физическом развитии человека. Обобщающим результатом этой огромной работы явилось фундаментальное руководство «Антропометрия», вышедшее в свет в начале 1941 г. и на сегодня не утратившее своего значения. В конце 80-х годов XIX века были получены первые данные о влиянии социально-гигиенической ситуации на физическое развитие детей. В послевоенные годы в институте им. Н.А.Семашко под руководством Л.А.Сыркина изучалось физическое развитие населения [12].

По данным о физическом развитии в 1958 г. было продолжено изучение физического развития и состояния здоровья детей всех возрастов в городе и на селе, в различных экономических районах СССР; разработаны региональные стандарты физического развития детей. Стандартизацию региональных оценочных таблиц на базе регрессионного анализа составители уже первых выпусков «Материалов...» Д.И.Арон и А.Б.Ставицкая считали несколько важной, что отвели в них место и для самих шкал регрессии. Примерно к 60-м гг. сложилась практика определять по шкалам регрессии так называемую гармоничность развития ребенка. Изучение индивидуально-типологических особенностей роста и развития, выявление отклонений в физическом развитии детей разных возрастнo-половых групп, по мнению С.М.Громбаха, самым тесным образом связано с задачами гигиены детей и подростков, поиском дифференцированного подхода к обучению и воспитанию, принципами гигиенического нормирования, которое, с одной стороны, должно охватывать достаточно большие детские контингенты, а с другой — учитывать их неоднородность.

В связи с тем, что индивидуальная оценка физического развития является достаточно надежным инструментом для внутригрупповой характеристики детского коллектива, под руководством и при непосредственном участии С.М.Громбаха на численно значимом материале (более 6 тысяч детей в возрасте 3–7 лет) были рассмотрены некоторые теоретические и практические аспекты ее применения. В отношении шкал регрессии было неоспоримо доказано, что они адекватны для оценки физического развития в массовых исследованиях, будучи своеобразным скрининг-тестом (термин, появившийся позднее), достаточно информативны для выделения групп детей с основными отклонениями в физическом развитии, и соответствуют требованиям ВОЗ.

В работах Ю.А.Ямпольской [13, 28] было показано, что оценку по модификационным шкалам регрессии можно успешно применять для характеристики больших коллективов, тогда как центильные сетки можно

использовать исключительно для индивидуальной диагностики ростового процесса. Коллеги из Польши и ГДР высоко оценили шкалу регрессии в модификации Ю.А.Ямпольской.

Общепризнано, что физическое развитие детей является одним из информативных показателей уровня здоровья населения, однако, до сих пор нет единого подхода к методике его оценки [14]. Формирование представлений об индивидуальной оценке физического развития детей началось с использования различных индексов [15]. Большое распространение получило научное направление, в котором моделирование ростовых и формообразовательных процессов основано на тематических подходах [16]. Для описания динамики показателей длины и массы тела были предложены уравнения параболы, экспоненциальные уравнения. В 90-е годы XX века отечественные исследователи все шире использовали для оценки индивидуального физического развития нормативные непараметрические (центильные) таблицы, позволяющие унифицировать методику оценки важнейших антропометрических показателей [17]. Основанием тому послужили исследования В.Г.Властовского, В.П.Чтецова, А.И.Клиорина и др., констатирующих, что для показателей длины и массы тела характерно логнормальное распределение с наличием правой асимметрии. Центильные таблицы более просты в работе, позволяют оценивать темп индивидуального развития ребенка в онтогенезе и могут быть использованы для оценки гармоничности физического развития детей и подростков [18].

До их пор ведется дискуссия о нормативах физического развития детей. Наряду с мнением о необходимости создания региональных таблиц [19], ряд исследователей настаивают на состоятельности и эффективности использования межрегиональных нормативов [20].

Сторонники региональных нормативов [21] утверждают, что физическое развитие подвержено колебаниям в зависимости от географических, этнических, климатических, социальных, экологических факторов и уровня урбанизации. Поэтому стандарты физического развития детей требуют регулярного (не реже 1 раза в 5–10 лет) обновления [22]. Взаимное влияние биологических особенностей вида *Homo sapiens*, наследственности (генетический контроль), природной среды, социального, экономического и культурного окружения приводит к тому, что развитие каждого ребенка протекает по особому, индивидуальному сценарию [22].

По данным Ю.А.Ямпольской, обширность нашей страны с различными климато-географическими условиями, своеобразием хозяйственной деятельности и быта населения на различных территориях диктуют необходимость регионального подхода к изучению физического развития подрастающего поколения. О значении такого подхода говорят материалы конференции «Региональные особенности состояния здоровья детей России» (2004), где подчеркивалась значимость региональных особенностей. Для оценки показателей физического развития используют спе-

циальные таблицы — нормативы, или стандарты физического развития. При оценке физического развития важно оценивать не только регион проживания, но и вид населенного пункта (город, село). В качестве стандартов используют результаты антропометрических измерений больших (не менее 100–150 человек), однородных по полу, возрасту и другим признакам групп населения. Стандарты физического развития всегда имеют региональный характер, причем в пределах регионов, населенных разными этническими группами, следует использовать стандарты, разработанные для этих групп. Это особенно важно для районов Крайнего Севера, Дальнего Востока, Кавказа, Поволжья и других, где совместно проживают представители разных этносов, имеющих существенные генетически predetermined антропологические различия. Так, масса тела детей большинства северных народностей, как и их рост, в основном ниже нормативных средних показателей. При этом относительно малый рост детей и взрослых вовсе не является фактором риска для здоровья, их физическое развитие гармонично.

Свойственная индивидуальному развитию неравномерность увеличения размеров тела еще более усиливается в зависимости от сезонных факторов (естественных — продолжительности светового дня, интенсивности солнечного и ультрафиолетового облучения, а также микросоциальных, связанных с учебными нагрузками, питанием, отдыхом и т.п.). В связи с этим, оценку показателей физического развития обычно стараются проводить в одни и те же периоды календарного года, что облегчает выявление тенденции к задержке или отрицательным сдвигам характеристик физического развития, которые могут свидетельствовать о нарушении здоровья [23].

По мнению В.В.Юрьева, А.С.Симаходского, М.М.Хомича влияние климато-географических условий дискуссионно. Тем не менее, эти авторы подчеркивают, что жаркий климат и условия высокогорья обладают тормозящим влиянием на процессы роста, но одновременно могут существенно ускорять процессы созревания детей.

В то же время Е.А.Шапошников при анализе большого материала пришел к выводу, что средние показатели массы, выведенные по отношению к длине тела, одинаковы для разных возрастных, национальных, территориальных и социальных групп детского населения до 14 лет и почти не изменяются при смене поколений, в связи с чем региональные стандарты не требуются [24]. Аналогичного мнения придерживаются и другие авторы, нашедшие подтверждение вышесказанному в своих исследованиях [25].

Важнейшими инструментами первичного контроля состояния здоровья детей и подростков считаются данные антропометрии, полученные при обследовании однородных групп детей и являющиеся репрезентативными для построения региональных стандартов (нормативов) физического развития [27].

Массовые антропометрические обследования детей в нашей стране проводятся в плановом порядке,

начиная с новорожденных и детей первого года жизни. Работы последних лет свидетельствуют об особенностях физического развития популяции в условиях влияния антропогенного фактора, и частности увеличения числа детей с дисгармоничным развитием, снижением функциональных показателей [27].

Анализ физического развития различных детских и подростковых контингентов проводили с помощью региональных шкал регрессии и считали наиболее простым и надежным способом для популяционного мониторинга физического развития в 90-е годы XX века [28]. Разработана унифицированная схема индивидуальной оценки физического развития которая легла в основу таблиц типа «скрининг-тест», предложенных для практического здравоохранения. С помощью этих таблиц в детском коллективе выявляют детей, физическое развитие которых соответствует норме, а также детей, имеющих отклонения в развитии (недостаточная или избыточная масса тела, малый рост). Данные НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков свидетельствуют о достаточно высокой разрешающей способности рассматриваемого метода оценки физического развития в плане социальной рубрикации детского населения, выявления наиболее социально незащищенных его групп. Одним из направлений исследования должно быть обнаружение сдвигов, происходящих в состоянии физического развития детей и подростков от десятилетия к десятилетию, позволяющих отличить одно поколение от другого.

Основные законы роста детей [29]

1. Рост — отражение системного процесса развития.
2. Замедление скорости роста с возрастом.
3. Неравномерность изменений скорости роста.
4. Краниокаудальный градиент роста.
5. Чередование направлений роста.
6. Половая специфичность темпа роста.
7. Асимметрия роста.

Таким образом, ретроспективный анализ литературных данных о физическом развитии свидетельствует о давности изучения вопроса и его актуальности в настоящее время.

