

ВЕСТНИК

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Научно-практический журнал

ТОМ 3 • № 1 • 2011

Основан в феврале 2009 года

Учредитель: Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования



Санкт-Петербург, СПбМАПО, 2011

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.И.Мазуров (засл. деят. науки, профессор, чл.-корр. РАМН)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.И.Симаненков (д-р мед. наук, проф.)

А.Е.Борисов (д-р мед. наук, проф.)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Н.И.Глушков (д-р мед. наук, проф.)

Ф.П.Романюк (д-р мед. наук, проф.)

В.П.Земляной (д-р мед. наук, проф.)

С.А.Сайганов (канд. мед. наук, доцент)

О.Ю.Кузнецова (д-р мед. наук, проф.)

С.В.Столлов (отв. секретарь, д-р мед. наук)

С.В.Лобзин (д-р мед. наук, проф.)

В.Н.Филатов (д-р мед. наук, проф.)

Ю.В.Лобзин (д-р мед. наук, проф., акад. РАМН)

А.В.Цимбалистов (д-р мед. наук, проф.)

В.П.Медведев (научный редактор, д-р мед. наук, проф.)

В.А.Цинзерлинг (д-р мед. наук, проф.)

В.И.Новиков (д-р мед. наук, проф.)

Ю.А.Шнейдер (д-р мед. наук, проф.)

С.Л.Плавинский (д-р мед. наук, проф.)

С.Б.Шустов (д-р мед. наук, проф.)

М.А.Репина (д-р мед. наук, проф.)

А.П.Щербо (д-р мед. наук, проф.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ СОВЕТА

О.Г.Хурцилава (д-р мед. наук)

ЧЛЕНЫ СОВЕТА

Н.М.Аничков (Санкт-Петербург)

М.М.Одинак (Санкт-Петербург)

С.Ф.Багненко (Санкт-Петербург)

Е.А.Селиванов (Санкт-Петербург)

А.Г.Баиндурашвили (Санкт-Петербург)

С.А.Симбирцев (Санкт-Петербург)

А.Ю.Барановский (Санкт-Петербург)

В.Н.Смирнов (Санкт-Петербург)

А.Б.Белевитин (Санкт-Петербург)

Г.Б.Федосеев (Санкт-Петербург)

Н.Н.Климко (Санкт-Петербург)

И.С.Фрейдлин (Санкт-Петербург)

В.А.Козлов (Санкт-Петербург)

Е.В.Шляхто (Санкт-Петербург)

И.В.Маев (Москва)

Ф.Шерперель (Франция)

Е.Л.Насонов (Москва)

Ю.Ямашита (Япония)

В.А.Неверов (Санкт-Петербург)

Д.Сесавен (США)

ISSN 2075-8839

Индекс издания 66021

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41,
редакция журнала

«Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования»

Телефоны: 273-93-98, 275-19-20

Факс: 273-93-98

Интернет: www.eLibrary.ru

E-mail: vestnik@spbmapo.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

ПОСЛЕВУЗОВСКАЯ ПОДГОТОВКА ВРАЧЕЙ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ	5
<i>Н.Т.Гончар, О.Г.Хурицлава</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЕНТРИКУЛОСУБГАЛЕАЛЬНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ПОСТГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ Часть 2. АНАЛИЗ ПЕРСПЕКТИВ	10
<i>А.С.Иова, Ю.А.Гармашов, Е.Ю.Крюков, Д.А.Иова</i>	
ЛИКВОРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МИКРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ В ДИНАМИКЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ	19
<i>В.В.Пилипенко, Ю.В.Лобзин, В.Е.Карев, М.В.Резванцев</i>	
ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ГЕМОСТАЗ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА МЭЛЛОРИ – ВЕЙСА	25
<i>А.Е.Борисов, К.Г.Кубачев, Д.М.Ризаханов, Ш.А.Шарипов</i>	
ЭНДОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА	28
<i>Н.И.Глушков, Г.М.Горбунов, Б.А.Хусенов</i>	
РОЛЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ОБШИРНЫХ ГЛУБОКИХ ОЖОГОВ ПРЕПАРАТОМ С ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ	31
<i>К.Н.Мовчан, Д.К.Якимов, О.В.Чичков, А.В.Коваленко, Е.В.Зиновьев, А.В.Шуткин, А.В.Прохоренко</i>	
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИПОЛОСТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЭЛЕКТРОФЕРЕЗА ПРИ ГИПЕРАКТИВНОМ МОЧЕВОМ ПУЗЫРЕ БЕЗ ДЕТРУЗОРНОЙ ГИПЕРАКТИВНОСТИ	35
<i>В.В.Протоцак, А.Ю.Шестаев, Е.А.Андреев, Н.Ю.Игловиков, К.Х.Чибиров, А.В.Кукушкин, А.В.Расцветаев, С.Б.Петров, Н.Д.Кубин, Е.С.Штиленя, А.И.Новиков</i>	
МИНИ-ИНВАЗИВНЫЙ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНЫЙ ОПЕРАТИВНЫЙ ДОСТУП ЧЕРЕЗ РОТОВУЮ ПОЛОСТЬ В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ И ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ	39
<i>Е.М.Трунин, М.А.Сиркис</i>	
ИНФОРМАТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	43
<i>Р.К.Галахова, Л.И.Великанова, Н.В.Ворохобина, И.П.Серебрякова, Е.В.Объедкова</i>	
ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ СТРЕССОРНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ	50
<i>С.А.Бондарев, Э.В.Земцовский</i>	
ТРЕХЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ	54
<i>В.И.Головкин, Н.М.Жулев, М.А.Привалова</i>	
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ АФФЕРЕНТАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ	59
<i>М.В.Фоминцева, В.И.Головкин, С.Н.Жулёв</i>	
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА	64
<i>В.Н.Гончар, Е.Б.Башина, Н.В.Ворохобина</i>	
КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА РЕФЛЮКСНОЙ БОЛИ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ	67
<i>З.А.Левченко, С.В.Дударенко, Е.Г.Солоницын</i>	
РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ IGA-НЕФРОПАТИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА	70
<i>И.А.Рахитянская, Т.С.Рябова, А.Л.Арьев</i>	
АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ	75
<i>М.С.Петрова, Т.Г.Шемеровская, В.И.Мазуров</i>	
ОСОБЕННОСТИ ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	80
<i>О.О.Шмелева, А.Л.Арьев, М.М.Шарипова</i>	
ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У НАРКОЗАВИСИМЫХ ЛИЦ	86
<i>В.И.Уланова, В.И.Мазуров</i>	
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	
РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПАПИЛЛОМАТОЗ ТРАХЕИ У БОЛЬНОЙ АСПИРИНОВОЙ АСТМОЙ	89
<i>С.А.Собченко, В.П.Молодцова, О.С.Счетчикова, С.Н.Поспелова, И.С.Платонова</i>	
ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОПАТИЯ С КРИТИЧЕСКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И СОПУТСТВУЮЩИМ АМИЛОИДОЗОМ	93
<i>С.В.Столлов, В.И.Новиков, М.А.Фролова</i>	
ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЭСКАЛАЦИОННОГО ПОДХОДА К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ	97
<i>Н.В.Захарова, Д.С.Медведев</i>	

CONTENTS

EDITORIAL

- POSTGRADUATE MEDICAL TRAINING IN NORTH-WESTERN REGION OF RUSSIA5
N.T.Gonchar, O.G.Khurtsilava

ORIGINAL ARTICLES

- VENTRICULOSUBGALEAL SHUNTING IN TREATMENT OF PROGRESSING POSTHEMORRHAGIC
HYDROCEPHALY AT PRETERM INFANTS Part II. ANALYSIS OF PROSPECTIVES10
A.Iova, Y.Garmashov, E.Krukov, D.Iova
- CSF DIAGNOSTICS OF CEREBRAL MICROVASCULAR DISTURBANCES IN DYNAMICS
OF A BACTERIAL PURULENT MENINGITIS19
V.V.Pilipenko, Yu.V.Lobzin, V.E.Karev, M.V.Rezvantsev
- ENDOSCOPIC HEMOSTASIS IN THE TREATMENT OF MALLORY-WEISS SYNDROME25
A.E.Borisov, K.G.Kubachev, D.M.Rizakhanov, Sh.A.Sharipov
- ENDOSCOPY IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF GASTRODUODENAL
HAEMORRHAGE OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS28
N.I.Glushkov, G.M.Gorbunov, B.A.Khusenov
- THE ROLE OF PARENTERAL SUPPORT SUFFERED FROM EXTENSIVE
DEEP BURNS WITH HEPATOPROTECTIVE DRUG31
K.N.Movchan, D.K.Yakimov, O.V.Chichkov, A.V.Kovalenko, E.V.Zinoviev, A.V.Shutkin, A.V.Prokhorenko
- EXPERIENCE OF INTRAVESICAL DRUG ADMINISTRATION AT OVERACTIVE
BLADDER WITHOUT DETRUSOR HYPERACTIVITY35
*V.V.Protoshak, A.Y.Shestaev, E.A.Andreev, N.Y.Iglovikov, A.V.Kukushkin, A.V.Rassvetaev,
S.B.Petrov, N.D.Kubin, E.S.Shpilenya, A.I.Novikov*
- MINIMALLY INVASIVE TRANSLUMINAL ONLINE ACCESS THROUGH THE ORAL
CAVITY IN SURGERY OF THYROID AND PARATHYROID GLANDS39
E.M.Trunin, M.A.Sirkis
- DESCRIPTIVENESS OF VARIOUS LABORATORY TECHNOLOGIES IN DISEASES
PITUITARY-ADRENAL SYSTEM DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH ADRENAL HYPERPLASIA
AND ARTERIAL HYPERTENSION43
R.K.Galakhova, L.I.Velikanova, N.V.Vorokhobina, I.P.Serebryakova, E.V.Obedkova
- STRESS-INDUCED CARDIOMYOPATHY CAUSED WITH CHRONIC
PSYCHOEMOTIONAL STRESS. DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF CARDIAC
SINGLE-PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY50
S.Bondarev, E.Zemzovskiy
- THREE-YEAR SURVIVAL OF PATIENTS WITH ELDERLY AFTER ISCHEMIC STROKE54
V.I.Golovkin, N.M.Zhulev, M.A.Privalova
- NEUROPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF OF AFFERENT DISORDERS
IN MULTIPLE SCLEROSIS59
M.V.Fomitseva, V.I.Golovkin, S.N.Zhulev
- ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN YOUTH64
V.N.Gonchar, E.B.Bashnina, N.V.Vorokhobina
- CLINICAL-INSTRUMENTAL DIAGNOSTIC CRITERIA OF SYNDROME
REFLUX PAIN IN CHEST67
S.A.Levchenko, S.V.Dudarenko, E.G.Solomicin
- THE ROLE OF EXPRESSION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES ON THE DEVELOPMENT
OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN RENAL TISSUE IN PATIENTS
WITH IGA-NEPHROPATHY ELDERLY70
I.A.Rakityanskaya, T.S.Ryabova, A.L.Ariev
- ACTUAL PROBLEMS OF GOUT TREATMENT75
M.S.Petrova, T.G.Shemerovskaya, V.I.Mazurov
- THE FEATURES OF THE INTERNAL PICTURE OF ILLNESS AT THE PATIENTS
OF ELDERLY AND SENILE AGE WITH THE DIABETES MELLITUS TYPE 280
O.O.Shmeleva, A.L.Ariev, M.M.Sharipova
- SYSTEMIC ENZYME THERAPY IN MANAGEMENT OF INFECTIVE ENDOCARDITIS
IN DRUG ADDICTORS86
V.I.Ulanova, V.I.Mazurov
- THE RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS IN THE PATIENT
WITH ASPIRIN-INDUCED ASTHMA89
S.A.Sobchenko, V.P.Molodtsova, O.S.Schetchikova, S.N.Pospelova, I.S.Platonova
- THE CLINICAL CASE OF DILATED CARDIOMYOPATHY WITH CRITICAL
LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION AND ASSOCIATED AMYLOIDOSIS93
S.V.Stolov, V.I.Novikov, M.A.Frolova
- A DE-ESCALATION APPROACH TO ANTIMICROBIAL TREATMENT
OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN THERMAL BURNS97
N.V.Zakharova, D.S.Medvedev

УДК 378.046.4:614.23 (470.2)

ПОСЛЕВУЗОВСКАЯ ПОДГОТОВКА ВРАЧЕЙ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

Н.Т.Гончар, О.Г.Хурцилава

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

POSTGRADUATE MEDICAL TRAINING IN NORTH-WESTERN REGION OF RUSSIA

N.T.Gonchar, O.G.Khurtsilava

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Н.Т.Гончар, О.Г.Хурцилава. 2011 г.

В работе проанализирована послевузовская подготовка врачей (интернатура, клиническая ординатура) в Северо-Западном федеральном округе РФ. Основное обучение проводится в вузах и учреждениях Минздравсоцразвития, оно дополняется участием вузов других ведомств. Рост набора в интернатуру и клиническую ординатуру требует создания новых организационных и учебных структур, адаптированных к специфике преподавания, что повышает качество подготовки врачей.

Ключевые слова: послевузовское образование, формы организации обучения, качество.

Postgraduate training of doctors (internship training, residency, clinical residency training and postgraduate studies) in the North-Western Federal district of the Russian Federation has been analysed in the work. The major training is carried out in the Higher Educational Establishments of the Federal Agency of Health and Social Development with the contribution of Higher Educational Establishments and Scientific Research Institutes of other agencies. The most required specializations for training on the part of the doctors have been specified. The increase of the number of internship and resident students demands creation of new organizational and educational structures adapted to the teacher specific purposes including regional educational centres which improves the quality of medical training. Thus the programme of multilevel medical training including scientific training in postgraduate studies is being gradually implemented in the region.

Key words: postgraduate training of doctors, forms of training organization, quality of training.

В историческом аспекте отечественная система послевузовского медицинского образования закладывалась в конце 60-х годов XX века введением дополнительной подготовки врачей после получения ими высшего образования. В этих целях было принято Постановление Совмина СССР № 130 от 10.02.1967 г. «Об организации в виде опыта одногодичной специализации (интернатуры) выпускников ряда медицинских институтов». Сущность опыта заключалась в том, что выпускники медицинских институтов направлялись в одногодичную интернатуру (специализацию) по избранной специальности в крупные лечебно-профилактические учреждения. Новая система подготовки врачей — интернатура — поэтапно была введена к 1974 году по основным клиническим специальностям.

В соответствии с Положением об одногодичной специализации (интернатуре) выпускников лечебных, педиатрических и стоматологических факультетов медицинских институтов и медицинских факультетов университетов, утвержденным приказом Минздрава СССР от 20 января 1982 г. № 44 «О мерах по дальнейшему улучшению подготовки врачей кадров в интернатуре» (аналогичном Положению, утвер-

жденному приказом Минздрава СССР и Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 4 сентября 1972 г. № 730/670), одногодичная специализация (интернатура) являлись обязательной формой последипломной подготовки выпускников лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов медицинских институтов и медицинских факультетов университетов, по окончании которой врачам-интернам присваивалась квалификация врача-специалиста.

Непосредственное обучение интернов осуществляли врачи, имеющие квалификационные категории, за дополнительную оплату. Ответственность за подготовку врачей в интернатуре была возложена на территориальные органы управления здравоохранением, а в части организации и проведения специализации и приема заключительных экзаменов — на базовые медицинские вузы. Основной задачей одногодичной интернатуры являлась подготовка врача-специалиста для оказания квалифицированной медицинской помощи.

Для лиц, желающих достичь более высокого профессионального уровня, была открыта ординатура. Порядок обучения в ординатуре был установлен

Положением о клинической ординатуре, утвержденным Приказом Минздрава СССР от 19 мая 1971 г. № 362, согласно которому основной задачей обучения врачей в клинической ординатуре является подготовка высококвалифицированных специалистов для самостоятельной работы в органах и учреждениях здравоохранения или в порядке частной практики.

В настоящее время правовое регулирование длительных форм медицинского последипломного образования обеспечили федеральные законы, принятые в 90-е годы XX века. Федеральный закон Российской Федерации от 10.07.1992 № 3266-1 «Об образовании» впервые ввел понятие «послевузовское профессиональное образование», которое предоставляет гражданам возможность повышения уровня образования, научной, педагогической квалификации на базе высшего образования.

Послевузовское профессиональное образование может быть получено в интернатуре, ординатуре и аспирантуре, созданных в образовательных учреждениях высшего и дополнительного профессионального образования и научных организациях, имеющих соответствующую лицензию (п. 2 в ред. Федерального закона «Об образовании» от 20.04.2007 № 56-ФЗ).

Дальнейшее развитие послевузовского медицинского и фармацевтического образования связано с федеральным законом от 22.08.1996 № 125-ФЗ «О высшем и послевузовском профессиональном образовании». Так, в п. 7 ст. 6 (в ред. Федерального закона от 24.10.2007 № 232-ФЗ) сказано, что «для лиц, освоивших образовательные программы высшего медицинского (фармацевтического) образования, условием для занятия соответствующих должностей является первичная годичная послевузовская подготовка (интернатура), подтверждаемая удостоверениями установленного образца».

Важные правовые нормы, относящиеся к послевузовскому профессиональному образованию, содержатся в Федеральном законе от 22.07.1993 № 54877-1 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» (далее — Основы).

В соответствии со ст. 54 Основ «право на занятие медицинской деятельностью в Российской Федерации имеют лица, получившие высшее медицинское образование в Российской Федерации, диплом и специальное звание, а также сертификат специалиста и лицензию на осуществление медицинской деятельности. Сертификат специалиста выдается на основании послевузовского профессионального образования (аспирантура, ординатура), или дополнительного образования (повышение квалификации, специализация), или проверочного испытания, проводимого комиссиями профессиональных медицинских и фармацевтических ассоциаций, по теории и практике избранной специальности, вопросам законодательства в области охраны здоровья граждан».

Вышеуказанные федеральные законы разграничивают компетенцию и ответственность в сфере образования и здравоохранения органов государственной власти и местного самоуправления.

Конкретный порядок, сроки и формы подготовки устанавливаются подзаконными актами (далее — Приказ) Минздравсоцразвития РФ.

Ныне действующий Приказ от 23 апреля 2009 г. № 210н «О номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации» в отличие от предыдущих (№ 337, 553н, 112н), сохранив разделение специальностей на две группы, не устанавливает порядок их получения медицинскими работниками. Такой порядок введен Приказом от 7 июля 2009 г. № 415н «Об утверждении Квалификационных требований к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения», когда получение основной специальности возможно через обучение в интернатуре или ординатуре, а специальности, требующей углубленной подготовки — или через обучение в ординатуре, или через прохождение профессиональной переподготовки при наличии послевузовского профессионального образования по соответствующей основной специальности.

Важные коррективы в подготовку интернов внесены письмом Минздравсоцразвития РФ от 17 июня 2010 г. № 16-3/102/2-5048 и Приказом от 23.07.2010 г. 541-н. Существовавший более 40 лет порядок подготовки интернов с использованием ресурсов лечебно-профилактических учреждений прекращен, как не соответствующий действующему законодательству, поскольку ЛПУ не имеют лицензии на соответствующий вид образовательной деятельности, а, следовательно, не могут выдать документы об образовании. Должность врач-интерн выведена из «Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих», раздел «Квалификационные характеристики должностей работников сферы здравоохранения».

После прохождения интернатуры в установленном порядке специалисты могут замещать в учреждениях здравоохранения врачебные и провизорские должности, соответствующие Номенклатуре специальностей с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием.

Специалисты, желающие повысить свой профессиональный уровень, могут продолжать обучение в клинической ординатуре. Порядок обучения в ней закреплен в «Положении о клинической ординатуре», утвержденном приказом Минздрава РФ от 17.02.1993 № 23.

Обучение осуществляется с отрывом от основного места работы. Продолжительность обучения составляет 2 года, однако этот срок может быть увеличен до 5 лет. Соответствующее решение принимается в каждом конкретном случае в зависимости от специальности подготовки. Лицам, прошедшим подготовку в клинической ординатуре, выдается удостоверение к диплому установленного образца о базовом высшем медицинском образовании. Врачи, окончившие интернатуру или ординатуру, получают, кроме того, сер-

тификат специалиста, предусмотренный ст. 54 Основ, в качестве документа, подтверждающего право на занятие медицинской и фармацевтической деятельностью в Российской Федерации. Этот сертификат выдается после сдачи квалификационного экзамена.

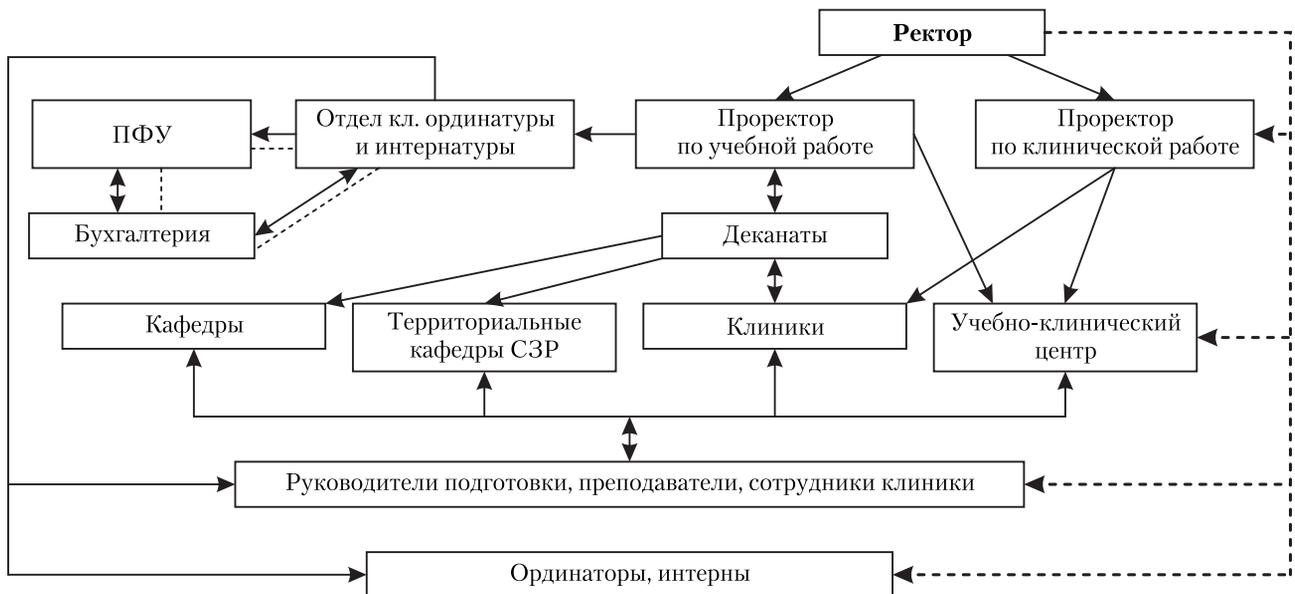
На основании данных, полученных от образовательных учреждений по специально разработанной нами программе и по материалам координационного совета по послевузовскому и дополнительному профессиональному образованию специалистов здравоохранения в СЗФО (приказ Минздрава РФ от 13 декабря 2001г. № 436) нами проведен анализ послевузовской подготовки за 2006–2009 годы.

Организационная структура послевузовского образования имеет особое значение, поскольку сформировалась отдельная сфера подготовки специалистов,

Росздрава» (далее – СПбГМА); ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Росздрава» (далее – СПбГХФА); ГОУ ДПО «Северный государственный медицинский университет Росздрава» (далее – Северный ГМУ); ГОУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» (далее – Новгород. ГУ); ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет» (далее – Петрозав. ГУ).

За последние два десятка лет в каждом из этих учреждений создана своя организационная структура послевузовской подготовки специалистов, которую в общем плане можно рассмотреть на примере СПбМАПО (рис. 1).

Организацией обучения в интернатуре и клинической ординатуре в Санкт-Петербургской медицин-



Прямые производственные отношения
 - - - - - выборочный контроль,
 - - - - - поддерживающие функции.

Рис. 1. Организационная структура подготовки ординаторов и интернов в СПбМАПО

потребность в которых в России в 2010 г. составляла свыше 38 тыс. человек, в том числе за счет средств федерального бюджета в интернатуре 11905 врачей и в ординатуре – 5620 врачей. В СЗФО этот уровень подготовки составляет ежегодно почти 4000 специалистов. Основная сеть образовательных учреждений, осуществляющих медицинское послевузовское образование в СЗФО, представлена следующими учреждениями: ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия последипломного образования Росздрава» (далее – СПбМАПО) и факультетами дополнительного профессионального образования (далее – ФДПО); ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава (далее – СПбГПМА); ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Росздрава» (далее – СПбГМУ); ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная академия им. И.И. Мечникова

ской академии последипломного образования уделяется большое внимание. По мере увеличения числа интернов и клинических ординаторов, желающих пройти обучение в Академии, повышаются требования к этому виду подготовки, усложняется управление данным видом образовательной деятельности.

Непосредственной организацией подготовки занимается проректор по учебной работе. Под его руководством осуществляется работа отдела ординатуры и интернатуры, в функции которого входит не только оформление документов при приеме на обучение и завершении подготовки, но и аналитическая, и методическая работа. Учитывая большой поток интернов и клинических ординаторов, обучающихся на платной основе, важную роль играет четко отлаженная работа планово-финансового управления и бухгалтерии.

Количественные показатели, характеризующие этот вид подготовки в образовательных учреждениях Северо-Западного региона, представлены на рис. 2.

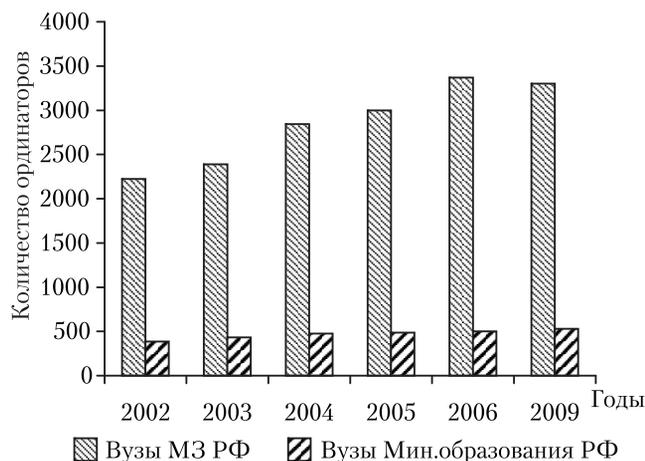


Рис. 2. Число ординаторов и интернов в вузах Министерства здравоохранения и Министерства образования и науки по Северо-Западному округу

Всего в вузах Северо-Западного региона в 2009 г. обучалось свыше 3460 ординаторов и интернов.

В 2009 году всеми образовательными учреждениями округа в интернатуре подготовлено 2200 врачей специалистов, что на 963 человека превысило уровень 2006 г. Ежегодные темпы прироста обеспечены как за счет средств государственного бюджета, так и за счет платного обучения. Причем, объемы подготовки за счет средств федерального бюджета составили 75%, в том числе (целевая) по заявкам органов управления здравоохранения субъектов РФ — 31%, соответственно, в 2006 г. — 76% и 14%. Число интернов, успешно закончивших обучение за плату (по контракту) увеличилось в 1,7 раза, а их доля в общем числе в течение последних четырех лет составляет 25–27%.

В СПбМАПО число интернов, в целом возросло в 1,6 раза, при этом объемы подготовки по федеральному финансированию остались на прежнем уровне. Прирост обученных по контракту к уровню 2006 года составил 24%.

Вполне объяснимо, что подавляющее большинство интернов обучались на ФДПО вузов: в 2006 г. — 73%, в 2009 г. — 78%. Объем обучения врачей-специалистов в интернатуре по федеральному бюджету — 72%, в том числе целевые — 30%. В 2006 г. соответственно, — 77% и 9%. Общие объемы подготовки этой категории специалистов возросли в 1,8 раза. Прирост подготовки за плату к уровню 2006 г. составил лишь 3%.

В 2009 г. образовательные учреждения приняли в ординатуру 1260 человек, что на 202 человека меньше, чем в 2006 г. Снижение набора произошло за счет уменьшения числа обучаемых как из средств государственного бюджета, так и за плату.

Объемы подготовки в ординатуре за счет указанных источников распределились примерно поровну. Однако имеются существенные различия в финансировании по разным учебным заведениям. Так, на ФДПО вузов в 2006 и 2009 гг. 75% интернов и ординаторов прошли подготовку за счет бюджетных средств, в вузах системы Минобрнауки РФ основная часть — за счет федерального бюджета, в СПбМАПО, соответственно, только 20% и 23%. По-видимому,

в связи с этим число интернов и ординаторов, прошедших обучение в СПбМАПО по контракту (за плату) в 3 раза выше, чем в других образовательных учреждениях (табл. 1). В общем объеме обучавшихся интернов и ординаторов около 35% составили лица, получившие подготовку за плату. Прирост их числа в 2009 г. к уровню 2006 года составил 13,6%.

Следует особенно подчеркнуть, что доля интернов и ординаторов, постоянно проживающих в Северо-Западном округе, составляет 66,5% и отмечается тенденция к ее увеличению.

Из полученных данных известно, что контрольные цифры приема в интернатуру и ординатуру за последние 3–4 года устанавливались Минздравсоцразвития РФ и Минобрнауки РФ в объеме 2100–2200 мест. Анализ корреляции числа выпускников медицинских вузов и факультетов других учебных заведений в СЗФО и их набора в интернатуру показывает, что в интернатуру в 2006 г. поступили 48% из них, а в 2009 г. — 78%. В этой ситуации, на наш взгляд, представляются целесообразными меры, принимаемые органами государственной власти в сфере здравоохранения и образования, направленные на снижение набора в ординатуру и увеличение его в интернатуру.

Учитывая высокий спрос на отдельные медицинские специальности, является также оправданным сложившийся на практике и контролируемый объем подготовки за плату на основе свободной конкуренции (табл.).

Таблица

Число платных интернов и ординаторов в вузах Северо-Западного округа в 2009 г.

Вузы	Число
Новгородский ГУ	138
Петрозаводский ГУ	36
Северный ГМУ	51
Санкт-Петербургская ХФА	45
Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И.П.Павлова	126
Санкт-Петербургская ГМА им. И.И.Мечникова	109
Санкт-Петербургская ГПМА	93
Санкт-Петербургская МАПО	700

Формирование большого потока мотивированных обучающихся, желающих получить специальность, потребовало принятия ряда решений, направленных на обеспечение качества подготовки.

В первую очередь пересмотрены принципы реализации программ обучения, расширен круг клинических баз, специализированных кафедр и курсов для послевузовской подготовки. Так, созданы кафедры для обучения интернов по общей хирургии, амбулаторной терапии, стоматологии и др. В процессе обучения в интернатуре и клинической ординатуре особенно актуальной стала проблема отработки мануальных навыков. Для ее решения в подразделениях Академии организовано несколько учебных тренинг-классов, оснащенных современным оборудованием, в первую

очередь манекенами и фантомами для отработки практических навыков [4].

Реформирование первичной медико-санитарной помощи по принципу общей врачебной (семейной) практики и реализация целевых программ, обеспечивающих появление рабочих мест для этих специалистов, сделали востребованной подготовку в клинической ординатуре по специальности общая врачебная практика (семейная медицина). Поскольку эти врачи работают в амбулаторных условиях, и их обучение не должно ограничиваться стационарной базой, был создан учебно-клинический центр семейной медицины, функционирующий в системе обязательного медицинского страхования, являющийся структурным подразделением клиник СПбМАПО [6]. Как показывает опыт кафедральных коллективов, подготовка интернов и клинических ординаторов под руководством преподавателей является самостоятельным разделом образования. Она должна быть обеспечена тренинг-классами и проводиться по унифицированным для каждой из специальностей учебным программам на всех профильных кафедрах. Для ее реализации необходимы адекватные клинические базы. Завершение подготовки должно включать комплексную оценку знаний и навыков, а при необходимости, учитывая результаты итоговой аттестации, она может быть пролонгирована.

Таким образом, в Северо-Западном Федеральном округе поэтапно реализуется программа многоуровневого обучения врачей, включающая интернатуру и ординатуру, что отвечает современным требованиям уровневой подготовки врача-специалиста и начала его трудовой деятельности [5, 6]. Основную функцию в этом процессе несут вузы и учреждения, относящиеся к системе Минздравсоцразвития РФ, вклад вузов

Минобрнауки РФ менее объемен, но важен для развития общей системы послевузовского медицинского образования в округе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вартанян Ф.Е., Ромецкая С.В.* Современные подходы в подготовке медицинских кадров // *Здравоохранение*. — 2007. — № 8. — С. 165–170.
2. *Гайдаров Г.М., Алексеевская Г.М.* Совместная деятельность медицинского вуза с органами и учреждениями здравоохранения. — Иркутск, 2008. — 107 с.
3. *Медицинское последипломное образование. Система образования и подготовка преподавателей /* Под. ред. Н.А. Белякова и А. П. Щербо. СПб.: СПбМАПО. 2002. Т. 1. 480 с.
4. *Медицинское последипломное образование. Управление и экономика /* Под. ред. Н.А. Белякова и С.Л. Плавинского. СПб.: Издательский Дом СПбМАПО. 2006. Т. 2. 432 с.
5. *Медицинское последипломное образование. Преподавание практических навыков и подготовка амбулаторных врачей /* Под. ред. Н.А. Белякова и О.Ю. Кузнецовой. СПб.: Издательский Дом СПбМАПО. 2006. Т. 3. 360 с.
6. *Пальцев М.А., Денисов И.Н., Чекнев Б.М.* Высшая медицинская школа России и Болонский процесс. Выпуск II. — Москва, 2005. — 250 с.
7. *Юргель Н.В., Хубиева М.Ю.* Изучение образовательных потребностей медицинских работников в условиях модернизации первичного звена здравоохранения // *Здравоохранение*. — 2007. — № 11. — С. 153–157.

УДК 616.831.38-008.811.1-053.32

**ВЕНТРИКУЛОСУБГАЛЕАЛЬНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ В ЛЕЧЕНИИ
ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ
У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Часть 2. АНАЛИЗ ПЕРСПЕКТИВ

А.С.Иова, Ю.А.Гармашов, Е.Ю.Крюков, Д.А.Иова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава
Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера, Россия

**VENTRICULOSUBGALEAL SHUNTING IN TREATMENT OF PROGRESSING
POSTHEMORRHAGIC HYDROCEPHALY AT PRETERM INFANTS**

Part II. ANALYSIS OF PROSPECTIVES

A.Iova, Y.Garmashov, E.Krakov, D.Iova

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia
St-Petersburg Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics, Russia

© Коллектив авторов, 2011 г.

Работа посвящена анализу перспектив вентрикулосубгалеального шунтирования (ВСШ) в лечении прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии (ППГГ) у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК). Представлены различные методики ВСШ, обсуждаются их преимущества и недостатки. Показано, что у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении с ВЖК и ППГГ наиболее перспективным методом временного дренирования цереброспинальной жидкости является ВСШ резервуар-катетером.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, внутрижелудочковые кровоизлияния у новорожденных, прогрессирующая постгеморрагическая гидроцефалия, вентрикулосубгалеальный шунт, субгалеальный шунт, вентрикулярные резервуары, резервуар-катетер, нейрохирургия новорожденных, гипертензивная гидроцефалия, острая травма головы, хронические субдуральные гематомы, временное дренирование внутричерепных полостей.

The work is devoted the analysis of prospects of ventriculosubgaleal shuntings (VSS) in treatment of a progressing posthemorrhagic hydrocephaly at preterm infants. Various techniques of the VSS are presented, their advantages and disadvantages are discussed. It is shown that at newborns with low and extremely low mass of a body at a birth the most perspective is application of technology of the ventriculosubgaleal shuntings by a reservoir-catheter.

Key words: Preterm infants, intraventricular hemorrhage (IVH) in neonates, progressing posthemorrhagic hydrocephaly, ventriculosubgaleal shunts, subgaleal shunts, ventricular reservoirs, ventricular reservoir-catheter, neurosurgery of newborns, hypertensive hydrocephalus, acute head trauma, chronic subdural hematoma, temporary diversion of cerebrospinal fluid.

**Методики вентрикулосубгалеального
шунтирования**

Сегодня можно выделить несколько технологий ВСШ.

А. Методика ВСШ дренажной системой по типу "BurrHole" (рис. 1) [1, 2]. Это бесклапанное дренирование ЦСЖ в подпапоневротическое пространство с помощью специальной дренажной системы, состоящей из резервуара и двух катетеров, вентрикулярного и субгалеального. Резервуар, подобный обычному подкожному резервуару (например, Оттава), но не с одним нижним выходом, а с двумя: один нижний, а второй — боковой. К этим двум выходам присоединяют соответственно вентрикулярный и субгалеаль-

ный катетеры. Располагается такая система в лобной области, обычно справа. Во время операции обширный субгалеальный карман не формируется. ЦСЖ из переднего рога бокового желудочка через вентрикулярный катетер поступает в резервуар, а затем через субгалеальный катетер — в подпапоневротическое пространство. Нередко спонтанно формируется обширный субгалеальный карман, который обычно не пунктируют, поскольку ЦСЖ всасывается самостоятельно окружающими мягкими тканями. Особенности технологии — передний доступ, бесклапанное дренирование и использование резервуара достаточно большого диаметра, надежная фиксация дренирующей системы, субгалеальный карман специально не формируется.

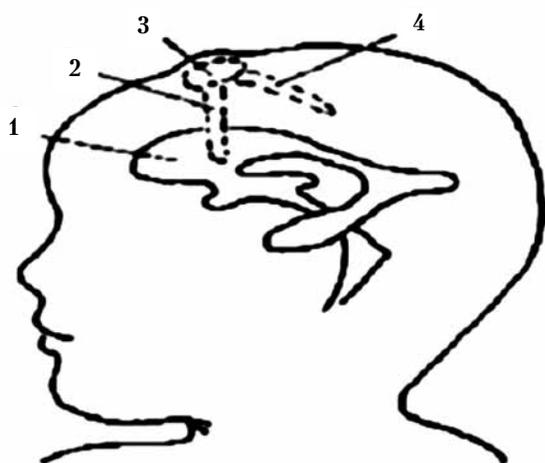


Рис. 1. Схема ВДС дренажной системой по типу "BugHole" [3]

1 — боковой желудочек головного мозга; 2 — вентрикулярный катетер; 3 — подкожный резервуар; 4 — субгалеальный катетер.

Б. Методика ВДС катетером [4, 6] (рис. 2) — дренирование бесклапанным катетером в субгалеальный карман (передним доступом). В области наружного угла большого родничка справа через разрез скальпа вводят вентрикулярный катетер в передний рог бокового желудочка, фиксируют к надкостнице, а дисталь-

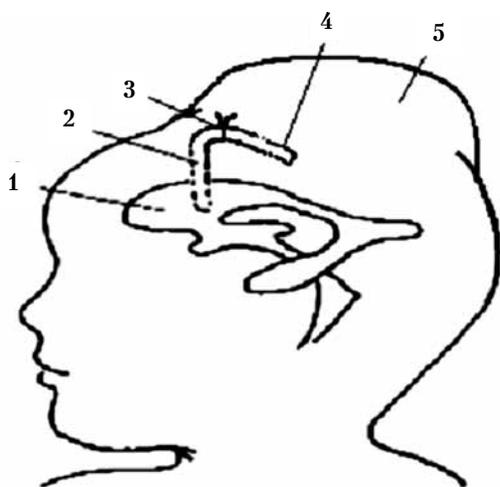


Рис. 2. Схема ВДС катетером

1 — боковой желудочек головного мозга; 2 — вентрикулярная часть катетера; 3 — шов, фиксирующий катетер к надкостнице; 4 — субгалеальная часть катетера; 5 — субгалеальный карман.

ный его конец помещают в хирургически сформированный обширный субгалеальный карман. При формировании напряженного кармана и нарастании вентрикулодилатации осуществляются повторные пункции кармана. Особенности технологии — передний доступ, открытое дренирование, использование только катетера, надежная его фиксация, формирование обширного субгалеального кармана.

В. Методика ВДС резервуар-катетером (рис. 3) [7–11]. Резервуар-катетер состоит из двух катетеров разного диаметра (3 и 6 мм). Катетер большего диаметра выполняет функцию резервуара. Он соединен прямым переходником. На катетер надевают три ман-

жетки, внутри резервуар-катетера помещают стилетный направитель. Проводят разрез скальпа в теменной области справа (около 10 мм) и через лямбдовидный шов катетер резервуар-катетера на стилетном направителе вводят в задний рог правого бокового желудочка и выше свертка крови проводят к передним отделам переднего рога под контролем чрезродничковой ультрасонографии. Стилетьный направитель удаляют, манжетки смещают к области фрезевого отверстия, с помощью шва формируют угол изгиба катетера, а дистальную часть катетера с резервуаром размещают в обширном хирургически сформированном субгалеальном кармане. Катетер обязательно фиксируют к надкостнице с помощью манжеток. При необходимости имплантация осуществляется через наложенное микрофрезное отверстие (диаметр 4 мм). В случае переполнения кармана и нарастания вентрикуломегалии осуществляют повторные пункции кармана. На всех этапах ВДС (подготовка, имплантация, дренирование и удаление) проводят ультрасонографический мониторинг (задний доступ обеспечивает максимальное удобство, поскольку передний родничок остается вне операционной раны и субгалеального кармана). Бесклапанный цилиндрический резервуар позволяет ЦСЖ свободно оттекать в карман, а при окклюзии вентрикулярного катетера можно восстановить его проходимость. Для этого, надавливая на кожу в области дистальной части резервуара разобщают его полость и полость субгалеального кармана. Затем пунктируют резервуар и промывают ка-

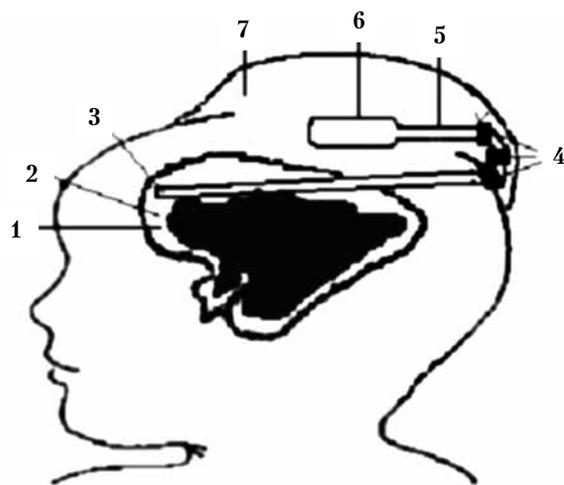


Рис. 3. Схема ВДС резервуар-катетером

1 — боковой желудочек головного мозга; 2 — свертки крови в желудочке; 3 — вентрикулярная часть резервуар-катетера; 4 — три манжетки для моделирования угла изгиба катетера и фиксации его к надкостнице; 5 — субгалеальная часть катетера; 6 — цилиндрический резервуар; 7 — субгалеальный карман.

тетер шприцом. Это позволяет снизить количество ревизий при ВДС. Возможность перемещения цилиндрического резервуара в кармане позволяет препятствовать постепенному «залипанию» кармана, что также уменьшает риск дисфункции ВДС и исключает трофические расстройства кожи над резервуаром. Особенности технологии — задний доступ, бескла-

панное дренирование, использование цилиндрического резервуара, надежная фиксация катетера, обширный карман, большой родничок доступен для проведения нейросонографии всех этапах ВСШ (в том числе во время имплантации ВСШ).

Г. Методика ВСШ катетером с клапаном (рис. 4) [12–15]. Катетер состоит из трех частей: вентрикулярного катетера, прямого переходника и субгалеального катетера, дистальный участок которого имеет щелевидный клапан (фрагмент обычного перитонеального катетера с дистальным щелевидным клапаном или перевязанный катетер, боковую стенку кото-

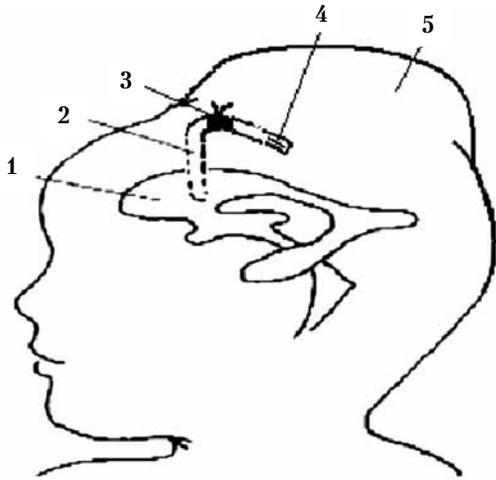


Рис. 4. Схема ВСШ фиксированным катетером с дистальным щелевидным клапаном

1 — боковой желудочек головного мозга; 2 — вентрикулярная часть катетера; 3 — прямой переходник и шов, фиксирующий катетер к надкостнице; 4 — подпапневротическая часть катетера; 5 — субгалеальный карман.

рого продольно разрезают на протяжении 10 мм). С помощью переходника соединяются оба катетера. Передним доступом вентрикулярный катетер вводят в передний рог правого бокового желудочка, перегибают в области переходника и фиксируют к надкостнице (при этом катетер не сдавливается). Особенности технологии — передний доступ, клапанное дренирование, использование только катетера, надежная его фиксация, обширный карман.

Д. ВСШ нефиксированным бесклапанным катетером, установленным пункционно (рис. 5) [16]. Через минимальный разрез скальпа в области латерального угла большого родничка справа осуществляется пункционное введение вентрикулярного катетера в передний рог бокового желудочка, а дистальная часть катетера помещается в субгалеальный карман минимальных размеров (катетер не фиксируется швами). Особенности технологии — передний доступ, открытое дренирование, использование только катетера, катетер не фиксируется, нет обширного субгалеального кармана. Следует отметить, что авторы существенно изменили методику ВСШ. Это таит в себе потенциальные опасности. Отсутствие фиксации катетера значительно повышает риск его миграции как в желудочки головного мозга, так и в полость субгалеального

кармана. Минимальные размеры кармана значительно уменьшают его емкость и резорбтивную способность, что может повлечь за собой повышение частоты пункций кармана или уменьшить «органосохраняющий» эффект, направленный на обеспечение минимальных размеров вентрикуломегалии в течение всего периода времени, необходимого для санации ЦСЖ.

Представляется совершенно необходимым очень осторожное отношение к изменению основных принципов методики ВСШ — необходимости достаточно больших размеров субгалеального кармана и фиксации катетера.

Анализ перспектив ВСШ при прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии у глубоко недоношенных новорожденных

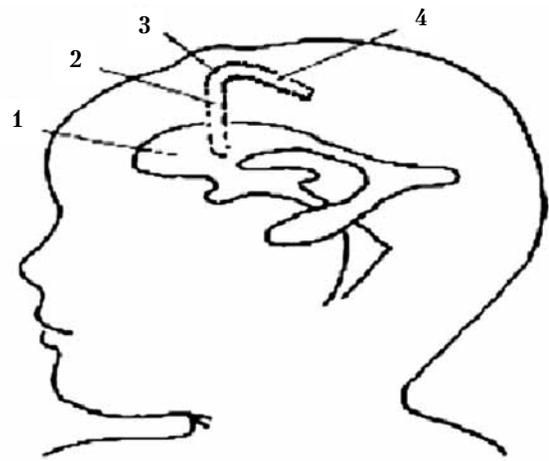


Рис. 5. Схема ВСШ нефиксированным катетером
1 — боковой желудочек головного мозга; 2 — вентрикулярная часть катетера; 3 — область изгиба катетера без его фиксации к надкостнице; 4 — подпапневротическая часть катетера.

Провести строго объективную сравнительную оценку эффективности существующих сегодня методов временного дренирования при ППГГ у глубоко недоношенных новорожденных не представляется возможным. Основная причина — отсутствие многоцентровых исследований, выполненных по единому протоколу. Поскольку сравнительные исследования — дело будущего, мы попытались провести теоретическое сравнение существующих методик по наиболее важным, с нашей точки зрения, практическим критериям. Безусловно, эта оценка очень субъективна, но все же она позволяет получить общее представление об особенностях технологий, их преимуществах и недостатках. При этом соответствие метода данному критерию обозначали знаком «+», а несоответствие — знаком «-». Общую характеристику каждого метода осуществляли путем суммирования знаков «+» и оценивали в баллах.

В табл. 1 представлена сравнительная оценка перспектив различных способов временного дренирования ЦСЖ у глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК и ППГГ.

Как видно из таблицы, идеальной технологии длительного дренирования у недоношенных новорож-

Сравнительная оценка перспектив различных способов временного дренирования ЦСЖ у глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК и ППГТ (в баллах)

Основные критерии оценки	Оценка способов временного дренирования ЦСЖ*				
	МЛП	МВП	НВД	ПР	ВСШ
Независимость от уровня окклюзии	–	+	+	+	+
Независимость от тяжести состояния	–	+	+	–	–
Максимально широкая доступность	+	+	–	–	–
Минимальность биологических «потерь»	–	–	–	–	+
Простота ухода за новорожденным	+	+	–	+	+
Необязательность повторных пункций	–	–	+	–	+
Мини-инвазивность повторных пункций	–	–	+	+	+
Отсутствие резких колебаний ВЧД	–	–	+	–	+
Возможность выведения необходимого объема ЦСЖ	–	+	+	+	+
Отсутствие необходимости в наркозе	+	+	+	–	–
Минимальная цена	–	–	–	–	+
Необязательность специальной подготовки врача, непосредственно осуществляющего дренирование	–	–	–	+	+
Оптимальность дренирования в течение 2–3 мес.	–	–	–	+	+
Возможность амбулаторного наблюдения за новорожденным	–	–	–	+	+
Возможность ранней реабилитации	+	+	–	+	+
Общая оценка (в баллах)	4	7	7	8	12

Примечание: * — методики временного дренирования: МЛП — многократные люмбальные пункции; МВП — многократные вентрикулярные пункции; НВД — наружное вентрикулярное дренирование; ПР — подкожные резервуары; ВСШ — вентрикулосубгалеальное шунтирование.

денных в настоящее время не существует. Каждая из них имеет свои преимущества и недостатки, знание которых позволяет выбрать оптимальный вариант для конкретного случая. При общей оценке наибольшее количество баллов имеют имплантация подкожных резервуаров и ВСШ.

В табл. 2 обобщены преимущества и недостатки классического способа ВСШ катетером.

Попытка преодолеть приведенные недостатки привела к разработке различных методик ВСШ. В табл. 3 представлена общая характеристика этих методик.

Из таблицы видно, что с теоретической точки зрения наиболее привлекательной для раннего лечения ППГТ у недоношенных новорожденных с ВЖК является методика ВСШ резервуар-катетером. Эти очевидные преимущества связаны с тем, что резерву-

Таблица 2

Преимущества и недостатки ВСШ катетером

Основные преимущества	Основные недостатки
1. Простота дренажной системы	1. Необходимость операции
2. Низкая стоимость	2. Сложность восстановления проходимости катетера при его окклюзии
3. Минимальная инвазивность имплантации и удаления	3. Повышен риск миграции в желудочки
4. Возможность в любой момент перевести в наружный дренаж	4. Невозможно ввести препараты в желудочки головного мозга
5. Минимальный риск при повторных пункциях кармана	5. Для анализа ЦСЖ необходимо проведение повторных ВП
6. Большая емкость резервуара (кармана)	6. Риск «залипания» резервуара (кармана)
7. Возможность резорбции	7. Косметический дефект (большой карман)
8. Редкие пункции из-за большой емкости кармана и возможностей резорбции ЦСЖ	
9. Минимизация потерь жидкости, белков и электролитов	
10. Возможность предотвращения колебаний ВЧД при дренировании	
11. Возможность амбулаторного ведения	
12. Возможность проведения ранней реабилитации	

Общая оценка особенностей существующих методик ВСШ (в баллах)

Основные критерии оценки	Оценка методик ВСШ*				
	А	Б	В	Г	Д
Максимальная доступность	–	+	+	+	+
Минимальный риск миграции катетера в желудочки мозга или в субгалеальный карман	+	+	+	+	–
Минимальный риск смещения катетера в паренхиму при уменьшении размеров желудочков	–	–	+	–	–
Минимальный риск смещения катетера в паренхиму при увеличении размеров головы	–	–	+	–	–
Возможность восстановления проходимости системы промыванием	+	–	+	–	–
Возможность перевода в наружное дренирование	+	+	+	+	–
Мини-инвазивность имплантации	–	+	–	+	+
Возможность интравентрикулярного введения препаратов	+	–	+	–	–
Возможность получения ЦСЖ из желудочка без дополнительной вентрикулярной пункции	+	–	+	–	–
Миниинвазивность при удалении	–	+	+	+	+
Мини-инвазивность при восстановлении функции ВСШ (ревизии)	+	–	+	–	–
Возможность применения при инфекции	–	+	+	–	+
Минимальный риск залипания кармана	–	–	+	–	–
Минимальный риск трофических нарушений кожи в области элементов шунта	–	+	+	+	+
Возможность регулировать емкость резервуара (кармана)	–	+	+	+	–
Возможность эффективной чрезродничковой ультразвуковой навигации при имплантации	–	–	+	–	–
Возможность эффективного чрезродничкового ультразвукового мониторинга на этапах дренирования	–	–	+	–	–
Низкая стоимость дренажной системы	–	+	+	+	+
Всего	6	9	17	8	6

Примечание: * – методики ВСШ: А – ВСШ системой по типу «BugHole»; Б – ВСШ катетером; В – ВСШ резервуар-катетером; Г – ВСШ катетером с дистальным щелевидным клапаном Д – ВСД нефиксированным катетером, установленным пункционно.

ар-катетер объединяет в себе преимущества методов ВСШ катетером (табл. 1) и дренирования с помощью ПР (табл. 4). При этом происходит нивелирование недостатков каждой из этих методик.

Для выбора оптимальной технологии временного дренирования при ППГГ важно не только определить наиболее перспективный способ, но и выбрать оптимальный хирургический доступ. В таблицах 5 и 6 обобщены преимущества и недостатки заднего и переднего доступов для обеспечения временного дренирования при ППГГ.

Исходя из анализа преимуществ и недостатков переднего и заднего доступов, для длительного дренирования при ВЖК с ППГГ для технологии ВСШ резервуар-катетером выбран задний доступ, как наиболее эффективный.

В табл. 7 анализируются преимущества и недостатки ВСШ резервуар-катетером.

Как видно из таблицы, эта методика позволяет в значительной мере объединить преимущества способов ВСШ катетером, подкожных резервуаров и переднего доступа.

В табл. 8 приведены сведения о показаниях и целях ВСШ.

Подготовка брюшной полости или кожи для ВПШ необходима при некротическом энтероколите или врожденной патологии брюшной стенки (например, при эмбриональной грыже).

Заключение. Обобщая приведенные данные, необходимо отметить следующее. Важнейшей особенностью лечения глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК и ППГГ является необходимость применения методов временного длительного отведения ЦСЖ при ППГГ с целью ее стабилизации, очищения ЦСЖ от продуктов распада крови и создания оптимальных условий для «дорашивания» младенца. В последние годы для временного дренирования предпочтение отдается имплантации подкожных резервуаров и ВСШ. Эти две технологии временного дренирования мало различаются по инвазивности, количеству осложнений, а также по возможности формирования шунтонезависимых состояний. В подавляющем большинстве случаев в дальнейшем требуется имплантация ВПШ, альтернативу которой могут составить эндоскопические операции у пациентов с окклюзионной ППГГ. Различные подходы к тому, когда и какие применять методы временного дренирования (ВСШ или резервуар), когда преобразовать временный шунт в постоянный, существуют не

Преимущества и недостатки подкожных резервуаров

Преимущества	Недостатки
1. Простота восстановления проходимости системы при ее окклюзии (промывание через резервуар)	1. Необходимость операции
2. Невозможность «залипания» резервуара	2. Относительная сложность дренажной системы
3. Возможность введения препаратов в желудочки головного мозга	3. Относительно высокая стоимость
4. Для анализа ЦСЖ достаточно проведение пункции резервуара	4. Невозможность предотвращения значительных колебаний ВЧД при дренировании
5. Возможность проведения ранней реабилитации	5. Размеры разреза кожи зависят от размеров резервуара (он значительно больше катетера)
	6. Невозможно перевести его в наружный дренаж
	7. Повышен риск трофических нарушений кожи при многократных пункциях резервуара
	8. Малая емкость резервуара
	9. Невозможность дополнительной резорбции
	10. Частые пункции из-за малой емкости резервуара и невозможности дополнительной резорбции ЦСЖ
	11. Значительная потеря жидкости, белков и электролитов
	12. Риск нарушения трофики кожи из-за ее натяжения над резервуаром

Таблица 5

Преимущества и недостатки переднего доступа для временного дренирования

Преимущества	Недостатки
1. Стандартность и простота имплантации катетера при значительной ППГГ	1. Даже при незначительном уменьшении размеров желудочков повышен риск миграции кончика катетера в паренхиму
2. Не обязательно применение ультразвуковой навигации	2. Повышен риск миграции кончика катетера в паренхиму при длительном дренировании, поскольку за 2–3 месяца голова младенца существенно увеличивается и исходной глубины погружения катетера не хватает
	3. Сложность точного расположения отверстия вентрикулярного катетера в узкой прослойке жидкости в боковом желудочке, туго заполненном кровью на самых ранних стадиях ППГГ
	4. Сложности при применении ультразвуковой навигации во время имплантации (хирургические манипуляции в области большого родничка)
	5. Сложности проведения чресродничковой УС на этапах дренирования (в передних отделах располагается либо резервуар, либо карман)

Таблица 6

Преимущества и недостатки заднего доступа для временного дренирования

Преимущества	Недостатки
1. Точность расположение кончика катетера в желудочке сохраняется независимо от увеличения окружности головы	1. Обязательность применения ультразвуковой навигации при имплантации вентрикулярного катетера
2. Возможность точного расположения отверстия вентрикулярного катетера в узкой прослойке жидкости в боковом желудочке, туго заполненном кровью на самых ранних стадиях ППГГ	2. Необходимость специальной подготовки нейрохирурга для ультразвуковой навигации
3. Простота применения ультразвуковой навигации во время имплантации (хирургические манипуляции вне области большого родничка)	
4. Простота проведения чресродничковой УС на этапах дренирования	
5. Даже при значительном уменьшении размеров желудочков риск миграции кончика катетера в паренхиму минимален	

только между медицинскими центрами, но даже между отдельными нейрохирургами в этих центрах. В настоящее время отсутствуют полноценные многоцентровые ретроспективные исследования.

Работы, посвященные ВСШ при ППГГ у недоношенных новорожденных с ВЖК, проводятся в основном в единичных центрах России, США и Канады.

У отдельных авторов опыт применения этой технологии достигает более 20 лет и включает уже более сотни наблюдений.

ВСШ постепенно приобретает все большее практическое значение и на это указывает ряд фактов. Во-первых, в последние годы отмечена четкая тенденция к увеличению количества публикаций, посвященных

Преимущества и недостатки ВСД резервуар-катетером

Преимущества	Недостатки
1. Простота дренажной системы	1. Необходимость операции
2. Низкая стоимость	2. Обязательность применения ультразвуковой навигации
3. Минимальная инвазивность имплантации и удаления	3. Необходимость специальной подготовки нейрохирурга
4. Возможность в любой момент перевести в наружный дренаж	4. Временный косметический дефект (большой карман)
5. Минимальный риск при повторных пункциях кармана	5. В некоторых случаях необходимы частые пункции кармана (до ежедневных)
6. Большая емкость резервуара (кармана)	
7. Возможность резорбции ЦСЖ в субгалеальном кармане	
8. Редкие пункции из-за большой емкости кармана и возможностей резорбции в нем ЦСЖ	
9. Минимизация потерь жидкости, белков и электролитов	
10. Возможность предотвращения колебаний ВЧД при дренировании	
11. Простота восстановления проходимости катетера при его окклюзии (промывание через резервуар)	
12. Возможность профилактики «залипания» кармана	
13. Возможность введения препаратов в желудочки головного мозга	
14. Для анализа ЦСЖ достаточно пункции резервуара	
15. Возможность точного расположения отверстия вентрикулярного катетера в узкой прослойке жидкости в боковом желудочке туго заполненном кровью на самых ранних стадиях ППГГ	
16. Простота применения ультразвуковой навигации во время имплантации (хирургические манипуляции вне области большого родничка)	
17. Простота проведения чрезродничковой УС на этапах дренирования	
18. Возможность перемещения резервуара под апоневрозом	
19. Даже при значительном уменьшении размеров желудочков риск миграции кончика катетера в паренхиму минимален	
20. Точность расположение кончика катетера в желудочке сохраняется независимо от увеличения окружности головы	
21. Простота ухода за пациентом	
22. Возможность проведения ранней реабилитации	
23. Возможность амбулаторного ведения	

субгалеальному шунтированию. Во-вторых, в 2010 году этот метод был впервые приведен в практическом руководстве по нейрохирургии, периодически переиздаваемом в США (Greenberg M.S.). Этот метод рекомендуется для временного дренирования ЦСЖ у недоношенных новорожденных с ППГГ и обеспечивает эффективное дренирование в течение 35 дней (риск инфекции — около 6%). В более ранних изданиях этот метод не упоминался. Наконец, в одном из детских медицинских центров США уже изданы информационные листы для родителей с информацией о субгалеальном шунтировании как об эффективном методе лечения постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных (Children's Health System CHECK CENTER, Birmingham, Alabama, 2007–2010 гг.).

ВСШ оказывается полезным в лечении некоторых других патологических состояний, требующих временного дренирования ЦСЖ, например, при опухолях головного мозга, травме, субдуральных скоплениях.

При сравнении различных методов ВСШ с теоретической точки зрения наиболее привлекательным представляется ВСШ резервуар-катетером. Объективизация возможностей и перспектив различных вари-

антов ВСШ возможна только после проведения многоцентрового исследования по единому протоколу. В список учреждений для выполнения этой работы должны входить те центры, которые в настоящее время имеют наибольший опыт применения указанных технологий в лечении глубоко недоношенных новорожденных с тяжелыми формами ВЖК и ППГГ. Все авторы отмечают необходимость продолжать научные исследования в этой области.

В завершение обсуждения этой проблемы хотелось бы остановиться на некоторых терминах, которые вносят путаницу и вызывают дополнительные дискуссии.

Нам кажется, что следует четко различать гидроцефальный синдром (ГС) при ВЖК и понятие «постгеморрагическая гидроцефалия» (ПГГ). Эти два состояния, которые сегодня объединяются большинством авторов, имеют совершенно разную этиологию, патогенез и методы лечения. ГС — это один из возможных синдромов, которыми проявляется ВЖК и он непосредственно связан с наличием крови в желудочках головного мозга, которая затрудняет отток ЦСЖ на разных уровнях — от желудочков головного

Виды патологии и цели ВСШ

Вид патологии	Цель ВСШ	Авторы
1. ВЖК с синдромом прогрессирующей гидроцефалии	1. Лечение гидроцефального синдрома 2. Выведение из полости черепа продуктов распада крови	F.Sklar et al. (1992); S.Rahman, et al. (1995); A.C.Иова с соавт. (1999–2010); M.H.Savitz et al. (2000); B.B.Fulmer с соавт. (2000); R.S.Tubbs et al. (2003–2005); B.K.Willis с соавт. (2005); O.Г.Семенков с соавт. (2003–2008); B.Б.Чудаков с соавт. (2007); C.S.Karas с соавт. (2007); R.Kariyattil с соавт. (2008); Д.Ю.Зиненко с соавт. (2009); D.D.Limbrick с соавт. (2010)
Субдуральный выпот	Удаление выпота	G.E.Perret и C.J.Graf, 1977
Субдуральная гигрома	Удаление гигромы	R.S.Tubbs et al., 2003–2005
Хроническая субдуральная гематома	Удаление субдуральной гематомы	M.H.Savitz и L.I.Malis, 2000; R.S.Tubbs et al., 2003–2005
Острая ЧМТ	1. Временное снижение ВЧД 2. Выведение из полости черепа ЦСЖ с распадающейся кровью	M.H.Savitz и S.S.Katz, 1983; M.H.Savitz и L.I.Malis, 2000
Опухоли головного мозга	Временное лечение гипертензионного-гидроцефального синдрома на этапе подготовки к основной операции	F.Van Calenbergh et al., 1996; R.S.Tubbs et al., 2003–2005
Гипертензивная гидроцефалия	Временное дренирование ЦСЖ на этапе подготовки к основному вмешательству	M.H.Savitz и L.I.Malis, 2000
Менингит	Дренирование ЦСЖ и временное снижение ВЧД	R.S.Tubbs et al., 2003–2005
ПГ и язвенно-некротический энтероколит	Временное дренирование ЦСЖ на этапе подготовки брюшной полости к ВППШ	R.S.Tubbs et al., 2003–2005
ПГ с эмбриональной грыжей	Временное дренирование ЦСЖ на этапе подготовки кожи живота к ВППШ	R.S.Tubbs et al., 2003–2005
ПГ у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ	«Дорашивание» новорожденного до веса 2000 г.	R.S.Tubbs et al., 2003–2005; D.Shooman et al., 2009

мозга до арахноидальных ворсин. ГС — состояние преходящее, оно полностью зависит от величины и локализации свертков крови и после санации ЦСЖ может исчезнуть. ПППГ — это последствие перенесенного ВЖК и она связана не с преходящими причинами (кровь в ЦСЖ), а с формированием стойких рубцово-спаечных изменений в оболочках и желудочках головного мозга, которые приводят к стойким ликвородинамическим нарушениям уже после санации ЦСЖ. После разграничения этих двух состояний становится совершенно ясно, что ВСШ — это метод лечения гидроцефального синдрома при ВЖК, а ВППШ направлено на лечение постгеморрагической гидроцефалии.

В отношении терминов «шунтирование» и «дренирование». Исторически складывалось так, что термин «шунтирование» применялся для обозначения вмешательств с целью обеспечения постоянного оттока жидкости, а термин «дренирование» использовался для манипуляций, осуществляемых для временного отведения жидкости. Исходя из этих соображений, нам кажется более предпочтительным для временного вентрикулосубгалеального отведения жидкости применять понятие «вентрикулосубгалеальное дренирование» (ВСД), а для постоянного отведения

ЦСЖ использовать традиционные названия, например, вентрикулоперитонеальное шунтирование.

Выводы:

1. Вентрикулосубгалеальное шунтирование является одним из признанных методов временного дренирования цереброспинальной жидкости при прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных в ведущих неонатальных центрах США и Канады.

2. Количество работ, посвященных вентрикулосубгалеальному шунтированию, в последние годы нарастает,

3. С теоретической точки зрения для временного дренирования цереброспинальной жидкости при прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела одной из наиболее перспективных методик является вентрикулосубгалеальное шунтирование резервуар-катетером.

4. Для объективной сравнительной оценки различных способов временного дренирования цереброспинальной жидкости у глубоко недоношенных новорожденных требуется проведение многоцентровых исследований по единому протоколу на базе неонатальных центров, имеющих наибольший опыт лечения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Иова А. С.* Устройство для дренирования внутричерепных полостей (резервуар-катетер): Патент на изобретение РФ № 2240151 / А.С.Иова; опубл. 20.11.2004.
2. *Whitelaw A.* Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage: [Электронный ресурс] / A. Whitelaw // Cochrane Database Syst Rev. — 2001. — Vol. 1. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
3. *Tubbs, R. S.* Life expectancy of ventriculostomy shunt revisions / R. S. Tubbs et al. // *Pediatr Neurosurg.* — 2003. — Vol. 38. — P. 244–246.
4. *Шабалов Н. П.* Основы перинатологии / М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 640 с.
5. *Hintz S. R.* Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the postsurfactant era / S. R. Hintz // *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* — 2005. — Vol. 90. — F128–F133.
6. *Whitelaw A.* Phase 1 trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in newborn infants by drainage, irrigation, and fibrinolytic therapy / A. Whitelaw et al. // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 111. — P. 759–765.
7. *Richard E.* Treatment of post-haemorrhage ventricular dilatation with an Ommaya's reservoir: management and outcome of 64 preterm infants / E. Richard et al. // *Childs Nerv Syst.* — 2001. — Vol. 17. — P. 334–340.
8. *Savitz M. H.* Another look at ventriculostomy shunting procedures / M. H. Savitz // *Mt Sinai J Med.* — 1997. — Vol. 64, № 3. — P. 189–193.
9. *Savitz M. H.* Continuing experience with subgaleal shunting / M. H. Savitz, L. I. Malis // *Mt Sinai J Med.* — 2000. — Vol. 67, № 4. — P. 322–326.
10. *Savitz M. H.* Subgaleal shunting: a 20-year experience / M. H. Savitz, L. I. Malis // *Neurosurg Focus.* — 2000. — Vol. 15, № 9 (6). — P. 1.
11. *Savitz M. H.* Ventriculostomy shunting for acute head trauma / M. H. Savitz, S. S. Katz // *Crit Care Med.* — 1983. — Vol. 11, № 4. — P. 290–292.
12. *Hudgins R. J.* Treatment of intraventricular hemorrhage in the premature infant with urokinase. A preliminary report / R. J. Hudgins // *Pediatr Neurosurg.* — 1994. — Vol. 20. — P. 190–197.
13. *John C. W.* A multicenter retrospective comparison of conversion from temporary to permanent cerebrospinal fluid diversion in very low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus / C. W. John et al // *J Neurosurg Pediatr.* — 2009. — Vol. 4, № 1. — P. 50–55.
14. *Karas C. S.* Ventriculostomy shunts at Columbus Children's Hospital: Neurosurgical implant placement in the neonatal intensive care unit / C. S. Karas, M. N. Baig, S. W. Elton // *J Neurosurg.* — 2007. — Vol. 107, suppl. 3. — P. 220–3.
15. *Limbrick D. D.* Neurosurgical treatment of progressive posthemorrhagic ventricular dilatation in preterm infants: a 10-year single-institution study / D. D. Limbrick et al. // *J Neurosurg Pediatr.* — 2010. — Vol. 6, № 3. — P. 224–230.
16. *Иова А. С.* Субгалеальное дренирование в лечении внутричерепных геморагий у детей / А. С. Иова, Ю. А. Гармашов, А. Ю. Гармашов // Повреждения мозга (минимально инвазивные методы диагностики и лечения): V междунар. симп. — СПб., 1999. — С. 341–343.

ЛИКВОРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МИКРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ В ДИНАМИКЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ

¹В.В.Пилипенко, ¹Ю.В.Лобзин, ²В.Е.Карев, ³М.В.Резванцев

¹Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава,

²Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства,
Санкт-Петербург

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

CSF DIAGNOSTICS OF CEREBRAL MICROVASCULAR DISTURBANCES IN DYNAMICS OF A BACTERIAL PURULENT MENINGITIS

¹V.V.Pilipenko, ¹Yu.V.Lobzin, ²V.E.Karev, ³M.V.Rezvantsev

¹St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

Department of Infectious Diseases,

²Research Institute of Children's Infections under Federal Medical-Biological Agency, Department of Pathology,
St.-Petersburg

³Military Medical Academy, Russia, St.-Petersburg

© Коллектив авторов, 2011 г.

Проанализированы клинико-лабораторные проявления бактериальных гнойных менингитов различной этиологии у 46 больных с летальным исходом заболевания и результаты морфологического исследования ткани головного мозга. Выраженность альтеративного церебрального васкулита в динамике заболевания оценена методом определения в ЦСЖ десквамированных эндотелиоцитов. Нарушения церебральной микроциркуляции в коре головного мозга умерших больных оценены морфологически с использованием разработанного полуколичественного морфологического индекса церебральных микроваскулярных нарушений. Установлена достоверная обратная корреляционная связь, ($p < 0,01$), между величиной МИ ЦМВН и коэффициентом снижения количества десквамированных эндотелиоцитов в ЦСЖ больных в первые 7–10 суток интенсивной терапии. Показано, что динамика снижения количества десквамированных эндотелиоцитов отражает выраженность церебральных микроваскулярных нарушений в ткани головного мозга, что может быть оценено прижизненно в динамике заболевания малоинвазивным и доступным способом.

Ключевые слова: бактериальный гнойный менингит, цереброспинальная жидкость, циркулирующие эндотелиоциты, полуколичественный морфологический индекс церебральных микроваскулярных нарушений.

The clinical symptoms, laboratory tests results and results of morphological research of the brain were studied in 46 bacterial purulent meningitis (BM) cases with a lethal outcome. Expression of a cerebral endothelial destruction as a marker of an alterative cerebral vasculitis in BM dynamics was estimated by the method a CSF definition desquamated endothelial cells (DEC). Expression of disturbances of cerebral microcirculation in a cortex of a brain of the died from BM patients was estimated with usage of the proposed author's method – the calculation of the semiquantitative morphological index of cerebral microvascular disturbances (MI CMVD). The return correlative connection, ($p < 0,01$), between quotient of depression of CSF DEC quantity in patients during the first 7–10 days of an intensive treatment of BM and MI CMVD value was estimated. This fact proves that the dynamics of CSF DEC quantity depression describes the cerebral microvascular disturbances in a brain tissue, consequently these disturbances can be estimated in dynamics of BM by noninvasive and an accessible method.

Key words: bacterial meningitis, CSF, endothelial cells, semiquantitative morphological index of cerebral microvascular disturbances.

Актуальность проблемы бактериальных гнойных менингитов (БГМ) для практического здравоохранения определяется, помимо эпидемических аспектов менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекций, тяжестью патологии, часто осложненным течением заболеваний с развитием стойких последствий, а также летальностью, достигающей при ряде но-

зологических форм в группах риска 30–60% и более [1–5]. Посмертные изменения в оболочках и ткани головного мозга умерших больных БГМ морфологически характеризуются обширностью и тяжестью нарушений церебральной микроциркуляции, изменениями сосудистой стенки, вплоть до некротических, эндотелиальной деструкцией, что характерно для пнев-

мококковых, гемофильных и стрептококковых БГМ [6, 7]. Известна прямая взаимосвязь степени повреждения эндотелия и стенки сосудов, то есть альтеративного церебрального васкулита, с интенсивностью и распространенностью некротических изменений в ткани головного мозга, во многом обуславливающих выраженность и стойкость резидуального неврологического дефицита [8–10]. В то же время объективно ограничены возможности прижизненной диагностики и оценки в различные периоды БГМ значимых для патогенеза осложненных форм заболевания церебральных микроваскулярных нарушений, в том числе проявлений васкулита [11, 12], тем более в ткани головного мозга.

Цель исследования: обосновать возможность прижизненной ликворологической оценки выраженности церебральных микроваскулярных нарушений в ткани головного мозга больных бактериальными гнойными менингитами в различные периоды заболевания.

Материалы и методы исследования. Проанализированы клиничко-лабораторные проявления и результаты аутопсии 46 больных БГМ различной этиологии с летальным исходом заболевания. Возрастные и гендерные параметры больных, длительность БГМ отражены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика больных БГМ с летальным исходом заболевания (n=46), $\bar{X} \pm \sigma$

Показатели	Характеристика
Средний возраст больных, лет	55,8±15,3
Женщин / мужчин, абс. ч.	26/20
Поступление на день болезни	4,57±1,5
Длительность лечения в стационаре (сут)	9,17±2,2
Длительность заболевания (сут)	13,7±3,4

Все больные находились на лечении в городской клинической инфекционной больнице № 30 им. С.П.Боткина» (главный врач — д.м.н. профессор А.А.Яковлев).

Из 46 анализируемых случаев в 11 бактериологическим методом (высев культуры возбудителя) установлен менингококковый менингит (МкМ), у 11 — пневмококковый менингит (ПкМ) и в 24 случаях этиология БГМ не установлена (БГМ Н/У), хотя анализ анамнестических, клиничко-лабораторных, инструментальных данных и результаты аутопсии и в большинстве случаев БГМ Н/У свидетельствовали о вероятности пневмококковой природе заболевания.

При выполнении исследования, наряду со стандартными лабораторными методами, в том числе патологоанатомическим (зав. патологоанатомическим отделением Д.В.Комарова), были применены ряд специальных методов:

1. Метод расчета полуколичественного морфологического индекса церебральных микроваскулярных нарушений (МИ ЦМВН). Для решения задач выпол-

няемого исследования впервые разработана и использована методика определения морфологического индекса церебральных микроваскулярных нарушений, позволяющая полуколичественно (в баллах) оценить выраженность церебральных микрососудистых нарушений в ткани коры головного мозга умерших больных БГМ различной этиологии.

Описание метода: оценивали состояние терминальных артериол в I–V слоях коры больших полушарий головного мозга в гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону с докраской на эластические волокна. В подсчет вовлекали не менее 10 пересеченных сосудов. Препараты исследовали при использовании микроскопа Leica с увеличением $\times 400$ –1000. Методика оценки церебральных микроваскулярных нарушений и расчета индекса предусматривала анализ наличия и частоты следующих морфологических критериев:

- 1 — спазм или парезасосудов;
- 2 — десквамация эндотелия сосуда;
- 3 — периваскулярные кровоизлияния;
- 4 — тромбоз микрососудов;
- 5 — периваскулярная нейтрофильная инфильтрация.

Каждый из перечисленных критериев оценивали в баллах от 0 до 3, а сумма баллов соответствовала величине МИ ЦМВН.

Оценка критерия 1. Признаками пареза сосуда являлись значительное увеличение диаметра сосуда, заполненного эритроцитами и другими форменными элементами крови с истончением его стенки, а также «разрежением» эндотелиальной выстилки (рис. 1). Спазм сосуда (рис. 2) констатировали при уменьшении диаметра сосуда, неровности внутренней поверхности, наличия «частокола» эндотелиоцитов, увеличения извитости внутренней эластической мембраны, а также при некотором утолщении слоя гладких мышечных клеток. Частота встречаемости этих признаков оценивалась по балльной шкале, отсутствие признаков соответствовало 0 баллов, менее 30% или $1/3$ исследованных сосудов — 1 балл, в менее 60% или $2/3$ сосудов — 2 балла и более 60% или $2/3$ сосудов — 3 балла.

Оценка критерия 2. Степень выраженности десквамации эндотелия определяли по факту отсутствия эндотелиальной выстилки сосудов. Отсутствие признаков десквамации — 0 баллов, наличие признаков десквамации в менее 30% или $1/3$ исследованных сосудов — 1 балл, в менее 60% или $2/3$ сосудов — 2 балла и более 60% или $2/3$ сосудов — 3 балла (рис. 1).

Оценка критерия 3. Периваскулярные кровоизлияния в виде экстравазально расположенных скоплений эритроцитов оценивались при их отсутствии в 0 баллов, при наличии в менее 30% или $1/3$ исследованных сосудов — 1 балл, в менее 60% или $2/3$ сосудов — 2 балла и более 60% или $2/3$ сосудов — 3 балла (рис. 1).

Оценка критерия 4. Тромбозы микрососудов оценивали при их отсутствии в 0 баллов, при их наличии в менее 30% или $1/3$ исследованных сосудов — в 1 балл, в менее 60% или $2/3$ сосудов — в 2 балла и более 60% или $2/3$ сосудов в 3 балла (рис. 2).

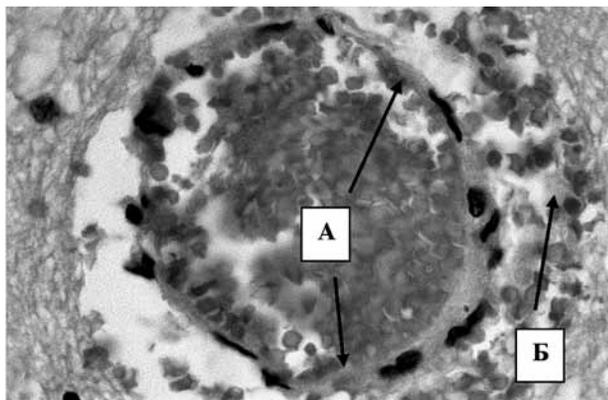


Рис. 1. Парез сосуда, десквамация эндотелия (А), периваскулярное кровоизлияние (Б). Окр. гематоксилином и эозином, увеличение $\times 1000$.

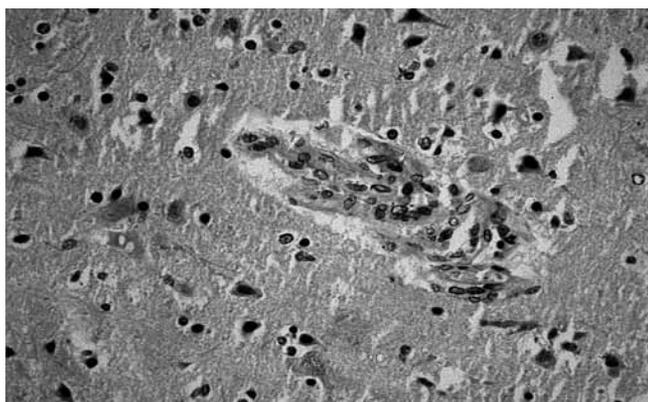


Рис. 2. Спазм и периваскулярная нейтрофильная инфильтрация сосуда. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$.

Оценка критерия 5. Периваскулярная нейтрофильная инфильтрация оценивалась при ее отсутствии — 0 баллов, при выявлении в менее 30% или $1/3$ исследованных сосудов — 1 балл, в менее 60% или $2/3$ сосудов — 2 балла и более 60% или $2/3$ сосудов — 3 балла (рис. 2).

Суммарную величину МИ ЦМВН в ткани коры головного мозга умерших больных БГМ и в группе контроля (7 молодых мужчин с острой смертью от огнестрельных ранений сосудов шеи и сердца) оценивали в баллах.

2. Методика определения количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных БГМ. В основе методики лежит методика определения десквамированных эндотелиоцитов в крови [13], в модификации [14], ранее адаптированная нами для исследования ЦСЖ больных менингитами различной этиологии [15–17].

3. Метод расчета коэффициента снижения количества ДЭ в ЦСЖ больных БГМ. Оценивалось количество ДЭ в ЦСЖ при диагностической люмбальной пункции (ДЭ1), а также при контрольной люмбальной пункции на 7–10 сутки стационарного лечения (ДЭ2). Величину коэффициента рассчитывали по формуле: коэффициент снижения = ДЭ1/ДЭ2, в абсолютном значении и в %.

Полученные результаты вносили в матрицу объединенной базы данных. В исследовании использовались пакеты прикладных программ: Statistica for Windows

8.0 — для статистического анализа, Microsoft Office 2007 — для организации и формирования матрицы данных. Описание количественных показателей выполнено с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($\bar{X} \pm \sigma$), в случае несоответствия эмпирического закона распределения теоретическому закону нормального распределения — с использованием медианы и интерквартильного размаха, $Me[Q25\%;Q75\%]$. В ходе исследования применялись следующие процедуры и методы статистического анализа: определение числовых характеристик переменных; оценка соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения по критерию Шапиро — Уилка; корреляционный анализ с оценкой непараметрического коэффициента ρ Спирмена и построением диаграмм рассеивания. Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [18, 19].

Результаты исследования. При морфологическом исследовании аутопатов головного мозга умерших больных БГМ различной этиологии выявлены признаки бактериального гнойного воспаления мозговых оболочек и периваскулярных участков ткани мозга, а также признаки выраженных церебральных микроваскулярных нарушений. В то же время и в более глубоких слоях коры, и в подкорковых структурах также отмечены морфологические признаки выраженных микроциркуляторных нарушений, что отмечалось как при гибели больных на ранних сроках БГМ (5 суток и менее), так и при большей длительности заболевания. Количественная или полуколичественная оценка выраженности церебральных микроваскулярных нарушений в ткани мозга при нейроинфекционной патологии ранее никем выполнялась, а публикации содержат исключительно качественные описания этих изменений [6, 7].

Величина МИ ЦМВН в ткани коры головного мозга умерших больных БГМ составила в среднем $8,8 \pm 1,4$ балла с размахом колебания от 7 до 13 баллов. Из представленных в табл. 2 данных следует, что к моменту гибели больных ПкМ, МкМ и БГМ Н/У на ранних (до 5 суток) сроках заболевания величина МИ ЦМВН составила соответственно $6,4 \pm 2,50$ баллов, $7,11 \pm 2,16$ баллов и $8,5 \pm 2,96$ баллов. В группах больных МкМ, ПкМ и БГМ Н/У с более поздним (6 и более суток) наступлением летального исхода величина МИ ЦМВН составила $7,0 \pm 2,16$ баллов, $8,84 \pm 1,81$ баллов и $9,0 \pm 1,82$ баллов соответственно при отсутствии статистически достоверных различий между этими показателями ($p=0,53$, $p=0,60$). Величина МИ ЦМВН в группе контроля составила $3,6 \pm 1,14$ баллов, что статистически достоверно отличалось от МИ ЦМВН при сравнении со всеми группами больных ($p < 0,001$).

Установлено, что величина МИ ЦМВН в группах умерших больных МкМ, ПкМ и БГМ Н/У не зависела от этиологии менингита, а церебральные микроваскулярные нарушения в коре головного мозга были выраженными при любой длительности заболевания. Установлено также, что величина МИ ЦМВН 7 бал-

Оценка церебральных микроваскулярных нарушений с использованием МИ ЦМВН в коре головного мозга умерших больных БГМ различной этиологии

Показатели	Группы умерших больных БГМ с различной длительностью заболевания, n=46						Контроль n=7
	МкМ (n=11)		ПкМ (n=11)		БГМ Н/У (n=24)		
	≤5 сут	≥6 сут	≤5сут	≥6 сут	≤5 сут	≥6 сут	
Величина МИ ЦМВН в группах	6,4±2,50	7,0±2,16	7,11±1,69	8,84±1,81	8,5±2,96	9,0±1,82	3,6±1,14
Спазм или парез сосудов	2,2±0,83	2,75±0,50	2,44±0,52	2,92±0,27	2,66±0,49	3,0±0,31	2,4±0,8
Десквамация эндотелия	1,8±0,44	1,75±0,50	2,22±0,66	2,46±0,51	2,33±0,65	2,44±0,52	1,2±0,44
Периваскулярные кровоизлияния	0,6±0,54	1,0±0,81	1,33±0,7	1,23±0,59	1,5±0,99	1,3±0,48	0
Тромбоз сосудов	0,6±0,54	0,75±0,5	1,22±0,44	1,92±0,49	1,66±0,98	1,9±0,56	0
Периваскулярная нейтрофильная инфильтрация	1,2±0,83	1,75±0,95	1,28±0,78	1,3±0,85	1,25±0,96	1,22±0,94	0

лов и более свидетельствует о значимой танатогенетической роли нарушений церебральной микроциркуляции в коре головного мозга.

У всех 46 больных БГМ определено количество ДЭ в ЦСЖ при госпитализации (рис. 3). В 18 случаях это исследование было выполнено повторно в динамике заболевания на 7–10 сутки интенсивной терапии, а в 8 случаях — и в более поздние сроки. Результаты представлены в табл. 3.

Данные табл. 3 свидетельствуют, что к 7–10 суткам интенсивной терапии при отрицательной динамике общего состояния больных выраженность воспалительных изменений ЦСЖ уменьшилась, в том числе нормализовалась величина глюкозного коэффициента, более чем в 7 раз снизилась величина плеоцитоза. Количество ДЭ, составившее 157 [130; 190] клеток в 100 мкл ЦСЖ при госпитализации снизилось менее чем в 1,5 раза к 7–10 суткам интенсивной терапии,

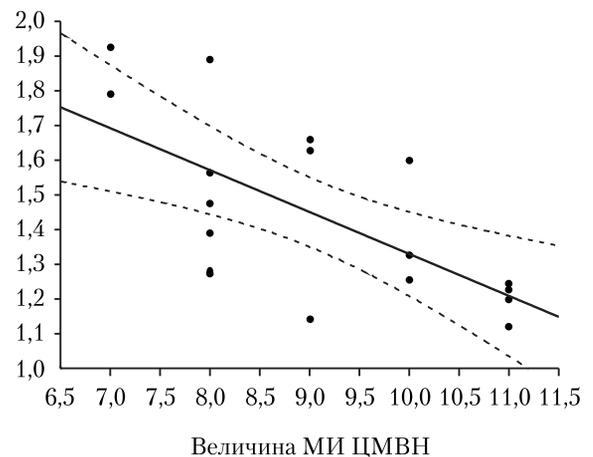


Рис. 3. Диаграмма рассеивания для величины МИ ЦМВН в коре головного мозга умерших больных БГМ и коэффициента снижения ДЭ1/ДЭ2 в ЦСЖ в первые 7–10 суток интенсивной терапии.

Таблица 3

Стандартные ликворологические показатели и количество ДЭ в ЦСЖ больных БГМ с летальным исходом заболевания, n=46, Me[Q25%;Q75%]*

Показатели ЦСЖ	Сроки исследования ЦСЖ в динамике лечения		
	При госпитализации n=46	7–10 сутки лечения (n=18)	3–4 неделя лечения (n=8)
Плеоцитоз, кл. в 100 мкл	3473 [1472; 1824]	478 [133; 1116]	67,5 [54,5; 126,5]
Нейтрофилы, в %	100 [96; 100]	82 [64; 97]	40 [7,5; 78,5]
Белок, г/л	2,87 [2,12; 4,57]	1,55 [1,20; 2,37]	0,79 [0,69; 1,15]
Глюкозный коэффициент**	0,31 [0,07; 0,45]	0,49 [0,25; 0,66]	—
Количество ДЭ, кл. в 100 мкл	157 [130; 190]	108 [86; 112]	70 [40; 90]

* — Me [Q25%;Q75%] — медиана и интерквартильные размахи; ** — коэффициент глюкоза ЦСЖ/глюкоза сыворотки крови

что не только свидетельствовало о выраженности эндотелиальной деструкции, то есть альтеративного церебрального васкулита, но явилось прогностическим признаком ациклического (тяжелого, осложненного) течения заболевания [17].

Для оценки перспектив прижизненной малоинвазивной оценки выраженности церебрального альтеративного васкулита как маркера тяжести и выраженности тканевых церебральных микроваскулярных нарушений с использованием предложенного метода

определения МИ ЦМВН и оценки перспектив его практического применения был выполнен корреляционный анализ величины МИ ЦМВН и количества десквамированных эндотелиоцитов в ЦСЖ умерших больных БГМ с оценкой корреляционной связи между величиной МИ ЦМВН и:

- количеством ДЭ в ЦСЖ больных при госпитализации (ДЭ1);
- количеством ДЭ в ЦСЖ на 7–10 сутки интенсивной терапии (ДЭ2);

— величиной коэффициента снижения ДЭ1/ДЭ2.

Ввиду несоответствия эмпирического закона распределения количества ДЭ в ЦСЖ теоретическому закону нормального распределения выполнен корреляционный анализ с оценкой непараметрического коэффициента ρ Спирмена.

Результаты оценки корреляционной связи представлены в таблице 4, из данных которой следует, что

Таблица 4

Оценка корреляционной связи между величиной МИ ЦМВН и содержанием ДЭ в ЦСЖ больных БГМ с летальными исходами заболевания

Признак	Коэффициент корреляции Спирмена, ρ	Уровень значимости, p
Количество ДЭ1	-0,05	0,752
Количество ДЭ2	0,45	0,062
Коэффициент снижения ДЭ1/ДЭ2	-0,69	0,001

имеется статистически значимая ($p=0,001$) отрицательная корреляционная связь средней силы (ρ Спирмена) между величиной МИ ЦМВН и коэффициентом снижения ДЭ1/ДЭ2. Отсутствует статистически значимая корреляционная связь между величиной МИ ЦМВН и количеством ДЭ в ЦСЖ больных при госпитализации. В то же время можно говорить о наличии тенденции к наличию положительной корреляционной связи между величиной МИ ЦМВН и количеством ДЭ в ЦСЖ больных на 7–10 сутки (ρ Спирмена=0,44; $p=0,062$).