По нашему мнению, наиболее верным решением является принятие региональных нормативов и их коррекция в регламентированные сроки, так как непрерывно протекающие процессы обмена веществ и энергии в организме человека определяют индивидуальные особенности его развития, зависят от региональных особенностей и подвержены хронометрическому влиянию.

Методы оценки физического развития. Методы, которыми изучается физическое развитие детей, включают: измерение размеров и массы тела (антропометрия, или педометрия), осмотр и описание признаков телосложения и внешнего облика (соматоскопия), динамометрию, исследование физической работоспособности с помощью степ-теста или велоэргометрии. Иногда в этот комплекс включают некоторые физиометрические показатели (жизненная емкость легких, данные ЭКГ и т. д.) [20]. Чем большее количе-

ство признаков положено в оценку физического развития, тем точнее будет сама оценка.

Разработана методология подходов к оценке здоровья детей при массовых скрининг обследованиях. Использование соматометрических показателей составляет основу оценки физического развития детей, как в практике диспансеризации детского населения, так и в популяционных исследованиях. При всем разнообразии методов и методик оценки физического развития историческое значение имеют те, которые идентифицированы, унифицированы и сопоставимы [32, 41].

Любые отклонения от нормы в физическом развитии свидетельствуют об относительном неблагополучии в состоянии здоровья и должны приниматься во внимание. Диапазон варьирования признака или диапазон распределения разбивают на определенные участки, которые являются основой для построения оценочных шкал. Способов таких разбивок много, но в практике используются преимущественно два — параметрический, или сигмальный и непараметрический — центильный. И.М.Воронцов предложил использовать для соматотипирования «индекс стени» и центильную шкалу для его оценки.

Темп физического развития — важная характеристика для качественной оценки состояния здоровья конкретного ребенка. Индивидуальное разнообразие темпов физического развития достаточно велико, но если оно укладывается в границы нормы, значит, условия жизни и деятельности ребенка соответствуют возможностям и потребностям его организма [30]. По данным динамики роста и развития детей можно судить об их здоровье, физическом и психическом благополучии [32]. Умеренное ускорение или замедление его может зависеть от множества причин, но всегда должно учитываться и врачом, и педагогом, и психологом. Рост организма — процесс неравномерный. Нормальную динамику роста нарушают хронические или длительно текущие заболевания, эндокринные нарушения, генетически обусловленные заболевания и состояния, влияние хронического стресса (в свою очередь, вызывающего нарушения в работе желез внутренней секреции, «руководящих» работой всего организма), недостаточное или несбалансированное питание. Физическое развитие ребенка сочетается с психическим — отсюда вытекает проблема «школьной зрелости» детей различных этнических групп и регионов страны. В решении таких проблем необходимо участие не только педагогов, педиатров, психологов, но и антропологов [24]. Смешение различных групп населения с различной интенсивностью происходило на протяжении всей истории человечества. Это нормальный процесс, необходимый для существования любого биологического вида. Но в современном мире изменения общей политической или экономической ситуации могут стимулировать перемещение больших масс людей в очень короткие сроки, что приводит к изменению демографической ситуации. Периоды максимальной скорости прироста длины и массы тела у детей школьного возраста различных групп коренного населения северных регио-

нов РФ задерживаются примерно на год по сравнению с русскими сверстниками, проживающими в средней полосе России. При этом темпы роста и развития детей Российского Севера очень близки к их канадским сверстникам-северянам.

Оценка гармоничности физического развития — интегральный непараметрический показатель. Заключение о гармоничности развития ребенка дают по результатам антропометрических измерений и центильным коридорам в центильных таблицах. Изменчивость функциональных систем растущего организма способствует быстрой адаптации к широкому кругу самых разнообразных воздействий внешней среды.

Для оценки физического развития показатели различных тестов конкретного индивидуума сравнивают со статистическими значениями соответствующей возрастной группы [24, 44]. Есть несколько приемов сопоставления результатов тестирования индивидуума со средними значениями его возрастной группы. Например, метод среднеквадратического отклонения. Если значения не отличаются от среднего значения выборки более чем на 1 среднеквадратичное отклонение (стандартное отклонение, 1 сигму), говорят, что «физическое развитие соответствует возрасту». Если значение отличается от среднего более чем на 1 сигму, говорят об «ускоренном или замедленном физическом развитии», более чем на 2 сигмы — о статистически значимом отклонении в физическом развитии [1].

Лучший способ оценки физического развития — с помощью центильных таблиц. Он прост в работе, так как исключаются расчеты. Центильные таблицы широко применяются за рубежом с конца 70-х годов XX века.

По данным И.М.Воронцова и А.В.Мазурина, при параметрическом построении шкала включает среднюю арифметическую и отклонения от нее, измеряемые величиной сигмы (среднеквадратического отклонения). Чем больше величина отклонения от среднего в сигмах, тем менее вероятно наблюдение такой величины признака в популяции здоровых детей. Отсюда вытекает возможность использования параметрических оценочных шкал для нормирования признака и распознавания его отклонений от «нормы». Во многих странах и в учреждениях ВОЗ широко используют оценку «Z-score».

$$Z\text{-score} = \frac{\text{показатели ребенка-стандарт}}{\delta \text{ стандарта}},$$

Параметрические шкалы являются условными математическими моделями распределения и достаточно строго описывают распределение, называемое «нормальным» или подчиняющимся закону Гаусса — Лапласа. Таких распределений в возрастной физиологии сравнительно мало.

Центильные шкалы представляют собой описание частотных долей распределения диапазона варьирования признаков, абсолютно независимое от математического распределения. Соответственно эти шкалы более универсальны, они удобнее при массовом обследо-

вании здоровых детей, для выделения групп с «пограничными» значениями и возможными патологическими отклонениями признаков. Чаще используют шкалу Стюарт, в которой предусмотрено выделение границ 3, 10, 25, 50, 75, 90 центилей распределения, в США чаще применяют крайние частотные точки 5 и 95 центилей [1]. При этом за норму принимают значения, свойственные половине здоровых детей данного пола и возраста — в интервалах 25–50–75 центиля. Для более простых, скринирующих обследований предложено относить к вариантам нормы характеристики, свойственные 80% популяции и лежащие в интервале между 10 и 90 центилями. К «группам внимания», то есть с пограничными состояниями, можно отнести детей укладывающихся в диапазон 3–10-го центилей и 90–97-го центилей, а в группу, требующую дополнительного обследования, — детей с признаками, выходящими за пределы 3-го и 97-го центилей.

Различают следующие оценки физического развития:

- гармоничное и соответствующее возрасту, если все антропометрические показатели находятся в пределах 25–75 центилей.

- гармоничное, опережающее возраст, если результаты измерения соответствуют 90–97 центилям.

- гармоничное с отставанием от возрастных нормативов, если показатели ребенка находятся в пределах 3–10 центилей.

Все остальные варианты свидетельствуют о негармоничном развитии и требуют обследования у врача для выяснения причины этого явления.

Р.Н.Дорохов и И.И.Бахрах предложили определение соматотипов на основании величины сигмальных отклонений длины, массы тела и окружности грудной клетки от средних значений. Принадлежность ребенка к одному из трех соматотипов (микро-, мезо- и макросоматический) оценивают по сумме номеров центильных интервалов (зон), полученных для длины, массы тела и окружности грудной клетки. При сумме баллов до 10 говорят о микросоматотипе, от 11 до 15 баллов — о мезосоматотипе, а от 16 баллов — о макросоматотипе.

По мнению И.М.Воронцова, соматотип применительно к ребенку означает не столько тип телосложения, сколько темповую характеристику роста: микросоматотип — замедленный, макросоматотип — ускоренный, мезосоматотип — средний темп роста. При дисгармоничном развитии соматотип не определяется [31].

По сумме отклонений, выраженных в баллах, обследуемые подразделяются на три основных и два переходных соматических типа — микросомный, мезосомный, макросомный, микромезосомный и мезомакросомный [32]. В связи с тем, что наиболее распространенной являлась не сигмальная, а центильная шкала оценок основных соматометрических показателей, И.М. Воронцов предложил модификацию данной схемы — выделение трех основных соматотипов по сумме номеров «коридоров» центильной шкалы.

Надежным показателем гармоничности развития, используемым во многих странах мира при заключе-

нии договора страхования, является так называемый индекс массы тела, или индекс Кетле. В расчет его вводят все те же величины, а вычисление проводят по формуле: индекс Кетле = масса тела (кг): рост² (м).

Показатели физического развития различаются в зависимости от пола и возраста. К сожалению, пока нет единого критерия, по которому определялся бы уровень зрелости и физическое развитие, но во всех возрастах ведущим признаком считается величина антропометрических показателей — длины и массы тела, окружности груди, длинноты (длина ноги и руки). Кроме антропометрических показателей, используются и антропоскопические описания или качественные показатели: соматотип, степень развития мышечного, костного и жирового компонента, типа осанки, мышечный тонус.