Соответствующая диаграмма рассеивания приведена на рис. 3.

С помощью корреляционного анализа установлено, что снижение коэффициента ДЭ1/ДЭ2 в ЦСЖ больных БГМ в первые 7–10 суток интенсивной терапии менее чем в 2 раза отмечено в летальных случаях заболеваний, при которых значения МИ ЦМВН были наибольшими — ≥ 10 баллов.

Выводы:

1. Предложенный метод определения в ЦСЖ ДЭ может быть использован в качестве малоинвазивного метода прижизненной диагностики и оценки выраженности альтеративного церебрального васкулита как маркера тяжелой эндотелиальной дисфункции а, следовательно, — церебральных микроваскулярных нарушений, в различные периоды заболевания БГМ.

2. Доказанная обратная корреляционная взаимосвязь между величиной МИ ЦМВН и коэффициентом снижения количества ДЭ1/ДЭ2 (ρ Спирмена; $p=0,001$) свидетельствует, что динамика снижения количества ДЭ в течение первых 7–10 дней интенсивного лечения отражает не только тяжесть альтеративного церебрального васкулита при ациклических формах БГМ, но и выраженность церебральных микроваскулярных нарушений в коре головного мозга, что может быть оценено ликворологически в динамике заболевания малоинвазивным и доступным способом.

1. Королева И.С., Белошицкий Г.В. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты: рук. по лабораторной диагностике / под ред. В.И. Покровского. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 112 с.
2. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.А. Менингиты и менингоэнцефалиты. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003. — 128 с.
3. Manga N.M., Diop S.A., Ka-Sall R. Adult purulent meningitis caused by Streptococcus pneumoniae in Dakar, Senegal / Med. Trop. — 2008. — Vol. 68, № 6. — P. 625–628.
4. Khwannimit B., Chayakul P., Geater A. et al. Acute bacterial meningitis in adults: a 20 year review / Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. — 2004. — Vol. 35, № 4. — P. 886–892.
5. Weisfelt M., van de Beek D., Spanjaard L. et al. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series / Lancet Neurol. — 2006. — Vol. 5, № 2. — P. 123–129.
6. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. — СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005.
7. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
8. Nudelman Y., Tunkel A.R. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update / Drugs. — 2009. — Vol. 69, № 18. — P. 2577–2596.
9. Pfister H.W., Borasio G.D., Dirnagl U. et al. Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults / Neurology. — 1992. — Vol. 42. — P. 1497–1504.
10. Scheld W.M., Koedel U., Nathan B. Pathophysiology of bacterial meningitis: Mechanism of neuronal injury / J. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 186. — P. 225–233.
11. Малеев В.В., Полякова А.М., Астрина О.С. Система гомеостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / Инфекционные болезни. — 2009. — № 7 (1). — С. 11–15.
12. Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н., Егорова Е.С. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии / Журн. инфектологии. — 2010. — № 1 (2). — С. 7–17.
13. Hladovec J., Prerovsky I., Stanek V. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris / J. Molec. Med. — 1978. — Vol. 56, № 20. — P. 1432–1440.
14. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Клинич. лаб. диагностика. — 2001. — № 1. — С.50–52.
15. Клар М.В. Этиологическая структура и клинико-лабораторная характеристика менингитов у взрослых в Санкт-Петербурге: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2006. — 22 с.

16. *Пилипенко В.В., Вознюк И.А., Клур М.В. и др.* Методика и возможности прижизненной ликворологической оценки церебральной эндотелиальной деструкции при энтеровирусном менингите / *Анналы клинич. эксперим. неврологии.* — 2010. — Т. 4. — № 4. — С.39–48.
17. *Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Клур М.В. и др.* Диагностическое и прогностическое значение определения десквамированных эндотелиальных клеток в цереброспинальной жидкости больных бактериальными менингитами / *Инфекционные болезни.* — 2010. — № 2 (8). — С. 36–41.
18. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA — М.: Медиа Сфера, 2003.
19. *Юнкеров В.И., Григорьев С.Г.* Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — СПб.: Изд-во ВМедА, 2005.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ГЕМОСТАЗ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА МЭЛЛОРИ — ВЕЙСА*А.Е.Борисов, К.Г.Кубачев, Д.М.Ризаханов, Ш.А.Шарипов*Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава
Кафедра хирургии им. Н.Д.Монастырского**ENDOSCOPIC HEMOSTASIS IN THE TREATMENT OF MALLORY-WEISS SYNDROME***A.E.Borisov, K.G.Kubachev, D.M.Rizakhanov, Sh.A.Sharipov*St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia
Surgery Department named N.D.Monastyrsky

© Коллектив авторов, 2011 г.

В статье анализируется эффективность применения эндоскопических методов гемостаза при синдроме Мэллори — Вейса. Проведен анализ лечения 549 пациентов, которые были разделены на две группы — с 2000 по 2004 гг., в их лечении не использовались эндоскопические методы, и с 2004 по 2008 гг., когда эндоскопические методы применялись. Установлено значительное снижение оперативной активности и общей летальности с применением эндоскопических методов.

Ключевые слова: синдром Мэллори — Вейса, эндоскопический гемостаз, желудочно-кишечное кровотечение.

The given issue is dedicated to the analysis of the treatment of Mallory-Weiss syndrome by using endoscopic methods. For this purpose, the treatment of 549 patients is analyzed. These patients were divided into two groups in 2000–2004 without endoscopic methods, in 2004–2008 using endoscopic methods of diagnostics and treatment. Significant decreasing of operative activity and mortality is determined.

Key words: Mallory-Weiss syndrome, endoscopic hemostasis, gastrointestinal bleeding.

Введение. Актуальность проблемы синдрома Мэллори — Вейса остается довольно значимой и по сей день, несмотря на достижения современной медицины. Синдром Мэллори — Вейса проявляется выраженным пищеводно-желудочным кровотечением из острых продольных разрывов слизистой оболочки абдоминального отдела пищевода или кардии различной степени повреждения, при этом тяжесть кровотечения зависит от глубины разрывов стенки этих органов, когда могут быть повреждены различные по диаметру сосуды подслизистого сплетения, а также сосуды мышечного и субсерозного слоев пищевода и желудка [1]. Основной причиной возникновения разрывов пищеводно-желудочного перехода, является злоупотребление алкоголем с последующей рвотой [2].

Синдром Мэллори — Вейса занимает 3–4 место среди причин развития кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [3], общая летальность при этом составляет 5–10%, число рецидивов кровотечений варьирует от 20 до 35% [4, 5]. Задачей хирургов в данной ситуации, в первую очередь, является остановка кровотечения, для чего до сих пор зачастую приходится прибегать к оперативному лечению, включающему широкую лапаротомию, гастротомию и ушивание разрывов. Однако эндоскопическое оборудование открывает новые возможности лечения таких больных, поэтому в нашей стране и за рубежом продолжается поиск новых и модернизация уже известных методик

остановки кровотечения при синдроме Мэллори — Вейса путем комбинированного воздействия на очаг кровотечения различных способов эндоскопического гемостаза с параллельным применением общих мероприятий гемостатического, антисекреторного, кровезаменяющего действия [6]. Вместе с тем успех применения эндоскопических методов во многом зависит от грамотного и обоснованного применения алгоритма действий, с использованием критериев оценки эндоскопических возможностей гемостаза, учета прогноза возможного рецидива, сопутствующей патологии и динамического состояния у каждого пациента.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности лечения синдрома Мэллори — Вейса в условиях ургентного стационара при преимущественном использовании эндоскопических способов гемостаза.

Материал и методы. Для решения поставленных задач был проведен анализ лечения 549 пациентов с кровотечением из зоны разрыва пищеводно-желудочного перехода, поступивших в Александровскую больницу Санкт-Петербурга в экстренном порядке в период с 2000 по 2008 гг.

Нами ретроспективно были проанализированы истории болезни 207 пациентов с синдромом Мэллори — Вейса, пролеченных до широкого применения эндоскопии, с 2000 по 2004 гг. При этом 156 пациентов с клинической картиной кровотечения легкой и средней степени кровопотери лечили консерватив-

но. 51 пациент был прооперирован традиционно, в экстренном порядке, на фоне безуспешности консервативных методик, с признаками нестабильной гемодинамики и с тяжелой кровопотерей.

С 2004 по 2008 гг., одновременно с внедрением лечебной эндоскопической практики, мы проспективно изучали 342 случая синдрома Мэллори — Вейса. Все эндоскопические исследования были выполнены до 3 часов после поступления больных в стационар. Всех этих больных помещали в блок критических состояний, размещенный на уровне приемного отделения, для подготовки верхних отделов пищеварительного тракта к эндоскопическим манипуляциям (промывание желудка и пищевода холодным физиологическим раствором до светлых вод, введение прокинетики для быстрого опорожнения желудка), седации беспокойных пациентов, восполнения объема циркулирующей крови и параллельного дообследования необходимыми специалистами, нивелирования последствий алкогольного опьянения. Все исследования проводили под адекватным обезболиванием в условиях палаты интенсивной терапии под наблюдением реанимационной бригады.

При первичной эндоскопии выявить источник кровотечения удалось в 73,4%. Эндоскопическое вмешательство продолжалось от 10 до 40 мин, в зависимости от перечисленных факторов. Продолжающееся кровотечение было выявлено у 177 (51,8%) больных, при этом струйное — у 84 (24,6%) и диффузное — у 93 (27,2%). Отсутствие продолжающегося кровотечения выявили у 165 (48,2%) больных.

Эндоскопический гемостаз посредством инъекционного метода (0,005% раствор адреналина, физиологический раствор) осуществлен у 171 пациента, у 83 — термические (диатермокоагуляция и аргоноплазменная коагуляция) и у 26 — механические методы (эндоскопическое клипирование кровоточащего сосуда и эндоскопическое лигирование зоны разрыва латексными кольцами). Комбинированные методы эндоскопического гемостаза (инъекционный метод и механический, инъекционный и термический) применили у 62 больных.

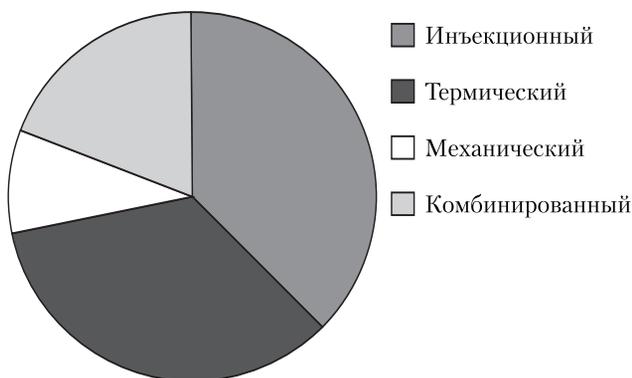


Рисунок. Эффективность лечения больных с синдромом Мэллори — Вейса с применением эндоскопических методов — частота рецидивов.

В случае отсутствия продолжающегося кровотечения (165 больных) при выполнении эндоскопии при-

меняли профилактические аппликации в виде инъекционного метода либо диатермокоагуляции.

Размеры выявленных повреждений варьировали от 5 до 50 мм, ширина — от 2 до 10 мм, глубина разрывов — от 2 до 7 мм. Для оценки степени глубины разрывов пользовались классификацией Н. Bellmann, основанной на оценке глубины разрывов: I степень была выявлена у 211 (61,7%) больных, II степень — у 129 (37,7%) больных, III степень — у 4 (1,2%) больных.

Результаты и обсуждение. У первой группы больных, пролеченных за период 2000–2004 гг., которым для достижения устойчивого гемостаза выполняли гастротомию с прошиванием зоны разрывов, показаниями к операции служили признаки тяжелой кровопотери, продолжающееся кровотечение, рецидивы кровотечения на фоне безуспешной консервативной терапии. У ряда больных в послеоперационном периоде наступили различные осложнения, летальных исходов было 14. Таким образом, общая летальность у больных с синдромом Мэллори — Вейса, пролеченных до широкого использования эндоскопических методик, составила 6,8%.

С 2004 г. лечебная эндоскопия выполнялась у всех больных, даже при отсутствии признаков продолжающегося кровотечения. В 11,4% (39 больных) был выявлен рецидив кровотечения, и выполнен повторный эндоскопический гемостаз, при этом, как правило, использовали комбинированные способы гемостаза. 5 больных было оперировано традиционным способом. Умерли 2 больных с алкогольным циррозом печени и печеночной недостаточностью. Общая летальность составила 0,58%.

Оперативная активность в 1-й группе составила 24,6%, во 2-й — 1,5%. Стоит отметить, что во 2-й группе больных практически во всех случаях удавалось добиться гемостаза при помощи эндоскопических методик, и оперативные вмешательства выполнялись при выявлении глубоких разрывов III степени в связи с опасностью перфорации желудка, а также при развитии рецидивов кровотечения, не подвергавшихся остановке повторным применением эндоскопического метода.

Выводы:

1. С широким внедрением визуализационных методов диагностики у всех больных с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение возрастает выявляемость как синдрома Мэллори — Вейса, так и дифференциальная диагностика с другими источниками кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

2. Активное и широкое внедрение эндоскопических технологий способствует снижению оперативной активности и общей летальности при синдроме Мэллори — Вейса.

3. Эндоскопические методы позволяют добиться устойчивого гемостаза при синдроме Мэллори — Вейса, а при рецидивах хорошие результаты дает применение комбинированных эндоскопических методик.

4. Эндоскопический гемостаз при синдроме Мэллори — Вейса позволяет добиться временного контро-

лируемого гемостаза с целью адекватного проведения предоперационной подготовки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Панцырев Ю.М., Федоров Е.Д., Тимофеев М.Е., Михалев А.И.* Эндоскопическое лечение кровотечений, обусловленных синдромом Меллори – Вейсса // Хирургия. – № 10. – 2003. – С. 12–16.
2. *Соловьев А.С.* Применение сочетанных эндоскопических методов гемостаза при пищеводно-желудочных кровотечениях у больных с синдромом Меллори – Вейсса // Анналы хирургии. – № 1. – 2007. – С. 29–32.
3. *Розиков Ю.Ш., Алексанян А.А., Гоголашвили Д.Г.* Сочетанные методы эндоскопического гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях язвенной этиологии. Сб. тезисов «Проблемы амбулаторной хирургии» // Мат. IV научн-практ. Конференции поликлинических хирургов. М., 2003. – С. 45–48.
4. *Загидов М.З., Загидова А.М., Велиева Ц.К.* Тактика лечения синдрома Меллори – Вейсса // Сб. тез. Первого Конгресса Московских Хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь» Москва, 2005. – С. 14.
5. *Лопатников А.В.* Активная эндоскопическая тактика при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Там же, с. 22.
6. *Вербицкий В.Г., Кузьмич А.А.* Консервативное лечение желудочно-кишечных кровотечений. // «Неотложная хирургическая гастроэнтерология» руководство для врачей/ Ред. А.А.Курыгин, Ю.М.Стойко, С.Ф.Багненко. – СПб.: Питер., 2001. – С. 94–108.

ЭНДОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА*Н.И.Глушков, Г.М.Горбунов, Б.А.Хусенов*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

ENDOSCOPY IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF GASTRODUODENAL HAEMORRHAGE OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS*N.I.Glushkov, G.M.Gorbunov, B.A.Khusenov*

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Н.И.Глушков, Г.М.Горбунов, Б.А.Хусенов, 2011 г.

Проанализированы результаты лечения 190 больных пожилого и старческого возраста с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями. Применение современных методов эндоскопического гемостаза и антисекреторных препаратов, наряду с восполнением ОЦК и коррекцией сопутствующих заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста, позволяет получить положительный эффект и снизить летальность от острой кровопотери с 20 до 7,1%.

Ключевые слова: язвенные кровотечения, эндоскопический гемостаз.

We analyzed results of treatment of 190 patient of older age with ulcerous gastrointestinal hemorrhage. Application of modern methods of endoscopic hemostasis and antisecretory agents along with blood replacement and correction of concomitant diseases in patients of older age makes it possible to receive positive effect, as well as reduce lethality because of acute hemorrhage from 20 to 7,1%.

Key words: peptic ulcer bleeding, endoscopic hemostasis.

Введение. Острое кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — одна из наиболее сложных проблем экстренной хирургической гастроэнтерологии. Частой причиной кровотечения у больных пожилого возраста, наряду с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, являются острые язвы на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Частота госпитализации лиц пожилого возраста по поводу желудочно-кишечных осложнений, связанных с приемом НПВС, по сравнению с больными молодого и среднего возраста выше в 4 раза [1]. При наличии в анамнезе у пожилого больного язвенной болезни риск развития эрозивно-язвенных поражений при приеме НПВС возрастает в 14–17 раз [2].

Высокий уровень летальности в группе больных пожилого и старческого возраста остается нежелательно стабильным и вносит диссонанс в тактику лечения язвенной болезни, осложненной острым гастродуоденальным кровотечением [2]. Общая летальность в этой группе больных достигает 40%, а послеоперационная летальность, особенно при оперативных вмешательствах, выполненных на фоне продолжающегося кровотечения или при его рецидиве, составляет 55–75% [3, 4].

В терапии язвенных кровотечений большое внимание уделяется адекватной оценке риска развития рецидивного гастродуоденального кровотечения — важнейшего прогностического фактора, ассоциированно с примерно 15-кратным возрастанием летальности.

Тяжелые сопутствующие заболевания у 58–93,5% пациентов пожилого и старческого возраста ухудшают

их состояние и значительно увеличивают риск оперативного вмешательства [4]. Дальнейший рост оперативной активности у больных пожилого и старческого возраста с гастродуоденальными кровотечениями вряд ли позволит улучшить результаты лечения. Следовательно, требуется совершенствование хирургической тактики лечения гастродуоденальных кровотечений у больных пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы исследования. В работе представлены результаты лечения 190 больных пожилого и старческого возраста с язвенными гастродуоденальными кровотечениями, находящимися на лечении в Госпитале для ветеранов войн с 2006 по 2009 гг.

В соответствии с классификацией ВОЗ (1981 г.) выделяли следующие возрастные группы больных: пожилой возраст — от 65 до 74 лет, старческий — от 75 лет до 89 лет, долгожители — старше 90 лет. Средний возраст пациентов составил $80,3 \pm 5,5$ лет. Мужчин было 89 (46,8%), женщин — 101 (53,2%). Большинство пациентов относились к группе старческого возраста 152 (80%) при этом преобладали пациенты женского пола.

По экстренным показаниям с диагнозом желудочно-кишечное кровотечение поступили 52 (27,3%) пациента, остальные 138 (72,6%) были переведены в отделение абдоминальной хирургии из терапевтических и неврологических отделений, что указывает на наличие полиморбидности у этих больных.

В основную группу наблюдения вошли 140 больных пожилого и старческого возраста с желудочно-кишечными кровотечениями из острых и хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) с сопутствующей патологией, в лечении кото-

рых были использованы различные методы эндоскопического гемостаза.

Контрольную группу составили 50 больных, у которых гемостаз достигался традиционными оперативными вмешательствами.

Сопутствующие заболевания (от 2 до 5) имелись у всех больных. В 43% случаев наблюдались тяжелые осложнения атеросклероза: инфаркт миокарда, постоянная форма мерцательной аритмии, острые нарушения мозгового кровообращения.

У всех больных кровотечение было диагностировано на основании клинических признаков: мелены — у 168 (88,4%) больных, рвоты «кофейной гущей» — у 136 (71,5%) больных, коллаптоидного состояния — у 172 (90,5%).

Во время фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) продолжающееся кровотечение (Forrest I) выявлено у 60 (31,6%), состоявшееся кровотечение (Forrest II) — у 112 (58,9%) и анамнестическое желудочно-кишечное кровотечение (Forrest III) — у 18 (9,4%) (табл. 1).

Таблица 1

Интенсивность кровотечения по J.A.Forrest 1974 г.

Градации по Forrest	Число больных
Forrest I a	31
Forrest I b	29
Forrest II a	51
Forrest II b	30
Forrest II c	11
Forrest III	18
Всего	190

Примечание: F Ia, F Ib — активное кровотечение, F IIa, F IIb, F IIc — неактивное кровотечение, F III — анамнестическое кровотечение.

При ФГДС язвенный дефект желудка обнаружен у 119 (62,6%), язвы двенадцатиперстной кишки (ДПК) — у 38 (20%), сочетание язвы желудка

у 73 (38,4%), то есть средняя и тяжелая кровопотеря составила 76,3%.

Для определения тяжести состояния пациентов использовали интегральную шкалу острых физиологических состояний SAPS (Le Gall J-R, 1984) [5]. Данные получали за первые 24 часа пребывания пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что при увеличении значения SAPS увеличивается вероятность неблагоприятного (летального) исхода заболевания, при тяжести состояния больного более 21 балла летальность достигает 100% (табл. 2).

В группе больных, умерших от острой кровопотери, баллы по шкале SAPS достоверно выше, чем в группе умерших от других причин ($p < 0,05$).

Экстренную ФГДС для установления источника кровотечения и гемостаза в течение первых 1–2 часов от момента поступления провели у 140 больных пожилого и старческого возраста. Из них с активным кровотечением (F Ia, F Ib) было 30 (21,4%) и 110 (78,6%) больных — с признаками неустойчивого гемостаза (F IIa, F IIb и F IIc). При этом язвенный дефект локализовался на задней стенке двенадцатиперстной кишки (ДПК) либо на малой кривизне желудка, с размерами до 3 см.

У 76 (54,2%) больных применен комбинированный метод гемостаза путем инъектирования, диатермокоагуляции, аргоноплазменной коагуляции (АПК) или аппликации гемостатических препаратов (капрофер, этамзилат натрия, аминокaproновая кислота). Рецидив возник у 4 (5,2%) больных.

Изолированные методы эндоскопического гемостаза (инъектирование, диатермокоагуляция, АПК, аппликации) применяли у 64 (45,8%) больных: из них у 25 инъектирование, у 13 — диатермокоагуляцию, у 12 — АПК и у 10 — аппликацию. Рецидив кровотечения возник у 4 (6,3%) пациентов.

Наиболее эффективными изолированными способами эндоскопического гемостаза оказались диатермо- и аргоноплазменная коагуляция.

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от тяжести состояния по шкале SAPS

Баллы по шкале SAPS	Число больных	Число летальных исходов (%)
5–8	60	—
9–12	68	15 (22)
13–16	30	15 (50)
17–20	19	18 (94,7)
≥21	13	13 (100)
Всего	190	61 (31,9)

Примечание: SAPS — интегральная шкала острых физиологических состояний.

и ДПК — у 33 (17,4%). Источником кровотечения острые язвы были у 105 (55,2%) больных, хронические язвы — у 75 (39,5%) и сочетание острых и хронических язв — у 10 (5,3%).

Тяжесть кровотечения определяли согласно классификации А.И.Горбашко (1974 г.). Легкая степень кровопотери диагностирована у 45 (23,7%) больных, средняя степень — у 72 (37,9%), тяжелая степень —

В группе больных с применением эндоскопического гемостаза от острой кровопотери умерло 10 (7,1%).

Традиционные оперативные вмешательства по жизненным показаниям были проведены у 50 пациентов с профузными гастродуоденальными кровотечениями.

Объем оперативного вмешательства заключался в прошивании язвы (24), прошивании язвы с пилоропластикой (10), иссечении язвы с пилоропластикой

(8), резекции 3/4 желудка (6), субтотальной резекции желудка (1), экстирпации желудка (1). Наиболее частым оперативным вмешательством являлось прошивание кровоточащей язвы. Из оперированных пациентов от кровопотери умерли 10 (20%).

На основании оценки риска кровотечения по Forrest и объективной оценки тяжести состояния по системе SAPS предложен оптимальный алгоритм лечения больных пожилого и старческого возраста с язвенными гастродуоденальными кровотечениями (табл. 3).

Выводы:

1. При лечении гастродуоденальных кровотечений язвенного генеза у больных пожилого и старческого возраста при тяжести состояния выше 16 баллов по шкале SAPS и интенсивности кровотечения F Ia и F Ib риск операции превышает риск кровотечения.

2. Индивидуализированный лечебно-диагностический алгоритм с учетом эндоскопических признаков активности кровотечения и объективной оценки тяжести состояния больных пожилого и старческого

Таблица 3

Алгоритм лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями

Баллы по шкале SAPS	Forrest				
	FIa	FIb	FIIa	FIIb	FIIc
5–8	+	+	±	ЭГ	ЭГ
9–12	ЭГ	ЭГ	±	ЭГ	ЭГ
13–16	ЭГ	ЭГ	ЭГ	ЭГ	ЭГ
17–20	ЭГ	ЭГ	ЭГ	ЭГ	ЭГ
Более 21	ЭГ	ЭГ	ЭГ	ЭГ	ЭГ

Примечание: + — экстренная операция, ± — срочная операция, ЭГ — эндоскопический гемостаз.

Показаниями только к эндоскопическому гемостазу и комплексной консервативной терапии служат высокий риск операции при оценке тяжести состояния больных по шкале SAPS 13 и более баллов и интенсивности кровотечения F Ib, F IIa, F IIb.

Показаниями к экстренной операции является продолжающееся кровотечение F Ia, F Ib, в том числе рецидив при невозможности эндоскопической остановки, с оценкой состояния больных по шкале SAPS в 1–8 баллов и локализацией язвенного дефекта по задней стенке двенадцатиперстной кишки (ДПК) либо по малой кривизне желудка размерами более 2 см.

Показанием к срочному оперативному лечению является состоявшееся кровотечение с признаками высокого риска рецидива (F IIa), при удовлетворительном и средней тяжести состоянии больных (1–12 баллов по шкале SAPS).

Таким образом, хирургическая тактика лечения больных пожилого и старческого возраста должна быть индивидуализированной с учетом клинической оценки тяжести состояния, интенсивности кровотечения и степени тяжести кровопотери. При этом методом выбора в лечение следует считать современные методы эндоскопического гемостаза.

возраста позволил снизить летальность от острой кровопотери с 20 до 7,1%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шугаев А.И., Агишев А.С. Лечение при язвенных гастродуоденальных кровотечениях у больных пожилого и старческого возраста. // Вестник хирургии им. Грекова. — 2000. — №3. — С. 114–118.
2. Панцырев Ю.М., Михалев А.И., Федоров Е.Д., Черныкевич С.А. Хирургическое лечение осложненной язвенной болезни. Абдоминальная хирургия. — М.: Медиа, 2003. — С. 250–260.
3. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2008. — 377 с.
4. Лебедев Н.В., Климов А.Е., Бархударова Т.В., Малкаров М.А. Тактика лечения больных с гастродуоденальными кровотечениями. // Вестник хирургии им Грекова. — 2007. — № 4. — С. 76–79.
5. Le Gall J-R, Loirat P, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. // Crit Care Med. — 1984. Vol. 12. — p. 975–977.

УДК 615.2:616-001.17

РОЛЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПОСТРАДАВШИХ ОТ ОБШИРНЫХ ГЛУБОКИХ ОЖОГОВ ПРЕПАРАТОМ С ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

К.Н.Мовчан, Д.К.Якимов, О.В.Чичков, А.В.Коваленко, Е.В.Зиновьев, А.В.Шуткин, А.В.Прохоренко

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава
Кафедра хирургии им. Н.Д.Монастырского

THE ROLE OF PARENTERAL SUPPORT SUFFERED FROM EXTENSIVE DEEP BURNS WITH HEPATOPROTECTIVE DRUG

K.N.Movchan, D.K.Yakimov, O.V.Chichkov, A.V.Kovalenko, E.V.Zinoviev, A.V.Shutkin, A.V.Prokhorenko

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia
Department of surgery named N.D.Monastyrski

© Коллектив авторов, 2011 г.

Изучено влияние препарата аминокислот, обладающего метаболическим, гепатопротективным, дезинтоксикационным действием, на функциональное состояние печени и тяжесть дисфункции органа у 44 пострадавших от обширных глубоких ожогов. Установлено, что использование препарата аминокислот с гепатопротекторным эффектом оказывает существенное положительное влияние в виде купирования явлений цитолитического и гепатодепрессивного синдромов у тяжелообожженных. При инфузии препарата отмечено достоверное снижение уровня билирубинемии на 70% и содержание трансаминаз в крови на 150–200% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: ожоговая болезнь, обширные глубокие ожоги, токсический гепатит, печеночная недостаточность, аминокислоты, гепатопротекторы.

The influence of a preparation of the amino acids, having metabolic, gepato-protective, detoxification by action on functional from a liver and weight of dysfunction of body at 44 suffered from extensive deep burns is studied. It is established that the use of this preparation has a significant positive impact in the form of reduction of cytolytic and hepatoprive syndromes in the severely burnt. Infusion of the preparation showed a significant decrease in bilirubinemia at 70% and the content in the blood transaminases at 150–200% ($p < 0,05$).

Key words: burn disease, extensive deep burns, toxic hepatitis, liver failure, cytolytic syndrome, amino acids, hepatoprotectors.

Введение. Обширные глубокие ожоги нередко сопровождаются значительными нарушениями функции печени, при этом лабораторные признаки гепатодепрессивного синдрома (печеночно-клеточной недостаточности) регистрируются уже в первые сутки после таких травм [1–4]. В начальном периоде ожоговой болезни у пострадавших из-за нарушений центральной и периферической гемодинамики, реологических свойств крови развиваются блок печеночной циркуляции, ишемия и последующая реперфузия органа — основная причина свободнорадикального поражения клеточных мембран как гепатоцитов, так и других тканей организма [5, 6]. Гибель клеток печени при обширных ожогах происходит и при индукции апоптоза [7]. Нарастающая ожоговая токсемия приводит к подавлению желчеобразующей функции печени, синтеза в ней протеинов, глюконеогенеза, микросомального окисления, а в 30–40% случаев — к развитию токсического гепатита [1, 8]. В гепатоцитах уменьшается количество АТФ, снижается активность АТФ-азы и цитохромоксидазы, уменьшается содержание макроэргических соединений, происходит разобщение окислительного фосфорилирования на фоне изменения дыхания и газообмена. Вследствие последнего,

у пострадавших выражены нарушения белкового [9], углеводного [10] и липидного обменов [5, 11], метаболизма ксенобиотиков, в т.ч. фармакокинетики и фармакодинамики большинства лекарств [12]. Клинические проявления печеночной недостаточности при ожоговой болезни можно условно разделить на ранние, (к которым относят гепатомегалию, цитолитический и гепатодепрессивный синдромы) и поздние, проявляющиеся холестатическим синдром [13, 14].

Одним из путей снижения тяжести печеночной недостаточности в этих условиях является использование гепатопротекторных препаратов. Особое внимание привлекает комбинированный препарат аминокислот, обладающий метаболическим, гепатопротективным, дезинтоксикационным действием. Его энергетическая ценность — 1344 кДж/л (320 ккал/л); теоретическая осмолярность — 770 мОсм/л; рН — 5,7–6,3.

Препарат позволяет корректировать аминокислотные нарушения при печеночной недостаточности, а также значительно улучшить переносимость белков у больных циррозом печени, гепатитом и уменьшить выраженность симптомов печеночной энцефалопатии.

Целью исследования явилась оценка эффективности использования комбинированного аминокислот-

ного препарата в составе инфузионной терапии у пострадавших от обширных глубоких ожогов.

Материал и методы. Осуществлено проспективное, контролируемое рандомизированное исследование. Рандомизацию проводили по дню поступления (четный/нечетный), методом случайных чисел.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 18 до 50 лет; площадь глубоких ожогов более 20% поверхности тела; индекс тяжести поражения 70–120 ед.; адекватная противошоковая терапия на догоспитальном этапе, доставка в ожоговый центр в первые 8 ч после травмы.

Критерии исключения из исследования: заведомо прогностически благоприятный или неблагоприятный исход ожоговой болезни (индекс тяжести поражения менее 70 и более 120 ед.), отсрочка проведения противошоковой терапии свыше 8 ч после травмы; существенно отягощенный преморбидный фон — органическая патология ЦНС, почек, печени, сердца, легких; сахарный диабет; онкологические заболевания.

Комбинированный препарат, представляющий собой раствор аминокислот (L-валин 10,08 г, L-изолейцин 10,4 г, L-лейцин 13,09 г, L-лизин 6,88 г, (соответствует L-лизина моноацетату) 9,71 г, L-метионин 1,1 г, L-треонин 4,4 г, L-фенилаланин 0,88 г, L-триптофан 0,7 г, L-аланин 4,64 г, L-аргинин 10,72 г, глицин 5,82 г, L-гистидин 2,8 г, L-пролин 5,73 г, L-серин 2,24 г, L-цистеин 0,52 г, (соответствует N-ацетил L-цистеину) 0,7 г; вспомогательные вещества: кислота уксусная ледяная 4,42 г; вода для инъекций до 1000 мл; энергетическая ценность — 1344 кДж/л (320 ккал/л); теоретическая осмолярность — 770 мОсм/л; pH — 5,7–6,3), использовали для лечения 18 пострадавших с обширными глубокими ожогами, госпитализированных в ожоговый центр Ленинградской областной клинической больницы с июня по декабрь 2007 г. Контрольную группу составили 26 пациентов с аналогичной по тяжести травмой, получавших во время проведения инфузионной терапии глюкозо-солевые растворы с нативными коллоидами, растворы аминокислот.

Во всех случаях пациентам проводили интенсивную инфузионно-трансфузионную терапию, направленную на купирование расстройств гомеостаза в остром периоде ожоговой травмы и в период острой ожоговой токсемии. Оценка эффективности лечения осуществлялась путем клинико-инструментального обследования, изучения в динамике клинических и биохимических анализов крови, параметров гемостаза. Для оценки функционального состояния печени исследовали количество общего белка сыворотки крови, его фракций, содержание альбумина, концентрацию билирубина, аспартат- и аланинаминотрансферазы (АсТ и АлТ), фракций лактатдегидрогеназы (ЛДГ₅), щелочной фосфатазы (ЩФ), мочевины и креатинина спектрофотометрически. Определяли протромбиновый индекс (ПТИ) по Квику.

Критериями печеночной дисфункции считали: гепатомегалию (увеличение первого размера печени по Курлову на 3 см и более); повышение уровня билирубина до 30 мкмоль/л и более; ферментемию (АсТ и АлТ

до 80 ед./л и более, фракции ЛДГ₅ до 640 нмоль/л и более, ЩФ до 700 ед./л и более); гипопроотеинемию (общий белок 45–50 г/л); протромбин по Квику менее 60%; повышение уровня мочевины (до 15 ммоль/л и более) и креатинина (до 200 мкмоль/л и более).

Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. Введение тяжелообожженным раствором аминокислот проводили внутривенно капельно со скоростью 1,0–1,25 мл/кг/ч (30–35 кап./мин), то есть 0,08–0,1 г аминокислот/кг/ч, начиная с 2–3 суток после травмы на протяжении 10 суток, что соответствовало периоду острой ожоговой токсемии у обожженных.

Данные исследований позволяют считать, что обширные глубокие ожоги сопровождаются развитием у пострадавших цитолитического и гепатодепрессивного синдромов уже к 2–3 суткам после травмы. Установлено, что к исходу 72 ч после травмы у 38 из 44 (86,4%) пациентов, включенных в исследование, при биохимическом исследовании констатировано повышение активности ферментов в плазме крови — АлТ до 66,4±7,1 нмоль/л, АсТ до 70,7±8,3 нмоль/л, ЛДГ (изофермента ЛДГ₅) до 688±7,1 нмоль/л; гипербилирубинемия (преимущественно прямая реакция) — до 33,5±5,1 ммоль/л на фоне снижения уровня общего белка до 56,3±4,5 г/л и величины ПТИ до 81,8±5,9% (см. табл.).

По результатам исследования можно заключить, что инфузии предлагаемого аминокислотного препарата удовлетворительно переносятся пациентами и не сопровождаются развитием осложнений, побочных эффектов и токсического воздействия при пролонгированном использовании. Клинико-лабораторная эффективность препарата аминокислот с гепатопротекторным эффектом в виде уменьшения или исчезновения симптомов интоксикации, купированием клинико-лабораторных проявлений цитолитического и гепатодепрессивного (печеночно-клеточной недостаточности) синдромов определялась уже к исходу первой недели после травмы.

В частности, к 7 суткам после травмы у 18 тяжелообожженных на фоне инфузий препарата отмечали снижение общего билирубина на 34% ($p < 0,05$), АлТ и АсТ на 43% ($p < 0,05$), а ЛДГ₅ на 127% ($p < 0,05$) от уровня, констатированного при обследовании пациентов группы, не получавших препарат.

На 10 сутки после получения обширных глубоких ожогов продолжение инфузии данного аминокислотного лекарственного средства сопровождалось дальнейшим снижением содержания в плазме общего билирубина на 33% ($p < 0,05$), АлТ и АсТ на 43% ($p < 0,05$), ЛДГ₅ на 27% ($p < 0,05$) по сравнению с параметрами, отмеченными среди тяжелообожженных, включенных в контрольную группу. К этому сроку достоверно улучшались показатели, свидетельствующие о восстановлении белоксинтетической функции печени, при этом содержание общего белка достигало 54,2±7,5 г/л (в контрольной группе — на 8% меньше, $p > 0,05$). Протромбиновый индекс достигал 84,8±9,5%, что на 9,5% выше, чем среди тяжелообожженных, не получавших препарат.

**Лабораторные показатели пострадавших от обширных глубоких ожогов
(индекс тяжести поражения 71–120 баллов)**

Анализируемые показатели	Средние значения показателей			
	при поступлении	через 3 суток	через 10 суток в группе	
			контроля	получавших препарат
Общий белок, г/л	66,4±9,1	56,3±4,5	50,2±6,3	54,2±7,5
Мочевина, ммоль/л	6,2±1,1	6,9±1,9	9,1±2,1	7,1±1,4
Билирубин, ммоль/л	9,1±3,4	33,5±5,1	42,1±7,2	28,5±4,2*
АлТ, нмоль/л	32,2±4,8	66,4±7,1	89,2±9,3	51,2±6,2*
АсТ, нмоль/л	34,5±4,6	70,7±8,3	97,3±11,5	56,2±8,8*
ЛДГ-5	336,6±21,5	688±7,1	953,1±30,7	704,6±23,5*
ПТИ	96,3±3,8	81,8±5,9	76,8±7,9	84,8±9,5

* – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой

У пострадавших с обширными глубокими ожогами, получавших инфузию гепатопротекторных аминокислот, прослежено достоверное снижение уровня мочевины: к исходу 10 суток на фоне введения препарата показатель оказался, на 22% ниже, чем среди пациентов контрольной группы.

У 4 пациентов с обширными глубокими ожогами, площадь глубоких ожогов у которых превышала 45% поверхности тела (соответствует критическим и сверхкритическим поражениям), течение ожоговой болезни у которых осложнилось развитием тяжелого сепсиса, маркеры цитолитического и гепатодепрессивного синдромов достоверно не отличались показателей в контрольной группе. Однако у этих пациентов использование комплексного аминокислотного препарата сопровождалось отчетливым снижением клинических проявлений ожоговой энцефалопатии, о чем свидетельствовала положительная динамика уровня сознания пострадавших. При тяжелом сепсисе у обожженных, получавших препарат аминокислот с гепатопротекторным действием, оценка уровня сознания по шкале Глазго на 10 сутки после травмы соответствовала 13,8±3,3 ед., тогда как среди аналогичного контингента пациентов, не получавших препарат, показатель составил 11,3±2,4 ед. ($p > 0,05$).

Очевидно, что курсовое введение препарата аминокислот с гепатопротекторным действием в первые 10 суток после получения обширных глубоких ожогов оказывает отчетливое позитивное влияние на функциональное состояние печени и показатели гомеостаза у тяжелообожженных. В проведенном исследовании курс инфузий данного препарата к исходу 10 суток после травмы сопровождался достоверным снижением содержания общего билирубина, АсТ, АлТ и ЛДГ₅ ($p < 0,05$), тенденцией к повышению содержания общего белка в плазме крови тяжелообожженных, улучшению ПТИ, снижению содержания мочевины в плазме крови, что свидетельствует об улучшении функций печени, снижению выраженности явлений гепатодепрессивного и цитолитического синдромов. Кроме прямого действия, уменьшение уровня индикаторных ферментов повреждения гепатоцитов в плазме крови позволяет косвенно заключить о мем-

бранстабилизирующих и антиоксидантных эффектах препарата, уже отмеченных рядом авторов [15, 16].

Заключение. Предварительные результаты применения комплексного препарата аминокислот для парентерального питания позволяют заключить, что препарат является эффективным средством патогенетического воздействия при токсическом поражении печени на фоне ожоговой болезни. Использование аминокислот с гепатопротекторным действием может быть рекомендовано в качестве средства патогенетической терапии ожоговой токсемии. Его включение в состав комплексной инфузионной терапии способствует повышению резистентности к травме и снижению выражение клинико-лабораторных проявлений цитолитического и гепатодепрессивного синдрома. Препарат способствует снижению уровня билирубина, активности трансаминаз крови, при этом на 5–7 сутки лечения показатели снижаются от исходного, соответственно, на 70 и 150–200% [2, 4], позволяет корригировать аминокислотные нарушения при печеночной недостаточности, а также значительно улучшить переносимость белков у обожженных при развитии токсического гепатита, уменьшить выраженность симптомов печеночной энцефалопатии. Его инфузия может обеспечивать как терапевтическое воздействие, так и являться компонентом парентерального питания (частичное и полное — при добавлении растворов углеводов и жировых эмульсий) у тяжелообожженных. Применение гепатопротективного препарата позволяет усилить направленное лечебное воздействие на функциональное состояние печени и показано с целью профилактики и лечения токсических гепатитов у пострадавших с обширными глубокими ожогами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимова Л.И. Термические и радиационные ожоги / Л.И.Герасимова. — М.: Медицина, 2005. — 365 с.
2. Спиридонова Т.Г. Полиорганная дисфункция и недостаточность у обожженных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.Г.Спиридонова. — М., 2007. — 52 с.

3. *Andel H.* Nutrition and anabolic agents in burned patients / H.Andel, L.Kamolz, K.Hörauf, M.Zimpfer // *Burns*. — 2003. — Vol.29, Issue 6. — P. 592–595.
4. *Nugent N.* Severe acute hepatitis in a burns patient / N. Nugent, P.A. McCormick, D.J.A. Orr // *Burns*. — 2004. — Vol.30, Issue 6. — pp. 610–611.
5. *Михальчик Е.В.* Показатели окислительного стресса при ожоговой травме: автореф. дис. ... д-ра. биол.наук / Е.В.Михальчик. — М., 2006. — 38 с.
6. *Шанин Ю.Н.* Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия проведения) / Ю.Н.Шанин, В.Ю.Шанин, Е.В. Зиновьев. — СПб: ЭЛБИ, 2003. — 128 с.
7. *Jeshke M.G.* Cell proliferation, apoptosis, NF-kappaB expression, enzyme, protein, and weight changes in livers of burned rats / M.G.Jeshke, J.F.Low, M.Spies, R.Vita, H.K.Hawkins, D.N.Herndon, R.E.Barrow // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. — 2001. — Vol. 280. — № 6. — G 1314–1320.
8. *Алексеев А.А.* Изучение влияния препарата гепамерц на функциональное состояние печени и разработка методики его применения у тяжело обожженных пациентов / А.А.Алексеев, Т.А.Ушакова, Ю.И.Тюрников, Н.Б.Малютина // *Мед. панорама*. — 2006. — № 3. — С. 88–90.
9. *Клигуненко Е.Н.* Интенсивная терапия ожоговой болезни / Е.Н.Клигуненко, Д.П.Лещев. — М.: МЕДпрес, 2005. — 144 с.
10. *Peck M.D.* Nutritional monitoring and management / M.D.Peck // *Problems in General Surgery*. — 2003. — Vol. 20, № 1. — P. 55–60.
11. *Смольников В.В.* Пути оптимизации госпитальной медицинской помощи при критических ожогах: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В.Смольников. — Уфа, 2005. — 18 с.
12. *Петрачков С.А.* Лечебно-эвакуационная характеристика тяжело и крайне тяжелообожженных: дис. ... канд. мед. наук / С.А.Петрачков. — СПб., 2004. — 152 с.
13. *Ивашкин В.Т.* Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции / В.Т.Ивашкин, М.Ю.Надинская, А.О.Буеверов // *Российский медицинский журнал*. — 2001. — Т. 3. — № 1. — С. 22–32.
14. *Илюкевич Г.В.* Реамберин как антиоксидантный метаболический корректор окислительного стресса у больных с тяжелой термической травмой / Г.В.Илюкевич, О.Н.Почепень, О.И.Светлицкая, Т.М.Юрага // *Мед. новости*. — 2006. — № 6. — С. 72–75.
15. *Афанасьев В.В.* Цитофлавин в интенсивной терапии: пособие для врачей / В.В.Афанасьев. — СПб.: Тактик-Студио, 2005. — 36 с.
16. *Егоров А.Л.* Ранняя диагностика, прогнозирование течения и лечение сепсиса у детей с критическими ожогами: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Л.Егоров. — СПб., 2006. — 23 с.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИПОЛОСТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА ПРИ ГИПЕРАКТИВНОМ МОЧЕВОМ ПУЗЫРЕ БЕЗ ДЕТРУЗОРНОЙ ГИПЕРАКТИВНОСТИ

¹В.В.Протошак, ¹А.Ю.Шестаев, ¹Е.А.Андреев, ¹Н.Ю.Игловиков, ¹К.Х.Чибиров, ¹А.В.Кукушкин, ¹А.В.Рассветаев, ¹С.Б.Петров, ²Н.Д.Кубин, ²Е.С.Шпиленя, ²А.И.Новиков

¹Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, кафедра урологии

²Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, кафедра урологии и андрологии

EXPERIENCE OF INTRAVESICAL DRUG ADMINISTRATION AT OVERACTIVE BLADDER WITHOUT DETRUSOR HYPERACTIVITY

¹V.V.Protoshak, ¹A.Y.Shestaev, ¹E.A.Andreev, ¹N.Y.Iglavikov, ¹A.V.Kukushkin, ¹A.V.Rassvetaev, ¹S.B.Petrov, ²N.D.Kubin, ²E.S.Shpilenya, ²A.I.Novikov

¹Medical-military academy, Department of the urology, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2011 г.