Особенности современных условий жизни, быстрый темп развития техники, модернизация учебных и трудовых процессов, рост информации и интеллектуализации труда представляют организму школьников высокие требования. Изменчивость функциональных систем растущего организма способствует быстрой адаптации к широкому кругу самых разнообразных воздействий внешней среды.

Таким образом, суммируя имеющиеся литературные данные, мы считаем, что среди разнообразия методов оценки физического развития наиболее надежным способом является непараметрический (центильный) метод. Для полной оценки физического развития необходимо оценивать гармоничность и темп. Динамическая оценка физического развития детей необходима для ориентации административных структур в регионах на более эффективное решение планирования профилактической работы.

Акселерация и децелерация. Акселерация — это ускоренное биологическое развитие всех органов и систем, всех показателей физического развития. В странах Европы, Северной Америки и некоторых странах Азии и Африки в послевоенные годы стало наблюдаться ускорение физического развития детей на уровне популяции. Явление это получило название «эпохального сдвига», или «акселерации» (от лат. *accelero* — ускорю). Показатели массы и длины тела детей стали значительно превышать, а время достижения половой зрелости — опережать показатели их родителей в соответствующем возрасте. Подрастающее поколение как бы соревнуется в том, кто быстрее совершит свой путь от рождения до статуса взрослого человека. Окончательного объяснения этому феномену так и не найдено. По одной из гипотез, этот процесс связан со значительным повышением уровня жизни и благосостояния населения планеты. Другие ученые полагают, что резко возросший объем информации, получаемой детьми с раннего возраста, стимулирует деятельность мозга и опосредованно — процессы роста и развития организма. Наконец, третья точка зрения сводится к тому, что акселерация — явление временное, обусловленное внешними (например, солнечная активность) или пока необъясненными внутренними причинами колебания популяцион-

ных циклов, что неоднократно наблюдалось в истории человечества.

Миграция населения, смешанные браки, изменившиеся биологические ритмы жизни, изменение характера питания, изменение гигиенических условий в жилых помещениях урбанизация, достижения цивилизации (электрический свет, телевидение, радио, компьютеризация) служат раздражителями для нервной системы, поддерживая в ней возбуждение, и стимулируют рост и развитие.

Процесс акселерации коснулся всех стран мира, в том числе и России. Подобные изменения были отмечены еще 100–150 лет назад. Археологические исследования на месте знаменитой Полтавской битвы показали, что рост солдата времен Петра I был ниже роста современного взрослого в среднем на 20 см. Длина тела детей в возрасте 15 лет с 1882 по 1970 год возросла на 19–20 см. В Западной Европе увеличение роста взрослого человека на 1 см за каждое десятилетие отмечают на протяжении 100 лет. Ускоренное развитие выявлено и во внутриутробном периоде, что подтверждается неуклонным нарастанием средних показателей длины и массы тела новорожденных. Акселерация в период с 1950 по 1960 годы имела максимальные темпы.

Ускорился также и срок биологического созревания. Об этом свидетельствуют более ранние, чем десятилетия назад, сроки прорезывания постоянных зубов, прекращения роста, а также завершения полового созревания [9, 42]. Наиболее изучен всплеск акселерации в 60–70-е годы XX века. Прежде всего, это связано с тем, что прошло уже немало времени после Великой Отечественной войны, была устранена разруха, наблюдался промышленный рост и значительный научно-технический прогресс.

В то же время имеются сведения о более часто встречающемся несоответствии развития отдельных систем организма. Это касается соотношения скорости увеличения в длину скелета и мышц, развития сердечно-сосудистой, нервной и других систем. Ученые прогнозируют и в дальнейшем нарастание процессов акселерации в африканских странах, но в большинстве стран мира за последние десятилетия темпы роста и развития резко снизились. Значение процесса акселерации для человечества еще не изучено.

Акселерация в широком смысле — изменение размеров тела и сроков соматического развития в течение всего жизненного цикла человека. Она встречается среди всех социальных групп населения и проявляется в различных анатомических и физиологических показателях. Иногда пишут о психологической акселерации, подразумевая под ней ускорение умственного развития, хотя надежных статистических данных пока не получено.

Процесс, обратный акселерации, то есть замедление процессов биологического созревания органов и систем организма, носит название децелерация.

Ни одна из гипотез причин акселерации в отдельности не может объяснить эпохальные сдвиги в темпах роста и развития. Скорее всего, акселерация, как

и намечающаяся в настоящее время децелерация, является следствием влияния комплекса природных и социальных факторов на биологию современного человека.

За последние 20 лет стали регистрироваться следующие изменения физического развития населения во всех возрастных группах: уменьшилась окружность грудной клетки, резко снизилась мышечная сила. Наблюдаются две крайние тенденции в изменении массы тела: недостаточная, ведущая к гипотрофии и дистрофии, и избыточная, ведущая к ожирению. Все это расценивается как негативное явление.

Причины децелерации: экологическая обстановка, генные мутации, ухудшение социальных условий жизни и, прежде всего, питания, рост информационных технологий, который начал приводить к перевозбуждению нервной системы и, в ответ на это, к ее торможению, снижение физической активности. Генетические особенности, а также питание и физические нагрузки также влияют на рост ребенка.

Суммированный анализ данных оценки физического развития детских контингентов имеет большое прогностическое значение в системе «растущий организм — окружающая среда». В 90-е годы XX века этот метод оценки в качестве скрининг-теста введен в программу обследования детей дошкольного и школьного возраста.

По данным медицинских обследований последних лет, уровень хронической заболеваемости девушек выше, чем у юношей [11, 39]. Это — весьма настораживающее явление, оно противоречит биологической закономерности большей подверженности мужского пола неблагоприятным воздействиям внешней среды. Столь широкое распространение хронических заболеваний среди юношей и, особенно, девушек, представляет угрозу воспроизводству населения. Наряду с другими факторами, это может вести к неблагоприятным популяционным процессам, наблюдающимся сегодня в России, и несущим угрозу национальной безопасности. У детей с признаками недостаточности питания уровень хронической заболеваемости выше, а интегральный показатель благосостояния семьи — достоверно ниже, чем популяционный.

В уставе ВОЗ здоровье определяется как «состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствия болезней и физических недостатков». Некоторые исследователи вводят понятие «абсолютное здоровье», его рассматривают как идеальное, не существующее в реальных условиях состояние организма, служащее своеобразной точкой отсчета. Такая модель создает условия для углубленного изучения проблемы здоровья индивидуума. Но, поскольку эта модель абстрактна, в практической медицине она не может быть использована.

Как для теоретической, так и для практической медицины чрезвычайно важно определить понятия «практическое здоровье» и «норма», отклонение от границ которых можно считать болезнью, патологией. Уильямс считал, что «норму невозможно точно определить, поскольку каждый человек представляет

собой «отклонение от нормы». В.П. Петленко писал: «Норма есть биологический оптимум живой системы». Хотя здоровье представляет состояние, противоположное болезни, оно не имеет четких границ, так как существуют различные переходные состояния. В связи с этим возникло понятие «практически здоровый человек», в организме которого отклонения от нормы не сказываются на самочувствии и не отражаются на работоспособности.

Показатели отклонений в состоянии здоровья российских школьников достаточно высоки. Отклонения в уровне физического развития обусловлены различными заболеваниями, их недооценка может в дальнейшем сказаться на профессиональной и трудовой деятельности. Своевременное выявление этих отклонений и их коррекция могли бы повысить уровень здоровья школьников.

Оценка физического развития необходима для решения различных задач медицины, физической культуры или спорта в различные периоды индивидуального развития человека. Уровень социального благополучия отражается на показателях физического развития детей. В ходе Всероссийской диспансеризации детей и подростков 2002 г. был выявлен рост заболеваемости артериальной гипертонией, бронхиальной астмой, заболеваниями желчевыводящих путей, эндокринной системы, опорно-двигательной системы, нарушения менструального цикла, анемии.

В последнее десятилетие катастрофически уменьшается доля здоровых детей, она едва достигает 4–6%, число больных растет с раннего возраста [11, 40]. В России до 60% подростков страдают хроническими заболеваниями. Показатель заболеваемости за последние 5 лет возрос среди детей до 14 лет на 21,7%, а среди подростков — на 24,1%. Число низкорослых детей возросло на 15%, со сниженной массой тела — на 17%, с задержкой полового развития — на 25–30% [8]. В 1,5 раза увеличилось число школьников с дефицитом массы тела, почти на 20% возросло выявление функциональных нарушений и хронических болезней, более чем у 25% отмечена задержка полового созревания [33].

Оптимизация развития в детском возрасте невозможна без знания условий и закономерностей психического развития, оценки психических возможностей детей разного возраста. Все чаще предлагается отождествлять понятие «здоровье» с функциональными возможностями и дееспособностью. Возможности адаптивного развития неразрывно связаны с факторами риска его нарушений. К ним, прежде всего, относят факторы окружающей среды. Хотя фактором риска может быть и наследственная предрасположенность к болезни (генетический риск), факторы риска чаще всего соотносят со средовыми факторами. В современном понимании факторы риска — это сочетание условий, агентов, определенное физическое состояние, образ жизни, значительно увеличивающие угрозу здоровью [1].

Знание факторов риска позволяет определить перечень превентивных мер, профилактических программ и характер мониторинга здоровья (управление

им для расширения возможностей профилактической педиатрии. С другой стороны, социальные факторы, наряду с генетическими, обуславливают варианты возрастной нормы на каждом этапе онтогенеза и определяют диапазон нормативных показателей, что необходимо учитывать при диагностике и дифференциальной диагностике нормы, функциональных и пограничных состояний [20].

Пограничные состояния с учетом их клинической значимости ранжируют следующим образом [20]:

- критические состояния развития;
- умеренная гетерохрония или дисгармонизация развития;
- совокупность условий жизни, ведущая к высокому риску альтераций развития;
- краткосрочная реакция дезадаптации;
- адаптирующее развитие.

Критические состояния развития составляют особый раздел педиатрии, еще не достаточно изученный. По существу, — это транзиторные нарушения самочувствия, адаптационных возможностей, ограничения нормальной жизнедеятельности, а также комплекс клинических и функциональных изменений, формирующих картину болезни. Критические состояния связаны с характерными для возрастного развития кризисами гармонизации в процессе роста, созревания функций органов и межсистемных взаимоотношений.

К критическим состояниям чаще относят [1] физиологическую анемию у детей 1-го года жизни, физиологическую гипоиммуноглобулинемию у детей 1–2-го года жизни, нарушения дыхания и ритма сердца (риск синдрома внезапной смерти) у детей в возрасте 2–6 месяцев, рахит или остеонидную гиперплазию и краниотабес у здоровых быстрорастущих детей 1–2-го года жизни, вегетососудистые дистонии интенсивного вытягивания у детей в возрасте 10 лет и старше, а также связанные с ними астеноневротические состояния и желудочно-кишечные заболевания, остеопороз, тенезопатии, фибромиалгии.

Использование унифицированных методов для исследования физического развития населения дает возможность достоверного сравнения данных для определения не только общих закономерностей, но и локальной специфичности характеристик здоровья.

Произошедшее за последние годы ухудшение здоровья подростков привело к серьезным медико-социальным последствиям. Только 20% юношей имеют уровень здоровья, который позволяет им служить в армии, 40% призывников не выполняют нормативы по физической подготовке, 11,5% имеют дефицит массы тела, каждый 4-й имеет хроническое заболевание, у 28% обнаружено отставание в физическом развитии. При этом у призывников в среднем на 20% снижена мышечная сила, на 15% — жизненная емкость легких. В 2003 г. от военной службы по состоянию здоровья были освобождены около 30% всех призывников, прошедших медицинское обследование, а в 2004 г. — 36%.

На фоне снижения в течение последнего десятилетия численности родившихся происходит снижение качественных показателей состояния здоровья и физи-

ческого развития детей. Последовательная динамика снижения массы тела при рождении служит предпосылкой для дальнейшего ухудшения физического развития детей [61]. Состояние здоровья детей дошкольного и школьного возраста также свидетельствует о нарастании ряда негативных проявлений [11]. Есть основания констатировать замедление физического развития детей и снижение их возрастных характеристик.

Сравнительное исследование динамики физического развития девочек 10–17 лет в условиях северного климата за последние 25 лет показало, что у современных девочек по сравнению со своими сверстницами в 1977 г. наблюдается тенденция к увеличению длины тела, снижению весового индекса, крепости телосложения и мышечной силы кистей, более слабому развитию грудной клетки. [34, 43].

Понимая серьезность сложившейся ситуации со здоровьем детей и подростков и невозможность ее решения без разработки новых приоритетных научных направлений, Научным центром здоровья детей РАМН разработан проект Федеральной программы «Здоровый ребенок [8]. В программе определены неотложные направления научных исследований, необходимые для оптимизации всего комплекса медико-социальных, санитарно-гигиенических и воспитательно-образовательных мероприятий, определяющих эффективность сохранения и восстановления здоровья детей; изучение механизмов биологической и социальной адаптации детей в изменившихся социально-экономических условиях; систематизация и создание банка биометрических и физиометрических показателей, характеризующих региональные и общие закономерности роста и развития детей в критические периоды онтогенеза; научное обоснование новых подходов к комплексной оценке состояния здоровья, оценка значения факторов риска в нарушениях роста и развития детей и подростков в постнатальном онтогенезе; разработка профилей когнитивного и вариантов нервно-психического развития детей и подростков (норма, пограничные состояния, донозологические изменения); разработка алгоритмов применения массовых профилактических технологий для широкомасштабного оздоровления детей и подростков; научное обоснование новых технологий сохранения и укрепления здоровья детей в критические и чувствительные, периоды развития, совместно с возрастной и клинической физиологией, психологией и гигиеной детей и подростков педиатрия может предложить реальные методы формирования здоровья и управления развитием ребенка.

Использование соматометрических показателей составляет основу оценки физического развития детей, как в практике диспансеризации детского населения, так и в научных популяционных исследованиях. При всем разнообразии методов и методик оценки практическое значение имеют те, которые идентифицированы, унифицированы и сопоставимы.

Профилактика — комплекс преимущественно медико-гигиенических мер по воздействию на возникновение и течение болезни. Бурное развитие профи-

лактической медицины стало возможным с появлением достаточно дешевых и мощных средств вычислительной техники и, соответственно, развитием компьютерных технологий.

Как известно, с экономической, научной и практической точки зрения болезнь легче предупредить, чем лечить. В ходе изучения заболеваний человека выделялась научная база профилактической медицины, решения важных задач современного здравоохранения.

Исторически сложилось так, что в развитых странах, в том числе в России, всегда уделялось приоритетное внимание применению профилактических методов в детском здравоохранении. Главной ценностью и основным содержанием здоровья по отношению к детям должно быть сохранение потенциала здоровья для последующей жизни, а не сиюминутное состояние благополучия. [1]. Для оценки медицинского состояния и достигнутого уровня развития необходимо применять своевременные методики и информационные технологии, позволяющие за ограниченное время, с минимальной травматизацией осуществить полноценное скринирующее, а по показаниям — углубленное обследование. Сложившиеся к настоящему времени теория и практика профилактической педиатрии вобрала в себя самое эффективное, что может быть включено в реальные программы формирования здоровья. Важность раннего выявления причин отставания в росте детей, своевременной оценки их клинических особенностей делает весьма актуальной разработку наиболее полной классификации нарушений роста, основанной на этиологическом принципе.

Выделяют следующие уровни системы профилактики.

Первичная профилактика — ориентирована на всю популяцию здоровых людей или очень большие группы населения. Это система обеспечения защиты от заболеваний или патологического состояния путем элиминации факторов и условий, приводящих к их возникновению, или путем изменения поведения людей.

Первичная профилактика включает специфическую и неспецифическую профилактику, а также скринирующую диагностику.

Вторичная профилактика — группа мер, используемых до манифестации заболеваний, а также в отношении групп детей с повышенным риском возникновения болезни или патологического состояния.

Третичная профилактика — проводится к больным с состоявшимся заболеванием и формирует судьбу, длительность и качество жизни пациента по эффективности и безопасности предпринимаемых мер лечения и реабилитации.

Сохранение здоровья детей и подростков является стратегической задачей государства. Постановление Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2001 г. № 916 поставило задачу общероссийского мониторинга состояния здоровья населения, физического развития детей, подростков и молодежи. Мониторинг представляет собой систему мероприятий по наблюдению, анализу, оценке и прогнозу физического развития всех групп населения, а также формирует

федеральный фонд информации о состоянии физического здоровья населения, физического развития детей, подростков и молодежи.

Оценка состояния здоровья детей в регионах должна проводиться по результатам профилактических осмотров с использованием единых методологических принципов. Применение автоматизированных систем значительно повышает надежность единого подхода к оценке результатов исследования, обработке и хранению информации. Стандартизированная обработка результатов позволяет сопоставить их по годам обследования, возрастным группам и территориям [5, 38, 49].

В 2004–2006 гг. Комитетам по физической культуре и спорту, здравоохранению, образованию Правительство Санкт-Петербурга поручило разработать и реализовать эффективную систему мониторинга состояния физического здоровья населения, физического развития детей, подростков и молодежи Санкт-Петербурга [35, 36].