Изучены физико-химические свойства оксибутина гидрохлорида. Определена его электрофоретичность, проведен анализ проникновения лекарства в ткани мочевого пузыря при электрофорезе. Установлены оптимальные параметры процедуры внутривезикального электрофореза. Обследованы 18 больных с гиперактивным мочевым пузырём без детрузорной гиперактивности. Внутривезикальный электрофорез оксибутина проводили 2 раза в неделю, 8 процедур на курс. До и после лечения выполнялось ведение дневника мочеиспускания, лабораторное и ультразвуковое обследование. Снижение частоты мочеиспусканий в дневное и ночное время замечено во всех наблюдениях. Также отмечено достоверное уменьшение среднего количества суточных мочеиспусканий, эпизодов императивных позывов, увеличился средний эффективный объём мочевого пузыря.

Ключевые слова: внутривезикальный лекарственный электрофорез, гиперактивный мочевой пузырь без детрузорной гиперактивности, оксибутина гидрохлорид, наружный электрод, внутривезикальный электрод.

Physico-chemical properties of oxybutynin hydrochloride have been studied. Is defined by its electroforeticness, the analysis of penetration of the drug in bladder by electrophoresis. The optimal procedure parameters intracavitary electrophoresis were installed. The study involved 18 patients suffering from overactive bladder without detrusor overactivity. Intravesical oxybutynin electrophoresis was carried out 2 times a week, total 8 sessions per course. Before and after treatment was performed voiding diary, laboratory and ultrasound. Reduction in the frequency of urination in the daytime and nighttime observed in all cases. Also there was a significant decrease in the average number of daily micturition observed decrease episodes of imperative urgency, increased an effective bladder volume.

Key words: intravesical drug administration, overactive bladder without detrusor hyperactivity, oxybutynin hydrochloride, an outer electrode, intravesical electrode.

Введение. В соответствии с рекомендациями международного общества по удержанию мочи (ICS) под гиперактивным мочевым пузырём (ГАМП) понимают клинический синдром с симптомами учащённого и ургентного мочеиспускания в дневное и ночное время в сочетании или без ургентного недержания мочи при отсутствии анатомических нарушений нижних мочевых путей и изменений в анализах мочи [1]. По данным исследований в Европе, США и России ГАМП страдают от 15 до 17% населения обоего пола в возрасте старше 40 лет, причём в одной трети случаев наблюдаются эпизоды ургентного недержания мочи [2, 3, 4]. В молодом возрасте заболевание чаще определяется у женщин, после 60 лет — у мужчин. С возрастом частота встречаемости ГАМП увеличи-

вается до 20%, что связано с сопутствующим атеросклерозом и инфравезикальной обструкцией, приводящей к гипоксии и ишемии детрузора. Последние патофизиологические механизмы лежат в основе современной теории патогенеза расстройств накопления и выделения мочи при ГАМП [5, 6]. Редукция периферического кровотока в органах таза не только вызывает дефицит перфузии кислорода, но и существенно ограничивает транспорт фармакологических субстратов к рецепторам мочевого пузыря [7]. Нарушения мочеиспускания у пациентов с ГАМП имеют варибельное проявление и существенным образом ухудшают качество жизни. Наблюдаемые при этом профессиональные и социальные ограничения, а также эмоциональные и сексуальные дезадаптации при-

водят порой к значительным нервно-психическим расстройствам.

Одним из наиболее частых клинических вариантов является ГАМП без детрузорной гиперактивности, который наблюдается в 50% случаев [5, 7, 4]. Отличительной особенностью этой формы заболевания служит отсутствие изменений уродинамической картины, характерной для идиопатического и нейрогенного ГАМП. Современные методы лечения представлены разносторонними консервативными подходами, малоинвазивными технологиями и хирургическими пособиями, среди которых ведущее место занимает фармакотерапия антимускариновыми препаратами [2, 5]. Недостаточный или вовсе отсутствующий клинический эффект антихолинергических средств при рефрактерном течении заболевания, широкий спектр побочных явлений, а также необходимость в длительной и постоянной терапии обуславливают поиск альтернативных способов целевой доставки лекарств и разработку новых методов лечения.

Целью работы явилась оценка клинической эффективности и безопасности внутрипузырного электрофореза оксibuтина гидрохлорида в лечении гиперактивного мочевого пузыря без гиперактивности детрузора с помощью отечественной системы электродов.

Материалы и методы. Электрофоретическую подвижность оксibuтина (дриптан «Laboratoires Fournier», Франция) оценивали методом капиллярного электрофореза (система капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ 105», НПФ «Люмэкс», Санкт-Петербург). Для количественной оценки препарата, проникшего в ткани мочевого пузыря при электрофорезе, по сравнению с пассивной диффузией использовали экспериментальную установку. В качестве полупроницаемой мембраны применяли участок изолированного мочевого пузыря свиньи (*P. alba*) 1,5×1,5 см (рис. 1). Степень проникновения оксibuтина в ткани мочевого пузыря рассчитывали по разнице его концентраций до (C0) и после (C1) процедуры электрофореза (пассивной диффузии в контрольной группе) и выражали в процентах (C0=100%).

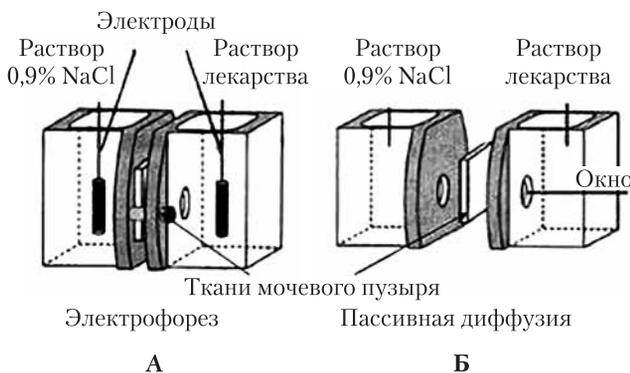


Рис. 1. Схема установки для оценки электрофореза (А) и пассивной диффузии (Б) раствора оксibuтина гидрохлорида

Обследовано 42 пациента, которые по поводу ГАМП находились на лечении и динамическом на-

блюдении в клинике урологии Военно-медицинской академии. Мужчин было 16, женщин — 26, средний возраст составил $48,5 \pm 24,8$ лет (от 23 до 72 лет). Оценивались жалобы, длительность заболевания, результаты и удовлетворенность ранее проведенным лечением. Диагноз ГАМП устанавливался на основании пятидневных данных дневника мочеиспускания, при этом его форма определялась уродинамическим исследованием, которое выполнялось на системе «Delphis IP» производства Laborie (Канада). Инфекция и другая патология нижних мочевых путей исключалась общим анализом и посевом мочи на флору, УЗИ органов малого таза и цистоскопией. По показаниям проводилось гинекологическое и неврологическое обследование.

Для процедуры внутриполостного электрофореза использовалась разработанная нами ранее система электродов (патент на полезную модель RU 88553 U1, 2009) (рис. 2) [8]. Подача постоянного электриче-



Рис. 2. Электроды для проведения внутрипузырного лекарственного электрофореза: наружный электрод (А), внутрипузырный электрод (Б)

ского тока на электроды проводилась с аппарата «Элфор-проф» фирмы Невотон (Россия) [9]. В мочевой пузырь через уретру проводили внутрипузырный электрод и заполняли раствором оксibuтина (10 мг в 100 мл 0,9% раствора NaCl). На малый таз надевали наружный электрод и присоединяли провода противоположной полярности. Процедуру проводили 20–25 мин 2 раза в неделю при силе тока 15 мА, всего 8 процедур на курс лечения. В завершение выполнялось повторное заполнение дневника мочеиспускания и ультразвуковое обследование.

Результаты и их обсуждение. Выбор спазмолитика с антихолинергическим и местным анестезирующим действием оксibuтина обусловлен его давним традиционным применением и высокой клинической эффективностью в качестве первой линии терапии при ГАМП. В постоянном электрическом поле оксibuтина гидрохлорид приобретал высокую подвижность и, будучи положительно заряженным ионом, активно

Динамика средних значений клинических симптомов и уродинамических показателей до и после внутрипузырного электрофореза оксибутинина гидрохлорида у пациентов с ГАМП без детрузорной гиперактивности

Критерии	Показатель	
	до лечения	через 4 недели
Количество мочеиспусканий, (24 ч)	13,5±2,7	8,4±1,8*
Количество императивных позывов, (24 ч)	4,2±3,5	2,1±1,2*
Количество эпизодов императивного недержания мочи, (24 ч)	2,6±2,0	2,1±1,7
Среднеэффективный объём мочевого пузыря, мл	119±29	206±20*
Объём остаточной мочи, мл	32±15	36±18

Примечание: * — различие достоверно по сравнению с соответствующим показателем до лечения ($p < 0,05$).

переносился от анода. В заданных физико-химических параметрах лекарственный препарат не утратил свою целостность и был стабильным катионом. Молекула лекарства в диапазоне силы тока от 0 до 30 мА не димеризовалась, сохраняла свою стереохимическую конфигурацию и соответственно фармакологическую активность. При количественном анализе проникающей способности лекарственного вещества в ткань мочевого пузыря установлено, что содержание введённого путём электрофореза иона оксибутинина гидрохлорида было существенно больше, чем во время его пассивной диффузии. При пассивной диффузии препарат в стенку мочевого пузыря практически не проникал (21% за 10 мин), тогда как при воздействии постоянного электрического тока его проникающая способность увеличивалась в 4 раза и достигала максимума (82%) уже к 20-й мин процедуры (рис. 3).

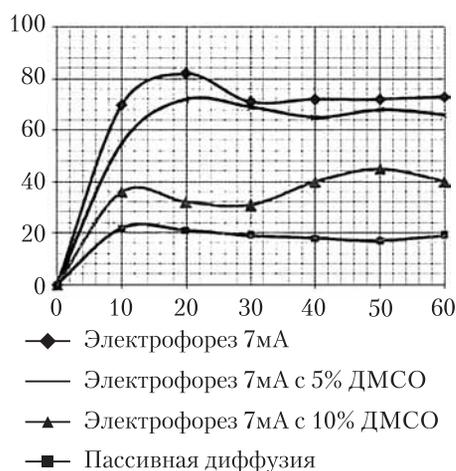


Рис. 3. Динамика проникающей способности оксибутинина гидрохлорида в ткани мочевого пузыря при электрофорезе, электрофорезе с ДМСО и пассивной диффузии

Примечание: по оси абсцисс указано время в мин, по оси ординат — количество лекарственного препарата, проникшего в ткани мочевого пузыря, в %.

Из 42 участвовавших в исследовании пациентов по результатам комплексного обследования ГАМП без детрузорной гиперактивности был определён у 18 (42,9%), идиопатическая и нейрогенная формы заболевания — у 17 (40,5%) и 7 (16,7%) больных соответ-

ственно. Основная часть пациентов имела длительный период проявления симптомов ГАМП. На протяжении этого времени проводилось обследование и безуспешное лечение по поводу хронического цистита, уретрального синдрома, а также резистентного к терапии течения ГАМП и других состояний. Классическая триада симптомов (учащённое мочеиспускание, императивные позывы и ургентное недержание мочи) у пациентов с отсутствием гиперактивности детрузора отмечалась в 33,3%. В остальной части наблюдений ГАМП проявлялся одним или двумя признаками. Учащённое мочеиспускание (более 8 раз в сутки) отмечено в большей части (88,8%) случаев. Императивные позывы и ургентное недержание мочи встречались у 10 (55,5%) и 6 (33,3%) пациентов соответственно.

На фоне проведённого курса лечения было достигнуто стойкое улучшение показателей обследования субъективного состояния пациентов (табл.). Снижение частоты мочеиспусканий в дневное и ночное время отмечено во всех наблюдениях. Достоверное уменьшение среднего количества суточных мочеиспусканий отмечалось с 13,5±2,7 до 8,4±1,8 ($p < 0,05$). Убавление эпизодов повелительных позывов составило 4,2±3,5 против 2,1±1,2, причём 50% наблюдаемых отказались от использования прокладок ($p < 0,05$). Средний эффективный объём мочевого пузыря вырос на 87 мл (42,3%) ($p < 0,05$). Объём остаточной мочи на протяжении курса лечения не менялся от исходного уровня и оставался в пределах физиологически допустимых значений, составляя 36±18 мл ($p > 0,05$).

Характерные побочные эффекты, наблюдаемые при системном применении антимиокардиальных препаратов (сухость во рту, запоры, нарушение зрения и тахикардия) не встречались ни в одном из случаев нашего исследования. Применение системы электродов и постоянного электрического тока также не имело каких-либо местных нежелательных явлений. Пациенты легко переносили процедуру электрофореза, ссылаясь лишь на неудобства, связанные с катетеризацией мочевого пузыря внутрипузырным электродом. Данные дневников мочеиспускания через 3 месяца после курса лечения показали сохранение клинического результата.

Заключение. Высокоэффективный, но обладающий множеством выраженных побочных эффектов при приёме внутрь оксибутинин диссоциирует в физиологическом растворе с образованием катиона и активно

перемещается от анода к катоду. Применение внутриполостного электрофореза позволяет увеличить проникающую способность лекарства в ткани мочевого пузыря в 4 раза больше по сравнению с пассивной диффузией, то есть вводить около 80% от его исходного содержания в инстиллируемом растворе. Предлагаемый курс лечения ГАМП способствует накоплению и созданию высоких концентраций оксibuтина в слизистой оболочке, подслизистой основе и поверхностном слое детрузора. Образованное лекарственное депо приводит к уменьшению поллакиурии, императивных позывов и ургентного недержания мочи не только на протяжении периода лечения, но и обуславливает длительно сохраняющуюся ремиссию заболевания.

Таким образом, внутрпузырный электрофорез оксibuтина является эффективным, а по сравнению с нейромодуляцией и ботулинотерапией, — более безопасным и хорошо переносимым методом лечения всех, в том числе рефрактерных форм гиперактивного мочевого пузыря без детрузорной гиперактивности. Использование технологичной отечественной системы электродов для проведения внутрпузырного лекарственного электрофореза позволит успешно оказывать помощь и сделать её доступной не только в урологических стационарах и специализированных центрах, но и в широкой среде амбулаторно-поликлинических лечебных учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Abrams P., Andersson K.E., Birder L. et al.* Fourth International Consultation on Incontinence

Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence *Neurourol Urodyn* 2010; 29 (1): 213–40.

2. *Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В.* Медикаментозное лечение больных с гиперактивностью мочевого пузыря. — Материалы пленума правления Российского Общества урологов — Нижний Новгород, 16–18 сентября, 2009. — М.—стр. 5–11.
3. *Переверзев А.С.* // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2008. — № 2. — С. 55–63.
4. *Irwin D.E., Milsom I., Hunskaar S. et al.* Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study ... *Eur Urol.* 2006 Dec; 50 (6): 1306–1314.
5. *Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г.* Гиперактивный мочевой пузырь. — М.: Вече, 2003. — 160 с.
6. *Пушкарь Д.Ю.* Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 160 с.
7. *Переверзев А.С., Козлюк В.А.* Симптомы нижних мочевых путей. / Переверзев А.С., Козлюк В.А. // Гиперактивный мочевой пузырь / Харьков: Факт, 2009. — С.273–327.
8. *Протощак В.В., Петров С.Б., Шпилея Е.С.* Пат. 88553 Российская Федерация, МПК А61N 1/04. Устройство для проведения внутрпузырного лекарственного электрофореза при заболеваниях мочевого пузыря/ заявитель и патентообладатель Протощак В.В. — № 2009121048; заявл. 02.06.09; опубл. 20.11.09, Бюл. № 32. 2010.
9. *Улащик В.С., Пономаренко Г.Н.* Лекарственный электрофорез. — СПб, 2010.

МИНИ-ИНВАЗИВНЫЙ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНЫЙ ОПЕРАТИВНЫЙ ДОСТУП ЧЕРЕЗ РОТОВУЮ ПОЛОСТЬ В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ И ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Е.М.Трунин, М.А.Сиркис

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

MINIMALLY INVASIVE TRANSLUMINAL ONLINE ACCESS THROUGH THE ORAL CAVITY IN SURGERY OF THYROID AND PARATHYROID GLANDS

E.M.Trunin, M.A.Sirkis

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Е.М.Трунин, М.А.Сиркис, 2011 г.

В статье представлено топографо-анатомическое описание мини-инвазивного трансорального доступа к щитовидной и паращитовидным железам и описание оригинальной конструкции ранорасширителя для его реализации. Проведена сравнительная оценка с аналогичным доступом для эндовидеохирургических операций.

Ключевые слова: трансоральный оперативный доступ, оригинальный ранорасширитель, щитовидная и паращитовидные железы, конституциональные типы шеи.

The anatomical topographic description of minimally invasive trans-oral approach to the thyroid and parathyroid gland and description of the retractor's original construction for its performing are presented, a comparative evaluation with the same access to endovideosurgery operations.

Key words: trans-oral surgical approach, original retractor, thyroid and parathyroid gland, family doctor, constitutional type's neck.

Введение. В настоящее время приоритетным направлением хирургии является достижение максимального сокращения объема хирургической травмы за счет активного внедрения мини-доступов и видеоассистированных оперативных вмешательств. Это позволяет существенно сократить сроки послеоперационной реабилитации больного, время его пребывания в стационаре, и удовлетворить современные высокие требования к косметическим результатам операции. Идеальным косметическим результатом оперативного вмешательства является исключение каких-либо разрезов, а, следовательно, и рубцов не только на коже открытых частей тела, но и на коже вообще. Решение этой сверхзадачи повлекло за собой появление нового хирургического направления — транслюминальная хирургия, где в качестве оперативного доступа используются естественные отверстия человеческого тела. В хирургии щитовидной и паращитовидной желез развитие транслюминальной хирургии также нашло свое отражение. В 2008 году немецкие хирурги T.Benhidjeb, T.Wilhelm, E.Karakas предложили принципиально новый трансоральный оперативный доступ для проведения эндовидеохирургических операций на щитовидной и паращитовидных железах [1]. В то же время имеются факторы, ограничивающие применение этого метода в клинической практике: высокая стоимость оборудования, использование CO₂ для создания рабочего пространства и сопряженные с этим смертельные осложнения, необходимость проведения дополнительных разрезов или специальных опасных для больного

манипуляций в виде эндокорпорального фрагментирования удаленного препарата с целью его извлечения и особые непривычные для хирурга приемы оперирования.

Цель исследования. Разработать мини-инвазивный транслюминальный оперативный доступ к щитовидной и паращитовидным железам через ротовую полость, без повреждения кожных покровов, не требующий применения эндовидеохирургического оборудования [2]. Провести комплексное сравнение с аналогичным трансоральным эндовидеохирургическим доступом.

Материалы и методы. В патологоанатомическом отделении городской больницы № 38. Санкт-Петербурга проведены исследования на 60 трупах обоего пола в возрасте от 27 до 87 лет. В исследование включены только те трупы, у которых не было оперативных вмешательств и аномалий или патологических процессов как на шее, так и в полости рта. Трупы не были фиксированы и не подвергались воздействию низких температур. Исследуемые трупы были разделены на три группы по типовым особенностям шеи, по 20 трупов в каждой. В первую группу включены трупы с коротким толстым типом шеи, во вторую — со средним промежуточным типом шеи и в третью — с длинным тонким типом шеи [3, 4].

Результаты исследования и обсуждение. Проведенные исследования позволили разработать трансоральный мини-доступ к щитовидной и паращитовидным железам с применением оригинальной конструкции ранорасширителя и провести сравнительную

оценку с аналогичным трансоральным эндовидеохирургическим доступом.

Описание мини-инвазивного трансорального хирургического доступа к щитовидной и паращитовидным железам. Опируемый располагается на спине. Голова максимально запрокинута назад. Это обеспечивается специальной укладкой на операционном столе, путем подкладывания мягкого эластического валика диаметром 10–15 см под спину оперируемого на уровне C_{VII} – Th_I . Рот оперируемого максимально открыт. Язык максимально выводят из полости рта, подтягивая его за кончик вперед и вверх окончательным зажимом Люэра или языкодержателем. В месте пересечения уздечки языка с подъязычной складкой, несколько отступя от подъязычного сосочка, линейным разрезом длиной 4 см, проведенным в поперечном направлении, рассекают слизистую оболочку дна полости рта. Клетчатку, окружающую подъязычную слюнную железу, вместе с большим и малым подъязычными протоками тупо сдвигают в латеральном направлении (рис. 1).

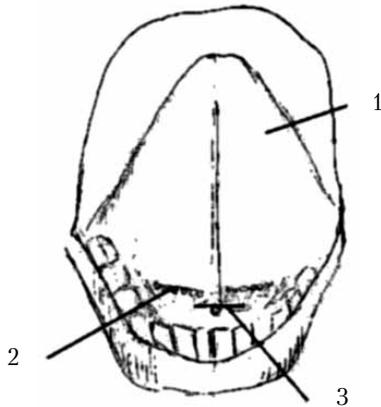


Рис. 1. Подъязычная область и линия разреза слизистой оболочки дна полости рта (1 — язык, 2 — подъязычная слюнная железа с протоками, 3 — линия разреза)

ся в толщу мышц дна полости рта. Несколько медиальнее подъязычной артерии проходит поднижнечелюстной проток, который направляется к подъязычному сосочку и открывается там вместе с большим подъязычным протоком. Указанные анатомические образования сдвигают методом тупой препаровки в латеральном направлении (рис. 2).

Затем рассекают подбородочно-язычную и подбородочно-подъязычную мышцы. Для удобства проведения вмешательства из трансорального мини-инвазивного хирургического доступа используют ранорасширитель оригинальной конструкции (конструктивные особенности ранорасширителя представлены ниже). Устанавливают ранорасширитель в рану и максимально разводят его бранши. Далее расслаивают челюстно-подъязычную мышцу по ее шву до места прикрепления к подъязычной кости и путем тупой препаровки проходят между передневерхними головками двубрюшной мышцы. Введенный ранее ранорасширитель продвигают глубже, накладывая короткую браншу ранорасширителя на подъязычную

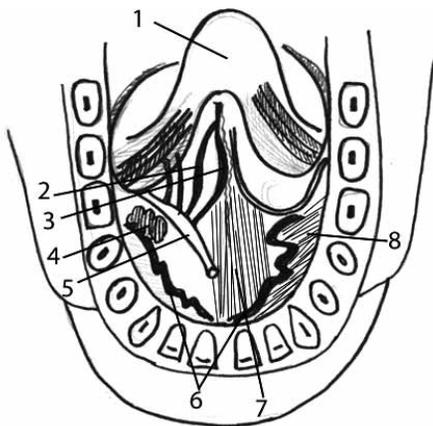
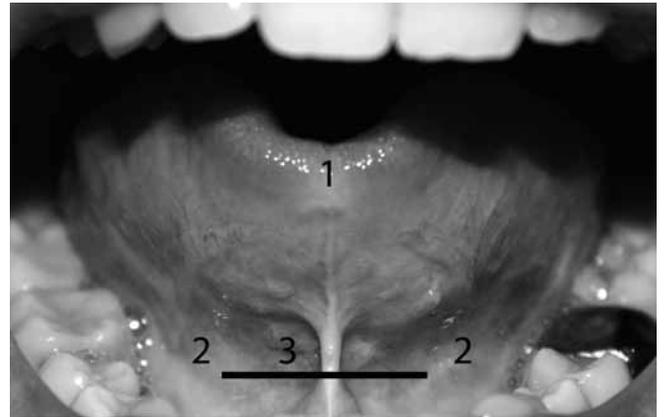
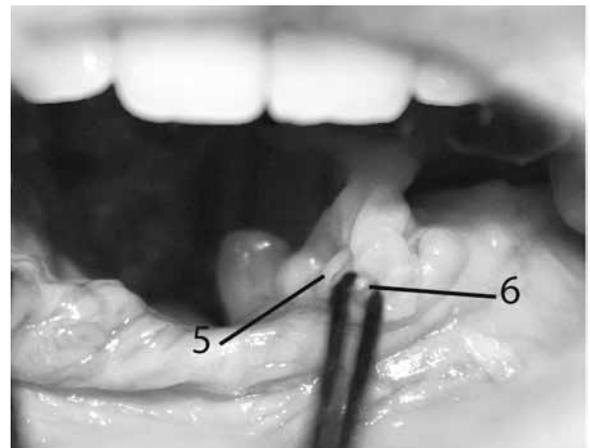


Рис. 2. Анатомия дна полости рта (1 — язык, 2 — язычная артерия, 3 — язычная вена, 4 — поднижнечелюстная железа, 5 — поднижнечелюстной проток, 6 — подъязычная артерия, 7 — подбородочно-язычная мышца, 8 — челюстно-подъязычная мышца)



Перед рассечением подбородочно-язычной мышцы идентифицируют подъязычную артерию, которая является второй ветвью язычной артерии и направляет-

кость, которая легко отодвигается назад в сторону позвоночного столба. После этого пересекают передние мышцы шеи — грудино-подъязычную и лопаточно-

подъязычную, отступая от места прикрепления их к подъязычной кости на 1,5 см (рис. 3).

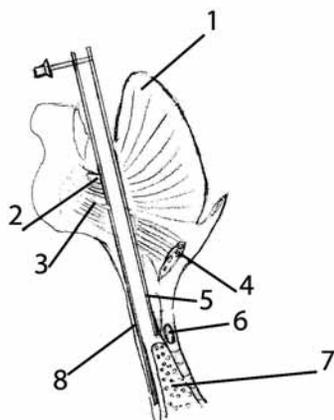


Рис. 3. Сагиттальный срез дна полости рта, гортани и глотки и положение ранорасширителя непосредственно перед началом хирургических манипуляций на щитовидной железе, после установки и разведения branшей ранорасширителя (1 — язык, 2 — подбородочно-язычная мышца, 3 — подбородочно-подъязычная мышца, 4 — подъязычная кость, 5 — короткая branша, 6 — щитовидный хрящ, 7 — щитовидная железа, 8 — длинная branша)

Далее рассекают вторую и третью фасции шеи, и, ориентируясь на передние отделы трахеи, обнажают щитовидный хрящ и передние кольца трахеи. Ранорасширитель повторно продвигают вперед, так чтобы его короткая branша своим дистальным концом наложилась на щитовидный хрящ. Щитовидный хрящ с помощью ранорасширителя смещают кзади и, ориентируясь на передние отделы колец трахеи, достигают верхних полюсов и перешейка щитовидной железы.

Ранорасширитель для выполнения мини-инвазивного трансорального доступа к щитовидной и паращитовидной железам. Предлагаемый хирургический инструмент состоит из двух параллельных branшей — длинной (195 мм) и короткой (125 мм), изогнутых под прямым углом на проксимальном конце в виде буквы Г. Механизм сведения-разведения расположен на проксимальном конце ранорасширителя и позволяет раздвигать длинную branшу относитель-

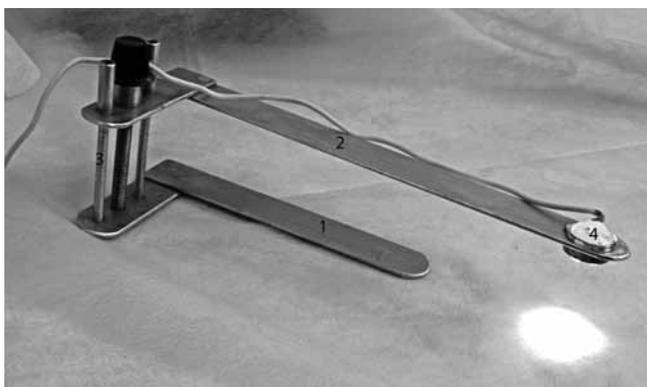


Рис. 4. Ранорасширитель для оперативного доступа к щитовидной и паращитовидным железам через ротовую полость (1 — короткая branша, 2 — длинная branша, 3 — механизм сведения-разведения, 4 — светодиоды)

но короткой branши параллельно ей на расстояние до 55 мм. Это позволяет сформировать пространство для

проведения манипуляций на щитовидной и паращитовидных железах. Конструктивные элементы ранорасширителя



расширителя изготовлены из нержавеющей стали. На длинной branше со стороны, обращенной к короткой branше, расположены светодиоды, которые питаются от батареи, размещенной вне ранорасширителя, и предназначены для освещения зоны операционного действия. Сведение-разведение branшей обеспечивается специальным винтовым механизмом с ручкой и двумя металлическими направляющими, располагающимися вне оси операционного действия (рис. 4).

Сравнительная оценка разработанного трансорального доступа к щитовидной и паращитовидным железам с аналогичным доступом для эндовидеохирургических вмешательств. При сравнительной оценке трансоральных оперативных доступов к щитовидной и паращитовидным железам мы использовали количественные критерии оценки мини-инвазивных доступов, предложенные М.И.Прудковым [5].

Длина и глубина раны. Глубина раны в наших исследованиях зависела не от вида оперативного доступа, а от конституционального типа шеи и при коротком толстом типе шеи в среднем была равна 105 мм, при среднем промежуточном типе шеи — 147 мм, а при длинном тонком типе шеи — 202 мм. Таким образом, при трансоральном оперативном доступе с применением неадаптированных хирургических инструментов, выполнение хирургических манипуляций при длинном тонком типе шеи практически невозможно, тогда как при трансоральном эндоскопическом доступе ограничений по глубине раны нет.

Ось наблюдения у сравниваемых трансоральных доступов к щитовидной и паращитовидным железам располагалась по-разному. Если при трансоральном оперативном доступе без применения эндовидеохирургического оборудования она всегда совпадала с осью операционного действия, то при эндоскопическом доступе она шла к видеомонитору, что представляется менее удобным и может вести к быстрому утомлению хирурга. Однако это обстоятельство нивели-

руется по мере накопления опыта оперирования с помощью эндовидеохирургического оборудования.

Объём и форма операционного пространства в наших исследованиях были одинаковы и напоминали глубокую колбу с узким основанием. Такая форма операционного пространства достаточно удобна для хирургических манипуляций как при работе неадаптированным хирургическим инструментарием, так и при использовании эндовидеохирургических инструментов.

Эндохирургический угол операционного действия. Для оценки хирургических возможностей оперирования из малых доступов предложен эндохирургический угол операционного действия УОДЭ — величина, обратная углу операционного действия классическому (УОД). Параметр УОДЭ определяет, с одной стороны, ограничение свободы инструмента в пределах узкой зоны доступа, с другой стороны — свободу перемещения инструмента в пределах зоны оперирования.

Выполнение хирургических манипуляций по этому показателю из трансорального эндовидеохирургического доступа возможно при любом конституциональном типе шеи, тогда как разработанный трансоральный оперативный доступ не позволяет выполнять оперативные приемы при коротком толстом типе шеи, когда УОДЭ составляет в среднем 54° .

Наши исследования показали, что при коротком толстом типе шеи хирургические манипуляции практически невозможны. Это связано с тем, что любые оперативные приемы на щитовидной и паращитовидных железах из трансорального доступа не осуществимы без использованного нами ранорасширителя.

Инструмент во время оперативного вмешательства относительно костных образований располагается между подбородочным выступом нижней челюсти и телом подъязычной кости (рис. 5).

У всех изученных трупов при определении конституционального типа шеи мы измеряли это расстояние и выяснили, что при коротком толстом типе шеи оно всегда меньше 55 мм и в среднем равно 42 мм, тогда как механизм сведения-разведения ранорасширителя позволяет обеспечить высоту зоны операционного действия до 55 мм. Таким образом, даже с помощью предлагаемого ранорасширителя не создается достаточная зона операционного действия.

Выводы:

1. Трансоральный эндовидеохирургический оперативный доступ к щитовидной и паращитовидным железам может быть использован при всех основных конституциональных типах шеи.

2. Трансоральный оперативный мини-доступ к щитовидной и паращитовидным железам создает достаточные условия для хирургических манипуляций при среднем промежуточном типе шеи и безопасен с точ-

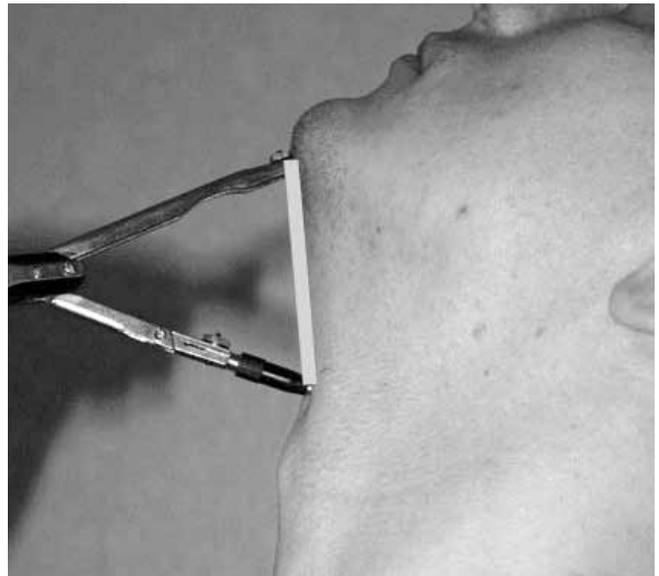


Рис. 5. Расстояние между костными образованиями, где располагается ранорасширитель при проведении оперативного вмешательства

ки зрения хирургической анатомии ротовой полости и шеи.

3. Трансоральный оперативный мини-доступ с применением ранорасширителя оригинальной конструкции более безопасен, чем аналогичный эндовидеохирургический, так как для создания рабочего пространства не используется инсуффляция CO_2 .

ЛИТЕРАТУРА

1. *Benhidjeb T., Wilhelm T., Karakas E.* WO 2009/000854. Европейское Патентное ведомство. Германия. 31.12.2008 г.
2. *Трунин Е.М., Сиркис М.А.* Способ операции на щитовидной железе и других органах переднего отдела шеи и ранорасширитель для ее выполнения. Приоритетная справка № 2010119220. Роспатент. 11.05.2010 г.
3. *Малеев Ю.В.* Хирургическая анатомия щитовидной железы в связи с типовыми особенностями шеи. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 1999. — 23 с.
4. *Малеев Ю.В.* Топографо-анатомическое обоснование оперативных вмешательств в передней области шеи: рационализация хирургических подходов. Автореф. дис. ... доктора мед. наук. Воронеж, 2010. — 48 с.
5. *Прудков М.И.* Основы минимально инвазивной хирургии / М.И. Прудков. — Екатеринбург, 2007. — 58 с.

УДК 612.4-07:616.45-007.61:616.12-008.331.11

ИНФОРМАТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Р.К.Галахова, Л.И.Великанова, Н.В.Ворохобина, И.П.Серебрякова, Е.В.Объедкова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

Кафедра эндокринологии им. В.Г.Баранова

DESCRIPTIVENESS OF VARIOUS LABORATORY TECHNOLOGIES IN DISEASES PITUITARY-ADRENAL SYSTEM DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH ADRENAL HYPERPLASIA AND ARTERIAL HYPERTENSION

R.K.Galakhova, L.I.Velikanova, N.V.Vorokhobina, I.P.Serebryakova, E.V.Obedkova

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

Department of Endocrinology named V.G.Baranov

© Коллектив авторов, 2011 г.

Обследовано 73 пациента с гиперплазией коры надпочечников и артериальной гипертензией. Использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с определением кортикостероидов в крови и моче при проведении функциональных проб с дексаметазоном и синтетическим аналогом кортикотропина, а также ортостатической пробы позволило диагностировать дефект 11 β -гидроксилазы (13,7%), синдром низкоренинового гиперминералокортицизма (17,8%) и идиопатический гиперальдостеронизм (6,8%), дифференцировать функциональный гиперкортизолизм (13,7%), субклинический синдром Иценко – Кушинга (9,6%). Перечисленные методы исследования позволяют выявлять нарушения в надпочечниках на ранних этапах заболевания.

Ключевые слова: гиперплазия коры надпочечников, артериальная гипертензия, функциональный гиперкортизолизм, субклинический синдром Иценко – Кушинга, резистентность к глюкокортикоидам, высокоэффективная жидкостная хроматография.

A total of 73 patients with adrenal hyperplasia and hypertension. Using the method of high performance liquid chromatography with determination of corticosteroids in blood and urine during the functional tests with dexamethasone and corticotropin, and orthostatic test allowed to diagnose a defect in 11 β -hydroxylase (13,7%), lowrenin hypermineralokortitsism (17,8%) and idiopathic hyperaldosteronism (6,8%), to differentiate functional hypercortisolism (13,7%), subclinical Cushing's syndrome (15,1%). These studies allow the identification of violations of the adrenal gland in the early stages of the disease.

Key words: adrenal hyperplasia, arterial hypertension, functional hypercortisol syndrome, subclinical Itsenko-Cushing syndrome, resistance to glucocorticoids, high-performance liquid chromatography.

В последние годы в связи с развитием диагностических возможностей отмечается значительное увеличение частоты выявления больных с патологией коры надпочечников, в частности ее гиперплазией. Гиперплазия коры надпочечников (ГКН) может сопровождаться первичным нарушением стероидогенеза, приводящим к развитию гиперальдостеронизма и гиперкортицизма [1–4].

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) представляет собой группу заболеваний, гетерогенную по этиологии, патогенезу, морфологии и ряду клинико-лабораторных характеристик [5–7]. Известно, что ПГА может быть ассоциирован с различными вариантами гистологического строения гиперплазированной коры надпочечников [6]. Идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) обусловлен диффузной или очаговой, как правило, двухсторонней мелкоузелковой ги-

перплазией надпочечников, встречается примерно в 30% всех случаев ПГА [5].

Причиной артериальной гипертензии (АГ) при ГКН может быть синдром Иценко – Кушинга. Он чаще всего обусловлен односторонним (реже двусторонним) солитарным образованием надпочечников. Встречается и диффузное поражение коры надпочечников – макронодулярная гиперплазия и первичная нодулярная болезнь надпочечников [8]. Первичная нодулярная болезнь надпочечников чаще встречается у молодых людей (до 30 лет) [8, 9]. Его относят к наследственным заболеваниям с аутосомно-доминантным типом передачи, хотя описаны и спорадические случаи этой патологии [4].

Ещё одной причиной ГКН является врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН). Эта группа заболеваний характеризуется аутосомно-рецессив-

ным наследованием нарушения выработки ферментов коры надпочечников, принимающих участие в биосинтезе кортизола и альдостерона. В настоящее время в зависимости от уровня ферментативного поражения выделяют 5 форм ВГКН, из них наиболее часто встречаются дефекты 21-гидроксилазы и 11 β -гидроксилазы [10, 11].

Для диагностики ПГА оценивают в плазме концентрацию альдостерона (КАП) и активность ренина (АРП), а также их соотношение (КАП/АРП). Информативность последнего показателя ограничена у пациентов с низкими значениями АРП [12]. Определенные экскреции свободного кортизола с мочой (UFF), уровней кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови являются основными тестами, используемыми в диагностике синдрома Иценко — Кушинга [8, 13]. Чувствительность лабораторных методов, их специфичность и диагностическая точность имеют место только при гиперкортизолизме, существующем длительное время [14]. Особую сложность представляет диагностика синдрома Иценко — Кушинга с субклиническим течением заболевания [15–18]. В некоторых случаях возможна диагностика синдрома Иценко — Кушинга без клинических признаков гиперкортицизма при наличии дефекта периферической конверсии кортизола в кортизол [9, 19, 20]. Диагностика ВГКН с недостаточностью 11 β -гидроксилазы также сложна [1, 3]. Дефект этого фермента обуславливает около 5% всех случаев ВГКН и также может являться одной из причин артериальной гипертензии [10]. Особый интерес для дифференциальной диагностики различных форм ГКН представляет исследование содержания в крови промежуточных продуктов адреналовых стероидогенеза [2, 21]. Своевременное выявление причины АГ у больных с ГКН чрезвычайно важно для выбора тактики лечения и определения показаний к оперативному лечению.

Материалы и методы. Обследовано 73 больных (30 мужчин и 43 женщины) с ГКН и АГ в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 33,4 \pm 3,2 года). У 10 пациентов, кроме АГ, были выявлены другие клинические признаки гиперкортизолизма — атрофические багрово-цианотичные стрии на коже живота, внутренней поверхности бедер; ожирение 1 степени с перераспределением жировой ткани, лунообразное лицо. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц в возрасте 27,2 \pm 1,2 года с нормальной массой тела и без АГ. Никто из пациентов не получал постоянной антигипертензивной терапии. У всех пациентов была нормальная солевая диета.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли в крови обследованных уровни АКТГ и кортизола в 9 и 21 час, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С), Δ 4-андростендиона, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП); методом радиоиммунологического анализа (РИА) — уровни альдостерона и активность ренина плазмы (АРП). С помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) исследовали уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дезоксикорти-

костерона (DOC), 11-дезоксикортизола (S) в крови и экскрецию свободных кортизола (UFF) и кортизона (UFE) с мочой.

Пациентам проводили пробу с 2 мг дексаметазона: исходно выполняли забор крови для определения базальных значений кортизола и промежуточных продуктов стероидогенеза с помощью ОФ ВЭЖХ, также определяли суточную экскрецию свободных кортизола и кортизона с мочой. Затем пациенты получали внутрь 2 мг дексаметазона в сутки (по 0,5 мг каждые 6 часов). Через 3 дня приема дексаметазона повторно определяли уровни кортизола, промежуточных продуктов стероидогенеза, а также экскрецию свободных кортизола и кортизона за последний день приема препарата. Также проводили пробу с синтетическим аналогом кортикотропина пролонгированного действия (синактен-депо) по методике И.Г. Дзенис: проводился забор крови с определением уровня кортизола, 17-ОНП, ОФ ВЭЖХ в 9 ч утра, до внутримышечного введения 1 мг синактен-депо, и через 9 часов после введения). Выполняли ортостатическую пробу с определением уровня альдостерона и АРП в 9.00 (после ночного сна в горизонтальном положении) и через 3 часа пребывания пациента в вертикальном положении (или ходьбы). Для скрининга и дифференциальной диагностики различных форм ПГА вычисляли коэффициент КАП/АРП. Значение этого показателя более 25 при выражении уровня альдостерона в нг/дл, а АРП — в нг/мл/ч позволяет предположить наличие ПГА. Диагностика стертой формы ВГКН вследствие дефекта 11 β -гидроксилазы основывалась на определении промежуточных продуктов стероидогенеза с помощью ОФ ВЭЖХ [1, 22].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета STATISTICA for WINDOWS (версия 5.5). Сравнение количественных показателей осуществлялось с использованием непараметрических методов (критерии Манна — Уитни, Вилкоксона, корреляции Спирмена). Статистически значимыми различия считались при p менее 0,05.

Результаты. У больных с ГКН и клиническими признаками гиперкортизолизма уровни кортизола в крови были повышены в 9 час и в 21 час, а также коэффициент ритма секреции кортизола (отношение уровня кортизола в 09:00 к уровню кортизола в 21 ч) и его уровень при проведении пробы с 2 мг дексаметазона в сравнении с соответствующими показателями группы контроля. Уровень АКТГ в крови не отличался в 9.00 и 21.00 (табл. 1). Результаты свидетельствовали о наличии у данных больных синдрома Иценко — Кушинга. При исследовании стероидогенеза методом ОФ ВЭЖХ установлены дополнительные критерии органического гиперкортизолизма: повышение в крови уровней кортикостерона, 11-дезоксикортизола, экскреции с мочой свободных кортизола и кортизона, а также их соотношения (табл. 2). При проведении пробы с 2 мг дексаметазона уровень кортикостерона снижался менее чем на 50%, а уровень 11-дезоксикортизола повышался более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем (табл. 2).

Больные с ГКН и АГ без специфических клинических признаков гиперкортизолизма по данным традиционных методов обследования (определение уровня гормонов в крови иммуноферментным и радиоиммунологическим методами) были разделены на 2 группы: 33 пациента с нормальными уровнями кортизола и альдостерона в крови были отнесены в группу с «гормонально-неактивной» ГКН, а 30 пациентов с повышенными показателями данных гормонов составили группу с «гормонально-активной» ГКН.

Среди больных с «гормонально-активной» ГКН у 22 был выявлен гиперкортизолизм, а у 8 — низкорениновый гиперальдостеронизм (табл. 1). У больных

результаты, свидетельствующие о функциональном гиперкортизолизме: снижение уровня кортикостерона в крови более чем на 75%, экскреции с мочой UFF и UFE (табл. 2). Отмечено отсутствие качественных изменений стероидного профиля по данным ОФ ВЭЖХ, характерных для синдрома Иценко — Кушинга. Уровень кортизола при проведении пробы с 2 мг дексаметазона не отличался аналогичного показателя в группе контроля. У 7 пациентов с гиперкортизолизмом при проведении пробы с 2 мг дексаметазона снижение экскреции с мочой UFF и UFE, уровень в крови кортикостерона и 11-дезоксикортизола менее чем на 75%, качественные изменения стероид-

Таблица 1

Состояние гипофизарно-адrenalовой и ренин-альдостероновой систем у больных с гиперплазией коры надпочечников и с артериальной гипертензией по данным иммуноферментного и радиоиммунологического методов исследования

Показатель	M±m				Здоровые, n=30
	Пациенты с гиперплазией коры надпочечников и артериальной гипертензией			Пациенты с синдромом Иценко — Кушинга, n=10	
	низкорениновый гиперальдостеронизм, n=8	гиперкортизолизм функциональный, n=22	гормонально-неактивная ГКН, n=33		
АКТГ в 9 ч, пг/мл	27,2±8,1	33,5±4,6	26,4±3,6	41,6±23,1	18,2±3,2
АКТГ в 21 ч, пг/мл	14,8±11,9	23,6±8,7	16,7±2,5	41,5±33,4	10,1±1,5
Кортизол в 9 ч (Ку), нмоль/л	474,7± 56,8	692,7±49,9**	438,9±19,2	629,8±92,3**	386,5±26,4
Кортизол в 21 ч (Кв), нмоль/л	203,7±40,1	197,6±55,1	218,2±34,9	623,6±95,3**	164,7±24,9
(Кв/Ку)×100%	37,9±7,1	28,9±7,2	44,3±5,9	99,6±8,7**	44,4±3,7
Кортизол дмт, нмоль/л	28,2±7,1	42,4±7,9	37,9±8,3	597,2±162,5**	33,4±2,8
Альдостерон, пг/мл	136,6±10,4**	136,2±25,9*	76,5±11,8	66,4±4,8	69,7±4,8
Активность ренина плазмы, нг/мл/час	0,28±0,07**	1,5±0,5	1,1±0,3	0,52±0,28	0,9±0,1

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (p — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц); дмт — уровень показателя при проведении пробы с 2 мг дексаметазона; ГКН — гиперплазия коры надпочечников.