Таким образом, очевидная неэффективность имеющихся средств сохранения и восстановления здоровья позволяет прийти к заключению, что решение этой проблемы возможно только при возобновлении фундаментальных исследований, направленных на изучение следующих проблем:

- общие закономерности роста и развития в постнатальном онтогенезе;
- механизмы обеспечения оптимального индивидуального развития ребенка;
- совершенствование критериев здоровья и возрастных норм функционирования систем организма;
- роль ведущих функциональных систем после рождения;
- специфика возрастных преобразований в критические периоды роста и развития;
- изучение и использование механизмов резистентности растущего организма к воздействию многообразных отрицательных факторов внешней среды.

Здоровье — сложный показатель, формирующийся под влиянием комплекса внутренних причин и внешних воздействий. Окончательно утвердилось мнение, что здоровье растущего организма характеризуется не только наличием или отсутствием заболеваний, но и гармоничным, соответствующим возрасту развитием [37]. Подчеркнем наличие тесной связи между уровнем физического развития, состоянием здоровья и работоспособностью школьников.

В настоящее время общепризнано, что физическое развитие является одним из ведущих показателей здоровья. Гармоничное сочетание показателей характеризует нормальное развитие [48]. Важно отметить, что физическое развитие подчиняется биологическим законам и отражает общие закономерности роста и развития.

Оценка физического развития строится на сравнении индивидуальных показателей со средним значением принятых стандартов для данной группы. Наличие у ребенка отклонений в физическом развитии и биологическом созревании является абсолютным показанием для постановки на диспансерный учет.

Литература:

1. Мазурин А. В, Воронцов И. М. Пропедевтика детских болезней. учебник для студентов мед. вузов.— СПб: Фолиант, 2001.— 926 с.
2. Большая Советская энциклопедия: «Советская энциклопедия», 1977. 3-е изд.— т. 24, с 132.
3. Анциферова Е.С. Комплексная оценка физического развития кандидатов для обучения и воспитанников военных образовательных учреждений среднего общего образования : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. / Е. С. Анциферова.— СПб., 2007.— 20 с.
4. Ямпольская Ю.А. Научные основы стандартизации исследований и оценки физического развития детей и подростков в России / Ю. А. Ямпольская // Российский педиатрический журнал.— 1999.— № 5.— С. 10–13.
5. Симаходский А.С. Методология оценки здоровья детей : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1998.— 38 с.
6. Голубев В.В. Основы педиатрии и гигиены детей дошкольного возраста : Учеб. пособие для студентов дошк. отд. и фак. средн. пед. учеб. заведений.— М.: Academia, 2000.— 319 с.
7. Властовский В.Г. Акселерация роста и развития детей.— М.: МГУ, 1976.— 126 с.
8. Баранов А.А. Щеплягина Л.А. / Росс. педиатрический журнал 2000.— № 5 С. 5–7.
9. Воронцов И.М., Маталыгина О.А. К проблеме формирования стандартизированных шкал оценки риска в экологии детства // Экология детства: социальные и медицинские проблемы.— СПб, 1994.— С. 13–14.
10. Большая советская энциклопедия: «Советская энциклопедия», 1977. 3-е изд.— т. 24, с. 90.
11. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка здоровья детей и подростков при профилактических медицинских осмотрах: рук. для врачей.— М.: Династия, 2004.— 168 с.
12. Врачебный контроль и фармакотерапия в физкультуре и спорте, механизмы регуляции функциональных систем / Под ред. В.А. Княжева, С.И. Матвеева.— М.— 2000.— 230 с.
13. Обреимова Н.И., Петрухин А.С. Основы анатомии, физиологии и гигиены детей и подростков : Учеб. пособие для студентов дефектол. фак. высш. пед. учеб. заведений.— М. : Академия.— 2000.— 377 с.
14. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития.— М.: Наука, 1982.— 270 с.
15. Ланда Б.Х. Методика комплексной оценки физического развития и физической подготовленности : учебное пособие для студентов вузов.— М., 2006.— 207 с.
16. Орлов С.А., Сосин Д.Г. Методика антропометрического и соматометрического обследования.— Тюмень, 1998.— 28 с.
17. Панасюк Т. В. и др. Формирование соматотипа и его связь с ростом организма человека в период первого детства. Морфология.— 2000.— № 5.— С. 64–67.
18. Властовский В.Г. Акселерация роста и развития детей.— М.: МГУ, 1976.— 126 с.
19. Морфофункциональные константы детского организма: Справочник/В.А. Доскин, Х. Келлер, Н. М. Мураенко, Р. В. Тонкова-Ямпольская.— М.: Медицина, 1997.— 287 с.
20. Прахин Е.И., Грищинская В.Л. Характеристика методов оценки физического развития детей. Педиатрия.— 2004.— № 2, прил. 3.— 60–62.
21. De Lorenzo A. et al. Comparison of body weight, body height and body fatness of Italian children aged 6–12 years with American standards. Minerva pediatri.— 1995.— Vol. 47, № 4.— P. 101–106.
22. Година Е.З. Динамика процессов роста и развития у человека: пространственно-временные аспекты: автореф. дисс. ... д-ра биол. Наук / — М., 2001.— 50 с.
23. Кучма В.Р. Гигиена детей и подростков: учебник для студентов мед. вузов.— М. ГЭОТАР-Медиа, 2007.— 473 с.
24. Юрьев В.В., Симаходский А.С., Воронович Н.Н., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка. для студентов мед. вузов т врачей-педиатров.— Изд. 3-е.— СПб.: Питер, 2007.— 260 с.
25. Ямпольская Ю.А. Состояние, тенденции и прогноз физического развития детей и подростков России / Ю.А.Ямпольская, Е.З.Година // //Росс. педиатрический журнал.— 2005.— № 2.— С. 30–39.
26. Сальникова Г.П., Эристави В.Г. Физическое развитие и некоторые критерии соматической зрелости детей и подростков г. Москвы. Материалы по физическому развитию детей и подростков городов и сельских местностей СССР.— М., 1977.— С. 96–122.
27. Студеникин М.Я. Вестн. АМН СССР, 1982.— № 11.— С. 28–34.
28. Ямпольская Ю.А. Региональное разнообразие и стандартизованная оценка физического развития детей и подростков / Педиатрия.— 2005.— № 6.— С. 73–77.
29. Юрьев В.К. Здоровье населения и методы его изучения : Учебн. пособие.— СПб.: ППМИ, 1993.— 143 с.
30. Морфофункциональное развитие детей и подростков. Библиография отечественной литературы / Н.Я.Прокопьев, В.А.Казаков, А.М.Мкртумян и др. М., 2000.— 160 с.
31. Миклашевская Н.Н. Соловьева В.С., Година Е.З. Ростовые процессы у детей и подростков / Н.Н.Маклашевская. М.: Изд-во МГУ, 1988.— 184 с.

32. Орел В.И. Медико-социальные и организационные проблемы формирования здоровья детей в современных условиях : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1998.— 47 с.
33. Щепин О.П., Тищук Е.А. Здоровье и физическое развитие детей в России в 1985–2000 гг. Российский педиатрический журнал.— 2004.— № 1.— 47–49.
34. Гречкина Л.И., Соколова А.Я. / Росс. педиатрический журнал. № 1.— 2007.— С. 27–29.
35. О внесении изменений в постановление Правительства Санкт-Петербурга: постановление Правительства Санкт-Петербурга от 07.09.2006, № 1125.— СПб., 2006.— 2 с.
36. О программе развития физической культуры и спорта в Санкт-Петербурге на 2004–2006 гг.: постановление Правительства Санкт-Петербурга от 06.04.2004, № 525.— СПб, 2004.— 37 с.
37. Мазурин А.В. Запрудников А.М., Григорьев К.И. Общий уход за детьми: Учеб. пособие для студентов педиатр. фак. медвузов.— М. : Медицина, 1998.— 292 с.
38. Воронцов И.М. Методические материалы для врача АСПОН-Д.— Л., 1990.— 30 с.
39. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) В 2 т. Т. 1 / Под ред. А.А.Баранова, Л.А.Щеплягиной.— М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006.— 460 с.
40. Шапошников Е. А. Некоторые особенности физического развития школьников / Е. А. Шапошников // Здравоохранение Российской Федерации.— 1990.— № 11.— С. 10–14.
41. Яйленко А.А., Зернова Н.И., Легонькова Т.И. Уровень физического развития и конституциональные особенности ребенка как диагностические критерии его здоровья / Росс. вестник перинатологии и педиатрии.— 1998.— № 5.— С. 11.
42. Ямпольская Ю.А. Популяционный мониторинг физического развития детского населения / Ю. А. Ямпольская // Гигиена и санитария.— 1996.— № 1.— С. 24–26.
43. Хоботов С.А. Программно-методическое обеспечение формирования координационных способностей у школьников с проблемами развития, проживающих в условиях северных регионов: автореф. дис. ... канд. пед. наук.— Красноярск, 2006.— 22 с.
44. Вельтищев Ю.Е. Объективные показатели нормального развития и состояния здоровья ребенка (нормативы детского возраста).— М., 2002.— 163 с.
45. Колядо В.Б., Плугин С.В., Дмитриенко И.М. Непараметрические критерии. Комплексные оценки здоровья населения: метод. пособие.— Барнаул, 1998.— 46 с.
46. Гигиена детей и подростков : руководство для сан. врачей / Под ред. Г. Н. Сердюковской, А. Г. Сухарева.— М. : Медицина, 1986.— 495 с.
47. Физическое развитие детей и подростков / Н. Я. Прокопьев, С. А. Орлов, П. Г. Койносов и др.— М., 1999.— 243 с.
48. Кучма В.Р. Медико-профилактические основы обучения и воспитания детей: руководство для медицинских и педагогических работников образовательных и лечебно-профилактических учреждений санитарно-эпидемиологической службы.— М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2005.— 522 с.
49. Юрьев В.В., Юрьев В.К., Симаходский А.С. Автоматизированная система профессиональных осмотров детского населения (система оценки здоровья детского населения). Метод. рекомендации.— Л., 1991.— 30 с.

ДВА СЛУЧАЯ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА

¹А.Л.Маслянский, ¹И.Л.Джалалова, ²В.И.Мазуров, ²Н.А.Куницкая¹ ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова» отделение ревматологии,² Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. Санкт-Петербург, Россия

TWO CASES OF BEHCET'S DISEASE

¹A.L.Maslyansky, ¹I.L.Jalalova, ²V.I.Mazurov, ²N.A.Kunitskaya¹ Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology named V.A.Almazov²Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Резюме. Представлены два клинических случая варианта системного васкулита — болезни Бехчета, Своевременная диагностика и оптимальное лечение с включением колхицина привели к ремиссии заболевания в обоих случаях.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; диагностика; лечение.

Resume. Two clinical cases of the systemic angitis variant, Behcet's disease, are represented. The well-time diagnostics and optimal with colchicines led to the remission in both of the cases.

Key words: Behcet's disease; diagnostics; treatment.

Системные васкулиты — неоднородная группа болезней, в основе которых лежит генерализованное поражение сосудов различного характера с вторичным вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Системные васкулиты относятся к редко встречающимся нозологическим формам и характеризуются широким полиморфизмом клинических проявлений, с чем связаны объективные трудности диагностики этих заболеваний в клинической практике [1, 2, 8].

Одним из вариантов системного васкулита, преимущественно поражающего сосуды мелкого и среднего калибра, является болезнь Бехчета. Заболевание получило свое название в честь турецкого дерматолога Хулуси Бехчета, который в 1937 г. описал триаду, включающую рецидивирующий афтозный стоматит, язвенное поражение гениталий и воспалительное поражение глаз.

Частота болезни Бехчета существенно варьирует в зависимости от географической зоны. Эндемичны по заболеванию страны, расположенные вдоль восточного побережья Средиземного моря и регионы центральной и восточной Азии по ходу Великого шелкового пути. Так, если в Турции распространенность болезни Бехчета в различных популяциях колеблется от 20 до 420 на 100 тыс. населения, то в Азии снижается в 20–30, а в Европе и США — в 150 и более раз. На риск развития болезни Бехчета существенно влияет место проживания представителя популяции. Так, у турок, живущих в Германии, риск развития заболевания меньше, чем у представителей той же этнической группы, проживающих в Турции, но значительно больше, чем у немцев. Эпидемиологических исследований, оценивающих распространенность болезни Бехчета в России, до настоящего времени не было. Имеющийся опыт указывает на низкую распространенность болезни Бехчета в отечественной популяции [1, 6].

Хотя этиология болезни Бехчета до настоящего времени неизвестна, эпидемиологические данные указывают на важную роль средовых факторов (инфекционные агенты), а также генотипа больных. Генетические исследования выявили высокую распространенность аллеля HLA-B51 гена, кодирующего один из антигенов 1-го класса генов главного комплекса гистосовместимости.

Болезнь Бехчета чаще поражает пациентов молодого возраста, преимущественно мужчин 2–3-го десятилетия жизни. Заболевание характеризуется значительным клиническим полиморфизмом. Распространенность отдельных симптомов у представителей различных этнических групп по данным многих авторов заметно варьирует. Далее приведены основные симптомы болезни Бехчета [1, 7, 8]:

1. Афтозный стоматит. Это основной признак болезни Бехчета, обычно служит ее первым клиническим проявлением. Язвы болезненны, имеют характерный вид (круглая или овальная форма, подрывные края, окружены красным венчиком), варьируют в размерах от 1 до 20 мм. Склонны к заживлению без образования рубцов. Обычно в период обострения на слизистой оболочке полости рта насчитывается 2–5 язвенных дефектов.

2. Язвенное поражение гениталий отмечается несколько реже. Для язв гениталий характерны несколько большие размеры и глубина, чем у афт слизистой оболочки полости рта. Часто заживают с образованием рубца. Язвенное поражение гениталий у мужчин часто ассоциируется с эпидидимитом.

3. Поражение глаз — третий важнейший компонент триады Бехчета. Обычно развивается на ранних этапах заболевания. Основными формами воспалительного поражения глаз являются передний и задний увеит. Неконтролируемое течение увеита может явиться причиной потери зрения.

4. Кожные проявления развиваются у 60–90% больных. Наиболее частым вариантом поражения кожи является узловатая эритема, нередко склонная к изъязвлению. Еще одним вариантом поражения кожи является псевдофолликулит и угреподобная сыпь, имеющая в таких случаях необычайную тяжесть течения и распространенность. Большое диагностическое значение имеет феномен патергии — развитие асептического узелка или язвы более 2 мм в диаметре через 24–48 часов в месте укола стерильной иглой (наружная сторона предплечья). В основе теста патергии лежит неспецифическая гиперреактивность нейтрофилов и тучных клеток.

5) Периферический артрит отмечается в 50% случаев. Чаще развивается картина ассиметричного моноили олигоартрита (неэрозивного) с преимущественным поражением суставов нижних конечностей. Проявления сакроилеита редки.

6) Поражение желудочно-кишечного тракта, как правило, развивается на более поздних этапах заболевания у 25% больных. Наиболее характерно афтозное поражение подвздошной и/или слепой кишки с развитием соответствующих клинических проявлений.

7) Поражение ЦНС также относится к числу сравнительно поздних проявлений болезни Бехчета, поражая 10–20% больных. В клинической картине наблюдается головная боль, спутанность сознания. В более тяжелых случаях отмечается развитие судорожного синдрома, стойких психических нарушений, деменции. В основе указанных нарушений лежат проявления цереброваскулита либо тромбоз венозных синусов мозга.

8) Сосудистые проявления наблюдаются у 9–27% больных. Наиболее часто обнаруживается тромбоз поверхностных и глубоких вен, существенно реже — формирование артериальных окклюзий и аневризм.

Специфичные лабораторные маркеры болезни Бехчета не обнаружены. Как правило, выявляются признаки анемии, хронического воспаления, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ и С-реактивного белка. Часто повышен уровень сывороточных иммуноглобулинов и ЦИК, возможно выявление ревматоидного фактора и антиэндоцелиальных антител [5]. Антиядерные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела и антитела к кардиолипину, как правило, отсутствуют. Выявление HLAB51 может способствовать диагностике, однако его отсутствие не исключает болезни Бехчета [2].

Для диагностики болезни Бехчета было предложено несколько поколений диагностических критериев, наиболее современными являются критерии, разработанные международной группой по изучению болезни Бехчета в 1990 г. Согласно данным критериям, болезнь Бехчета диагностируется при выявлении афтозного стоматита (обязательный критерий) и любых двух из четырех критериев: наличие рецидивирующих язв гениталий, вовлечение глаз, наличие кожных проявлений, выявление положительного теста патергии.

Приводим описание двух клинических случаев болезни Бехчета, диагностированных в ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова» в 2009 г.

Больной Ш, 40 лет, житель Республики Дагестан, находился на стационарном лечении с диагнозом: болезнь Бехчета подострого течения с поражением слизистой оболочки ротовой полости, гениталий (язвы), кожи (угреподобная сыпь, узловатая эритема), сосудов (флебит глубоких вен голени в анамнезе, тромбоз флебит яремных вен), II ст. активности.

Жалобы при поступлении: на общую слабость, головокружение, болезненные язвы в полости рта, на коже мошонки, угревую сыпь на коже спины и задней поверхности шеи, отечность стоп и голеней при длительном пребывании в вертикальном положении, формирование на местах внутримышечных и внутривенных инъекций плотных узелков диаметром в несколько мм, возникающих в ближайшие часы после инъекции, сохраняющихся 5–7 суток, купирующихся самостоятельно.