с гиперкортизолизмом отмечено увеличение уровней в крови альдостерона и кортизола в утренние часы. Уровень кортизола и коэффициент ритма его секреции при проведении пробы с 2 мг дексаметазона не отличались от соответствующих показателей группы контроля (табл. 1). Полученные на основании традиционных методов исследования результаты позволили отнести данных больных в группу с функциональным гиперкортизолизмом.

У 8 пациентов с низкорениновым гиперальдостеронизмом индекс КАП/АРП составил 74,6±30,1, что дало возможность диагностировать у данных пациентов первичный гиперальдостеронизм. При проведении ортостатической пробы у 5 пациентов с низкорениновым гиперальдостеронизмом уровень альдостерона повысился на 21,5±2,8%, а АРП — на 11,3±3,3% от исходных значений, что дало возможность предположить у данных больных наличие ИГА.

По данным ОФ ВЭЖХ у 10 пациентов с АГ и лабораторными признаками гиперкортизолизма при проведении пробы с 2 мг дексаметазона были получены

ного профиля свидетельствовали о субклинической форме синдрома Иценко — Кушинга. У данных больных был повышен уровень кортизола в крови после приема дексаметазона по сравнению с группой контроля. У 5 больных с гиперкортизолизмом и АГ при проведении пробы с пролонгированным синтетическим аналогом кортикотропина установлено повышение уровней в крови кортизола, S, B и DOC в сравнении с соответствующими показателями группы контроля. Уровень кортизола при проведении пробы с 2 мг дексаметазона был повышен по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля, а уровень 11-дезоксикортизола не отличался от его базального уровня (табл. 2). У данных больных отмечено увеличение уровней в крови АКТГ, кортизола, кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола, сохранение ритма секреции кортизола (табл. 2).

У больных с ИГА уровни в крови промежуточных продуктов стероидогенеза (B, DOC и S) не отличались от соответствующих показателей в группе конт-

Содержание кортикостероидов в сыворотке крови и моче у пациентов с гормонально-активной гиперплазией коры надпочечников по данным обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии

Показатели	Группы обследованных				
	Здоровые, n=30	Резистентность к ГК n=5	Функциональный гиперкортицизм, n=10	Субклиническая форма СИК, n=7	СИК, n=10
Кортизол, нг/мл	65,9±5,6	132,1±10,1*	108,2±16,5*	154,2±27,5*	110,8±15,8
Кортизон, нг/мл	18,6±1,8	29,4±6,9	16,9±3,2	31,4±9,6*	26,5±4,8
Кортикостерон, нг/мл	2,2±0,3	6,3±1,0*	6,5±1,8*	5,3±4,1	13,5±4,1*
Кортикостерон дмт, нг/мл	0,6±0,4	1,5±0,5	0,8±0,2	3,0±0,1	7,1±1,3*
11-дезоксикортикостерон, нг/мл	2,5±0,5	21,0±14,9*	2,3±1,2	13,8±9,6*	4,8±2,5
11-дезоксикортикостерон дмт, нг/мл	1,0±0,5	5,7±2,4	1,1±0,7	4,7±2,5	3,4±6,0
11-дезоксикортизол, нг/мл	2,3±0,4	5,0±2,5*	2,6±1,0	6,5±2,2*	8,8±4,0
11-дезоксикортизол дмт, нг/мл	1,1±0,4	28,8±13,9*	1,3±0,8	11,8±2,1*	14,1±0,9*
Кортизол/Кортизон	3,5±0,2	5,1±0,9	7,4±1,7*	5,5±1,1*	4,6±0,5
Свободный кортизол мочи, мкг/с	14,0±3,7	15,2±5,8	49,5±14,6*	34,7±13,3**	121,8±26,0**
Свободный кортизол мочи дмт, мкг/с	4,3±1,5	6,5±1,7	3,3±1,1	17,8±2,3	108,4±32,3**
Свободный кортизон мочи, мкг/с	43,0±1,6	46,7±3,9	55,3±10,6	98,7±26,6*	142,5±30,2**
Свободный кортизон мочи дмт, мкг/с	8,5±2,6	15,8±4,7	9,9±3,9	55,3±3,2	79,2±0,5**
Свободный кортизол мочи/свободный кортизон мочи	0,32±0,2	0,32±0,5	1,5±0,9	0,6±0,1*	1,18±0,36**

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (p — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц); дмт — уровень показателя при проведении пробы с 2 мг дексаметазона; СИК — синдром Иценко — Кушинга; ГК — глюкокортикоиды.

роля, но были отмечены качественные изменения стероидного профиля по данным ОФ ВЭЖХ.

У больных с «гормонально-неактивной» ГКН уровни в крови АКТГ, кортизола, альдостерона и АРП не отличались от соответствующих показателей у здоровых лиц (табл. 1). Индекс КАП/АРП составил $25,2 \pm 7,4$. У данных пациентов был сохранен ритм секреции кортизола, а его уровень после пробы с 2 мг дексаметазона не отличался от аналогичного показателя в группе контроля (табл. 1).

Нормальные уровни по данным ОФ ВЭЖХ в крови промежуточных продуктов стероидогенеза (В, ДОС и S), экскреции с мочой UFF и UFE, уменьшение данных показателей более чем на 75% при проведении пробы с дексаметазоном, отсутствие качественных изменений профиля кортикостероидов установлены только у 10 пациентов, которые были отнесены в группу с «гормонально-неактивной» ГКН, тогда как, ориентируясь только на данные традиционных методов (ИФА и РИА), у 33 пациентов не была установлена повышенная гормональная активность коры надпочечников.

Количественное определение кортикостероидов в крови методом ОФ ВЭЖХ в динамике проведения пробы с синтетическим аналогом кортикотропина позволило выявить среди больных с «гормонально-неактивной» ГКН 10 пациентов со стертой формой ВГКН с дефектом 11β -гидроксилазы. У данных больных были повышены в крови базальные уровни АКТГ, ДОС и S, снижены индексы F/E, UFF/UFE и экскреция с мочой UFF (табл. 2). При проведении

пробы с синтетическим аналогом кортикотропина установлено увеличение S более чем на 50% от исходного уровня, индекса F/S менее чем в 2 раза. Отмечено снижение прироста уровня В и индекса F/E по сравнению с контрольной группой. При проведении пробы с 2 мг дексаметазона отмечено снижение более чем на 50% уровня в крови S в сравнении с соответствующим базальным показателем (табл. 3). У 13 больных с «гормонально-неактивной» ГКН отмечено снижение АРП и повышение уровня ДОС по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля (табл. 3). Отсутствие снижения уровня в крови ДОС после приема дексаметазона, индекс КАП/АРП более 50 позволили диагностировать у части больных раннюю стадию ПГА («субклинический гиперальдостеронизм»). Увеличение экскреции UFE с мочой и снижение индекса UFF/UFE дало основание предположить, что у части больных имеется недостаточность 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа.

Обсуждение. В клинической практике у больных с ГКН и АГ довольно часто приходится проводить дифференциальный диагноз функционального и органического гиперкортицизма, различных форм гиперальдостеронизма [7, 18, 23, 24]. Нет единого мнения в отношении критериев диагностики стертой формы ВГКН, особенно с дефектом 11β -гидроксилазы. С помощью методов ИФА и РИА не всегда можно решить эти проблемы, даже применяя различные функциональные тесты, которые могут давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. ОФ ВЭЖХ дает возможность определять различные

Содержание кортикостероидов в сыворотке крови и моче у пациентов с неклассической формой врожденной гиперплазии коры надпочечников с дефектом 11 β -гидроксилазы и с синдромом низкоренинового гиперминералокортицизма по данным обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии

Показатели	Группы обследованных		
	Здоровые, n=30	Стертая форма ВГКН с дефектом 11 β -гидроксилазы, n=10	Низкорениновый гиперминералокортицизм, n=13
Кортизол, нг/мл	65,9 \pm 5,6	53,9 \pm 11,4	93,1 \pm 10,7*
Кортизон, нг/мл	18,6 \pm 1,8	20,5 \pm 7,3	34,9 \pm 11,7*
Кортикостерон, нг/мл	2,2 \pm 0,3	4,7 \pm 1,6	3,2 \pm 0,6
Кортикостерон дмт, нг/мл	0,6 \pm 0,4	1,1 \pm 0,2	1,3 \pm 0,5
11-дезоксикортикостерон, нг/мл	2,5 \pm 0,5	8,9 \pm 3,7*	7,2 \pm 1,7*
11-дезоксикортикостерон, дмт, нг/мл	1,0 \pm 0,5	5,3 \pm 1,8	9,1 \pm 5,8*
11-дезоксикортизол, нг/мл	2,3 \pm 0,4	19,7 \pm 6,9**	3,5 \pm 1,3
11-дезоксикортизол дмт, нг/мл	1,1 \pm 0,4	6,4 \pm 3,2	3,3 \pm 1,5
кортизол/кортизон	3,5 \pm 0,2	2,6 \pm 0,5*	4,3 \pm 0,6
Свободный кортизол мочи, мкг/с	14,0 \pm 3,7	10,5 \pm 0,9*	23,8 \pm 9,4
Свободный кортизол мочи (дмт), мкг/с	4,3 \pm 1,5	3,2 \pm 1,2	5,1 \pm 1,8
Свободный кортизон мочи, мкг/с	43,0 \pm 1,6	45,7 \pm 5,5	80,3 \pm 29,6*
Свободный кортизон мочи дмт, мкг/с	8,5 \pm 2,6	19,6 \pm 7,8	19,3 \pm 5,6
Свободный кортизол мочи/свободный кортизон мочи	0,32 \pm 0,2	0,25 \pm 0,03**	0,28 \pm 0,04*

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (p — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц), дмт — уровень показателя при проведении пробы с 2 мг дексаметазона. ВГКН — врожденная гиперплазия коры надпочечников.

стероидные профили крови и мочи, являющиеся наиболее ценными диагностическими тестами заболеваний, связанных с нарушением синтеза и метаболизма стероидных гормонов. Дополнительную информацию можно получить при изучении качественных изменений стероидных профилей. Нами была проведена комплексная оценка функционального состояния гипофизарно-адреналовой и ренин-альдостероновой систем у больных с ГКН с использованием традиционных методов ИФА, РИА и ОФ ВЭЖХ. Для получения дополнительных критериев оценки проб с 2 мг дексаметазона и с синтетическим аналогом кортикотропина были определены в крови методом ОФ ВЭЖХ уровни кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола.

У части пациентов с ГКН имеются нарушения функции надпочечников без каких-либо клинических проявлений. Частота выявления субклинического синдрома Иценко — Кушинга, по данным ряда авторов, достигает до 50% и во многом зависит от диагностических критериев, использованных при скрининге. До настоящего времени диагностические критерии субклинического синдрома Иценко — Кушинга у больных с ГКН четко не определены [15, 16]. У больных с ГКН без клинических признаков гиперкортицизма на основании изучения количественного и качественного содержания кортикостероидов в крови и моче методом ОФ ВЭЖХ установлены информативные критерии лабораторной диагностики функционального гиперкортицизма, субклиничес-

кого синдрома Иценко — Кушинга. Отмечено, что оценка пробы с дексаметазоном, по данным экскреции с мочой свободного кортизола и свободного кортизона, уровней в крови промежуточных продуктов надпочечникового стероидогенеза (В и S), качественные изменения стероидного профиля являются наиболее информативными критериями в дифференциальной диагностике функционального и органического гиперкортицизма.

У 45,2% больных с ГКН заболевания гипоталамо-надпочечниковой системы не были выявлены на основании определения уровней в крови АКТГ, кортизола, альдостерона и АРП методами ИФА и РИА. Количественное и качественное определение кортикостероидов в крови и моче методом ВЭЖХ дало возможность выявить нарушения надпочечникового стероидогенеза у части больных и диагностировать заболевание коры надпочечников, которые не выявляются с помощью только традиционных методов: стертая форма ВГКН с дефектом 11 β -гидроксилазы (13,7%). Информативные критерии дефекта 11 β -гидроксилазы у больных с ГКН были разработаны на основании сравнения базальных и полученных при проведении пробы с синтетическим аналогом кортикотропина показателей: кортикостерона, 11-дезоксикортизола, индексов F/S и F/E. Только у 13,7% больных с ГКН и АГ гормональная активность гипоталамо-адреналовой и ренин-альдостероновой систем не была установлена ни традиционными методами (ИФА, РИА), ни методом ВЭЖХ.

Выводы:

1. Сочетанное применение традиционных методов исследования уровня гормонов (иммуноферментного и радиоиммунологического) и обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии при проведении функциональных проб с дексаметазоном и синтетическим аналогом кортикотропина, а также ортостатической пробы позволило диагностировать заболевания гипофизарно-адrenalовой системы у 68,5% больных с гиперплазией коры надпочечников и артериальной гипертензией, тогда как с помощью только традиционных методов — у 20,5% больных.

2. В структуре заболеваемости обследованных пациентов с гиперплазией коры надпочечников и артериальной гипертензией значительное место занимает врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие дефекта 11 β -гидроксилазы (13,7%).

3. Увеличение экскреции с мочой свободных кортизола и кортизона, уровня в крови 11-дезоксикортизола и снижение данных показателей менее 75% при проведении пробы с дексаметазоном, качественные изменения стероидного профиля являются информативными критериями синдрома Иценко — Кушинга у больных с гиперплазией коры надпочечников и артериальной гипертензией.

4. Повышение в крови базальных уровней 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола, уменьшение индексов кортизол/кортизон в крови и свободный кортизол/свободный кортизон в моче, повышение при проведении пробы с синтетическим аналогом кортикотропина уровня 11-дезоксикортизола более чем на 50% и индекса 11-дезоксикортизол/кортизол менее чем в 2,5 раза, снижение при проведении пробы с дексаметазоном уровня 11-дезоксикортизола более чем на 50% свидетельствуют о стертой форме ВГКН с дефектом 11 β -гидроксилазы у больных с гиперплазией коры надпочечников и с артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Великанова Л.И. Особенности диагностики гормональной недостаточности у больных с опухолями коры надпочечников // Вестник хирургии. — 2005. — № 3. — С. 50–53.
2. Великанова Л.И., Шафигуллина З.Р., Ворохобина Н.В., Бессонова Е.А., Сильницкий П.А. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов при заболеваниях гипофизарно-надпочечниковой системы // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — № 6. — С. 9–12.
3. Honour J.W., Anderson J.M., Shackleton C.H. Difficulties in the diagnosis of adrenal hyperplasia in early infancy: the 11 β -hydroxylase defect // Acta Endocrinol. — 1983. — Vol. 103. — P. 101–109.
4. Malchoff C.D., MacGillivray D., Malchoff D.M. Adrenocorticotrophic hormone-independent adrenal hyperplasia // Endocrinologist. — 1996. — № 6. — P. 79–85.
5. Кадин Д.В., Баранов В.Л. Первичный гиперальдостеронизм // Кадин Д.В., Баранов В.Л. Первичный гиперальдостеронизм // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2001. — № 2. — С. 33–37.
6. Козулин М.А. Клинико-морфологическая характеристика первичного гиперальдостеронизма // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — Т. 86. — № 3. — С. 56–59.
7. Ветшев П.С. Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма // Проблемы эндокринологии. — 2004. — Т. 50. — № 6. — С. 1826.
8. Arnaldi G., Angeli A., Atkinson A.B. et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 5593–5602.
9. Arai H., Kobayashi N., Nakatsuru Y. et al. A case of cortisol-producing adrenal adenoma without phenotype of Cushing's syndrome due to impaired 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenase 1 activity // Endocr J. — 2008. — V. 55. — P. 709–715.
10. White P.S., Curnow K.M., Parcoe L. Disorders of steroid 11 β -hydroxylase isozymes // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 421–438.
11. Калинин Н.Ю., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. и др. Клинико-гормональная и молекулярная характеристика врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита P450c11 (11 β -гидроксилазы): описание двух случаев заболевания // Проблемы эндокринологии. — 2003. — Т. 49. — № 3. — С. 39–42.
12. Montori V.M., Young Jr. W.F. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma rennin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 2002. — № 31. — P. 2125–2129.
13. Ching-Ling Lin, Ta-Jen Wu et al. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome // J. Clin. Endocr. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 151–155.
14. Nieman L.K. Diagnostic Tests for Cushing's Syndrome // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 970. — № 1. — P. 112–118.
15. Masaaki M., Tomohiro F., Takakazu M. et al. Preclinical Cushing's syndrome: Report of seven cases and a review of the literature // International Journal of Urology. — 2000. — Vol. 7. — P. 126–132.
16. Suda T. Adrenal preclinical Cushing's syndrome // JMAJ. — 2002. — Vol. 45. — P. 172–174.
17. Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р., Крихели И.О. Особенности лабораторной диагностики субклинического синдрома Иценко — Кушинга // Клинико-лабораторный консилум. — 2006. — № 10–11. — С. 91–96.
18. Кубачева К.К., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р., Крихели И.О. Функциональный и органический гиперкортицизм у юношей с различным индексом массы тела // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. — 2010. — Т. 2. — № 1. — С. 22–27.

19. *Morton N.M., Seckl J.R.* // 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity // *Front Horm Res.* — 2008. — Vol. 36. — P. 46–64.
20. *Tomlinson J.W., Draper N., Mackie J. et al.* Absens of Cushingoid phenotype in patient with Cushing's disease due to defective cortisone to cortisol conversion // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 57–62.
21. *Ueshiba H., Segawa M., Hayashi T. et al.* Serum profiles of steroid hormones in patients with Cushing's syndrome determined by a new HPLC/RIA method // *Clin. Chem.* — 1991. — Vol. 37. — P. 1329–1333.
22. *Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Серебрякова И.П., Бессонова Е.А.* Способ диагностики стертой формы врожденной гиперплазии коры надпочечников с дефектом 11 β -гидроксилазы. Патент РФ №2279090, 27.06.2006.
23. *McMahon G.T., Dluhy R.G.* Glucocorticoid-remediable aldosteronism // *Cardiol. Rev.* — 2004. — № 12. — P. 44–48.
24. *So A., Duffy D.L., Gordon R.D. et al.* Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity // *J. Hypertension.* — 2005. — № 23. — P. 1477–1484.

ВОЗМОЖНОСТИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ СТРЕССОРНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ*¹С.А.Бондарев, ²Э.В.Земцовский*¹Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия Росздрова. Россия,²Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий». Санкт-Петербург. Россия**STRESS-INDUCED CARDIOMYOPATHY CAUSED WITH CHRONIC PSYCHOEMOTIONAL STRESS. DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF CARDIAC SINGLE-PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY***¹S.Bondarev, ²E.Zemzovsky*¹Saint-Petersburg Medical Pediatric Academy,²Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, Sant-Petersburg, Russia

© С.А.Бондарев, Э.В.Земцовский, 2011 г.

Целью исследования явилось изучение возможностей применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца (ОЭКТ) с Tc^{131} tetraphosmine у пациентов со стрессорной кардиомиопатией вследствие хронического психоэмоционального стресса (СКМП ПЭП). Обследованы 53 пациента с СКМП ПЭП в возрасте $32,5 \pm 1,5$ лет. ОЭКТ картина выявила серьезные нарушения захвата радиофармпрепарата, характеризующие изменения в миокарде на фоне СКМП.

Ключевые слова: Стрессорная кардиомиопатия, алгоритм диагностики, психоэмоциональное перенапряжение, диастолическая дисфункция, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, физический стресс, психоэмоциональный стресс, желудочковая экстрасистолия.

To study possibilities of single-photon emission computed tomography-imaging (SPECT) in diagnosis of stress-induced cardiomyopathy caused with chronic physical and psycho-emotional stress 53 patients with diagnosed chronic stress-induced cardiomyopathy with ECG detected impaired heart rhythm or conduction (age: $32,5 \pm 1,5$). SPECT with Tc^{131} tetraphosmine was applied for all patients of this group. The SPECT-imaging assay exhibited moderate to severe impairment of radiopharmaceutical agent uptake in patients with stress-induced cardiomyopathy. SPECT-imaging with Tc^{131} tetraphosmine makes possible to visualize and assess spread and severity of metabolic disorders in myocardium in patients with stress-induced cardiomyopathy caused with psycho-emotional strain as well as to assess the metabolic treatment effectiveness.

Key words: stress-induced cardiomyopathy, a diagnostic algorithm, chronic psycho-emotional strain, diastolic dysfunction of the left ventricle myocardium, Cardiac single-photon emission computed tomography (SPECT), psycho-emotional strain, physical stress, atrial and ventricular arrhythmia.

Актуальность. Стрессорная кардиомиопатия (СКМП), являющаяся частным случаем заболеваний миокарда, развивающихся вследствие стрессорных воздействий, еще не имеет общепризнанной формулировки, не нашла своего места в современной международной классификации, а представления о ее клинических проявлениях и подходах к лечению находятся еще в стадии разработки. Однако нельзя не признать наличие факта патологических изменений в сердце, развивающихся под воздействием стрессорных факторов [1, 2]. Необходимо констатировать, что до сих пор основной методикой диагностики СКМП является регистрация мало специфичных нарушений процессов реполяризации (НПР) на ЭКГ в покое [3]. Сбор анамнеза, позволяющий поднять точность диагностики, в случаях с профессиональным стрессом нередко мало информативен. Иные же методы клинического и инструментального обследования сердечно-сосудистой системы, среди которых ЭКГ с нагрузкой, кардиоритмография, суточное мониторирование

ЭКГ (СМЭКГ), ЭхоЭКГ также не имеют высокой специфичности и трактуются различно. С учетом уточненных в последние годы множественных механизмов развития СКМП, происходящих на различных уровнях регуляции, транспорта веществ, а также синтеза компонентов клетки и носителей энергии, очевидна необходимость дальнейшего анализа результатов комплексных кардиологических обследований [4, 5, 6]. Такое положение вещей требует применения новых технологий, позволяющих непосредственно проводить анализ метаболических нарушений кардиомиоцитов, лежащих, по современным представлениям, в основе этой патологии.

Отразить особенности транспорта веществ, клеточного метаболизма позволяют радионуклидные методы исследований, такие как ОЭКТ с различными радиофармакологическими препаратами [5, 7]. В связи с этим проведено изучение особенностей захвата радиофармпрепарата (РФП) миокардом у лиц, испытывающих хронический профессиональный психоэмо-

циональный стресс, с диагностированной частной формой СКМП – СКМП ПЭП.

Материал. 53 машиниста локомотивного движения на железной дороге (средний возраст $31 \pm 1,6$ лет), испытывающие хронический профессиональный психоэмоциональный стресс и страдающие СКМП вследствие психоэмоционального перенапряжения [1].

Критерии включения в основную группу: профессиональная принадлежность к машинистам локомотивов; данные ЭКГ в покое, во время суточного мониторирования, при проведении с регистрацией постоянных или транзиторных нарушений процессов реполяризации, нарушений ритма и проведения. Значимыми считали регистрацию на ЭКГ в покое и при ВЭМ экстрасистолии, пароксизмов тахикардии и нарушений проведения импульса. На мониторе ЭКГ выявление наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии более 5 в час и (или) транзиторных нарушений проведения импульсов в СА- или АВ-соединениях и (или) парной и групповой желудочковой экстрасистолии, пароксизмов наджелудочковой и желудочковой тахикардии (табл. 1). Под нарушением процессов реполяризации понимали регистрацию постоянной или транзиторной инверсии или двухфазность зубцов Т в двух или более смежных ЭКГ-отведениях.

Обследование пациентов контрольной группы проведено так же, как в основной группе. Значимых отклонений от нормы при обследовании пациентов контрольной группы получено не было. Включение в контрольную группу проводилось с учетом критериев исключения, принятых для основной группы.

Методы обследования. Анамнез и осмотр, ЭКГ в 12 стандартных отведениях в покое, при ВЭМ нагрузочной пробе по протоколу Брюса (Bruce R.A., 1971), при суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру (СМЭКГ). ОЭКТ на аппарате «ЕСАМ» с радиофармпрепаратом Tc^{99m} технеция тетрафосмином («Myoview» Nycomed, Англия) 0,23 мг. Исследование выполнялось в состоянии покоя и после ВЭМ нагрузочной пробы.

На нагрузке вводили дозу 350–550 мкБ, в состоянии покоя – 550–750 мкБ.

Анализ результатов ОЭКТ проводили, исходя из общепринятых подходов по методике Takina (1998 г.) [7], где патологическим накоплением препарата считается менее 70% от максимального. Использовались построение круговых диаграмм с делением на 17 секторов. За 100% принимали зону с максимальным накоплением радиофармацевтического препарата Tc^{99m} технеция тетрафосмина (РФП).

Таблица 1

Данные ЭКГ в покое, при ВЭМ, суточном мониторировании, послужившие критериями включения в основную группу (n=53)

Нарушения ритма и проведения	ЭКГ в покое		ЭКГ при ВЭМ		СМЭКГ	
	частота	%	частота	%	частота	%
ПЭ	6	11	1	2	17	31
ЖЭ	13	24	5	9	30	54
из них парная ЖЭ	0	0	0	0	7	13
ПНЖТ	4	7	1	2	11	20
Нарушение СА-проведения	0	0	0	0	2	4
Нарушение АВ-проведения	6	11	0	0	5	9
НПР	29	53	0	0	19	35
ЖТ	0	0	0	0	1	2

Примечание: ПЭ – предсердная экстрасистолия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ПНЖТ – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, СА-проведение – синоатриальное проведение, АВ-проведение – атриовентрикулярное проведение, НПР – нарушение процессов реполяризации, ЖТ – желудочковая тахикардия.

Критерии исключения из основной группы: клиника одной из форм ИБС или текущего миокардита, указание на нефизиологические подъемы артериального давления, острые воспалительные заболевания, хронические формы любых заболеваний, системные заболевания соединительной ткани, злоупотребление алкоголем, известные причины нарушения электролитного баланса организма. Все пациенты основной группы не имели признаков сердечной недостаточности, а также изменения размеров полостей и толщины сердца. Контрольную группу составили 32 здоровых мужчины, работающих машинистами локомотивного движения на железной дороге (средний возраст 32 ± 1 лет). Статистических различий по показателям возраста и стажа работы в профессии в сравнении с основной группой получено не было ($p > 0,05$).

Результаты исследования. Результаты исходного обследования в состоянии покоя представлены в табл. 2.

Как следует из данных таблицы 2, между основной и контрольной группами имеются статистически значимые различия по числу секторов с нормальным (>70%), умеренно сниженным (69–55%) и сниженным (54–45%) захватом РФП. В основной группе преобладало умеренное нарушение захвата препарата. В контрольной группе захват колебался в пределах нормальных значений. Незначительное снижение в нескольких секторах в состоянии покоя у обследуемых контрольной группы соответствует физиологическим колебаниям в захвате РФП и естественным погрешностям визуализации за счет анатомических особенностей.

Показатели степени выраженности захвата радиофармпрепарата (РФП) левым желудочком по секторам (в %) по отношению к максимально активному очагу в основной (n=34) и контрольной группах (n=32)

Захват РФП, %	Основная группа, количество секторов	Контрольная группа, количество секторов	p
	M±m		
>70	11,0±5,3	16,5±0,19	<0,01
69–55	4,7±4,3	0,4±0,19	<0,001
54–45	1,1±1,7	0	<0,0001
44–30	0,2±0,5	0	<0,0001

В основной группе в ряде случаев отсутствовала динамика нарушений захвата РФП в ответ на нагрузку. В других случаях отмечено появление нарушений захвата РФП или его нарастание. В общей сложности это отмечено у 24% обследованных. С общепринятой точки зрения эти пациенты могут расцениваться как пациенты с ИБС. Однако у 4 из них выполнена коронароангиография и поражение артериального русла не выявлено.

В большинстве случаев клинические и инструментальные данные, свидетельствующие о наличии метаболических изменений в сердце, подтверждены выявлением нарушения захвата препарата во время исследования в покое. В ответ на нагрузочную пробу в большинстве случаев (p<0,01) отмечено улучшение или отсутствие динамики в захвате изотопа. Усугубление захвата препарата в ответ на нагрузку расценивалось как более тяжелое проявление нарушения метаболизма сердца, что соответствует современным взглядам на подобную динамику [7]. У 16% пациентов отмечено уменьшение или исчезновение нарушений захвата препарата. Такая картина, исходя из литературных данных, соответствует первичной кардиомиопатии или гипертрофии миокарда [1]. Возможно, что аналогичные изменения происходят и при обменных кардиомиопатиях, что может расцениваться как более легкое поражение.

Совпадение получено в 92% (p<0,05), нет совпадения в 8% (p<0,05). Надо отметить, что во всех случаях нарушение распределения РФП было обширнее (с захватом соседних областей), чем изменения на ЭКГ. Таким образом, можно предполагать, что метод ОЭКТ более чувствителен для выявления обменных нарушений, чем анализ НПР на ЭКГ в покое.

Проведен анализ особенностей распределения РФП при регистрации нарушений процессов реполяризации ЭКГ во время ВЭМ. У 18 пациентов с нарушением процессов реполяризации в виде депрессии сегмента ST или появления отрицательного зубца T в 2 и более смежных отведениях во время ВЭМ выполнено ОЭКТ сердца. Лишь у 3 из них отмечено ухудшение захвата РФП в ответ на ту же нагрузку (17%, p<0,05), у остальных 15 (83%, p<0,05) отмечено улучшение захвата препарата или отсутствие отрицательной динамики. Полученные данные свидетельствовали об обратимости обменных нарушений в изучаемой группе.

Проведен поиск различий в захвате РФП у пациентов с прогностически неблагоприятными нарушениями ритма сердца (предсердная и желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, парная желудочковая экстрасистолия) по данным СМЭКГ [8]. Это представлено в табл. 4, отображающей особенности захвата

Таблица 3

Результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца до и после нагрузочной пробы

Захват РФП, %	Основная группа (n=31)		Контрольная группа (n=21)	
	Кол-во секторов до нагрузки	Кол-во секторов после нагрузки	Кол-во секторов до нагрузки	Кол-во секторов после нагрузки
	M±m			
>70	10,97±0,92	13,33±1,07	16,53±0,19	16,59±0,17
69–55	4,68±0,77	2,61±0,78	0,47±0,19	0,22±0,11
54–45	1,06±0,3	1,0±0,37	0	0
44–30	0,18±0,09	0,06±0,06	0	0

С учетом полученных различий в показателях захвата РФП в контрольной и основной группах проведен анализ особенностей распределения изотопов в зависимости от результатов ЭКГ, регистрируемой в различных режимах.

Выполнен анализ совпадения зон нарушения процессов реполяризации и зон нарушения захвата РФП в состоянии покоя. В анализ включено 12 человек.

РФП в 17 секторах левого желудочка при выполнении ОЭКТ. Тяжесть нарушений ритма сердца зависела от степени выраженности трофических нарушений, проявляющихся снижением захвата РФП.

Обсуждение. Выполнение ОЭКТ с Tc^{99m} позволило выявить в основной группе статистически значимое нарушение захвата РФП миокардом левого желудочка. В большинстве случаев наблюдались умерен-

Таблица 4
**Особенности захвата РФП у лиц
 с прогностически неблагоприятными
 нарушениями ритма сердца***

№ секторов	Захват РФП, случаи без прогностически неблагоприятных аритмий, % (n=23)	Захват РФП, случаи с прогностически неблагоприятным и аритмиями, % (n=6)	P<
	M±m		
11	82,3±1,73	76,8±6,40	0,05
15	68,1±2,7	56,0±12,00	0,01
16	75,2±2,12	65,3±7,70	0,01
17	76,1±2,15	68,8±4,00	0,05

Примечание: * — парная желудочковая экстрасистолия, мерцательная аритмия, пароксизмы предсердной или желудочковой тахикардии, частая, более 800 за одни сутки, желудочковая экстрасистолия.

ные нарушения захвата, грубые нарушения выявлены лишь у одного пациента.

Метод ОЭКТ с Tc^{99m} при хроническом психоэмоциональном стрессе является высоко чувствительным и специфичным и может использоваться как ведущий при выявлении метаболических нарушений в миокарде и степени их выраженности. Такая точка зрения согласуется с позицией других исследователей мнением в отношении диагностики обменных нарушений в миокарде при стрессорных воздействиях [6, 7].

Результаты проведенных исследований позволяют предположить, что метод ОЭКТ с Tc^{99m} может применяться для диагностики метаболических нарушений в миокарде при психоэмоциональном стрессе с высокой прогностической значимостью. Это подтверждается четкой согласованностью этого метода с иными более широко используемыми: зоны нарушения накопления РФП совпадают в 92% с зонами НПР ЭКГ. При этом они обширнее, нежели изменения на ЭКГ в покое или при нагрузке.

Важную роль в диагностическом процессе и при прогнозировании степени выраженности метаболических изменений в миокарде играет нагрузочная проба. Улучшение накопления РФП в ответ на нагрузку (16%) связано с возможностью активизации трансмембранного транспорта и метаболизма в митохондриях под воздействием катехоламинов. Улучшение захвата в ответ на стресс с нагрузкой свидетельствует об обратимости трофических нарушений и более легкой степени поражения.

Выявлены более грубые нарушения захвата РФП у лиц с прогностически неблагоприятными аритмиями, такими как парная желудочковая экстрасистолия, мерцательная аритмия, пароксизмы предсердной или желудочковой тахикардии, а также частая, более 800 за одни сутки, желудочковая экстрасистолия. Полученные данные, вероятно, свидетельствуют о более глубоких трофических нарушениях в миокарде пациентов с опасными нарушениями ритма. В этих случаях ОЭКТ является ярким и наглядным методом диагностики таких нарушений метаболизма. Улучшение

захвата РФП среди пациентов с развитием нарушений ритма во время нагрузочной пробы, может свидетельствовать об обратимости таких изменений и целесообразности метаболического лечения. В 21% описываемых случаев основной группы отмечалось ухудшение захвата препарата в ответ на нагрузочную пробу. Вероятно, этот факт может быть объяснен более выраженными метаболическими изменениями в клетках сердца, отсутствием явного увеличения трансмембранного транспорта и активности митохондриального синтеза в ответ на катехоламиновый выброс.

Заключение. С учетом высокой стандартизации и хорошей воспроизводимости метод ОЭКТ является уникальным для изучения не только одномоментного нарушения метаболизма, но и для оценки его динамики и результатов лечения при СКМП вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова Е.А. Внезапная сердечная смерть и гипертрофия миокарда у спортсменов / Е.А. Гаврилова, Э.В. Земцовский // Вестник аритмологии. — 2010. — № 62. — С. 59–62.
2. Гаврилова Е.А. Стрессорная кардиомиопатия у спортсменов: (Дистрофия миокарда физ. перенапряжения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: Спец. 14.00.51; Спец. 14.00.06 / Е.А. Гаврилова; СПб. гос. ун-т им. И.П.Павлова. — СПб., 2001. — 34 с.
3. Corrado D. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology / D. Corrado, A. Pelliccia, H.H. Bjornstad et al. // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26, № 5. — P. 516–524.
4. Земцовский Э.В. Стрессорная КМП или дистрофия миокарда физического перенапряжения? / Э.В. Земцовский, Е.А. Гаврилова // Вестн. аритмологии. — 2002. — № 25. — С. 507.
5. Лишманов Ю.Б. Опиоидэргическое звено морфофункциональных изменений миокарда при стрессе и адаптации / Ю.Б. Лишманов, Н.В. Нарыжная, Л.Н. Маслов. — Томск: Красное знамя, 2003. — 224 с.
6. Maron B.J. Does preparticipation cardiovascular screening of athletes save lives? / B.J. Maron // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. — 2007. — Vol. 4, № 5. — P. 240–241.
7. Лишманов, Ю.Б. Радионуклидная диагностика в кардиологии: (Методики, детектирующие приборы, компьютер. системы) / Ю.Б. Лишманов, А.З. Эвентов, Л.М. Куликов, В.Ю. Усов; НИИ кардиологии Том. науч. центра АМН СССР. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1991. — 231 с.
8. Шубик Ю.В. Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца / Ю.В. Шубик. — СПб.: Инкарт, 2001. — 216 с.

ТРЕХЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

В.И.Головкин, Н.М.Жулев, М.А.Привалова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава,
Кафедра невропатологии им. С.Н. Давиденкова

THREE-YEAR SURVIVAL OF PATIENTS WITH ELDERLY AFTER ISCHEMIC STROKE

V.I.Golovkin, N.M.Zhulev, M.A.Privalova

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Medical Education, Russia
Department of Neuropathology named S.N.Davidenkov

© В.И.Головкин, Н.М.Жулев, М.А.Привалова, 2011 г.

В течение 3 лет наблюдались 46 человек после ишемического инсульта, развившегося в возрасте $74,3 \pm 9,35$ лет, проведены биохимические анализы крови и выполнены психологические тесты. Летальность составила 17,5%, повторность инсульта — 22%, независимость пациентов — 13%. Снижение повседневной активности у выживших пациентов объясняется нарастанием полиморбидной соматической патологии и развитием когнитивно-мнестических нарушений.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, последствия ишемического инсульта.

Within 3 years, 46 persons were observed after ischemic stroke, which occurred at the age of $74,3 \pm 9,35$ years, holding a blood chemistry and performance of psychological tests. Mortality rate was 17,5%, recurrent stroke — 22%, patients' autonomy — 13%. Reduced daily activity in surviving patients attributable to growing comorbide somatic pathology and the development of cognitive-mental disorders.

Key words: elderly age, the consequences of ischemic stroke.

Введение. Острые ишемические инсульты (ИИ) являются актуальной медико-социальной проблемой в связи с большой смертностью и инвалидизацией выживших. Катамнестически известно, что у трети пациентов в первые 2–3 года инсульты повторяются. В пожилом возрасте нефатальные инсульты приводят к развитию деменции и её нарастанию каждые 6 месяцев постинсультного периода. Хотя привычно думать, что сосудистая деменция является мультиинфарктной, однако, на самом деле имеет значение не только и не столько дефицит мозговой ткани, сколько её гипоперфузия, особенно подкоркового белого вещества. Не совсем ясна и причина повторных инсультов у лиц старческого возраста: то ли это старение мозговой ткани, то ли — увеличение роли прогрессирующей соматической полиморбидности. Несмотря на кажущуюся лавину публикаций, специальные работы об особенностях последствий ишемического инсульта у больных пожилого и старческого возраста отсутствуют как в отечественной, так и в зарубежной медицинской литературе [1, 2].

Материалы и методы исследования. Через 1 месяц после перенесённого ишемического инсульта, леченного в остром периоде в стационаре, отобраны для дальнейшего наблюдения 46 чел. (30 мужчин и 16 женщин). Средний возраст пациентов при поступлении в стационар был $74,3 \pm 9,35$ года. Старше 60 лет — 8 человек (6 мужчин, 2 женщины), старше 70 лет — 20 (12 мужчин, 8 женщин) и старше 80 лет — 18 (12 мужчин, 6 женщин.). Характер ишемического инсульта после

обследования в стационаре в остром периоде, согласно классификации TOAST, определен как кардиоэмболический у 16 человек (35%), как атеротромботический — у 16 (35%) и лакунарный — у 14 (30%). Следует отметить, что 9 из 10 пациентов, которым было предложено дальнейшее трехлетнее амбулаторное наблюдение, отказались от этого сами или под влиянием родственников. Обычно это мотивировалось следующими соображениями: «оставьте старика в покое», «дайте спокойно умереть», «не надо ваших экспериментов», «у нас поликлиника под боком» и т.п.) Только 1 из 10 больных, выписанных из стационара в удовлетворительном состоянии, приходил через месяц на приём и подписывал информированное согласие. *Критерии включения:* степень неврологического дефицита и связанной с этим возможности самостоятельного передвижения не превышали 3 баллов по модифицированной шкале Рэнкина (msR); по данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) головного мозга в момент включения отсутствовали признаки внутримозгового кровоизлияния и других заболеваний (опухоли и пр.); при психологическом тестировании не было выявлено признаков деменции или явного интеллектуально-мнестического снижения.

Критерии исключения: наличие мерцательной аритмии (МА) или трепетания предсердий, синдрома слабости синусового узла, аневризмы сердца или аорты; систолическое АД выше 180 и диастолическое АД более 95 мм рт. ст.; индекс Кокрофта менее 30 мл/мин; АЛТ, АСТ выше 3 нормальных значений; анемии лю-

бой этиологии; тромбоцитопения; постоянный прием стероидных или нестероидных противовоспалительных средств, в том числе ингибиторов ЦОГ-2 по поводу сопутствующего артрозо-артрита и хронических болей в спине; приём ингибиторов гликопротеина П2Ь1а. Мониторинг осуществляли по схеме визитов М0-М1-М3-М6-М12-М18-М24-М30-М36. Проводили неврологический осмотр с заполнением бланка «Оценка неврологического дефицита», записывали ЭКГ в 12 стандартных отведениях, выполняли анализы мочи (общий и на содержание креатинина), крови (общий с подсчётом тромбоцитов и биохимический с определением липидного спектра, печёночных ферментов, в том числе гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), прямого и непрямого билирубина, С-реактивного белка (СРБ), щелочной фосфатазы (ЩФ), мочевой кислоты, сахара, креатинина, фибриногена.

Психологическое тестирование проводили на визитах М0-М6, оно включало MMSE (Mini-mental State Examination), тест Исаака с 4 семантическими категориями, корректурную пробу (тест Заззо), опросник повседневной активности Лоутона (ADL — activity daily living). На последнем визите определяли способность пациента к самообслуживанию с подсчётом индекса Бартел. Из анализа медицинских документов (амбулаторная карта поликлиники, выписные справки из стационаров, консультационные бланки и пр.) и со слов пациентов установлена их значительная преморбидная отягощённость: цереброваскулярная у 14 человек из 46 (один инсульт в анамнезе был у 10 и 2 инсульта — у 4 пациентов, при этом количество транзиторных ишемических атак (ТИА) выявить не удавалось); кардиоваскулярная — у всех 46 пациентов (гипертоническая болезнь, в том числе неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), МА, экстрасистолия, тахисистолия, пролапс митрального клапана, гипертрофия левого желудочка, пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз нижних конечностей, варикозная болезнь, электрокардиостимулятор); соматическая — у всех 46 пациентов от 3 до 8 заболеваний у каждого (хроническая болезнь почек, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, аутоиммунный тиреоидит, ожирение, анемия хронического больного, деформирующий остеоартроз в т.ч. и с эндопротезированием); наследственная — по инсультам и инфарктам миокарда у родителей и родственников 1-й степени родства — у 26 человек: из 46 (56,4%) из них ишемический инсульт — 14, ИМ — 6 и нормотензивная энцефалопатия — 6 случаев; 66,63% мужчин курят сейчас или бросили курить не далее как 6 месяцев назад.

Результаты и обсуждение. Подавляющее большинство наблюдаемых пациентов (82,6%) закончили проект полностью. Летальность от повторного инсульта составила 17,4%! После лакунарных инсультов повторных ишемических инсультов за 3 года исследования не было ни у одного больного. В группе эмболического инсульта летальный инсульт развился у 6,3% больных, в группе тромботического инсульта — у 18,9%. Все ле-

тальные исходы произошли в стационаре. Диагностика проводилась с использованием УЗДГ и СКТ и патологоанатомической верификации. В группе кардиоэмболического инсульта произошло ещё два нефатальных повторных ишемических инсульта с нарастанием неврологического дефицита с 1 до 3 баллов по Рэнкину, но это уже относится к анализу критических событий, а не к летальности. Из 8 летальных случаев 2 наступили в первый месяц наблюдения, 2 — через год, 2 — через 1,5 года и 2 на 3-ем году после включения.

У всех пациентов имелись отягчающие обстоятельства, выявленные анамнестически, в ходе исследования, или полученные после аутопсии: третий и четвёртый ишемические инсульты (2 случая); сахарный диабет 2-го типа (4 случая); атеросклероз нижних конечностей (1); ревматический порок сердца (1); площадь инфаркта мозга на СКТ достигала $\frac{2}{3}$ сосудистого бассейна (2) или территориальный инфаркт височной доли 36×89 мм был несовместим с продолжением жизни мозга (1 сл.); сопутствующая критическая патология, найденная на вскрытии (перенесённый в прошлом трансмуральный и субэндокардиальный инфаркт, аденокарцинома правого надпочечника с метастазами в печень, лейомиома матки, очаговые гиперпластические полипозные изменения слизистой желудка). Интересно заметить, что у 4 (из 8) пациентов в ходе повторных психологических тестирований на М6, М12, М24 зарегистрированы нарастающие когнитивные нарушения, которые при следующем осмотре вылились бы в диагноз «постинсультная деменция».