Анамнез заболевания: в течение 5 лет пациент отмечал появление болезненных, длительно заживающих язвочек на слизистых оболочках ротовой полости и гениталий. С весны 2005 г. появились резко болезненные гиперемизированные узлы в подкожной жировой клетчатке голеней (рецидивы высыпаний 2–3 раза в год). Осенью 2006 г. возникла угревая сыпь на коже спины и задней поверхности шеи (в этот период времени глюкокортикоиды не получал). В июне 2007 г. развился флебит глубоких вен голеней. В марте 2008 г. появилась лихорадка до 40°С, слабость, кашель с большим количеством гнойной мокроты. По месту жительства получал антибиотики с эффектом в виде купирования лихорадки, исчезновения мокроты. В июле 2008 г. вновь отметил появление кашля, потливости, фебрильной лихорадки. При лабораторном обследовании выявлено повышение СОЭ до 47 мм/ч. Была диагностирована левосторонняя нижнедолевая пневмония. Получал антибиотики широкого спектра действия (в том числе меропенем) без эффекта. При компьютерной томографии легких выявлен абсцесс нижней доли левого легкого, пиопневмоторакс. Проводилось многократное пунктирование абсцесса, удалялось гнойное содержимое. В дальнейшем появились боли в грудной клетке справа, связанные с дыханием, одышка при физической нагрузке (подъем на 2-й этаж), лихорадка до 38–39°С, пациент похудел на 15 кг. По месту жительства состояние расценивали как плеврит, получал антибактериальную терапию, однако лихорадочный синдром сохранялся. В сентябре появилось ощущение распирания в области шеи, отечность этой области. При УЗИ выявлены признаки флебита яремных вен с тромботическими массами в просвете. С этого времени получает варфарин. В ноябре 2008 г. впервые высказано предположение о системном васкулите, назначен метипред 12 мг/сут. На этом фоне отмечен регресс лихорадки, проявлений узловатой эритемы, тенденция к уменьшению количества язв ротовой полости и гениталий. Госпитализирован для уточнения диагноза, коррекции терапии.

Осмотр при поступлении: состояние относительно удовлетворительное, достаточного питания. На коже спины и задней поверхности шеи — угреподобная сыпь. На коже голеней участки гиперпигментации на месте элементов узловатой эритемы. На слизистой оболочке нижней губы — две небольших размеров язвы, болезненные, покрытые белым налетом, окруженные красноватым ободком. Сходный язвенный дефект в области мошонки. Суставы без признаков синовита. Со стороны сердца и легких патологии не определяется. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Обращают на себя внимание умеренные проявления венозной недостаточности нижних конечностей.

Данные лабораторных исследований. В анализах крови: гемоглобин 139 г/л, эритроциты $4,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $7,9 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула не изменена, тромбоциты 208×10^9 /л. Повышены острофазовые показатели: СОЭ 41 мм/ч, СРБ 21,8 мг/л, фибриноген 4,75 г/л. Содержание белковых фракций, биохимические показатели (билирубин, креатинин, холестерин, глюкоза, аминотрансферазы) в пределах нормы. МНО 1,27, АЧТВ 34,8 с. Д-димер сыворотки 0,56 (норма до 0,5 мкг/мл FEU). Скрининг тромбофилии (лейденская мутация, мутации гена протромбина, гена метилентетрагидрофолатредуктазы, гена VII фактора свертывания, гена субъединицы рецептора тромбоцитов Pa/IIIb) — мутации не выявлены. Антитела к кардиолипину класса IgG 0,56 GPL-U/ml (норма менее 10), антитела к кардиолипину класса IgM 1,2 GPL-U/ml (норма менее 10), антитела к бета-2 гликопротеину I класса IgG 3,9 U/ml (норма менее 10). АНФ отрицательный, антитела к эндотелиальным клеткам 1:160 ($N < 1:10$). HLA-B51 антиген обнаружен. Анализ мочи в пределах нормы.

Данные инструментальных исследований: ЭКГ — синдром укороченного PQ. ЭхоКГ-патологии не определяется. УЗИ органов брюшной полости и почек: выявлены конкременты обеих почек, в остальном патологии не определяется.

Спирография: незначительное снижение ЖЕЛ. Легкие нарушения проходимости дыхательных путей.

Тест патергии положительный.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: визуализация подвздошных вен фрагментарная. С обеих сторон подвздошные вены проходимы. УЗ-признаков непроходимости не выявлено. В режиме ЦДК контрастирование просвета вен полное. Кровоток носит фазный характер. Слева в просвете глубоких вен голени лоцируются тромботические массы, плотные, фиброзированные. Сохранен монофазный кровоток. Верхний уровень распространения тромботических масс соответствует верхней трети голени. Большая подкожная вена проходима, не расширена. Сафенофemorальное соустье состоятельно. Малая подкожная вена проходима.

Справа в просвете глубоких вен голени лоцируются тромботические массы. Верхний уровень распространения соответствует нижней трети бедра. Верхушка тромба четко не визуализируется. В подколен-

ной и глубоких венах голени на уровне верхней трети окклюзивный тромбоз. Сафенофemorальное соустье состоятельно. На уровне голени большая подкожная вена расширена, деформирована. Заключение: Тромбоз глубоких вен обеих нижних конечностей.

Дуплексное сканирование яремных вен: с обеих сторон яремные вены проходимы, стенки плотные, утолщены неравномерно, лоцируются участки пристеночных организованных тромботических масс. УЗ-признаков флотации не выявлено. Сохранен монофазный кровоток. Заключение: тромбофлебит яремных вен.

Консультация окулиста: здоров.

На основании совокупности клинических (афтозный стоматит, язвы гениталий, папулопустулез, узловатая эритема, тромбофлебиты) и лабораторных (выявление гена B51 при HLA-типировании) данных состояние пациента расценено как болезнь Бехчета, начата терапия колхицином с хорошей ранней переносимостью и эффективностью (заживление афты полости рта на 4-е сутки, тенденция к заживлению язвы гениталий).

Больной Э., 22 года, житель Республики Дагестан, находился на стационарном лечении с диагнозом: болезнь Бехчета подострого течения с поражением слизистой оболочки ротовой полости и гениталий (язвы), кожи (угреподобная сыпь, узловатая эритема), сосудов (тромбоз глубоких и подкожных вен обеих нижних конечностей), I степень активности.

Жалобы при поступлении на общую слабость, болезненные язвы в полости рта, на коже мошонки, угревую сыпь на коже спины и задней поверхности шеи, отеки стоп и голеней. Формирование на местах внутримышечных и внутривенных инъекций плотных узелков диаметром 3–4 мм, возникающих в течение ближайших часов и сохраняющихся до 7 суток.

Анамнез заболевания: болен с 13 лет, когда появилась рецидивирующая узловатая эритема в области голеней. С этого времени эпизодически отмечал ознобы с подъемом температуры тела до 41°C без отчетливой периодичности. Лечился витаминами группы В без эффекта, рецидивы узловой эритемы отмечались 3–4 раза в год. В 2000 г. присоединился тромбофлебит вен обеих нижних конечностей, лечился у сосудистого хирурга, получал трентал, реополиглюкин, детралекс, преднизолон 10 мг/сут в течение 1 месяца с нестойким непродолжительным эффектом. С 2001 г. впервые отметил появление язв на слизистой оболочке ротовой полости и гениталий, болезненных в течение первых 3–4 дней, далее безболезненных, возникла обезображивающая угревая сыпь на коже спины и груди. В июле 2008 г. остро возникла одышка, кашель. По месту жительства состояние расценивалось как бронхит. В связи с частыми рецидивами тромбофлебита весной 2009 г. была начата терапия варфарином. На этом фоне в июне 2009 г. возникло кровотечение из язвы ротовой полости, потребовавшее переливания крови, свежезамороженной плазмы. Госпитализирован для обследования и лечения.

Осмотр при поступлении: состояние удовлетворительное, пониженного питания. На коже спины и зад-

ней поверхности шеи угреподобная сыпь (рис. 1). На коже медиальной поверхности правой голени — единственный отцветающий высыпной элемент узловой



Рис. 1. Псевдофолликулит и угреподобная сыпь.

эритемы, множественные очаги гиперпигментации на месте высыпаний узловой эритемы с обеих сторон. На слизистой оболочке языка гигантская язва, болезненная, покрытая белым налетом (рис. 2). Суставы

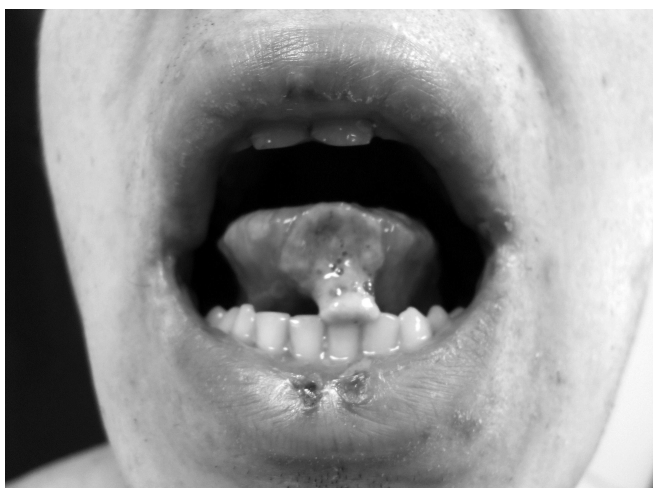


Рис. 2. Язвенное поражение слизистой оболочки ротовой полости.

без признаков синовита. Аускультативно — усиление II тона на легочной артерии, в остальном по органам и системам патологии не определяется. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличе-

ны. Выражены проявления венозной недостаточности нижних конечностей.

Данные лабораторных исследований. В анализах крови: гемоглобин 119 г/л, эритроциты $4,93 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $7,7 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула не изменена, тромбоциты 224×10^9 /л. Повышены острофазовые показатели: СОЭ 28 мм/ч, СРБ 23,12 мг/л, фибриноген 4,4 г/л. Обнаружена гиперпротеинемия (общий белок 98,3 г/л). Содержание белковых фракций, биохимические показатели (билирубин, креатинин, холестерин, глюкоза, аминотрансферазы) — в пределах нормы. МНО 1,49, АЧТВ 49,9 с. Антитела к кардиолипину класса IgG 1,3 GPL-U/ml (норма менее 10), антитела к кардиолипину класса IgM 2,2 GPL-U/ml (норма менее 10), антитела к бета-2 гликопротеину I класса IgG 11,4 U/ml (норма — менее 10) — незначимо повышены. АНФ отрицателен, антитела к эндотелиальным клеткам <1:10 (N). IgM = 1,24 (норма), IgG = 15,3 (норма), IgA = 5,79 (повышен). HLA-B51 антиген обнаружен.

Анализ мочи в пределах нормы.

Данные инструментальных исследований: ЭКГ — синусовый ритм с ЧСС 73 уд. в 1 мин. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Элементы нагрузки на правое предсердие. Спирография — патологии не выявлено. Легкие нарушения проходимости дыхательных путей. Тест патергии положительный.

ЭхоКГ: небольшая дилатация правых камер сердца. Миокард не утолщен. Асинхронное движение МЖП. Глобальная систолическая и диастолическая функции обоих желудочков сохранены. Аорта не расширена. Патологии аортального клапана не выявлено. Патологии митрального клапана не выявлено. Трехстворчатый клапан не изменен. Трикуспидальная регургитация 1 степени. Ствол легочной артерии не расширен. Приклапанная пульмональная регургитация. Легочная гипертензия (расчетное систолическое давление в легочной артерии 40 мм Hg).

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: визуализация подвздошных вен фрагментарная. С обеих сторон подвздошные вены проходимы. УЗ-признаков непроходимости не выявлено. В режиме ЦДК контрастирование просвета вен полное. Кровоток носит фазный характер. Слева в просвете поверхностной бедренной, подколенной и глубоких вен голени лоцируется тромботические массы, плотные, фиброзированные. Признаки реканализации — сохранен монофазный кровоток. Верхний уровень распространения тромботических масс соответствует границе верхней и средней трети бедра. УЗ-признаков флотации не выявлено, верхушка тромба фиксирована по нижней стенке большой подкожной вены. Берцовые вены проходимы на уровне нижней трети голени. Большая подкожная вена на уровне бедра проходима, не расширена. Сафенофemorальное соустье состоятельно. На уровне голени расширены большая подкожная вена и ее притоки, стенки плотные, вена при компрессии полностью не сжимается, в просвете лоцируются фиброзированные реканализирующие тромботические массы. Малая подкожная вена — стенки плотные, утолщены неравномерно, участ-

ки пристеночных организованных тромботических масс. Справа в просвете поверхностной бедренной, подколенной и глубоких вен голени лоцируются тромботические массы. Верхний уровень распространения соответствует границе средней и нижней трети бедра. Верхушка тромба четко не визуализируется. В подколенной и глубоких венах голени на уровне верхней трети тромбоз носит окклюзивный характер. Малая подкожная вена — окклюзивный тромбоз. Сафенофemorальное соустье состоятельно. На уровне голени большая подкожная вена расширена, деформирована, в просвете вены фибризированные пристеночные тромботические массы.

Заключение:

Тромбоз глубоких вен левой нижней конечности в стадии реканализации.

Тромбоз глубоких вен правой нижней конечности. Окклюзия подколенной вены, глубоких вен голени.

Тромбоз больших подкожных вен, подкожных вен, подкожных вен голени с обеих сторон, малой подкожной вены слева, стадия реканализации.

Окклюзия малой подкожной вены справа.

УЗИ органов брюшной полости и почек: правосторонний нефроптоз. Добавочная доля селезенки.

На основании совокупности клинических данных (афтозный стоматит, язвы гениталий, угреподобная сыпь, узловатая эритема, флебиты) и лабораторных (выявление гена В51 при HLA-типировании) состояние пациента расценено как болезнь Бехчета, начата терапия колхицином с хорошей переносимостью и эффективностью (заживление афты).

Описанные нами случаи характеризуются сходными клиническими проявлениями. Среди них следует отметить доминирование в клинической картине поражения слизистых оболочек и кожи, сосудов среднего калибра (тромбофлебит глубоких вен голени, яремных вен) с склонностью к тромботическим осложнениям. Анамнез у обоих пациентов дает основание предполагать перенесенные эпизоды тромбоэм-

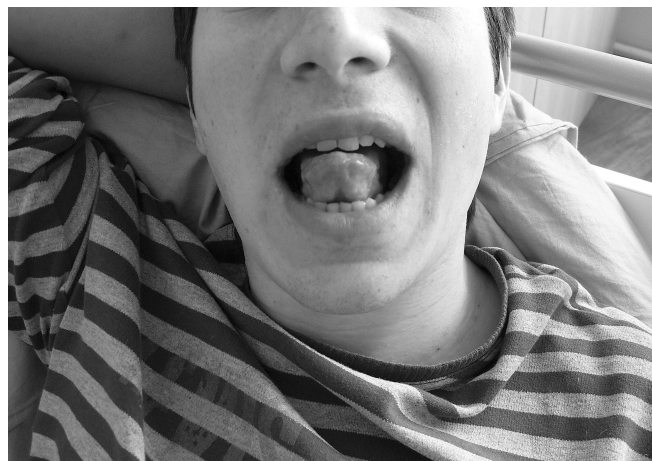


Рис. 3. Тот же больной, что и на рис. 2. Заживление афты после лечения колхицином.

болии легочной артерии, не подтвержденные, однако, данными инструментального обследования. Стоит упомянуть отсутствие таких характерных признаков болезни Бехчета, как суставной синдром и воспалительное поражение глаз. По всей видимости, указанный факт явился причиной поздней диагностики заболевания (на 5-ом году болезни у больного Ш. и 9-ом году — у больного Э.).

Мы полагаем, что данный вариант течения болезни Бехчета может быть типичен для представителей этнической популяции Дагестана, хотя, безусловно, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Отмечен быстрый и выраженный эффект низких доз колхицина в отношении слизистых и кожных проявлений болезни Бехчета. Данный факт согласуется с результатами рандомизированных контролируемых исследований применения колхицина при болезни Бехчета. Учитывая хорошую переносимость, высокую эффективность и высокий уровень доказательности, колхицин следует рассматривать в числе базисных препаратов первой линии терапии болезни Бехчета.

Литература:

1. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета / З.С.Алекберова // Москва, 2007.— 86 с.
2. Алекберова З.С. и др. Иммуногенетический маркер HLA-B5 при болезни Бехчета // Тер. архив.— 1993.— Т. 65, № 5.— С. 12–14.
3. Мазуров В.И. Клиническая ревматология / Под ред. В.И.Мазурова.— СПб. : Фолиант, 2005.— 520 с.
4. Aktulga, E.A. Altac M., Muftuoglu A. et al. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. Haematologica.— 1980.— Vol. 65, № 3.— P. 399–402.
5. Dinc A. T., Takafuta D., Jiang et al. Anti-endothelial cell antibodies in Behcet's disease // Clin. Exp. Rheumatol.— 2003.— Vol. 21, № 3.— P. 27–30.
6. Keino H. Okada A.A. Behcet's disease: global epidemiology of an Old Silk Road disease // Br. J. Ophthalmol.— 2007.— Vol. 91, № 12.— P. 1573–1574.
7. Krause I., Weinberger A. Behcet's disease. // Curr. Opin. Rheumatol.— 2008.— Vol. 20, № 1.— P. 82–87.
8. Taarit, S. Ben Turki, Ben Maiz H. Rheumatologic manifestations of Behcet's disease: report of 309 cases // Rev. Med. Interne.— 2001.— Vol. 22, № 11.— P. 1049–1055.

**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.