Критические события зарегистрированы в 30 случаях из 46: кроме уже названных 10 случаев повторных инсультов, нефатальный ИМ произошёл у 2 пациентов, приступы трепетания предсердий наблюдались у 2, тромбозы периферических сосудов — у 2 (тромбоз мезентериальной артерии и тромбоз флебит правой руки), имплантация ЭКС (2), гемартроз коленных суставов (2), постинсультная депрессия, потребовавшая консультации психиатра (2). Из 8 больных с выраженными когнитивно-мнестическими нарушениями у 4 произошёл летальный инсульт, а у 4 на М30–М36 выставлен диагноз деменции, подтверждённый специалистами по деменции (MMSE снизился на 5–6 пунктов по сравнению с исходным на М1, IST (тест Исаака) не превышал 19–20 баллов, срисовывание перекрещенных пятиугольников не выполнил никто из 4 пациентов). Нежелательные явления (НЯ), впервые возникшие в ходе наблюдения разделены на клинические (10 случаев) и лабораторные (24). Все нежелательные явления верифицированы соответствующими специалистами и оформлены записями либо в историях болезни, либо в амбулаторных картах поликлиник. Можно предположить, что НЯ на самом деле больше, чем 34 случая, но не обо всех пациенты сообщали в связи с их благополучными исходами в домашних условиях. Из клинических нежелательных явлений наблюдались: гипертонический криз, потребовавший госпитализации; приступ бронхиальной астмы, миастения, полная задержка мочи у больного с ДГПЖ, потребовавшая катетеризации; перелом хирургической шейки

правого плеча, полученный при падении в домашних условиях; ухудшение течения неконтролируемой АГ; выявление инфицирования *H. pylori* в дыхательном тесте у больной с язвенной болезнью 12-перстной кишки, не поддающейся медикаментозной эрадикации; хроническая болезнь почек; факоэмульсификация; аденокарцинома простаты, выявленная онкологом при пункционной биопсии железы. Лабораторные НЯ зарегистрированы у 24 больных, у каждого из них выявлено изменение от 5 до 8 параметров, и эти изменения нарастали при последующих анализах. В качественном отношении это касалось гипергликемии, гиперлипидемии, билирубинемии, альбуминурии, повышения уровня креатинина, ГГТ, АСТ, АЛТ, ЩФ, мочевой кислоты и СРБ. Всего выявлено 64 изменения анализов крови и мочи. У 10 человек из 46 можно было говорить о синдроме прогрессирующих биохимических изменений крови. Шкальная система оценки активности (Рэнкина, Лоутона, Бартел), проводимая каждые полгода наблюдения, выявила, в основном, ограничение повседневной активности (ADL), объясняемое общим плохим состоянием пациентов, уменьшением их социализации, интеллектуально-мнестическим снижением. Из 38 человек на визите М36 только 10 имели по шкале Лоутона 4 балла. Наглядно эту ситуацию отражал и тест произвольного написания фраз. Так, на М6 фраза была довольно выразительной: «Как хороши, как свежи были розы». На М12 тот же больной написал более конкретно: «На улице март, но идёт снег, как в феврале», на М24: «Это моя любимая жёнушка», а на М36: «Я лечусь от инсульта». Абстрактные понятия, сменялись описанием видимой ситуации, которая постепенно суживалась от близкого окружения до интересов в пределах самого себя.

(тест Исаака) из 30 человек, подлежавших психологическому тестированию от М6 до М30–М36, сохранялись в допустимых пределах: MMSE не ниже 26 баллов, тест Исаака не менее 24 баллов (нижний предел – 20 баллов), тест Заззо не дольше 1 мин 48 с и количество символов не менее 21 (верхний предел – 29). При этом ментальные функции улучшились у 9 обследованных, ухудшились у 3 и у остальных сохранялись на исходном уровне в 27–30 баллов (норма – 30 баллов). Показатели корректурной пробы Заззо улучшились у 9 человек, ухудшились у 3, у остальных сохранялись на исходном уровне, причём у 15 были в пределах нормы: скорость 45–55 секунд, число ошибок 0–1.

Лабораторные анализы – наиболее объёмный файл исследования. Всего выполнено 14446 биохимических анализов крови и мочи и 245 гематологических анализов по 7 параметров в каждом. Липидный обмен из 64 лабораторных нежелательных явлений был нарушен в 64 случаях по данным исследования ЛПНП: $4,6 \pm 1,26$ при норме 1,89–3,36; в 60 случаях по данным исследования ХС: $6,7 \pm 2,1$ при норме 3,59–5,38; в 28 сл. была выявлена гипертриглицеридемия, требующая выставления отдельного диагноза: ТГ= $3,05 \pm 0,95$ при норме 0,6–2,15 ммоль/л. Значительно реже (18 случаев) встречалось пониженное содержание в сыворотке крови антиатерогенных липопротеидов (ЛПВП): $0,85 \pm 0,06$ при норме 0,93–2,35 ммоль/л. Повышенный уровень ГГТ, постоянно в 2–3 раза превышающий верхний предел нормы, встречался исключительно у женщин (14 случаев из 16): $109,3 \pm 45,25$ у/л (при норме 8–49). Это объяснялось частой (14 из 14) патологией гепатобилиарной системы (хронический панкреатит, жировой гепатоз, желч-

Таблица

Влияние возраста на трехлетнюю выживаемость постинсультных больных

Возраст (лет)	Всего (чел.)	Ухудшение (п, %)	Летальность	Критические случаи
80–86	18	16 (88,8)	6 (33,3)	6 (33,3)
70–79	20	18 (90)	2 (20)	2 (20)
62–68	8	2 (25)	0 (0)	1(12,5)

Неврологический дефицит, определяемый по модифицированной шкале Рэнкина, не углубился ни у одного больного из 32 (исключены случаи повторного инсульта и болезни Паркинсона). Уменьшение балла с 3–2 до 2–1 на М30–М36 зафиксировано у 18 человек. У 14 обследуемых существенного регресса неврологической симптоматики не наблюдалось. Индекс Бартел к концу наблюдения у 32 человек в среднем составлял $85 \pm 12,5$ баллов (от 100 до 75). Возрастные особенности и связанные с ними сопутствующие заболевания оказывали определённое влияние на исход постинсультного периода (таблица).

Очевидно, что после 70 лет компенсаторные резервы человека значительно ослабевают и снижаются почти вдвое каждые 10 лет (от 60 до 90).

Когнитивные возможности (MMSE), работоспособность и внимание (тест Заззо), речевая активность

нокаменная болезнь, транзиторная гипергликемия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы при УЗИ, сахарный диабет) и наличием альбуминурии (2 случая). В связи с частым сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета или транзиторной гипергликемии, а также наличием почечных кист при УЗИ вычисляли клиренс креатинина по формуле Кокрофта для определения скорости клубочковой фильтрации. Содержание сывороточного креатинина (Scr) составляло в целом $101,06 \pm 35,0$ мкмоль/л при норме 64–115 и СКФ – $56,9 \pm 21,07$ мл/мин. Уровень Scr был повышен исключительно у мужчин, при этом у 10 из 24 обследуемых отмечено нарастание почечной недостаточности от М3 до М30 до минимальной СКФ – 32,2 мл/мин.

Основные показатели постинсультного регистра заключались в общей летальности, повторности ише-

мического инсульта, сохранении независимости наблюдаемых лиц в быту и адекватности проводимой в поликлиниках вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения. При трехлетнем наблюдении за постинсультными пациентами летальность составила 17,5%, повторное развитие ишемического инсульта — 22%, независимость — 13%, адекватность вторичной профилактики — 8,7%

К МЗ0–36 только 6 человек (5 мужчин и 1 женщина) сохраняли бытовую независимость, что отражалось в самостоятельном приезде на визиты с использованием общественного транспорта или за рулем автомашины (шкала Лоутона — 4 балла и индекс Бартел 100 баллов, MMSE — 30 баллов). Ограничение повседневной активности остальных пациентов не было связано с неврологическим постинсультным дефицитом, а зависело от сопутствующих заболеваний (болезнь Паркинсона, миастения, сердечная недостаточность, интеллектуально-мнестическое снижение, электрокардиостимуляция, деформирующий остеоартроз коленных суставов и др.).

Что касается адекватности медикаментозной вторичной профилактики ишемического инсульта, то её практически не было. Указанные 8,7% получились за счет назначения хирургами варфарина после развития критических событий (тромбоз периферических сосудов, имплантация ЭКС). Несмотря на частое развитие нежелательных явлений в виде пароксизмов мерцательной аритмии, различных типов гиперлипидемии, гипертонических кризов, приступов стенокардии неврологи практически не назначали варфарин, статины и сартаны. Лекарственная помощь ограничивалась назначением неселективных бета-адреноблокаторов, ацетилсалициловой кислоты, дигоксина. Социальная помощь реабилитационной направленности состояла в направлении пациентов в городские дома двухнедельного дневного пребывания при условии возможности полного самообслуживания. Из 6 наших независимых пациентов этими услугами соглашался пользоваться только один одинокий мужчина.

35–40% церебральных ишемических инсультов у людей третьего возраста являются кардиоэмболическими, при этом основным причинным фактором служит пароксизмальная неревматическая фибрилляция предсердий (ФП) [3]. Ее частота нарастает с возрастом, достигая в популяции 10% к 89 годам [4, 5]. Несколько чаще (46,5%) у данной категории пациентов развивается атеротромботический (атеротромбоэмболический) инсульт [4]. Основным причинным фактором данного подтипа инсульта после сердечно-сосудистого является гиперлипидемия (54% сл.), входящая в состав метаболического синдрома в форме гипертриглицеридемии или снижения сывороточного содержания ЛПВП. В нашей выборке больных ГЛП носила характер гиперхолестеринемии, что в плане вторичной профилактики ОНМК требовало назначения не клофибратов или полиненасыщенных жирных кислот, а статинов. Лакунарный инсульт встречается от 3,5 до 20,2%, что объясняется его нарастанием

у больных сахарным диабетом и способами нейровизуализации.

Кумулятивная выживаемость в течение 3 лет не превышает 69% [1], а у пациентов активного амбулаторного содержания с мотивацией лечения она достигает, по нашим данным, 82,6%. Некоторые авторы полагают, что характер инсульта является предиктором выживаемости: наихудшая отсроченная выживаемость зафиксирована после кардиоэмболического инсульта [1].

Заключение. Данное исследование показало, что прогноз не связан напрямую с характером инсульта и, тем более, с площадью инфаркта мозга у выживших пациентов. Большую роль играет основной, а именно соматический фактор заболевания. Так, нарастающие нежелательные явления в виде прогрессирующей МА на фоне отсутствия адекватного лечения варфарином, конечно, будут уменьшать выживаемость после любого инсульта. В то же время благоприятный прогноз после лакунарного инсульта может объясняться налаженной терапией сахарного диабета. В пользу данного утверждения свидетельствуют 64 лабораторных НЯ, выявившие синдром биохимических нарушений, развившийся в результате хронической болезни почек у мужчин и хронической патологии гепатобилиарной системы у женщин. Кстати, повышение сывороточного содержания ГГТ может быть также и ятрогенным — вследствие лекарственной интоксикации, сопровождающей полипрагмазию постинсультных больных с полиморбидным соматическим синдромом. Для неврологов важно, что неврологический дефицит, сформированный непосредственно в результате инфаркта мозга, с течением времени уменьшается, а повседневная активность пациентов снижается вследствие нарастания соматической патологии. Плохим прогностическим признаком с неврологической точки зрения явилось нарастание дементного синдрома, всегда в наших наблюдениях предшествовавшего повторному инсульту. В то же время и здесь следует отметить, что важным фактором развития постинсультной деменции было не мультифокальное поражение мозга, а его кардиогенная и вазогенная гипоперфузия, сопровождающаяся МРТ-картиной сосудистой перивентрикулярной демиелинизации.

Таким образом, ведущую роль в трёхлетней выживаемости постинсультных больных играет состояние их сердца, печени и почек, что требует адекватного мониторинга и лечения у интернистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головченко Ю.И., Маркулан О.Л., Тренет Л.И. и др. Трёхлетняя выживаемость после ишемического инсульта: влияние подтипа, пола и возраста // Украинский неврологический журнал. — 2009. — № 2. — С. 33–37.
2. Привалова М.А. Сравнительная клинко-томографическая и морфологическая характеристика ишемического инсульта у лиц пожилого и старче-

- ского возраста: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2010. — 22 с.
3. *Суслина З.А.* Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы // *Анналы неврологии.* — 2007. Т. 1.—№ 1. — С. 10–16.
4. *Жулёв Н.М. Головкин В.И. и др.* Клинико-морфологические особенности церебральных инсультов у лиц пожилого и старческого возраста. — СПб.: СПбМАПО, 2009. — 146 с.
5. *Егорова М.С.* К вопросу о кардиоэмболическом инсульте на фоне фибрилляции предсердий у больных пожилого и старческого возраста // *Украинский неврологический журнал.* — 2009. — № 2. — С. 17–20.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ АФФЕРЕНТАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

М.В.Фоминцева, В.И.Головкин, С.Н.Жулёв

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава
Кафедра невропатологии им С.Н. Давиденкова

NEUROPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF OF AFFERENT DISORDERS IN MULTIPLE SCLEROSIS

M.V.Fomintseva, V.I.Golovkin, S.N.Zhulev

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. Russia
Department of Neurology named S.N.Davidenkov

© М.В.Фоминцева, В.И.Головкин, С.Н.Жулёв, 2011 г.

Обследовано 172 больных рассеянным склерозом (согласно критериям W. McDonald). Получена корреляция нарушений проведения нервного импульса по зрительным, слуховым и соматосенсорным проводниковым путям с данными магнитно-резонансной томографии, тяжестью и топикой клинических проявлений заболевания, его продолжительностью, скоростью прогрессирования и стадией заболевания. Необходимо продолжать изучение афферентных нарушений при рассеянном склерозе для разработки плана и мониторинга эффективности лечебных воздействий.

Ключевые слова: рассеянный склероз, количественное сенсорное тестирование, чувствительность, вызванные потенциалы.

172 patients with definite multiple sclerosis (W. McDonald criteria) were examined. Correlation of visual, auditory and somatosensory neurility disorders and magnetic resonance imaging data, clinical signs, severity, topical diagnosis, disease duration and rate of progression was estimated. It is important to continue study afferent disorders in multiple sclerosis to planning course of treatment and to control the effectivity of therapeutic interventions.

Key words: multiple sclerosis, quantitative sensory testing, sensation, evoked potentials.

Введение. Нарушения чувствительности — частые симптомы дебюта рассеянного склероза и, в целом, в клинической картине заболевания выявляются у 80–90% пациентов [1]. Их диагностика осуществляется, помимо клинических способов, с помощью нейроэлектрофизиологических методов: таких как вызванные потенциалы [2], где регистрируются увеличение латентности и снижение амплитуды их пиков [3, 4] и количественное сенсорное тестирование (QST), позволяющее дифференцированно оценить функцию чувствительных проводников у больных рассеянным склерозом. Этому методу диагностики посвящены единичные зарубежные исследования [5–7].

Цель исследования. Изучить особенности вызванных потенциалов (ВП) разных модальностей у больных рассеянным склерозом во взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания, особенностями его течения и скоростью прогрессирования. Оценить корреляционную связь значений соматосенсорных ВП с количественными показателями вибрационной чувствительности в тесте QST.

Материал и методы. Обследованы 172 больных рассеянным склерозом согласно критериям W. McDonald [8]. У всех больных проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга. Сенсорная функция была исследована при помощи количественного тестирования на

аппарате TSA II (Medoc, Israel) методом порогов и записи мультимодальных вызванных потенциалов (Viking Select Nicolet, USA). Исследование вибрационного чувства позволяло оценивать функцию толстых хорошо миелинизированных А-бета (Аβ) чувствительных волокон. Статистическая обработка результатов исследования произведена с помощью пакетов программы Statistica 6.0. [9]. Проведен корреляционный анализ по Спирмену. Статистически достоверными считали результаты при p меньше 0,05 и при p больше 0,15.

Результаты. При исследовании зрительных, стволовых слуховых и соматосенсорных вызванных потенциалов среднее значение латентности I пика (Lat I), латентности пика P100 (Lat P100), пика P37 (Lat P37), минимум латентности пика V (Lat V), межпиковой разницы I/V, Lat P100 были меньше справа, чем слева. Минимальное значение Lat I и Lat P37 с обеих сторон, Lat P100 справа, Δ минимального значения Lat V и Lat P100 были равны 0 (табл. 1).

При сравнении результатов полученных изменений с нормальными значениями нами было отмечено, что двусторонние изменения Lat V отмечались у 6 пациентов (3,49%) и односторонние — у 19 (11,05%) слева и 8 (4,65%) справа. Сравнение значений ВП с нормальными и распределение показателей по полу продемонстрировало, что увеличение латентности

Результаты исследования вызванных потенциалов различных модальностей у больных рассеянным склерозом (n=172; M±m, ms)

Показатель	Вызванные потенциалы								
	Среднее (ms)			Минимум (ms)			Максимум (ms)		
	слева	справа	Δ	слева	справа	Δ	слева	справа	Δ
Lat I	1,55±0,02	1,5±0,04	0,24±0,03	0	0	0	1,95	2,02	2,02
Lat V	5,69±0,02	5,71±0,03	0,16±0,03	5,28	1,74	0	6,16	7,60	4,26
Межпиковая разница I/V	4,15±0,03	4,21±0,05	—	3,58	0,11	—	5,94	6,15	—
Lat P100	109,31±1,41	108,21±1,46	5,43±0,69	93	0	0	179	175	98,5
Lat P37	42,66±0,57	41,25±0,95	6,22±0,99	0	0	0,1	60,1	100	63,6

Lat I, (V, P100, P37) — латентность пика I (V, P100, P37) при исследовании вызванных потенциалов

P100 в общей группе чаще встречалось слева (130 человек, 75,6%), чем справа (118 человек, 68,6%). В группе женщин сохраняется эта же тенденция — увеличение латентности P100 справа встречалось у 103 (79,8%) пациенток слева и у 85 (65,9%) пациентов справа. В группе мужчин слева увеличение значения латентности P100 было выявлено у 27 (62,8%) пациентов и справа — у 33 (76,7%). Увеличение латентности P37 также чаще было правосторонним, как в общей группе (40,7% слева против 29,6% справа), так в группе женщин (39,5% слева против 27,9% справа) и в группе мужчин (44,2% слева и 34,9% справа).

При анализе связи этих параметров с такими показателями, как пол, возраст, длительность заболевания, степень инвалидизации по шкале Expanded

2) возрасту соответствовали двусторонние значение и D Lat I, а также двусторонние значения P37, межпиковая разница I/V и значение амплитуды P100 справа;

3) наблюдалась взаимосвязь длительности заболевания и двусторонних значений латентности I пика, значений P100 слева;

4) значению балла по шкале EDSS соответствовали показатели латентности V пика и межпиковой разницы I/V справа, а также двусторонние значения P37;

5) значение латентности P100 слева обратно коррелировало со скоростью прогрессирования заболевания; 6) взаимосвязаны двусторонние значение Amp P100 и стадия заболевания (табл. 2)

Анализ связи значений ВП с такими параметрами как наличие очагов демиелинизации в головном или

Таблица 2

Связь вызванных потенциалов с клинической характеристикой обследованных больных рассеянным склерозом (n=172)

Показатель	Пол	Возраст	Длительность заболевания	EDSS	Скорость прогрессирования	Стадия заболевания
Lat I	слева	0,780	0,328	0,229	0,083	0,775
	справа	0,935	0,317	0,173	0,100	0,869
	Δ	0,771	-0,354	-0,094	-0,096	0,391
Lat V	слева	0,035	0,141	0,126	0,043	0,122
	справа	0,020	-0,081	0,044	-0,206	0,783
	Δ	0,380	0,063	0,081	0,018	0,436
Межпиковая разница I/V	слева	0,559	-0,126	-0,030	-0,043	0,467
	справа	0,094	-0,305	-0,105	-0,221	0,951
Lat P100	слева	0,313	0,051	0,232	-0,063	0,057
	справа	0,128	-0,046	0,087	-0,135	0,128
	Δ	0,153	-0,002	0,146	0,083	0,550
Amp P100	слева	0,029	-0,047	-0,067	-0,056	0,047
	справа	0,001	-0,270	-0,131	-0,005	0,031
	Δ	0,479	0,079	0,039	0,042	0,649
P37	слева	0,192	0,253	0,106	0,323	0,888
	справа	0,612	0,328	0,095	0,229	0,301
	Δ	0,730	-0,004	-0,061	0,000	0,453

Disability Status Scale (EDSS) и скорость прогрессирования заболевания выявлено следующее:

1) полу соответствовали значения Lat V с двух сторон, двусторонние значения амплитуды P100;

спинном мозге, подкорковых ядрах, наличием чувствительных расстройств в дебюте или при обострении заболевания показал корреляцию значений Lat I справа с наличием очагов демиелинизации в подкор-

ковых ядрах ($p=0,047$), а также продемонстрировал взаимосвязь между наличием чувствительных расстройств в фазе обострения заболевания и значениями Lat P100 справа ($p=0,015$), Amp P100 справа ($p=0,023$) и дельтой P37 ($p=0,002$).

Анализ клинических проявлений чувствительных расстройств и их взаимосвязи с показателями количественного сенсорного тестирования отражен в таблице 3.

стой чувствительности в 80%, слуховых вызванных потенциалов ствола — в 50%, соматосенсорных вызванных потенциалов — в 70%. У больных с вероятным рассеянным склерозом изменения зрительных вызванных потенциалов обнаруживают в 50%, изменения слуховых вызванных потенциалов ствола — в 20%, изменения соматосенсорных вызванных потенциалов — в 70% [4]. В нашем исследовании пациенты с достоверным рассеянным склерозом проде-

Таблица 3

Анализ клинических проявлений чувствительных расстройств ($n=172$; p)

Показатель	Гипестезия	Гипалгезия	Субъективные			Объективные механические гипералгезии				
			Гиперестезия	Термогипестезия	Вибрационная гипестезия	динамическая	статическая	точечная	глубокая соматическая	
Lat I	слева	0,002	0,744	0,529	0,311	0,455	0,861	0,455	0,337	0,097
	справа	0,109	0,840	0,917	0,452	0,591	0,236	0,817	0,197	0,020
	Δ	0,059	0,772	0,543	0,145	0,611	0,608	0,785	0,271	0,308
Lat V	слева	0,009	0,717	0,022	0,087	0,602	0,603	0,206	0,056	0,451
	справа	0,005	0,961	0,411	0,102	0,964	0,094	0,847	0,688	0,872
	Δ	0,152	0,897	0,329	0,156	0,758	0,305	0,531	0,842	0,758
Межпиковая разница I/V	слева	0,000	0,550	0,052	0,072	0,343	0,640	0,877	0,047	0,358
	справа	0,014	0,837	0,516	0,085	0,650	0,823	0,962	0,462	0,086
Lat P100	слева	0,311	0,965	0,125	0,214	0,897	0,956	0,085	0,727	0,452
	справа	0,649	0,637	0,337	0,169	0,345	0,749	0,010	0,799	0,895
	Межокулярная разница	0,259	0,692	0,817	0,435	0,476	0,000	0,000	0,000	0,429
Amp P100	слева	0,001	0,819	0,657	0,070	0,583	0,549	0,571	0,209	0,368
	справа	0,494	0,400	0,556	0,091	0,262	0,096	0,299	0,185	0,113
	Δ	0,000	0,954	0,554	0,300	0,780	0,859	0,721	0,510	0,692
P37	слева	0,273	0,002	0,621	0,311	0,010	0,025	0,048	0,144	0,917
	справа	0,003	0,332	0,464	0,245	0,527	0,150	0,078	0,356	0,996
	Δ	0,110	0,902	0,178	0,115	0,737	0,036	0,475	0,914	0,645

Показано, что с гипестезией взаимосвязаны показатели Lat I слева, а с механической глубокой соматической гипералгезией коррелировали показатели Lat I справа. Значения Lat V с двух сторон, значения межпиковой разницы I/V справа, Amp P100 слева и P37 справа. Гипалгезия коррелировала со значениями P37 слева, так же, как механическая динамическая гипералгезия и вибрационная гипестезия. Субъективная гиперестезия коррелировала со значениями латентности V пика слева. Механическая статическая гипералгезия коррелировала со значениями Lat P100 справа. Механическая точечная гипералгезия коррелировала с межпиковой разницей I/V слева.

При сопоставлении результатов оценки вибрационной чувствительности и ССВП мы получили корреляцию показателей в сегменте L4 с латентностью P37 как на одноименной, так и на контралатеральной стороне (табл. 4).

Обсуждение. У больных с достоверным рассеянным склерозом отмечены изменения зрительных вызванных потенциалов при проведении теста контра-

монстрировали увеличение латентности P100 до 75,58%, увеличение латентности V пика до 14,53% и увеличение латентности пика P37 до 40,70%. Данные различия можно объяснить ранней обращаемостью пациентов и более полным обследованием, что позволило своевременно выставить диагноз достоверного рассеянного склероза.

В литературе имеются сведения о различных исследованиях, касающихся изменений чувствительности у больных рассеянным склерозом, и взаимосвязи этих изменений с другими клиническими проявлениями заболевания. В исследовании A. Burina et al.[10], показано, что измененные слуховые вызванные потенциалы у пациентов с рассеянным склерозом являются частой нейрофизиологической находкой в обеих группах пациентов (95%): как с головокружением (96,5%), так и без него (93,5%). Чаще всего, отклонения в показателях слуховых ВП заключались в удлинении межпикового интервала III–V (78,5%), также как изменения V и IV пиков. Изменения, характерные для рассеянного склероза, в стволе головного

Соматосенсорные вызванные потенциалы и количественная оценка вибрационной чувствительности у больных рассеянным склерозом (n=172; ро)

Показатель	P37		Δ P37	
	слева	справа		
C7	слева	0,461	0,665	0,193
	справа	0,091	0,159	
L4	слева	0,020	0,049	0,656
	справа	0,020	0,005	

C7 — 7 шейный сегмент; L4 — 4 поясничный сегмент; ро — коэффициент Спирмана.

мозга визуализировались при помощи МРТ часто в обеих группах пациентов: как с наличием, так и без патологических изменений со стороны слуховых ВП. В нашем исследовании, помимо увеличения латентности V пика до 14,53%, была выявлена двусторонняя корреляция этого пика с полом и значения Lat V справа — с баллом EDSS. Кроме того, было выявлено соответствие значений пика I с обеих сторон и длительности заболевания, а также, двустороннее значение пика Lat I и Δ Lat I коррелировали с возрастом пациентов. Межпиковая разница I/V также коррелировала с возрастом пациентов и баллом EDSS.

При сравнении с нормальными значениями слуховых стволовых ответов (ABRs), ответов средней латентности (MLRs) и длительной латентности (LLRs), записанных у больных рассеянным склерозом, оказалось, что изменения латентностей ССВП связаны с очагами демиелинизации, выявленными на МРТ [11]. В нашем исследовании также была выявлена корреляция значений Lat I с наличием очагов демиелинизации в подкорковых ядрах ($p < 0,05$).

Исследование соматосенсорных ВП (ССВП) позволяет определять состояние сенсорных проводников на всем протяжении от периферии до коры [12–15]. При рассеянном склерозе обнаружено выпадение наиболее ранних компонентов ССВП, что отражает нарушение проведения по группе наиболее миелинизированных волокон, в первую очередь страдающих при демиелинизации. [16–18]. В литературе описана корреляция изменений соматосенсорных потенциалов с клиническими проявлениями вовлеченности в патологический процесс соответствующих проводящих путей [19]. При оценке соматосенсорных вызванных потенциалов у 10 из 12 обследованных пациентов в исследовании M.P.Merchut et al. [20] у 8 (80%) были получены измененные характеристики со срединного нерва и у 9 (90%) — с n. tibialis. Данные, полученные при QST, коррелировали с результатами клинического обследования и ССВП, однако достоверность результатов, получаемых при этом исследовании, требовала уточнения. В нашем исследовании значения показателей P37 также коррелировали с наличием в клинической картине гипестезии, гипалгезии, субъективной вибрационной гипестезии, объективной механической динамической гипералгезии. Кроме того, при помощи количественного сенсорного тестирования, нами была выявлена корреляция показателей вибрационной чувствительности в сегменте L4 с ла-

тентностью P37 как на одноименной, так и на контралатеральной стороне.

Таким образом, в нашем исследовании проведена комплексная оценка клинических проявлений чувствительных расстройств, нарушений как температурной, так и вибрационной чувствительности, исследования вызванных потенциалов. Оценена взаимосвязь изменений ВП с особенностями течения заболевания, его клиническими проявлениями, данными МРТ головного и спинного мозга, результатами исследования вибрационной чувствительности при помощи количественного сенсорного тестирования. Отдельно рассмотрена корреляция нейрофизиологических показателей с клиническими проявлениями чувствительных расстройств, включая субъективные и объективные нарушения. Оценено распределение показателей температурной и вибрационной чувствительности по чувствительным сегментам, полу, возрасту, степени инвалидизации пациентов по шкале EDSS. Данное исследование существенно дополняет клиническую картину заболевания.

Заключение. Для больных рассеянным склерозом характерны изменения зрительных вызванных потенциалов до 75,58%, слуховых вызванных потенциалов ствола — до 14,53%, соматосенсорных вызванных потенциалов — до 40,70%. Эти изменения коррелируют с данными МРТ, тяжестью и топикой клинических проявлений заболевания, его продолжительностью, скоростью прогрессирования и стадией заболевания ($p < 0,05$, $ро > 0,15$). Продолжение изучения афферентных нарушений при рассеянном склерозе позволит более обоснованно выбирать терапевтическую стратегию, мониторировать эффективность проводимого лечения и реабилитационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: Медицина. 2003. — 164 с.
2. Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* — 1983. — № 13. — P. 227–231.
3. Halliday A.M., McDonald W.I., Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. // *Lancet.* — 1972. — № 1. — P. 982–985.
4. Yazdchi-Marandi M., Ayromlou H., Talebi M. The study of sensivity of evoked potential in multiple

- sclerosis. // *Multiple Sclerosis*. — 2006. — № 12. — P. 137.
5. *Brown L.N., Metz L.M.* Tactile temporal thresholds detect relapse-related changes in multiple sclerosis: a preliminary study. // *Mult. Scler.* 2005. Dec. № 11 (6). — P. 725–727.
 6. *Gruenewald I., Vardi Y., Gartman I. et al.* Sexual dysfunction in females with multiple sclerosis: quantitative sensory testing. // *Mult Scler.* 2007 Jan. № 13 (1). — P. 95–105.
 7. *Svendson K.B., Jensen T.S., Hansen H.J. et al.* Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. // *Pain.* 2005 Apr. № 114 (3). — P. 473–481.
 8. *McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. // *Ann Neurol.* 2001. — № 50 (1). — P. 121–127.
 9. *Боровиков В.* STATISTICA — искусство анализа данных на компьютере. Санкт-Петербург: Питер, 2003. — 688 с.
 10. *Burina A., Sinanovic O., Smajlovic D. et al.* Some aspects of balance disorder in patients with multiple sclerosis. // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2008. — Feb. № 8 (1). — P. 80–85.
 11. *Hendler T., Squires N.K., Moore J.K. et al.* Auditory evoked potentials in multiple sclerosis: correlation with magnetic resonance imaging. // *J Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* — 1996. — № 7 (3). — P. 245–278.
 12. *Зенков Л.Р., Фишман М.Н., Мельничук П.В.* Изменение церебральных вызванных потенциалов при органических поражениях головного мозга. Вопросы нейрохирургии. — 1972. — № 1. — С. 30–37.
 13. *Зенков Л.Р., Мельничук П.В.* Исследование организации соматосенсорных систем у человека методом усредненных вызванных потенциалов. Совр. методы исслед. в невропатол. и психиатр. — 1977. — Т. 2. — С. 53–56.
 14. *Anziska B., Cracco R.Q., Cook A.W. et al.* Somatosensory far field potentials: studies in normal subjects and patients with multiple sclerosis // *Electroencephalogr. and clin. neurophysiol.* — 1978. — V. 43. — P. 602–610.
 15. *Streng H., Tackman W.* Das Somatosensorisch evozierte kortikale Potential bei Thalamusläsionen und seine klinisch-anatomische Interpretation // *Fortschr. Neurol. Psychiat.* — 1979. — Bd. 47. — S. 407–417.
 16. *Зенков Л.Р., Мола-Заде А.Н.* Корреляция интеллектуально-личностных характеристик и параметров длиннолатентных слуховых вызванных потенциалов в норме и при рассеянном склерозе. Аудиометрия по слуховым ВП. Тезисы международного симпозиума. Тбилиси. — 1983. — С. 35.
 17. *Мола-Заде А.Н., Зенков Л.Р.* Соматосенсорные вызванные потенциалы и время сенсорного проведения по спинному мозгу при рассеянном склерозе. Ж. невропатол. и психиатр. — 1984. — Т. 84. — С. 174–178.
 18. *Захидов А.Я., Зенков Л.Р., Мола-Заде А.Н., Соколина Н.А.* Соматосенсорные вызванные потенциалы и скорость проведения по спинному мозгу при рассеянном склерозе. Ж. невропатологии и психиатрии. — 1991. — Т. 91. — С. 17–20.
 19. *Leocani L., Annovazzi P., Malciene L. et al.* Evoked potential in exploring the pathophysiology of multiple sclerosis: diffuse versus focal damage. // *Multiple Sclerosis*. — 2006. — № 12. — P.137.
 20. *Merchut M.P., Gruener G.* Quantitative sensory threshold testing in patients with multiple sclerosis. // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* — 1993. — № 30. — P. 119–124.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

В.Н.Гончар, Е.Б.Башнина, Н.В.Ворохобина

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN YOUTH

V.N.Gonchar, E.B.Bashnina, N.V.Vorokhobina

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. Russia

© В.Н.Гончар, Е.Б.Башнина, Н.В.Ворохобина, 2011 г.

В последние десятилетия наблюдается прогрессивный рост заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа у молодых лиц. Этиологические и патогенетические особенности заболевания, развившегося в молодом возрасте, изучены недостаточно. В настоящей статье приведены современные данные и мнения различных исследователей об этиологических факторах и патогенезе сахарного диабета 2-го типа у детей и подростков.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, дети, подростки, этиология, патогенез, аутоантитела, инсулинорезистентность, клэмп.

In the last decades there is a progressive increase in incidence of diabetes mellitus type 2 in young persons. Etiologic and pathogenetic features of the disease that developed in youth are poorly investigated. This article presents current data and opinions of various researchers on the etiological factors and pathogenesis of diabetes mellitus type 2 in children and adolescents.

Key words: diabetes mellitus type 2, children, adolescents, etiology, pathogenesis, autoantibodies, insulinoreistance, clamp.

В последние десятилетия наблюдается прогрессивный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) у молодых лиц. Большинство случаев заболевания, вероятно, связано с аутоиммунным разрушением β -клеток поджелудочной железы, однако современные мировые данные свидетельствуют о нарастающей распространенности СД, имеющего другие этиологические факторы.

Совершенствование диагностических методов в последние годы, в том числе внедрение в практику генетического исследования, позволили обнаружить значительную распространенность в популяции молодых лиц ятрогенных, моногенных форм заболевания, а также СД 2-го типа. Это изменило взгляд мировой общественности на проблему, которая теперь привлекает пристальное внимание многих исследователей и организаций, в частности Международной Федерации Диабета, Американской Диабетологической Ассоциации.

Проблема СД 2-го типа, развившегося в молодом возрасте, приобретает дополнительную значимость с учетом появляющихся публикаций об ассоциации заболевания с более ранним развитием диабетических осложнений [1].

Данные о распространенности СД 2-го типа среди лиц молодого возраста весьма разнородны. До конца 90-х годов считалось, что неиммуноопосредованный СД у детей встречается лишь в 1–2% случаев. Недавние исследования свидетельствуют о значительно большей его распространенности (8–45%) [2, 3]. Также имеются данные о высокой распространенности

в популяции детей метаболического синдрома [4]. Указывается, что клиническое течение разных видов СД может быть сходным, и в ряде случаев детям с впервые выявленным СД 2-го типа ошибочно устанавливается диагноз 1-го типа заболевания.

Существует не так много популяционных исследований по распространенности СД 2-го типа у лиц молодого возраста. Согласно результатам одного из них в Великобритании заболеваемость составила 0,53 случая на 100 000 населения в год среди детей до 17 лет [4, 5]. Аналогичное исследование, проведенное в США, выявило значительно большую заболеваемость: 8,1 для детей в возрасте 10–14 лет и 11,8 для лиц 15-ти – 19-ти лет на 100 000 населения в год [6]. В Канаде частота выявления новых случаев СД 2-го типа среди детей до 18-ти лет составила 1,54 на 100 000 населения в год [7], в Токио – 2,63 [7, 8].

Распределение пациентов по полу варьирует от 1:4 – 1:6 у коренных североамериканцев до 1:1 у азиатов и ливийских арабов. Интересно, что в популяции Токио у учеников начальных классов школы заболеваемость была выше, чем у учеников средних классов (6,43 и 0,78 на 100 000 человек соответственно), притом в первой группе соотношение мужчин к женщинам было 1:1,19, а во второй – 1:1,56. Средний возраст пациентов на момент выявления СД 2-го типа составляет примерно 13,5 лет [9].

Вероятно, такая вариабельность данных по распространенности СД 2-го типа у молодых связана с различиями в генофонде изучаемой популяции и отсутствием единых диагностических критериев заболевания.

Известно, что одним из факторов риска развития СД 2-го типа у взрослых являются генетические факторы. Это явление действительно и для детей: многие авторы, изучающие распространенность СД 2-го типа у молодых, обращают внимание, что имеются значительные отличия заболеваемости среди лиц различной этнической принадлежности. В популяции негров африканского происхождения, североамериканцев, мексиканцев, японцев, индейцев племён Пима и Навахо среди всех случаев впервые выявленного СД до 80% случаев могут быть обусловлены 2-м типом заболевания [10]. Между тем, в Швейцарии только 0,5% новых случаев СД составляет 2-й тип [11].

Однако скорость увеличения распространенности заболевания нельзя объяснить только накоплением в популяции генетических предрасполагающих факторов. Вероятно, это явление в большей степени обусловлено переделением, ожирением и малоподвижным образом жизни — изменением образа жизни населения в сторону «западного» [12, 13, 14]. Именно поэтому прирост общего числа больных СД 2-го типа в мире в последующие годы ожидается преимущественно за счет популяций развивающихся стран, в том числе России.

По данным разных авторов, у детей, страдающих СД 2-го типа, ожирение имеется в 85–95% [3]. Распространенность избытка массы тела и ожирения растет как в популяции взрослых, так и среди детей и подростков. Международная комиссия по изучению ожирения [International Obesity Task Force (IOTF)] указывает, что примерно 30% детей в возрасте от 5 до 17 лет в США или около 20% в Европе страдают избытком веса и ожирением. Распространенность ожирения среди жителей Африки и Азии несколько ниже, однако в настоящее время появляются сообщения о прогрессивном росте этих показателей [15].

Патогенетические особенности СД 2-го типа у молодых далеки от понимания. Результаты различных исследований часто противоречат друг другу. Изучая патогенез СД 2-го типа у детей и подростков, Tfyali называет заболевание «хамелеоном, который меняет окраску, как только мы подумаем, что открыли что-то новое» [16].

По аналогии со знаниями о СД 2-го типа у взрослых главными звеньями патогенеза заболевания, развившегося у молодых, считаются инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Данные литературы по выраженности инсулинорезистентности у молодых пациентов с СД 2-го типа противоречивы. Некоторыми авторами было обнаружено, что чувствительность к инсулину у детей с ожирением при СД 2-го типа в 2–4 раза ниже, чем у детей при нормальной толерантности к глюкозе. Другими исследователями, сравнивавшими аналогичные группы пациентов, не было выявлено различий в степени инсулинорезистентности.

В настоящее время считается, что обязательным условием развития СД 2-го типа является нарушение секреции инсулина. Данные о выраженности недостаточности функции β -клеток у пациентов молодого воз-

раста также противоречивы. Некоторые исследователи выявили явное нарушение секреции инсулина, другие — относительно сохранную функцию β -клеток. Стоит отметить, что золотым стандартом для изучения секреции инсулина является гипергликемический клэмп-тест, в то время как большинство исследователей, не получивших данных за нарушение секреции инсулина, использовали альтернативный метод оценки — внутривенный тест на толерантность к глюкозе. Диагностические возможности последней пробы не изучались в популяции детей. Также необходимо отметить, что отсутствие консенсуса по этому поводу может быть обусловлено малой выборкой пациентов, участвовавших в исследовании (от 6 до 22 человек).

Еще один сложный и неоднозначный вопрос, возникающий при изучении СД 2-го типа у молодых — выявление аутоантител к инсулину и компонентам β -клеток. Исследования показывают, что в случае установления диагноза СД 2-го типа по клиническим признакам (ожирение, acantosis nigricans, семейный анамнез заболевания) от 10 до 75% пациентов имеют в крови аутоантитела. Так, антитела к клеточно-поверхностному антигену (ICA) обнаруживались в 5–8% случаев, к глутаматдекарбоксилазе (GAD) — в 8–32%, к IA-2 — в 8–42%, к инсулину — в 5–35% случаев. У 11% молодых пациентов с установленным диагнозом СД 2-го типа обнаруживались все 4 из перечисленных видов аутоантител. Этот вариант заболевания в литературе называют аутоиммунным СД 2-го типа, «гибридным» диабетом, СД типа 1,5, смешанным диабетом, двойным диабетом, аутоиммунным диабетом молодых с отсроченным началом (late onset autoimmune diabetes of the young [LADY]) [16].

Под разряд такого заболевания подпадают 3 ситуации: СД 2-го типа с выявленными в крови пациентов аутоантителами к компонентам β -клеток, медленно прогрессирующий СД 1-го типа и истинный «двойной» СД, при котором оба типа заболевания сочетаются друг с другом.

Медленно прогрессирующий СД 1-го типа или латентный аутоиммунный диабет взрослых развивается вследствие аутоиммунного разрушения β -клеток, однако этот процесс происходит более длительное время. Инсулинорезистентность обычно не выражена у больных, поэтому в типичном случае заболевание не сочетается с ожирением.

Пациенты с истинным «двойным» сахарным диабетом, то есть сочетанием двух основных типов заболевания, имеют аутоантитела в крови, что указывает на аутоиммунное разрушение β -клеток поджелудочной железы, и инсулинорезистентность. Наличие инсулинорезистентности подразумевает то, что «двойной» сахарный диабет часто сочетается с ожирением.

Ввиду того, что аутоантитела в крови могут выявляться и в популяции здоровых, нельзя исключить вариант их наличия у больных классическим СД 2-го типа, в случае которого основным звеном патогенеза заболевания служит инсулинорезистентность. Как предполагают исследователи, аутоиммунный процесс разрушения β -клеток протекает очень медленно. С другой

стороны, необходимо отметить, что в популяции лиц с установленным диагнозом СД 2-го типа аутоантитела к компонентам β -клеток встречаются значительно чаще, чем в общей популяции. Для объяснения этого явления можно предложить 2 гипотезы. β -клетки могут повреждаться механизмом глюкозотоксичности при гипергликемии, таким образом, их антигены могут попадать в кровь. В таком случае аутоантитела могут только служить маркером попадания в кровь антигенов β -клеток, а не аутоиммунного процесса. Второе возможное объяснение более частого выявления аутоантител в крови больных с СД 2-го типа — трудности дифференциальной диагностики разных типов СД, результирующие в гиподиагностике аутоиммунного СД.

Множеством исследователей не было обнаружено различий в каких-либо показателях при сравнении групп пациентов, у которых обнаруживались аутоантитела, и больных, у которых они отсутствовали [16]. Стоит отметить, что многие специалисты при выявлении у пациента аутоантител не включали их в исследование, считая это явным признаком СД 1-го типа. Дифференциальная диагностика СД 1-го и 2-го типов важна в связи с необходимостью выбора метода лечения.

Tfayli и Arslanian, используя гиперинсулинемический — эугликемический и гипергликемический клэмп-тесты выявили в группе пациентов с аутоантителами значительное нарушение секреции инсулина β -клетками, а в группе без аутоантител — значительную инсулинорезистентность [16]. Кроме того, в первой группе чаще выявлялись кетонемия и кетонурия. Эти данные свидетельствуют о том, что при выявлении у пациента аутоантител представляется целесообразным устанавливать диагноз СД 1-го типа.

Отсутствие однозначных данных при изучении патогенетических особенностей течения СД 2-го типа у детей и подростков, вероятно, связано с малым количеством исследований, небольшой выборкой пациентов и ее неоднородностью по длительности заболевания, возрасту пациентов, их этнической принадлежности, а также отсутствием единых критериев установления диагноза [16]. Между тем, пациенты, у которых заболевание развилось в более молодом возрасте, имеют более высокий риск развития хронических инвалидизирующих осложнений сахарного диабета в течение жизни. Это говорит о том, что дальнейшее изучение патогенетических особенностей и этиологических факторов СД 2-го типа у молодых имеет большую важность для разработки алгоритмов диагностики и лечения, а также оценки прогноза для таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pinhas-Hamiel O., Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents // *Lancet*. — 2007. — Vol. 369. — P. 1823–1831.
2. Cox D., Polvado K.J. Type 2 diabetes in children and adolescents. Literature shows screening is overlooked // *Adv. Nurse Pract.* — 2008. — Vol. 16. — № 11. — P. 43–45.
3. American Diabetes Association. Type 2 Diabetes in Children and Adolescents // *Pediatrics*. — 2000. — Vol. 105. — № 3. — P. 671–680.
4. Nelson R.A., Bremer A.A. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* — 2010. — Vol. 8. — № 1. — P. 1–14.
5. Haines L., Wan K.C., Lynn R., Barrett T.G., Shield J.P. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K. // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — P. 1097–1101.
6. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D., Bell R.A., D'Agostino R.B. Jr., Imperatore G., Johansen J.M. et al. Incidence of diabetes in youth in the United States // *J.A.M.A.* — 2007. — Vol. 297. — P. 2716–2724.
7. Amed S., Dean H.J., Panagiotopoulos C., Sellers E.A., Hadjiyannakis S., Laubscher T.A. et al. Type 2 Diabetes, Medication-Induced Diabetes, and Monogenic Diabetes in Canadian Children. A prospective national surveillance study // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33. — № 4. — P. 786–791.
8. Urakami T., Kubota S., Nitadori Y., Harada K., Owada M., Kitagawa T. Annual Incidence and Clinical Characteristics of Type 2 Diabetes in Children as Detected by Urine Glucose Screening in the Tokyo Metropolitan Area // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — № 8. — P. 1876–1881.
9. Rosenbloom A.L., Silverstein J.H., Amemiya S., Zeitler P., Klingensmith G. Type 2 diabetes in the child and adolescent // *Pediatric Diabetes*. — 2009. — Vol. 10. — Suppl. 12. — P. 17–32.
10. Dabelea D., DeGroat J., Sorrelman C., Glass M., Percy C.A., Avery C. et al. Diabetes in Navajo Youth. Prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32. — Suppl. 2. — P. S141–S147.
11. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 1047–1053.
12. He Y., Ma G., Zhai F., Li Y., Hu Y., Feskens E.J., Yang X. Dietary patterns and glucose tolerance abnormalities in Chinese adults // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32. — № 11. — P. 1972–1976.
13. Fretts A.M., Howard B.V., Kriska A.M., Smith N.L., Lumley T., Lee E.T., Russell M., Siscovick D. Physical activity and incident diabetes in American Indians: the Strong Heart Study // *Am. J. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 170. — № 5. — P. 632–639.
14. Hu F.B., Malik V.S. Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: epidemiologic evidence // *Physiol Behav.* — 2010. — Vol. 100. — № 1. — P. 47–54.
15. Obesity Working Group: Quak S.H., Furnes R., Lavine J., Baur L.A. Obesity in Children and Adolescents // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2008. — Vol. 47. — № 2. — P. 254–259.
16. Tfayli H., Arslanian S. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in youth: the evolving chameleon // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* — 2009. — Vol. 53. — № 2. — P. 165–174.

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА РЕФЛЮКСНОЙ БОЛИ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ*З.А.Левченко, С.В.Дударенко, Е.Г.Солоницын*

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

CLINICAL-INSTRUMENTAL DIAGNOSTIC CRITERIA OF SYNDROME REFLUX PAIN IN CHEST*S.A.Levchenko, S.V.Dudarenko, E.G.Solonicin*

Military-medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

© З.А.Левченко, С.В.Дударенко, Е.Г.Солоницын, 2011 г.

Диагностика синдрома кардиалгии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при отсутствии макроскопических признаков поражения пищевода (эндоскопически негативный вариант) затруднительна ввиду того, что при рутинном эзофагогастроуденоскопическом исследовании отсутствие рефлюкс-эзофагита может остановить дальнейший диагностический поиск причины боли в груди в патологическом рефлюксе. В ходе нашего исследования выявлен комплекс клинических, лабораторных и инструментальных критериев, позволяющих отнести кардиалгию к проявлению эндоскопически негативной рефлюксной болезни.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром рефлюксной боли, суточная рН-метрия.

Diagnosing the syndrome of cardialgia with gastroesophageal reflux disease in the absence of macroscopic bark esophagus (endoscopy negative option) is difficult, because on routine endoscopy study lack reflux-oesophagitis can stop further diagnostic search causes of chest pain in pathological reflux. During our research identified a set of clinical, laboratory and instrumental criteria which include cardialgia for endoscopy negative reflux disease.

Key words: gastroesophageal reflux disease, reflux pain syndrome, daily pH-monitoring.

Введение: синдром боли в грудной клетке при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни может долгие годы маскироваться под различные другие заболевания, оставаясь нераспознанным. При локализации болей за грудиной возникают определенные трудности в проведении дифференциальной диагностики между кардиальным синдромом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и патологией сердечно-сосудистой системы. Около 30% случаев коронарографий, проведение которых связано с болями в сердце, не выявляют изменений в коронарных сосудах [1]. Предлагаемый в качестве критерия дифференциальной диагностики омепразоловый тест имеет ряд недостатков, в частности, необходим прием препарата в течение 14 дней; тест дает как «ложноположительные», так и «ложноотрицательные» результаты [2]. Особенно затруднительна диагностика при фиброгастроуденоскопическом исследовании [3, 4]. В связи с этим проведено настоящее исследование для совершенствования диагностической тактики при синдроме рефлюксной боли.

Цель исследования: определить алгоритм дифференциальной диагностики при кардиалгии, связанной с эндоскопически негативным вариантом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; выявить клинико-лабораторные и инструментальные критерии, позволяющие практикующему врачу диагностировать синдром рефлюксной боли.

Материалы и методы: в исследование включены 120 человек, предъявлявших жалобы на боли в области сердца. Все пациенты разделены на 3 группы: 1 — лица с синдромом кардиалгии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при отсутствии макроскопических признаков поражения пищевода (НЭРБ); 2 — лица с синдромом кардиалгии и наличием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с эзофагитом (ГЭРБ); 3 — лица с синдромом кардиалгии, связанным с заболеванием сердечно-сосудистой системы, не имеющие патологических гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР). Средний возраст обследованных составил $44 \pm 4,5$ г.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее оценку клинической картины заболевания, общий и биохимический анализ крови, фиброгастроуденоскопическое исследование (ФГДС), одновременное суточное мониторирование рН и ЭКГ, эхокардиографическое исследование. Для статистической обработки данных применялось вычисление средних величин (M), стандартной ошибки средних (m) с использованием t-критерия Стьюдента с помощью программы Statistica 6.

Результаты исследования: проведенное нами изучение клинической картины болевого синдрома в грудной клетке показало, что локализация боли, характер, продолжительность, провоцирующие факторы, иррадиация в изучаемых группах не имели статистически значимых различий. Согласно нашим ре-

зультатам, анализ клинической картины болевого синдрома в грудной клетке не позволяет достоверно решать вопрос о причине кардиалгии.

Путем активного выявления сопутствующих жалоб нами определены признаки, достоверно чаще встречающиеся в группе больных с синдромом кардиалгии при наличии рефлюксной болезни.

Как видно из данных таблицы 1, пациенты 1 и 2 групп достоверно чаще предъявляли жалобы на наличие отрыжки, регургитации, изжоги, повышенного слюноотделения ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что

В результате 24-часовой рН-метрии сравнение проводилось по 12 показателям. Наиболее значимые для диагностики приведены в табл. 2.

И в 1, и во 2 группах имеются патологические гастроэзофагеальные рефлюксы, при этом обнаружена тенденция к тому, что в 1 группе количество рефлюксов, их длительность и продолжительность изменения рН пищевода почти в 2 раза меньше, чем у лиц 2 группы с эрозивной формой заболевания.

Для подтверждения рефлюксной природы кардиалгии одновременно с рН-метрией проводилось суто-

Таблица 1

Выявляемые активно сопутствующие клинические симптомы

Клинические симптомы	1 группа, %	2 группа, %	3 группа, %	Значимость различий, p
Отрыжка и/или регургитация	63,8*	56,3*	8,3*	P _{1,3} ; P _{2,3}
Изжога	47,2*	37,5*	0*	P _{1,3} ; P _{2,3}
Икота	19,4	10,4	2,7	
Болевой абдоминальный синдром	22,2	19,8	2,7	
Повышенное слюноотделение	30,5*	29,2*	0	P _{1,3} ; P _{2,3}
Метеоризм	38,8	35,4	5,4	
Нарушение аппетита	25	16,6	8,3	

Примечание: $p < 0,05$

Таблица 2

Основные показатели суточной рН-метрии

Показатели рН-метрии	1 группа	2 группа	3 группа	Значимость различий, p
Время с рН в пищеводе < 4 , %	5,5±4,9*	15,3±1,5*	2,2±0,12*	P _{1,2} ; P _{1,3} ; P _{2,3}
Число ГЭР	69±38*	133±24*	31±11,2*	P _{1,2} ; P _{1,3} ; P _{2,3}
Число ГЭР длительностью > 5 мин	4,7±1,3*	8,7±3,2*	0*	P _{1,2} ; P _{1,3} ; P _{2,3}
Обобщенный показатель DiMeester	26,2±12,9*	36,9±24,8*	11,5±2,1	P _{1,3} ; P _{2,3}

Примечание: $p < 0,05$

при сборе жалоб подавляющее большинство пациентов акцентировало внимание врача на синдроме кардиалгии, и данные симптомы выявлены путем активного опроса. По характеру описанного таким образом рефлюксного синдрома статистически значимые различия между пациентами с эндоскопически позитивным и негативным вариантом заболевания не выявлены.

Изучение данных ЭхоКГ (в анализе использованы 16 основных показателей размеров камер сердца, толщины миокарда разных отделов, параметры сократимости миокарда) показало, что основные показатели морфометрии, систолической и диастолической функции сердца в 1 и 2 группах близки друг к другу и не выходят за рамки средних значений. У пациентов 3 группы отмечено увеличение толщины межжелудочковой перегородки (68%), массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка (72%), а также признаки нарушения локальной сократимости миокарда (28%) ($p < 0,05$).

Фиброгастроуденоскопическое исследование выявило наличие рефлюкс-эзофагита у пациентов 2 группы и его отсутствие в двух других группах ($p < 0,05$). По остальным параметрам ФГДС статистически значимых различий не выявлено.

чное мониторирование ЭКГ, анализ которого показал с вероятностью 87,5% совпадение желудочно-пищеводных рефлюксов и возникновение ощущения боли в грудной клетке у больных 1 и 2 групп. При этом ишемические изменения на ЭКГ были зарегистрированы в 1 группе в 2,4% случаев, то есть в большинстве случаев ощущения кардиалгии при рефлюксной болезни имели неангинальную природу. В 3 группе ишемические изменения обнаружены в 34% случаев; совпадения изменений на ЭКГ и рН-метрии в данной группе не наблюдалось ($p < 0,05$).

Выводы:

1. Дифференциальная диагностика кардиалгий у больных молодого возраста требует активного выявления сопутствующих жалоб некардиального характера, а именно на отрыжку, регургитацию, изжогу, наличие повышенного слюноотделения; проведения ФГДС, ЭхоКГ, суточной рН-метрии и одновременно с ней суточного мониторирования ЭКГ.

2. Отсутствие эзофагита по данным ФГДС не должно исключать рефлюксную болезнь как причину кардиалгии.

3. Критериями диагноза кардиального синдрома при эндоскопически негативной гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни являются патологические гастроэзофагеальные рефлюксы по данным суточной рН-метрии и совпадение эпизодов желудочно-пищеводного рефлюкса с ощущениями боли в сердце, описываемых в дневниках наблюдений при одновременно проводимом суточном мониторинге ЭКГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шишлов А.Ю.* Одновременное рН- и ЭКГ-мониторирование при гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца / Шишлов А.Ю., Дымшиц М.А. // Актуальные вопросы внутренней медицины и педагогики. — М.: Изд. Дом «Русский врач». — 2000. — С. 132–136.
2. *Соломенцева Т.А.* Пищеводный рефлюкс: что необходимо знать практикующему врачу // Медицинская газета «Здоровье Украины». — 2007 — № 20/1. — с. 72–73.
3. *Маев И.В.* Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов / И.В.Маев, А.С.Трухманов // Рус. мед. журн. — 2004. — № 23. — С. 1344–1348.
4. *Fass R.* Focused clinical review: nonerosive reflux disease / R.Fass // Medscape Gastroenterol. — 2001. — № 3. — P. 1–13.
5. *Tutuian R.* Reflux monitoring Role of combined multichannel Intraluminal Impedance and pH / R. Tutuian, D.O. Gastell // Am Gastrointest. Endoscopy Clin. — 2005 — № 15. — P. 361–371.

РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ IGA-НЕФРОПАТИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

И.А.Ракитянская, Т.С.Рябова, А.Л.Арьев

Городская больница Святого Великомученика Георгия, Россия
Медицинская академия последипломного образования Росздрава кафедры геронтологии и гериатрии

THE ROLE OF EXPRESSION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES ON THE DEVELOPMENT OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN RENAL TISSUE IN PATIENTS WITH IGA-NEPHROPATHY ELDERLY

I.A.Rakityanskaya, T.S.Ryabova, A.L.Ariev

St.Petersburg Hospital of Holy Martyr George, Russia
St.Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© И.А.Ракитянская, Т.С.Рябова, А.Л.Арьев, 2011 г.

В статье рассматривается роль провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α , IL-6) в развитии морфологических изменений почечной ткани у больных IgA-нефропатией. Экспрессия цитокинов проанализирована в гломерулярной зоне и интерстициальном пространстве с учетом возраста — у больных старшей возрастной группы выявлено достоверное увеличение отложений IL-1 β , IL-6 и TNF- α в гломерулярной зоне по сравнению с интерстицием. Выявлено достоверное влияние IL-1, TNF- α , IL-6 на морфологические изменения не зависимо от возраста больного.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, IL-1, TNF- α , IL-6, морфология.

The article examines the role of inflammatory cytokines (IL-1, TNF- α , IL-6) in the development of morphological changes in renal tissue in patients with IgA-nephropathy. Expression of the cytokines analyzed in the glomerular area and interstitial space, taking account of age — patients with older age groups showed a significant increase in deposits of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the glomerular zone compared with the interstitium. Significant effect of IL-1, TNF- α , IL-6 on the morphological changes regardless of the age of the patient.

Key words: IgA-nephropathy, IL-1, TNF- α , IL-6, the morphology.

Введение. Провоспалительные цитокины принимают активное участие в патогенетических механизмах развития IgA-нефропатии и влияют на функциональные и гистологические изменения ткани почки, регулируют иммунные и воспалительные реакции у больных этой формой гломерулонефрита [1]. При IgA-нефропатии пролиферация клеток, цитостатические эффекты и регулирование синтеза мезангиального матрикса зависят от синергических и антагонистических эффектов, производимых цитокинами [2]. Показано, что экспрессия цитокинов в почечной ткани обусловлена участием Th1 и Th2 клеток, которые участвуют в поляризации нефритогенных иммунных реакций при различных формах гломерулонефрита [3, 4].

Интерлейкин-1 (IL-1) является провоспалительным цитокином, который продуцируется активированными моноцитами/макрофагами в двух молекулярных формах — IL-1 α и IL-1 β и играет важную роль в патогенезе IgA-нефропатии. Показано, что IL-1 участвует в пролиферации мезангиальных клеток (МК) [5], продукции внеклеточного матрикса [6], в образовании полулуний, в эндотелиальной активации клеток, а также способствует внутрисосудистому свертыванию крови и адгезии лейкоцитов [7]. Показано, что у больных IgA-нефропатией IL-1 продуцируется ме-

стно в клубочке и экспрессируется в гломерулярных клетках [8].

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α) является основным медиатором в патогенезе инфекционного воспаления и играет ведущую роль в иммунном ответе организма и тканевом гомеостазе [9]. TNF- α также является продуктом моноцитов, но может продуцироваться мезангиальными и гломерулярными эпителиальными клетками, участвует в дифференцировке различных типов клеток, включая мезангиальные клетки, вызывает продукцию IL-2, IL-6, IL-8 и коллагена МК, индуцирует синтез коллагена IV эпителиальными клетками [10]. Показано, что у больных с хроническим гломерулонефритом высокий уровень TNF- α в плазме и моче характеризует более тяжелое гистологическое повреждение ткани [11]. Также TNF- α стимулирует активацию ядерного фактора транскрипции с последующим увеличением синтеза эндотелина-1 в МК почек, может запускать клеточную смерть посредством апоптоза и некроза, а также способствовать дифференцировке макрофагов в цитотоксические клетки под влиянием интерферона-g. Экспрессия TNF- α преобладает в зоне мезангия [12]. Показано, что индекс гистологической активности у больных IgA-нефропатией коррелирует с сывороточ-

чным уровнем TNF- α [13]. Сходство между IL-1 α и TNF- α с точки зрения их биологических свойств и способности вызывать повреждение клубочков в экспериментальных моделях нефропатии [14, 15] показывает, что системный TNF может повышать уровень нефритогенных IgA-содержащих иммунных комплексов, тем самым, усиливая гломерулярное повреждение при IgA-нефропатии.

Интерлейкин-6 (IL-6) также участвует в патогенетических механизмах развития морфологических изменений почечной ткани, регулируя иммунные и воспалительные реакции у больных IgA-нефропатией [1]. Продукцию IL-6 запускают активированные Toll-like рецепторы (TLR), которые после обнаружения инфекционного патогена в почечной ткани активируются, далее происходит передача сигнала внутрь клетки и заканчивается этот процесс экспрессией генов и индукцией различных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-12), интерферона I типа (IFN α/β) и хемокинов [16–18]. IL-6 вызывает пролиферацию МК в естественных условиях [19]. МК способны продуцировать растворимые медиаторы, которые, работая как паракринные факторы, привлекают и активизируют воспалительные клетки (тромбоциты, моноциты-макрофаги, гранулоциты), стимулируют продукцию разных цитокинов, в частности IL-6, а также вызывают аутокринный эффект воздействия собственно на МК, то есть, развитие пролиферации клеток или продукции экстрацеллюлярного матрикса (ECM). Нерастворимые компоненты ECM (коллаген III, IV; ламинин) влияют на реакцию МК на цитокины, в частности на IL-6. Этот эффект возникает при посредничестве изменения экспрессии рецепторов IL-6 на клетке в присутствии компонентов ECM. “Cross-talk” между МК, IL-6, ECM

почечной ткани на морфологические изменения почки при IgA-нефропатии, развивающейся у лиц пожилого возраста (после 60 лет). Этот факт послужил основанием для проведения данного исследования.

Пациенты и методы. В исследование были включены 117 больных IgA-нефропатией в возрасте от 19 до 74 лет, средний возраст составил $36,37 \pm 1,56$ лет. Женщин и мужчин было 29% и 71% соответственно. Диагноз был подтвержден при проведении световой и иммунофлюоресцентной микроскопии биоптатов ткани почек, полученных путем прижизненной пункционной биопсии. IgA-нефропатия при геморрагическом васкулите Шенлейна – Геноха в исследование не включалась. Кроме диагностической световой и иммунофлюоресцентной микроскопии у всех больных определяли экспрессию TNF- α , IL-1 и IL-6 в клубочке и в интерстиции, используя моноклональные антитела (“R&D systems»). Использовали непрямой метод с мышиной сывороткой, меченой Fitc (“Dako”). Оценивали интенсивность свечения в баллах (0–3), характер и расположение цитокинов в клубочках и в интерстиции как иммуноглобулинов.

Длительность заболевания от первой клинической манифестации до проведения морфологического исследования и постановки диагноза составила $37,20 \pm 8,8$ месяцев, то есть, около 3 лет. В ходе исследования больные были разделены на две возрастные группы: 1 группу составили 98 пациентов в возрасте до 59 лет включительно (средний возраст $36,92 \pm 1,96$ года); 2 группу – 19 пациентов старше 60 лет (средний возраст $68,80 \pm 1,44$ лет).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью программы STATISTICA 6.

Таблица 1

Экспрессия провоспалительных цитокинов в гломерулярной зоне и интерстициальном пространстве в разных возрастных группах больных IgA-нефропатией

Цитокины	I группа		II группа	
	клубочек (1)	интерстиций (2)	клубочек (3)	интерстиций (4)
IL-1 α	$0,91 \pm 0,24$	$1,91 \pm 0,17$ $P_{(1-2)}=0,04$	$1,75 \pm 0,31$ $P_{(1-3)}=0,03$	$2,12 \pm 0,29$
TNF- β	$0,52 \pm 0,02$	$1,37 \pm 0,42$ $P_{(1-2)}=0,04$	$0,98 \pm 0,04$ $P_{(1-3)}=0,04$	$1,83 \pm 0,23$ $P_{(3-4)}=0,04$
IL-6	$0,52 \pm 0,04$	$1,09 \pm 0,26$	$1,37 \pm 0,40$ $P_{(1-3)}=0,01$	$1,67 \pm 0,40$

и воспалительными клетками имеет большое значение в регуляции фенотипа МК и может играть важную роль в инициации и прогрессировании воспаления клубочков при IgA-нефропатии [20]. IL-6 может участвовать в развитии аутоиммунного процесса в ткани, усиливать острое воспаление и способствовать его переходу в хроническое воспалительное состояние [21].

Эти данные указывают на то, что провоспалительные цитокины участвуют в специфических процессах воспаления и иммунологического повреждения при IgA-нефропатии. Однако, в литературе нами не найдено данных о роли экспрессии этих цитокинов в по-

Групповые результаты представлены в виде средней \pm стандартная ошибка средней ($M \pm \text{Standard Error}$). Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

Результаты. Результаты изучения экспрессии цитокинов в гломерулярной зоне и интерстициальном пространстве у больных IgA-нефропатией в разных возрастных группах представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, в разных возрастных группах отмечено достоверное увеличение экспрессии IL-1, TNF- α в интерстициальном пространстве по сравнению с гломерулярной зоной, а уро-

вень экспрессии IL-6 достоверно не различался в интерстициальном пространстве и клубочковой зоне.

Далее были рассмотрены отложения цитокинов в клубочковой зоне в разных возрастных группах больных с IgA-нефропатией. У больных старшей возрастной группы выявлено достоверное увеличение отложения IL-1, IL-6 и TNF- α в клубочковой зоне. Показано, что для здоровых пожилых людей характерно увеличение продукции TNF- α в периферической крови. Сочетание иммуносупрессии, характерной для пожилого возраста, и поражения почечной ткани инфекционным патогеном сопровождается повышением синтеза этих цитокинов *in situ* в клубочковой зоне, что подтверждено полученными результатами. Экспрессия провоспалительных цитокинов в интерстициальном пространстве не зависела от возраста больного.

Следующим этапом работы был корреляционный анализ влияния экспрессии цитокинов на морфологические изменения почечной ткани у больных с IgA-нефропатией. Среди морфологических изменений оценивали количество клубочков в стадии глобального склероза, выраженность сегментарного склероза клубочков, степень выраженности дистрофии эпителия канальцев, склеротические изменения стромы, выраженность пролиферации мезангиальных клеток, наличие фуксинофильных отложений в клубочке и степень гипертрофии артерий и артериол клубочка. В табл. 2 представлены результаты корреляционного анализа, полученные в 1 группе больных.

3. На выраженность пролиферации мезангиальных клеток влияет экспрессия TNF- α , как в зоне клубочка, так и в интерстиции.

4. На формирование фуксинофильных отложений в клубочке влияние оказывают экспрессия TNF- α и IL-6 в клубочке. В интерстициальном пространстве на формирование фуксинофильных отложений влияет экспрессия IL-1.

Данные, полученные у больных пожилого возраста (II группа) представлены в табл. 3.

С помощью корреляционного анализа в группе II показано:

1. На степень выраженности дистрофии эпителия канальцев оказывают влияние экспрессия IL-6 в клубочке.

2. Развитие склеротических изменений стромы зависит от отложений IL-1 в клубочковой зоне.

3. На выраженность пролиферации мезангиальных клеток влияет экспрессия TNF- α в клубочке.

4. На формирование фуксинофильных отложений в клубочке оказывают влияние экспрессия TNF- α и IL-6 в клубочке.

Обсуждение. Старение организма человека сопровождается увеличением продукции провоспалительных цитокинов макрофагами и фибробластами, что приводит к развитию большинства возрастных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит иммуновоспалительная реакция [22, 23]. Развивающийся на этом фоне дисбаланс продукции про- и противовос-

Таблица 2

Влияние экспрессии цитокинов на морфологические изменения почечной ткани (световая микроскопия) больных IgA-нефропатией в I группе

Клубочек	Интерстиций	Морфологические изменения
IL-6 $r=-0,667$ $p=0,035$	IL-1 α $r=-0,689$ $p=0,028$	Дистрофия канальцев
IL-1 α $r=-0,747$ $p=0,033$	—	Склеротические изменения стромы
TNF- β $\tau=0,442$ $p=0,002$	TNF- β $r=0,798$ $p=0,003$, $\tau=0,370$, $p=0,011$	Пролиферация мезангиальных клеток
TNF- β $r=0,667$, $p=0,035$, IL-6 $\tau=-0,350$, $p=0,035$	IL-1 α , $r=-0,868$, $p=0,002$	Фуксинофильные отложения

Таблица 3

Влияние экспрессии цитокинов на морфологические изменения почечной ткани (световая микроскопия) больных IgA-нефропатией во II группе

Клубочек	Интерстиций	Морфологические изменения
IL-6 $r=-0,664$, $p=0,036$	—	Дистрофия канальцев
IL-1 α $r=-0,642$, $p=0,026$	—	Склеротические изменения стромы
TNF- β $\tau=0,410$, $p=0,001$	—	Пролиферация клеток мезангия
TNF- β $r=0,674$, $p=0,001$, IL-6 $\tau=-0,320$, $p=0,025$	—	Фуксинофильные отложения

В результате корреляционного анализа в 1 группе показано, что:

1. На степень выраженности дистрофии эпителия канальцев оказывают влияние экспрессия IL-1 в интерстиции и IL-6 в клубочке.

2. Развитие склеротических изменений стромы зависит от отложений IL-1 в клубочковой зоне.

Правоспалительных цитокинов играет роль в развитии снижения функций иммунной системы и смертности в пожилом возрасте [24].

В почечной ткани больных с IgA-нефропатией выявляется достаточное количество TNF- α , IL-6 и IL-1, а также клеток, экспрессирующих рецепторы к этим цитокинам как в интерстиции и в перигломерулярной зо-

не, так и в области полудуний [25, 26]. Выявление повышенного содержания этих цитокинов в моче, при нормальном уровне в плазме, предполагает их локальную продукцию в почках, что способствует мезангиальной пролиферации и гломерулярному повреждению.

При проведении анализа экспрессии IL-1, IL-6 и TNF- α в биопсийной ткани больных IgA-нефропатией с учетом возрастных особенностей иммуноморфологического повреждения почечной ткани выявлено повышение экспрессии цитокинов в гломерулярной зоне у больных старше 60 лет. Полученные данные согласуются с положением об увеличении продукции TNF- α в периферической крови у здоровых лиц пожилого возраста [1]. Сочетание иммуносупрессии, характерной для пожилого возраста и поражение почечной ткани, присутствующим в ней инфекционным патогеном, сопровождается повышением синтеза этих цитокинов *in situ* в гломерулярной зоне, что подтверждено полученными результатами. В проведенном исследовании у больных до 60 лет экспрессия IL-1 оказывала влияние на степень выраженности дистрофии эпителия канальцев и развитие склеротических изменений стромы, а также на формирование фуксинофильных отложений в клубочке. После 60 лет экспрессия IL-1 оказывала влияние только на развитие склеротических изменений стромы. Экспрессия TNF- α , как в зоне клубочка, так и в интерстиции оказывала влияние на выраженность пролиферации мезангиальных клеток и на формирование фуксинофильных отложений в клубочке независимо от возраста больного. Экспрессия IL-6 в клубочке оказывала влияние на степень дистрофии эпителия канальцев и формирование фуксинофильных отложений в клубочке у больных до 60 лет. У пожилых больных влияния экспрессии IL-6 на морфологические изменения не выявлялись. Полученные нами данные подтверждают результаты ранее опубликованных работ по изучению взаимосвязи внутрипочечной экспрессии генов этих цитокинов со степенью клеточной пролиферации, расширением мезангиального матрикса и тубулоинтерстициальными повреждениями [1]. Также показано, что степень экспансии мезангиального матрикса связана с экспрессией TNF- α в ткани [27]. Отношение IL-1 к IL-1 α (антагонист рецептора) играет важную роль в регуляции воспалительной реакции в ткани, то есть высокое мочевое отношение IL-1 α /IL-1 ассоциировано с хорошим прогнозом заболевания [28]. На гистопатологические изменения почечной ткани у больных IgA-нефропатией оказывает влияние низкое или нормальное отношение IL-1 α /IL-1 (расширение мезангиального матрикса — $k=1,4$, $p<0,05$; интерстициальный фиброз — $k=1,1$, $p<0,05$; воспалительная лимфоидная инфильтрация в интерстиции — $k=1,1$, $p<0,05$; гломерулярные поражения — $k=2,4$, $p<0,05$; интерстициальные поражения — $k=3,2$, $p<0,05$). А высокое отношение IL-1 α /IL-1 вызывает значительно менее выраженные изменения ткани [29]. По данным других исследователей IL-1 не коррелирует со степенью мезангиальной пролиферации у пациентов с IgA-нефропатией [8]. Ранее была показана корреляцион-

ная связь индекса гистологической активности почечной ткани с уровнем IL-6 в сыворотке крови ($r=0,28$; $p<0,05$), [13]. Наши результаты подтверждают эти данные, так как указывают на выраженную роль экспрессии IL-6 непосредственно в гломерулярной зоне на формирование фуксинофильных отложений в клубочке и развитие дистрофии эпителия канальцев. Однако этот механизм поражения ткани не зависит от возраста больного.

Заключение. Полученные результаты еще раз подчеркивают патогенетическую роль цитокиновой реакции, развивающейся в ткани почки и непосредственно значимость провоспалительных цитокинов в этих механизмах, что свидетельствует не столько о возрастных особенностях этого процесса, сколько об универсальности иммунологических механизмов патогенеза IgA-нефропатии в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schena F.P., Gesualdo L., Grandaliano G., Montinaro V. Progression of renal damage in human glomerulonephritides: Is there sleight of hand in winning the game? // *Kidney Int.* — 1997. — Vol. 52. — P. 1439–1457.
2. Ballardie F.W., Gordon M.T., Sharpe P.T. et al. Intrarenal cytokine mRNA expression and location in normal and IgA nephropathy tissue: TGF, TGF β , IGF-1, IL-4 and IL-6 // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1994. — № 9. — P.1545–1552.
3. Holdsworth S.R., Kitching A.R., Tipping P.G. Th1 and Th2 T helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis // *Kidney Int.* — 1999. — № 55. — P. 1198–1216.
4. Yano N., Endoh M., Nomoto Y. et al. Phenotypic characterization of cytokine expression in patients with IgA nephropathy // *J. Clin. Immunol.* — 1997. — № 17. — P. 396–403.
5. Chen W.P., Chen A., Lin C.Y. In vitro effects of interleukins on human mesangial cells: implications for glomerulonephritis // *J. Pathol.* — 1995. — № 175. — P. 327–337.
6. Border W.A., Noble N.A. From serum sickness to cytokines // *Lab. Invest.* — 1993. — № 68. — P. 125–128.
7. Yoshioka K., Takemura T., Murakami K. et al. In situ expression of cytokines in IgA nephritis // *Kidney Int.* — 1993. — № 44. — P. 825–833.
8. Taniguchi Y., Yorioka N., Oda H., Yamakido M. Platelet-derived growth factor, interleukin (IL)-1 β , IL-6R and tumor necrosis factor in IgA nephropathy. An immunohistochemical study // *Nephron.* — 1996. — № 74. — P. 652–660.
9. Dayer J.M., Burger D. Interleukin 1, tumor necrosis factor and their specific inhibitors // *Eur. Cytokine Netw.* — 1994. — № 5. — P. 563–571.
10. Feldmann M., Pusey C.D. Is there a role for TNF-alpha in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis? Lessons from other chronic inflammatory diseases // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — № 17. — P. 1243–1252.

11. *Sabry A., Sheashaa H., El-Husseini A. et al.* Proinflammatory cytokines (TNF-alpha and IL-6) in Egyptian patients with SLE: its correlation with disease activity // *Cytokine*. — 2006. — № 35. — P. 148–153.
12. *Myllymäki J.M., Honkanen T.T., Syrjänen J.T. et al.* Severity of tubulointerstitial inflammation and prognosis in immunoglobulin A nephropathy // *Kidney Int.* — 2007. — № 71. — P. 343–344.
13. *Rostoker G., Rymer J-C., Bagnard G. et al.* Imbalances in serum proinflammatory cytokines and their soluble receptors: a putative role in the progression of idiopathic IgA nephropathy (IgAN) and Henoch-Scho.nlein purpura nephritis, and a potential target of immunoglobulin therapy? // *Clin. Exp. Immunol.* — 1998. — № 114. — P. 468–476.
14. *Ortiz A., Gomez-Chiarri M., Alonso J. et al.* The potential role of inflammatory and fibrogenic cytokines in the glomerular diseases // *J. Lipid Med. Cell Signalling*. — 1994. — № 9. — P. 55–74.
15. *Dantal J., Bigot E., Bogers W. et al.* Effect of plasma protein absorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — № 330. — P. 7–14.
16. *Hans-Joachim Anders, Bernhard Banas and Detlef Schlöndorff.* Signaling Danger: Toll-Like Receptors and their Potential Roles in Kidney Disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 854–867.
17. *Kawai T., Akira S.* TLR signaling // *Semin. Immunol.* — 2007. — Vol. 19. — P. 24–32.
18. *O'Neill L.A., Bowie A.G.* The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signaling // *Nat. Rev. Immunol.* — 2007. — № 7. — P. 353–364.
19. *Ruef C., Budde K., Lacy J. et al.* Interleukin 6 is an autocrine growth factor for mesangial cells // *Kidney Int.* — 1990. — Vol. 38. № 2. — P. 249–257.
20. *Sterzel R.B., Schulze-Lohoff E., Marx M.* Cytokines and mesangial cells // *Kidney Int.* — 1993. — Vol. 39. — P. 26–31.
21. *Fonseca J.E., Santos M.J., Canhão H., Choy E.* Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction // *Autoimmun Rev.* — 2009. — Vol. 8. — № 7. — P. 538–542.
22. *De Martinis M., Franceschi C., Monti D., Ginaldi L.* Inflamm-ageing and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity // *FEBS Lett.* — 2005. — Vol. 579. — P. 2035–2039.
23. *Licastro F., Candore G., Lio D et al.* Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases // *Immun. Ageing*. — 2005. — Vol. 2. — P. 8.
24. *van den Biggelaar A.H., Huizinga T.W., de Craen A.J. et al.* Impaired innate immunity predicts frailty in old age. The Leiden 85-plus study // *Exp. Gerontol.* — 2004. — Vol. 39. — P. 1407–1414.
25. *Leonard M., Ryan M.P., Watson A.J. et al.* Role of MAP kinase pathways in mediating IL-6 production in human primary mesangial and proximal tubular cells // *Kidney Int.* — 1999. — Vol. 56. — № 4. — P. 1366–1377.
26. *Buraczynska M., Jozwiak L., Ksiazek P. et al.* Interleukin-6 gene polymorphism and faster progression to end-stage renal failure in chronic glomerulonephritis // *Transl. Res.* — 2007. — Vol. 150. — № 2. — P. 101–105.
27. *Chun Soo Lim, Shouhuan Zheng, Yon Su Kim et al.* Th1/Th2 predominance and proinflammatory cytokines determine the clinico-pathological severity of IgA nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2001. — № 16. — P. 269–275.
28. *Smith K. D., S. V. Lipchock, Tyler D. Ames. et al.* Structural basis of ligand binding by a c-di-GMP riboswitch // *Nat. Struct. Mol. Biol.* — 2009. — Vol. 16. — № 12. — P. 1218–1223.
29. *V. Rauta, A.-M. Teppo T. Törnroth et al.* Lower urinary-interleukin-1 receptor-antagonist excretion in IgA nephropathy than in Henoch-Scho.nlein nephritis // *Nephrol Dial Transplant.* — 2003. — № 18. — P. 1785–1791.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ*М.С.Петрова, Т.Г.Шемеровская, В.И.Мазуров*Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава
Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург**ACTUAL PROBLEMS OF GOUT TREATMENT***M.S.Petrova, T.G.Shemerovskaya, V.I.Mazurov*St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia
Clinical Hospital for Rheumatology Diseases № 25, St.Petersburg

© М.С.Петрова, Т.Г.Шемеровская, В.И.Мазуров, 2011 г.

В настоящее время подагра рассматривается как важная проблема не только в ревматологии, но также и в других областях медицины. Актуальность проблемы связана с высоким распространением заболевания среди трудоспособного населения, ранним развитием осложнений, инвалидизацией больных. Проблемы купирования острой подагрической атаки, выбор комплексной терапии для длительного лечения хронической формы заболевания, определение тактики при ведении больного с бессимптомной гиперурикемией, лечение сопутствующей патологии у пациентов с подагрическим артритом широко обсуждаются в литературе и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, эфферентная терапия, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС), колхицин.

Nowadays the gout is considered to be a significant problem not only in rheumatology, but also in other areas of medicine. The problems of treatment of acute gout attack, choosing the combined-modality therapy for chronic disease, management of asymptomatic hyperuricemia and rational approach to co-morbidities, accompanying gouty arthritis are widely discussed in contemporary literature and need further investigation.

Key words: hyperuricemia, gout, NSAIDs, glucocorticoids, colchicine.

Проблемы диагностики и лечения подагры, несмотря на долгую историю изучения, не потеряли своей актуальности и в настоящее время. Подагрой страдает около 0,1% населения, она редко диагностируется у детей и женщин, преимущественно встречается у мужчин в возрасте старше 40 лет, хотя имеются описания случаев подагры в любом возрасте. Пик заболеваемости у женщин приходится на возраст старше 60 лет. В последние годы ряд исследователей отмечает повсеместный рост численности больных подагрическим артритом среди женщин [1].

Соотношение мужчин и женщин, больных подагрой, составляет 7:1. Заболеваемость подагрой, по данным ряда авторов, в различных популяциях находится в пределах 5–50 случаев на 1000 мужчин и 1–9 — на 1000 женщин. Количество новых случаев в год составляет от 1 до 3 на 1000 у мужчин и 0,2 на 1000 — у женщин. Даже в странах СНГ заболеваемость подагрой неодинакова и колеблется от 2 случаев на 10 000 населения в Иркутске, до 12 — в Душанбе и 26 — в Одессе [2].

80–90% больных подагрой — люди среднего и старшего возраста с предшествовавшей в течение 20–30 лет бессимптомной гиперурикемией.

Анализ случаев обращения за неотложной помощью показал, что у 9% больных с поражением суставов был зарегистрирован приступ подагры. Доля больных подагрой среди страдающих ревматическими заболеваниями за последнее время увеличилась до 7–8%. Важно также и то, что у большей части боль-

ных диагноз устанавливается поздно. Так, по данным В.А. Насоновой, частота диагностических ошибок в первый год болезни превышает 90%, через 7 лет от начала заболевания правильный диагноз устанавливают лишь у 40% больных [3].

Несмотря на успехи в лечении подагры, она по-прежнему служит частой причиной потери трудоспособности. Имеются определенные трудности в подборе медикаментозной терапии, что связано с побочным действием урикодепрессоров и урикозуретиков, а также с ограничением их применения на фоне снижения функции почек.

Основополагающим метаболическим расстройством при подагре является гиперурикемия. У большинства пациентов она остается бессимптомной на протяжении многих лет, а иногда и всю жизнь. Стадия бессимптомной гиперурикемии заканчивается с первой подагрической атакой или с развитием уролитиаза. Риск развития подагры или камнеобразования повышается с нарастанием выраженности и продолжительности гиперурикемии [4]. Так, по данным Фремингемского исследования, развитие подагрического артрита наблюдается у 17% мужчин и женщин с урикемией 70–79 мг/л, у 25% — до 80–89 мг/л и у 90% — при урикемии выше 90 мг/л.

По современным представлениям, повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови не только является фактором риска развития подагры, но и ассоциировано с метаболическим синдромом, а также

увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, хронических заболеваний почек [5, 6].

Изучение патогенеза подагрического артрита помогает определить точки приложения гипоурикемических препаратов (ингибиция ксантиноксидазы, повышение экскреции мочевой кислоты посредством URAT-1-транспортной системы, расщепление мочевой кислоты аналогами уриказы). Ключевым звеном в патогенезе подагрического артрита является кристалл-индуцированное воспаление. Доказана ведущая роль провоспалительных цитокинов в генезе подагрического артрита, а противовоспалительных цитокинов — в самоограничении воспаления [7].

В 2006 г. ученые Лозаннского университета показали, что внутриклеточные белковые комплексы — инфламасомы, в состав которых входят каспазы, образуются не только в рамках неспецифического врожденного иммунитета, но и в ответ на токсическое действие мочевой кислоты [8]. Каспазы, способствующие активации интерлейкина-1 (ИЛ-1), известны тем, что с них начинается многоуровневый каскад, приводящий к апоптозу клеток. Сегодня разработаны препараты (анакинра), блокирующие эти механизмы, то есть опосредованно блокирующие ИЛ-1.

Современная классификация подагры включает бессимптомную гиперурикемию, острый подагрический артрит, хроническую тофусную подагру, характеризующуюся формированием в течение ряда лет околоуставных тофусов на фоне рецидивирующих подагрических атак, а также мочекишлый уролитиаз и другую ассоциированную с подагрой патологию почек [9].

Лечение подагры включает комплекс немедикаментозных и медикаментозных методов, направленных на снижение уровня мочевой кислоты в крови и профилактику поражения различных органов и систем. Его проводят в зависимости от стадии болезни (острая атака или межприступный период, хроническая форма).

Можно выделить 3 основные задачи в лечении этого заболевания:

- быстрое и безопасное купирование острого подагрического артрита;
- предотвращение рецидивов артрита и осложнений, связанных с гиперурикемией;
- профилактика и лечение сопутствующих заболеваний и осложнений лекарственной терапии.

Следует отметить, что, несмотря на наличие целого ряда противоподагрических препаратов, адекватное регулярное лечение получает меньшинство больных подагрой [10]. Возможно, это связано с отсутствием проспективных исследований, позволяющих обосновать показания к началу патогенетической терапии, определить ее длительность и регулярность, а также выбрать наиболее эффективные методы лечения, обладающие минимальными побочными эффектами. Успешное лечение подагры возможно только при совместных усилиях врача и больного, при рациональной комбинации нефармакологических и медикаментозных методов лечения (рекомендации экспертов Европейской антиревматической лиги) [11].

Целью исследования была оценка эффективности различных вариантов купирования острой подагрической атаки, лечения хронической подагры.

Нами проведен анализ работы Санкт-Петербургского городского клинического центра подагры за 2005–2007 гг.

Проанализированы количество амбулаторных посещений, распределение больных по полу и возрасту, частота сопутствующих заболеваний. Представлены результаты применения колхицина, НПВП, глюкокортикостероидов (ГКС) при купировании подагрической атаки; эффективность проведения экстракорпоральной гемокоррекции.

Обследованы 3 группы больных: 1 группа — 165 больных подагрой. Средний возраст составил $49,8 \pm 7,0$ лет, из них 90% мужчин (148) и 10% женщин (17). 2 группа — 167 больных с бессимптомной гиперурикемией, средний возраст $50,3 \pm 6,2$ лет, преобладали женщины 56% (94), мужчины составили 44% (73). В контрольную группу вошли 162 пациента с нормальным уровнем мочевой кислоты и отсутствием воспалительной артропатии. Их средний возраст $50,1 \pm 7,1$ лет, в группе также преобладали женщины, составляя 59% (96), мужчины — 41% (66). С учетом анамнестических данных проанализированы сопутствующие заболевания.

Проведено стандартное клиническое, биохимическое, рентгенологическое обследование, УЗИ почек, оценивались проба Реберга, суточная экскреция, клиренс мочевой кислоты. Обследование выполнено исходно и через 3 года проспективного наблюдения.

За период 2005–2007 гг. отмечено увеличение количества амбулаторных посещений больными подагрой (соответственно 1514, 2145, 2983 человек, $p < 0,05$), число женщин возросло в 2 раза (с 5% до 11%).

За период наблюдения у 18 пациентов 2-й группы отмечено развитие классического подагрического артрита, причем исходный уровень мочевой кислоты у этих больных был достоверно выше, чем у остальных пациентов ($0,510 \pm 0,068$ ммоль/л и $0,468 \pm 0,036$ ммоль/л, $p < 0,05$). Все больные — мужчины, средний возраст $52,3 \pm 4,2$ лет.

У большинства больных 1-й и 2-й групп были диагностированы различные заболевания почек, артериальная гипертензия, ожирение (табл. 1). У этих больных частота заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, была достоверно выше.

Кроме того, в группе больных подагрой и сахарным диабетом 2-го типа отмечено более тяжелое течение подагрического артрита — частые, упорные подагрические атаки, высокие значения оценки боли по ВАШ, раннее развитие поражения почек (табл. 2).

Характер медикаментозного лечения больных подагрой представлен в табл. 3. На фоне регулярной комплексной терапии у пациентов с хроническим течением заболевания отмечено уменьшение выраженности суставного синдрома (оценка боли по ВАШ до лечения — $63,1 \pm 3,1$ мм, на фоне лечения — $20,3 \pm 2,8$ мм, $p < 0,01$), улучшение функции почек (рис. 1), снижение лабораторных показателей активности. Наиболее эф-

Частота сопутствующих заболеваний в обследованных группах

Сопутствующие заболевания	1-я группа		2-я группа		Контроль	
	человек	%	человек	%	человек	%
ИБС	84	51	54	32	34	21**
Артериальная гипертензия	93	56	61	37	38	23*
Сахарный диабет 2-го типа	43	26	31	19	24	15*
Ожирение	102	62	72	43	61	37*
Заболевания почек	133	81	121	72	109	67**
Атеросклероз артерий нижних конечностей	19	12	12	7	12	21

Примечание: Достоверность различия с 1-й группой * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных подагрой в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

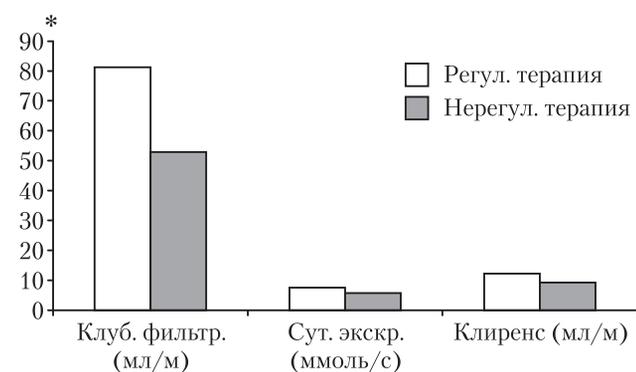
Показатели	Группы больных		p
	подагра	подагра и СД 2-го типа	
Интенсивность боли по шкале ВАШ (мм)	45,8±19,5	64,7±19,0	<0,001
Число суставных атак в год	8,3±4,6	11,2±4,0	<0,001
Длительность суставных атак (дни)	3,0±1,3	5,1±1,1	<0,05
Ухудшение показателей функции почек (% больных)	42	54	<0,05

Таблица 3

Характер терапии у больных острой и хронической подагрой

Вид терапии	Число больных		% от общего числа	
	острая подагра	хрон. подагра	острая подагра	хрон. подагра
НПВП	69	62	90,7	69,6
Колхицин	43	18	56,6	20,2
Глюкокортикостероиды	34	2	44,7	2,3
Урикодепрессоры	31	54	40,8	60,6
Урикозуретики	—	12	—	13,4
Препараты, улучшающие микроциркуляцию	57	71	75,0	79,8
Энтеросорбенты	47	58	61,9	65,2

эффективно сочетание регулярной базисной терапии (в большинстве случаев — урикодепрессоры), курсов энтеросорбентов, сосудистых препаратов, а при упорном течении артритов — низких доз колхицина (от 1 мг до 0,5 мг/сут).



* — различие с показателем при нерегулярной терапии статистически достоверно ($p < 0,01$).

Рис. 1. Клубочковая фильтрация, суточная экскреция и клиренс мочевой кислоты у больных с регулярным и нерегулярным лечением подагры

Для купирования подагрической атаки более чем 90% пациентов были назначены НПВП в высоких дозах. У 12 больных (17,4%) отмечена плохая переносимость препаратов (аллергические реакции, боли в эпигастрии, гепатотоксичность), у 26 (37,7%) эффект НПВП оказался недостаточным для купирования подагрической атаки. Таким образом, лишь 44,9% пациентов отмечали хорошую переносимость и значительное уменьшение суставного синдрома на фоне приема НПВП (индекс ВАШ снизился с $83,4 \pm 3,5$ мм до $23,8 \pm 2,4$ мм, $p < 0,01$).

Согласно рекомендациям экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), наряду с НПВП, препаратом первой линии при купировании подагрической атаки является колхицин. В нашем исследовании колхицин был назначен 43 пациентам (56,6%). За 2 суток лечения полный клинический эффект достигнут у 18 больных (43%), частичный — у 14 (33%). Не отметили эффекта либо не смогли продолжить прием препарата из-за побочного действия 11 больных (24%).

Наиболее высокая эффективность при купировании болевого синдрома отмечена при назначении глюкокортикостероидов (ГКС). Из 34 пациентов, которым были назначены ГКС (периартикулярно, в виде пульс-терапии) полный клинический эффект отметили 23 (67,4%), остальные 11 пациентов отметили значительное улучшение, нежелательных эффектов не наблюдалось.

Пациентам с высокой клинико-лабораторной активностью, значительным снижением показателей функции почек (клубочковая фильтрация, клиренс и экскреция мочевой кислоты) проводили плазмообмен экстракорпорально модифицированной аутоплазмой (ПОЭМП). Проспективное наблюдение в течение 3 лет осуществлено за 46 больными. Среди них преобладали пациенты с уже имеющимся поражением почек (67,4%), длительностью заболевания около 10 лет и достаточно тяжелым течением заболевания.

Оценивая характер течения подагры на фоне регулярных (через 6–8 месяцев) курсов ПОЭМП, у 82% больных мы отметили значительное снижение интенсивности боли по ВАШ (с $83,5 \pm 4,1$ мм до $18,3 \pm 3,8$ мм, $p < 0,01$), уменьшение количества пораженных суставов, частоты и длительности подагрических атак, снижение лабораторной активности, а также достоверное повышение показателей функции почек. Обострение заболевания (синдром рикошета) отмечено лишь у 6 пациентов, что потребовало проведения дополнительной операции ПОЭМ. Оценка динамики клинико-лабораторных показателей у пациентов, страдающих подагрическим артритом, на фоне регулярных курсов ПОЭМП подтвердила высокую эффективность комплексной терапии заболевания. Отмечено достоверное снижение уровня мочевой кислоты, холестерина, глюкозы, повышение клубочковой фильтрации (рис. 2).

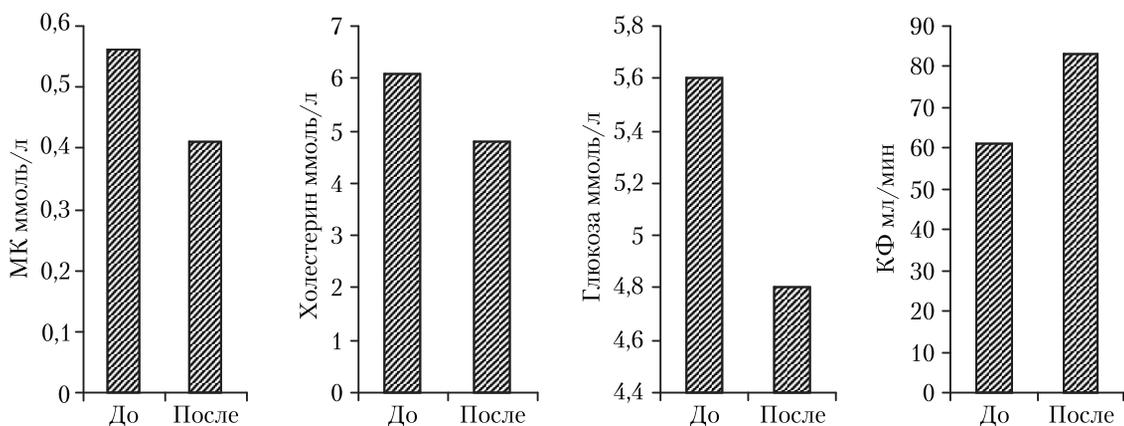
курсы энтеросорбентов, а при неэффективности данных рекомендаций — прием низких доз аллопуринола (50–100 мг/сут). От предложенных мероприятий отказались 47 человек (28%). Остальные 120 пациентов строго соблюдали диету, исключили приём алкогольных напитков, употребляли 1,5–2,0 л щелочного питья в сутки. Из них 64 принимали энтеросорбенты (полифепан 10–14 дней в месяц), а 26 в связи с упорной гиперурикемией получали аллопуринол в низких дозах.

За три года наблюдения из 167 пациентов у 18 дебютировала подагра (10,8%), из них 14 человек не получали уратснижающую терапию.

Полученные данные позволяют предположить, что стойкая гиперурикемия, рефрактерная к немедикаментозным мероприятиям (диета, щелочное питье, снижение массы тела), должна служить показанием к назначению уратснижающей терапии.

Заключение. У больных подагрой и у лиц с бессимптомной гиперурикемией достоверно выше частота заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, по сравнению с контрольной группой. Наличие у больного сахарного диабета 2-го типа утяжеляет течение подагры и ухудшает прогноз заболевания.

Оценка эффективности колхицина, ГКС для купирования подагрической атаки подтвердила рекомендации EULAR о целесообразности данного вида лечения. Проведение комплексного лечения с применением экстракорпоральной гемокоррекции приводит к достоверному улучшению ряда биохимических показателей, что предотвращает дальнейшие метаболические нарушения, сохраняет показатели функции почек, улучшая прогноз заболевания. Наше исследование показало, что пациенты, страдающие гиперурикемией, обязательно нуждаются в проспективном наблюдении; в случаях упорной гиперурикемии целесо-



* $p < 0,01$

Рис. 2. Динамика биохимических показателей на фоне комплексного лечения больных подагрой с применением ПОЭМП

На протяжении трех лет мы проводили проспективное наблюдение за 167 пациентами с бессимптомной гиперурикемией (2-я группа).

Всем пациентам были даны рекомендации, направленные на нормализацию уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Прежде всего — соблюдение диетических рекомендаций, обильное щелочное питье,

образно назначение медикаментозной гипоурикемической терапии.

Представленные данные подтверждают необходимость дифференцированного подхода к лечению подагры с учетом клинической формы заболевания, а также подтверждают целесообразность регулярной длительной терапии хронического подагрического артрита.

Все более актуальным становится вопрос о тактике врача при выявлении у пациента бессимптомной гиперурикемии. Необходимо изучать новые рациональные пути лечения пациентов, страдающих подагрой. При выборе терапии необходимо учитывать активность заболевания, степень поражения почек и сопутствующую патологию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В.Г., Насонова В.А. Дифференциальная диагностика подагрического артрита и методы его купирования // Российский медицинский журнал — 2004. — № 8. — С. 399.
2. Мазуров В.И., Петрова М.С., Беляева И.Б. Подагра // «Феникс». Санкт-Петербург. — 2009. — С. 7–8.
3. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно-обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных // Научно-практическая ревматология. — 2004. — № 1. — С. 5–7.
4. Dincer H.E., Dincer A.P., Dennis Levinson J. Asymptomatic hyperuricemia: To treat or not to treat // Cleveland Clinic Journal of Medicine. — August 2002. — Vol. 69. — № 8. — 596–597.
5. Waring W.S., Adwani S.H., Breukels O., Webb D.J., Maxwell S.R. Hyperuricaemia does not impair cardiovascular function in healthy adults // Heart. — 2004. — № 90. — 155–159.
6. Сеидова Г.Б. Мочевая кислота как один из критериев метаболического синдрома // Эфферентная терапия. — 2005. — Том 11. — С. 28–32.
7. Барскова В.Г., Кудаева Ф.М. Кристаллические артропатии в кн. Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова и В.А. Насоновой // М. — 2008. — С. 372–380.
8. Martinon F., Pettrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome // J. Nature. — 2006. — 440. — P. 237–241.
9. Мухин Н.А. Подагра: лики болезни // Современная ревматология. — 2007. — № 1. — С. 5–9.
10. Li E.K. Gout: a review of its aetiology and treatment. // Hong Kong Med. J. — 2004. — Aug; 10 (4). — С. 261–270.
11. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) EULAR Standing Committee For International Part II: Management. Report of a task force of the EULAR evidence based recommendations for gout // Ann. Rheum. Dis. — 2006. — 65. — P. 1312–1324.

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

О.О.Шмелева, А.Л.Арьев, М.М.Шарипова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия
Кафедра геронтологии и гериатрии

THE FEATURES OF THE INTERNAL PICTURE OF ILLNESS AT THE PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE WITH THE DIABETES MELLITUS TYPE 2

O.O.Shmeleva, A.L.Ariev, M.M.Sharipova

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Department of gerontology and geriatrics

© О.О.Шмелева, А.Л.Арьев, М.М.Шарипова, 2011 г.

Изучение взаимосвязи соматического состояния и психологических характеристик больных с сахарным диабетом 2 типа — одна из актуальных проблем современной геронтологии. Для изучения типов отношения к болезни и зависимости от психологических особенностей пациентов пожилого и старческого возраста обследованы 90 пациентов (46 мужчин и 44 женщины), проходивших лечение в поликлинических условиях. Показано, что учет внутренней картины болезни может помочь разработать эффективные психокоррекционные и профилактические программы, оптимизировать контроль за счет обучения пожилых и престарелых больных более корректному подходу к своему лечению, повысить терапевтический комплаинс и связанное с ним качество жизни больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, пожилой и старческий возраст, внутренняя картина болезни (ВКБ).

Research works which are dedicated to the relationship of the somatic condition and psychological characteristics in type 2 diabetes is one of the urgent problems of modern gerontology. We examined 90 patients (46 men and 44 women) to study the types of attitudes towards the disease and their dependence on the psychological characteristics of elderly and senile patients who were treated in outpatient settings. Shown that the incorporation of the inner picture of the disease may help develop effective psycho-correctional and prevention programs, to optimize control through training of older and elderly patients over the correct approach to its treatment, improve the therapeutic compliance and the associated quality of life of patients.

Key words: type 2 diabetes, elderly age, the internal picture of disease.

Сахарный диабет 2 типа является распространенным эндокринным заболеванием преимущественно лиц пожилого и старческого возраста, в основе которого лежит синдром хронической гипергликемии. У пожилых и престарелых людей заболевание характеризуется высокой степенью коморбидности — протекает на фоне сопутствующей соматической патологии. Будучи уже частично исключенными из определенных сфер социальной жизни, оставив профессиональную деятельность, не имея достаточной социальной защищенности и часто оставшись в одиночестве, эти больные особенно тяжело переживают изменение привычного хода жизни. Часто мы можем наблюдать заострение интересов вокруг сферы здоровья, сужение круга общения, заострение черт характера. Развитие заболевания приносит много ограничений и трудностей в жизнь пожилых и престарелых пациентов, некоторая их часть проявляет трудности адаптации к режиму. Пожилые и престарелые пациенты, часто живущие одиноко и располагая скромными средствами, испытывают ощущение неопределенности в отношении будущего. И если для больных с сахарным диабетом 1 типа заболевание может быть причиной потери карьеры и утраты репродуктивной функции,

при диабете 2 типа и, в частности, у пожилых и престарелых людей это, прежде всего, ломка привычного распорядка жизни, изменение привычных стереотипов питания и, самое главное, — существенная активизация самостоятельного контроля своего поведения. Вот почему в лечении пациентов данного возраста особенно важно выяснять, каковы ожидания пациента и его отношение к болезни.

Внутренняя картина болезни (ВКБ) — возникающий у больного целостный образ своего заболевания. Её рассматривают как сложное, структурированное образование, включающее в себя, по крайней мере, четыре уровня психологического отражения болезни:

- 1) уровень непосредственно-чувственного отражения (обусловленные болезнью ощущения и состояния);
- 2) эмоциональный уровень (непосредственные эмоциональные реакции на обусловленные болезнью ощущения и эмоциональные реакции на последствия болезни в жизни человека);
- 3) интеллектуальный уровень (знания о болезни и рациональная оценка заболевания);
- 4) мотивационный уровень (возникновение новых мотивов и перестройка преморбидной мотивационной структуры [1]).

Большую роль в формировании ВКБ играет тип эмоциональных отношений больного к своей болезни, её проявлениям, прогнозу. При возникновении заболевания происходит изменение личности больного в целом. Болезнь затрагивает все системы человека, но из них наиболее уязвима эмоциональная. Она никогда не остается неизменной, и чаще всего ее проявления носят негативные оттенки. При этом своеобразие реагирования на болезнь отражается в изменении поведения, которое, в свою очередь, способствует смене характера взаимоотношений с окружающим миром [1]. Таким образом, в отношении к болезни находит отражение как вся совокупность нарушений, приносимых болезнью (физических и психических), так и механизмов совладания, присущих личности пациента. По данным А.Б.Смулевич, на сегодняшний день подобные психоэмоциональные нарушения выявляются у 53,6% пациентов больниц общего профиля. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой частоте (54–100%) и значительном полиморфизме психических расстройств у соматических больных. На формирование ВКБ оказывают влияние характер заболевания, его острота и темп развития, психологические особенности в предшествующий болезни период и др. [2, 3].

Изучение ВКБ включает исследование характера влияния на ее формирование биологической, психологической и социальной структур (уровней) личности, поэтому при соматических заболеваниях следует анализировать опосредующую роль психических процессов, свойств, состояний, иерархию потребностей и мотивов, отношение больного к восприятию импульсов, поступающих из внешней среды и из собственного организма [4]. Отношение к здоровью и к болезни, когнитивные и эмоциональные компоненты этого отношения имеют существенное значение в сохранении здоровья и преодолении болезни. Подчеркивается значение ВКБ для исследования механизма заболеваний и терапевтического процесса [5]. Выделяют 4 основных типа личностных реакций на болезнь:

I — игнорирование болезни — наблюдается преимущественно у пациентов среднего возраста (деятельные, молодые мужчины). Они продолжают активно работать, отрицая какое-либо влияние болезни. Подобный тип реакции является психологической защитой, однако такое поведение часто приводит к ранним осложнениям болезни вследствие невнимания к своему состоянию.

II — тревожно-невротические реакции: больные проявляют чрезмерное внимание к болезни, обнаруживают реакции досады, отчаяния, тревоги за свою жизнь и здоровье.

III — характеризуется преобладанием реакций раздражительности, эмоциональной неустойчивости. Это своеобразная промежуточная позиция личности, которая может изменяться в ту или другую сторону [6].

IV — адекватное отношение к болезни.

В структуре нозогнозий у больных пожилого и старческого возраста с СД 2 типа преобладают гипо- и гипернозогнозии, первые — несколько чаще. Адек-

ватные реакции на болезнь (нормонозогнозия) наблюдаются относительно редко. Среди гипонозогнозий наиболее часто обнаруживаются эргопатический и анозогнозический типы отношения к болезни, ведущие к недооценке заболевания и к неудовлетворительному метаболическому контролю. Гипернозогнозия чаще характерна для пожилых женщин с большим стажем заболевания, являясь следствием осложнений заболевания и преморбидных особенностей личности [7]. Проблема отношения к болезни при СД 2 типа значима для успешного управления заболеванием, но некоторые её аспекты пока недостаточно изучены.

Целью нашего исследования явилось изучение ВКБ у больных пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы исследования. Обследованы 90 пациентов с СД 2 типа (46 мужчин и 44 женщины), проходившие лечение в поликлинике № 44 Фрунзенского района. Средний возраст больных составил $68,5 \pm 1,28$ лет; стаж заболевания — $14,7 \pm 0,91$ лет. Верифицированные специфические осложнения диабета на момент обследования имело подавляющее большинство больных — 87,8%. Так, диабетическая сенсомоторная полинейропатия наблюдалась в 74,6% случаев; диабетическая ретинопатия — в 23,1%; диабетическая катаракта в 11,5%; диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии в 21,4%. Все обследованные прошли обучение в школе «Диабет», владели навыками самоконтроля, самостоятельного управления заболеванием. Использованы следующие экспериментально-психологические методы исследования: опросник «Шкала депрессии» [8]; тест «Шкала самооценки» Спилбергера — Ханина [9]; опросник «Самочувствие, активность, настроение» (САН) [10]; методика «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ) [11]; характерологический опросник Леонгарда [12]; методика «Потребность в достижении», разработанная Ю.М.Орловым [13]; «Мотивация успеха и боязнь неудачи» А.А. Реана [14]; «Уровень субъективного контроля» (УСК) [15]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.0; оценку достоверности различий — по критерию Стьюдента ($p < 0,05$), корреляционной связи — по критерию Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Анализ особенностей ВКБ при СД 2 типа (табл. 1) позволил выявить 4 группы пациентов, различающихся по масштабу нозогнозии: нормонозогнозия (25,6%), гипонозогнозия (23,3%), анозогнозия (16,7%) и гипернозогнозия (34,4%). Каждая из групп имела социально-психологические особенности, влияющие на качество управления заболеванием. Гармонический тип, предполагающий наилучший комплайнс пациента и врача, наблюдался лишь у $1/4$ обследованных. Из типов отношения к болезни с гипернозогнозической направленностью наиболее часто встречались сенситивный и ипохондрический типы.

Психоэмоциональные особенности больных анализировали в зависимости от масштаба нозогнозии (табл. 2). Выявлено, что самой высокой личностной

Таблица 1
Распределение основных типов отношения к болезни в группе больных пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа (%)

Типы отношения к болезни	%	
Чистые типы, всего:	70,1	
Чистые типы, в том числе:	гармонический	25,6
	эргопатический	17,8
	анозогнозический	16,7
	сенситивный	80,9
	ипохондрический	10,1
Смешанные типы, всего:	25,5	
Диффузные типы, всего:	40,4	

тревожностью обладали пожилые и престарелые пациенты с гипернозогнозией ($p < 0,01$), а самой низкой — с анозогнозией ($p < 0,01$). Пациенты с гипернозогнозией имели самый высокий уровень депрессии ($p < 0,001$), а с анозогнозией — самый низкий ($p < 0,001$). Пациенты с гипернозогнозией обладали самыми низкими показателями факторов «активности» и «самочувствия».

ентов с гипернозогнозией в сравнении с анозогнозией ($p < 0,05$).

Выявлены особенности взаимосвязи между типами отношения к болезни и характерологическими особенностями у данной категории больных. Так, имела обратная зависимость эргопатического типа отношения к болезни с акцентуациями по циклотимному ($r = -0,28$) и экзальтированному ($r = -0,30$) типу, а также обратная связь анозогнозии с дистимической ($r = -0,30$) и тревожной ($r = -0,26$) акцентуациями. Повышенная эмотивность наблюдалась при ипохондрическом ($r = 0,24$) и эгоцентрическом ($r = 0,25$) типах. Акцентуация по тревожному типу характерна для пациентов с тревожным ($r = 0,30$), ипохондрическим ($r = 0,24$), паранойальным ($r = 0,24$) и дисфорическим ($r = 0,28$) типами отношения к болезни. Циклотимность с частой сменой настроения была характерна для эгоцентрического ($r = 0,24$) и неврастенического ($r = 0,24$) типов. По данным опросника Леонгарда видно, что пожилые пациенты с гипернозогнозическими типами отношения к болезни чаще имели акцентуации характера по тревожному, эмотивному, циклотимному, дистимическому и педантичному типам.

Таблица 2
Психоэмоциональные особенности больных пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа при различных масштабах нозогнозии (в баллах; $M \pm m$)

Показатели	Формы нозогнозии			
	нормонозогнозия, n=23	гипонозогнозия, n=21	анозогнозия, n=15	гипернозогнозия, n=31
Личностная тревожность	44,9±1,59**	45,9±1,85*	42,5±2,83**	51,2±1,51
Ситуативная тревожность	36,3±1,65	38,3±1,87	33,6±2,54	39,0±1,95
Шкала депрессии	32,3±1,41*	34,3±1,09***	27,6±1,51***	38,2±1,68
Самочувствие	4,9±0,21	5,0±0,24	5,7±0,23*	4,6±0,24
Активность	4,9±0,21	5,2±0,17*	5,2±0,26	4,6±0,22
Настроение	5,1±0,18	5,4±0,19	5,6±0,21	5,1±0,25

Примечание: различия в сравнении с гипернозогнозией достоверны при *** — $p < 0,001$, ** — $p < 0,01$, * — $p < 0,05$.

Практически все типы отношения к болезни с гипернозогнозической направленностью имели прямую корреляционную связь с показателями личностной тревожности и шкалы депрессии ($p < 0,05-0,001$). Анозогнозический тип отношения к болезни ассоциировался с низкой тревожностью ($r = -0,38$; $p < 0,01$) и низкими показателями депрессии ($r = -0,42$; $p < 0,01$). Низкие показатели личностной тревожности — важные критерии диагностики анозогнозического типа отношения к болезни. В то же время высокая тревожность — одна из важных характеристик гипернозогнозии, варианты же типов отношения к болезни с гипернозогнозической направленностью зависят от других личностных особенностей пожилых больных СД 2 типа.

При анализе зависимости характерологических свойств от масштаба нозогнозии (табл. 3) обнаружено, что пациенты с анозогнозией имели меньшую эмотивность ($p < 0,05$), но большую экзальтированность ($p < 0,05$), чем обследуемые с гипонозогнозией. Дистимия, подавленность настроения, пессимистическая настроенность были более характерны для паци-

Показатели теста «Мотивация успеха и боязнь неудачи» (табл. 4) находились во всех группах ближе к верхнему полюсу, что позволило говорить о преобладании мотивации к успеху. Лишь 4,4% пожилых пациентов имели мотивацию к неудаче, а 35,6% — мотивацию к успеху; у остальных мотивационный полюс не был выражен.

Потребность в достижении успеха также была сходной при нормо-, гипо-, анозо- и гипернозогнозии. Отсутствие различий подчеркивает сложность мотивационной системы личности у пожилых и престарелых больных СД 2 типа, а также то, что, несмотря на общие характеристики при различных масштабах нозогнозии, это деление является несколько условным, поскольку не может охарактеризовать все стороны личностного взаимоотношения с болезнью.

Гармонический тип отношения к болезни имел прямую корреляционную связь с мотивацией успеха ($r = 0,23$; $p < 0,01$) и потребностью в достижении ($r = 0,32$; $p < 0,01$). Анозогнозия была напрямую связана с потребностью в достижении ($r = 0,25$; $p < 0,05$)

Характерологические особенности больных пожилого и старческого возраста сахарным диабетом 2 типа при различных масштабах нозогнозии (в баллах; $M \pm m$)

Тип акцентуации	Формы нозогнозии			
	нормонозогнозия	гипонозогнозия	анозогнозия	гипернозогнозия
Гипертимный	10,2±1,12	11,7±1,30	12,2±1,95	9,0±1,20
Застреваемый	13,4±0,80	13,2±0,92	12,4±0,70	12,8±0,75
Эмотивный	14,4±0,91	17,1±1,04	12,5±2,17 ^{б*}	16,2±0,97
Педантичный	11,6±0,91	12,4±1,07	10,36±0,73	12,9±0,87
Тревожный	8,5±1,24	9,5±1,23	8,5±1,26	11,3±1,13
Циклотимный	13,9±0,95	13,7±1,14	13,6±1,30	13,4±1,09
Демонстративный	11,5±0,69	14,0±1,04	11,8±1,12	11,2±0,74
Возбудимый	12,4±10,6	13,4±1,43	13,6±1,09	12,0±0,81
Дистимный	11,3±1,01	11,7±0,92	8,7±1,10 ^{а*}	12,7±0,76
Экзальтированный	10,7±1,34	11,4±1,06	16,9±1,58 ^{б*}	12,7±1,26

Примечание: различия достоверны при *** – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$; а – в сравнении с гипернозогнозией; б – в сравнении с гипонозогнозией

Таблица 4

Особенности мотивационной сферы личности больных пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа при различных масштабах нозогнозии (в баллах; $M \pm m$)

Показатели	Формы нозогнозии			
	нормонозогнозия	гипонозогнозия	анозогнозия	гипернозогнозия
Мотивация успеха и боязнь неудачи	12,8±0,46	13,2±0,58	13,7±0,68	11,5±0,59
Потребность в достижении	13,2±0,57	11,7±0,73	13,1±0,31	11,8±0,59
Интернальность общая	12,3±4,97	11,2±3,36	14,2±7,49	-2,0±3,59
Интернальность здоровья	0,94±0,98	1,26±0,96	0,60±0,87	-0,66±0,71

и общей интернальностью ($r=0,28$; $p < 0,05$). Тревожный тип отношения к болезни встречался тем чаще, чем больше вероятность мотивации к неудаче ($r=-0,39$; $p < 0,01$) и ниже потребность в достижении ($r=-0,32$; $p < 0,01$). Неврастенический тип отношения к болезни был связан обратной связью с мотивацией на успех ($r=-0,42$; $p < 0,001$), потребностью в достижении ($r=-0,25$; $p < 0,05$), общей интернальностью ($r=-0,27$; $p < 0,05$) и интернальностью здоровья ($r=-0,34$; $p < 0,01$). Анализ представленности локуса контроля в каждой из групп обследованных выявил следующее (рисунок).

При нормонозогнозии и гипонозогнозии у больных СД 2 типа значительно преобладал интернальный локус контроля, интерпретация и принятие значимых событий, как результат собственных действий, собственных усилий; в то время как при гипернозогнозии имелось явное преобладание экстернального локуса контроля, значительно большее ощущение зависимости происходящих событий от внешних обстоятельств. В группе пожилых пациентов с анозогнозией наблюдались невысокие показатели личностной тревожности и наиболее низкие – по шкале депрессии. Это свидетельствовало об отсутствии излишнего беспокойства по поводу наличия болезни у пациентов данной категории. Их отличала и невысокая социальная эмоциональность. Данные особенности способствовали лучшей адаптации пациентов, отражались позитивно на их коммуникативной сфере, но способст-

вовали нарушению режима питания и контроля глюкозы. У больных с анозогнозией чаще встречались акцентуации характера по экзальтированному типу, реже – по тревожному, дистимическому и эмотивному типам. Для этих пациентов была характерна большая способность восхищаться, радоваться, наслаждаться жизнью, высокая контактность, яркость и искрен-



Рисунок. Соотношение экстернального и интернального локусов контроля у больных пожилого и старческого возраста при СД 2 типа при различных масштабах нозогнозии (%)
ность чувств. Высокие показатели потребности в достижении, преобладание интернального локуса конт-

роля говорило о том, что пациенты с анозогнозией интерпретировали социальные ситуации, преимущественно как зависимые от их усилий, от их активности. Проблемы управления диабетом в данной группе пациентов решались несколько лучше, чем в группе больных с гипернозогнозией. Казалось бы, «отрицание» проблемы как таковой должно вести к декомпенсации, но можно предположить, что происходит «отрицание» не самого заболевания, а «отрицание» возможности развития у данных пациентов осложненной болезни и их последствий. Эти больные меньше боялись гипогликемии, у них не было скептицизма в отношении возможности положительного решения проблемы, то есть достижения хороших результатов контроля, но самостоятельно они не готовы решать эту проблему. Больные заметно повышают самостоятельность, когда проявляется активность со стороны медиков либо близкого окружения, когда есть заинтересованность кого-то еще в решении их проблемы. Возможно, это связано с особой потребностью в эмпатии у пожилых и престарелых людей. Видя искреннюю заинтересованность людей в их выздоровлении, эти пожилые пациенты лучше контролируют гликемию, учатся грамотному управлению заболеванием и достигают хороших результатов. Далее вырабатывается привычка самоконтроля, происходит взросление, меняются стратегии психологической защиты.

Лица с гипонозогнозией имели наиболее адекватное отношение к заболеванию. Вероятно, это происходило в силу имеющихся личностных и психоэмоциональных особенностей пациентов. В этой группе имелось повышение личностной тревожности, но оно было менее выражено, чем в группе больных с гипернозогнозией, соответственно меньшими были и баллы по шкале депрессии. У пациентов с гипонозогнозией была выше активность, оцениваемая по методике САН, чем при гипернозогнозии. У пациентов с гипонозогнозией значительно чаще, чем в других группах, встречался интернальный локус контроля, то есть они не боялись брать ответственность на себя за решение сложных жизненных ситуаций. Можно утверждать, что у данных пациентов преобладала психологическая защита по типу «вытеснения». Очень важна оценка уровня «вытесняемых» проблем. Вероятно, навыки и возможность самостоятельного управления заболеванием позволяют именно эту проблему «не загонять в бессознательные сферы», а пытаться решать ее. И, как видно из данных нашего исследования, достаточно успешно: в результате переоценки ситуации, анализа своих действий и видения новых путей достижения цели происходит мобилизация сил для ее удовлетворения. Немалую роль в этом также оказывает процесс обучения больных и правильная тактика врача-эндокринолога.

Для гипернозогнозии характерна переоценка и отдельных симптомов заболевания, и болезни в целом. У пациентов этой группы отмечены наиболее высокие показатели личностной и ситуативной тревожности, депрессии, что, безусловно, являлось одной из причин гипернозогнозического реагирования на бо-

лезнь, имело место снижение активности при самооценке по шкале САН. У обследованных наиболее часто встречался экстернальный локус контроля, наблюдалось снижение мотивации успеха и потребности в достижении при тревожном и неврастеническом типах отношения к болезни. Все это также препятствовало управлению течением болезни.

Нормозогнозия — это чистый гармонический тип отношения к болезни. Его отличали трезвая оценка своего состояния без склонности преувеличивать тяжесть заболевания и без оснований видеть все в мрачном свете. В обследованной группе имелись очень близкие психологические характеристики среди пожилых и престарелых больных СД 2 типа с нормозогнозией и гипонозогнозией, а также отличие при оценке профиля ТОБОЛ лишь по шкале эгоцентрического типа отношения к болезни, показатели которого были выше при нормозогнозии. Таким образом, нормозогнозия в условиях хронического заболевания — не просто содействие успеху лечения, это — это умение самому преодолевать сложные проблемы управления заболеванием, с которыми приходится сталкиваться ежедневно.

Выводы

1. У пациентов пожилого и старческого возраста внутренняя картина болезни при сахарном диабете 2 типа тесно связана с эмоциональными, характерологическими и мотивационными особенностями личности.
2. У пациентов пожилого и старческого возраста с анозогнозическим типом отношения к болезни отмечен самый низкий уровень тревоги и тревожной депрессии, что может рассматриваться как оптимальное условие компенсации сахарного диабета 2 типа.
3. Пациенты пожилого и старческого возраста с гипернозогнозическим типом отношения к болезни чаще имеют самые высокие показатели тревожности и депрессии, а также тревожный, эмотивный, циклотимный, дистимный и педантичный типы характера, что можно рассматривать как факторы, предрасполагающие к декомпенсации.
4. Учет зависимости внутренней картины болезни от психологических особенностей личности позволяет разработать эффективные психокоррекционные и профилактические программы, улучшить контроль заболевания за счет обучения пожилых и престарелых пациентов более корректному подходу к своему лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику. — М.: Изд-во МГУ, 1987. — 167 с.
2. Методические рекомендации для психологической диагностики типов отношения к болезни. — Л.: Ленингр. психоневр. институт им. В.М. Бехтерева, 1987. — 22 с.
3. Николаева В.В. Психологические проблемы психогигиены, психопрофилактики и медицинской психологии. — М.: Медицина, 1976. — С. 95–98.

4. *Квасенко А.В., Зубарев Ю.Т.* Психология больного. — Л.: Медицина, 1980. — 181с.
5. *Никифорова Г.С.* Психология здоровья. — СПб: Изд-во СПбГУ, 2000. — 496 с.
6. *Щербак А.В.* Психотерапия в комплексном лечении сахарного диабета // Сов. медицина. — 1990, № 11 — С. 38–41.
7. *Сидоров П.И., Новикова И.А., Соловьев А.Г., Мулькова Н.Н.* Внутренняя картина болезни при сахарном диабете типа 2 // Проблемы эндокринологии. — 2004. — т. 50, № 3. — С. 3–6.
8. *Практическая психодиагностика.* / Ред.-сост. Д.Я.Райгородский. — Самара: Бахрах, 1998. — С. 82.
9. *Практикум по общей экспериментальной и прикладной психологии* / Под ред. А.А. Крылова, С.А. Маничева. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2000. — 560 с.
10. *Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников М.П., Шарай В.Б.* Тест дифференцированной самооценки функционального состояния человека // Вопросы психологии. — 1973, № 6. — С. 141–145.
11. *Вассерман Л.И.* О психологической диагностике типов отношения к болезни // Психологическая диагностика отношения к болезни. — Л., 1990. — С. 8–16.
12. *Леонгард К.* Акцентуированные личности. — М.: Эксмо-Пресс, 2002. — 448 с.
13. *Орлов Ю.М.* Потребность в достижениях в учебной деятельности // Потребности и мотивы учебной деятельности студентов медвуза. — М., 1976. — С. 24–46.
14. *Реан А.А.* Практическая психодиагностика личности. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2001. — С. 12–14.
15. *Бажин Е.Ф., Гольнкина Е.А., Эткиндр А.М.* Методы исследования уровня субъективного контроля // Психологический журнал. — 1984, № 3. — С. 152–162.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У НАРКОЗАВИСИМЫХ ЛИЦ

В.И.Уланова, В.И.Мазуров

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

SYSTEMIC ENZYME THERAPY IN MANAGEMENT OF INFECTIVE ENDOCARDITIS IN DRUG ADDICTORS

V.I.Ulanova, V.I.Mazurov

St.Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© В.И.Уланова, В.И.Мазуров, 2011 г.

Показано, что применение wobэнзима в составе комплексной терапии инфекционного эндокардита позволяет в ранние сроки достичь клинического улучшения, нормализации реологических показателей крови, регресса интоксикационного синдрома и системного воспаления, а также снизить частоту септической тромбоэмболии легочной артерии.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, клиническое течение, системная энзимотерапия

The aim of the research was to investigate the effect of the systemic enzyme therapy on the clinical course of endocarditis in case of drug addicts. The inclusion of wobenzym as a component of the systemic therapy of the infective endocarditis allows to achieve an early clinical improvement, the normalization of rheological characteristics of blood, the regression of the toxic syndrome and system inflammation (SIRS). It also reduces the frequency of pulmonary embolization.

Key words: infective endocarditis, clinical course, systemic enzyme therapy.

Введение. Увеличение числа лиц, использующих внутривенное введение наркотиков, привело к появлению особой формы инфекционного эндокардита (ИЭ), отличительными чертами которого является преимущественное поражение правых отделов сердца в сочетании со септициемией, вызванной высоковирулентной микрофлорой (золотистый стафилококк — в 80% наблюдений).

К ведущим синдромам при остром течении ИЭ у наркоманов относятся септическая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) с образованием множественных очагов инфильтрации в легких (64,7%), ДВС-синдром (75%), вторичная нефропатия (100%), а также острая недостаточность кровообращения (35,5%). Ведение больных ИЭ предусматривает применение комбинированной антибактериальной терапии в сочетании с дезинтоксикационными средствами, антикоагулянтами и другими методами лечения, тогда как влияние препаратов системной энзимотерапии (СЭТ) на течение ИЭ у наркоманов представляется недостаточно изученным.

Цель исследования — изучение влияния системной энзимотерапии на клиническое течение эндокардита у инъекционных наркоманов, определение частоты тромбоэмболических осложнений в группе больных, получающих препараты СЭТ и в контрольной группе, а также разработка схем назначения препаратов СЭТ в зависимости от тяжести течения заболевания.

Материалы и методы исследования. За период 2006–2008 гг. на базе Александровской больницы Санкт-Петербурга обследована группа из 60 наркоза-

висимых больных ИЭ (43 мужчины и 17 женщин) в возрасте от 18 до 30 лет, средний возраст которых составил $23,05 \pm 3,8$ года.

Основным фактором риска развития эндокардита в данной группе пациентов являлась инъекционная (героиновая) наркомания.

Заболевание диагностировали с использованием системы критериев Duke [1]. Для верификации диагноза ИЭ применялись как клинические так и специальные методы обследования.

В течение первых 3 суток после поступления больным проводили трех-четырёхкратные посевы крови на стерильность, эхокардиографии в динамике, а также рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и почек, радиоизотопное исследование печени, почек, селезенки, клинические исследования крови, мочи, определение показателей гемостаза (коагулограмма). По показаниям выполняли компьютерную томографию легких, головного мозга, органов брюшной полости. В условиях отделения реанимации определяли показатели кислотно-основного состояния, газов крови, осуществляли мониторинг артериального давления), центрального венозного давления (ЦВД) и других жизненно важных функций.

Больные инфекционным эндокардитом были разделены на две группы:

1-я группа (контрольная) в количестве 30 человек (23 мужчины и 7 женщин, средний возраст $22,3 \pm 4,1$ года) получала традиционное комплексное лечение, которое включало сочетанное применение антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспорины

III–IV поколений, аминогликозиды и/или фторхинолоны, метронидазол) в комбинации с дезинтоксикационной, антикоагулянтной терапией, переливанием плазмы и препаратов крови.

2-я группа больных в количестве 30 человек (20 мужчин и 10 женщин, средний возраст $24,1 \pm 3,5$ года) получала комплексную терапию в сочетании с вобэнзимом в следующих дозах:

10 таблеток 3 раза в день при тяжелом течении ИЭ;

7 таблеток 3 раза в день при средней тяжести течения ИЭ;

5 таблеток 3 раза в день при легком течении ИЭ;

Больные принимали вобэнзим внутрь за 30–40 мин до приема пищи. Продолжительность курса составила 4 недели.

Сравнение результатов лечения в двух группах больных проводили с учетом клинических и лабораторных данных (продолжительность периода фебрильной лихорадки, сроки купирования интоксикационного синдрома, продолжительность периода бактериемии, сроки нормализации лабораторных показателей, купирования острого ДВС-синдрома, а также частота развития рецидивов септической тромбоэмболии легочной артерии).

Обработка данных проведена с использованием критерия Стьюдента и определением коэффициента сопряженности χ^2 .

Результаты и их обсуждение. По данным ЭхоКГ-исследования у всех 100% больных были выявлены подвижные вегетации на створках трикуспидального клапана. Образование вегетаций у всегда сопровождалось развитием недостаточности трехстворчатого клапана I–II степени при отсутствии гемодинамически значимой левожелудочковой недостаточности [2, 3].

В обследованной группе больных средние значения фракции выброса левого желудочка (ФВ) составили $58 \pm 7,34\%$.

Комплексное лечение больных ИЭ включало применение антибиотиков широкого спектра действия в сочетании со средствами дезинтоксикационной, антикоагулянтной и метаболической терапии [5].

В группе больных ИЭ, получавших препараты СЭТ в составе комплексной терапии, регресс интоксикационного синдрома, а также улучшение реологических свойств крови и показателей коагулограммы по сравнению с контрольной группой наблюдались в более ранние сроки [6, 7, 8].

У больных ИЭ на фоне приема вобэнзима в более короткие сроки, чем в контрольной группе, удавалось купировать проявления острого ДВС-синдрома в стадии гиперкоагуляции, что позволяло снижать дозу гепарина в 1,5–2 раза. На фоне приема вобэнзима нормализация реологических показателей крови происходила, в среднем, за $7,7 \pm 0,33$ ($\sigma=1,83$) дней, тогда как в контрольной группе эти сроки составили $11,6 \pm 0,32$ ($\sigma=1,78$) дней ($p < 0,05$).

Рецидивы септической ТЭЛА с появлением новых инфильтратов в легких были выявлены лишь у 6 из 30 (20%) больных, получавших препараты СЭТ в составе комплексной терапии, тогда как в контрольной

группе они были диагностированы у 13 человек (43,3%), $\chi^2 > 0,05$.

В контрольной группе у 7 человек (23,3%) была выявлена резистентность к проводимой антибактериальной терапии, она характеризовалась нарастанием интоксикации, фебрильной лихорадкой, прогрессирующей анемией, а также высевом из крови золотистого стафилококка. При рентгенологическом обследовании у этих больных определялись очаги деструкции легочной ткани, а у 3 больных — гнойный выпот в плевральной полости. В группе больных, получавших вобэнзим, развития устойчивости к терапии антибиотиками мы не наблюдали.

У больных ИЭ, получавших вобэнзим, элиминация возбудителя из крови, наряду с купированием проявлений системного воспаления, происходила в более короткие сроки, чем в контрольной группе. Продолжительность периода бактериемии у больных 2-й группы составила $6,67 \pm 0,37$ ($\sigma=2,02$) дней, тогда как в 1-й группе она составила $9,97 \pm 0,38$ ($\sigma=2,11$) дней ($p < 0,05$).

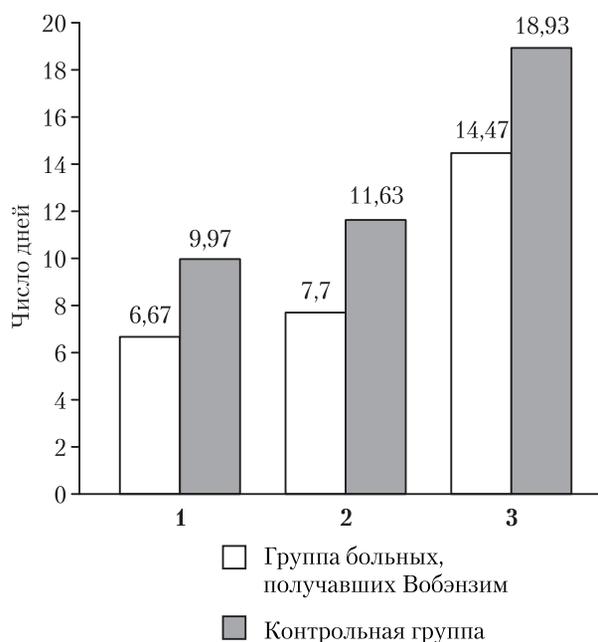


Рисунок. Влияние препаратов СЭТ на клиническое течение инфекционного эндокардита у наркозависимых больных

Примечание: 1 — сроки элиминации возбудителя в группе больных, получавших вобэнзим, и в контрольной группе ($P < 0,05$); 2 — сроки купирования острого ДВС-синдрома в тех же группах ($P < 0,05$); 3 — продолжительность лихорадочного периода в тех же группах ($P < 0,05$).

Длительность периода фебрильной лихорадки у больных, принимавших препараты СЭТ, составила $14,47 \pm 5,78$ ($\sigma=2,4$) дней, тогда как в контрольной группе лихорадка фебрильного типа продолжалась в течение $18,93 \pm 3,13$ ($\sigma=1,77$) дней ($p < 0,05$).

Сравнительные данные, касающиеся основных клинических характеристик больных 1-й и 2-й групп, представлены на рисунке.

Выводы:

1. Применение препаратов системной энзимотерапии (вобэнзим) в составе комплексной терапии ин-

фекционного эндокардита у лиц с наркотической зависимостью приводит к сокращению сроков бактериемии за счет потенцирования действия антибактериальных средств, а также к снижению частоты септической ТЭЛА в связи с тромболитическим и антиагрегационным эффектами полиферментной терапии.

2. Включение вобэнзима в состав комплексной терапии инфекционного эндокардита позволяет достичь клинического улучшения в более короткие сроки, чем при традиционном лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демин А.А., Дробышева В.П., Вельтер О.Ю. Инфекционный эндокардит у «инъекционных наркоманов» // *Клин. мед.* — 2000. — № 8. — С. 47–51.
2. Кошкин В.М., Минаев С.В., Спесивцев Ю.А. и соавт. Полиферментные препараты в хирургической практике. — СПб: Человек, 2004. — 112 с.
3. Ремезов А.П., Киорринг Г.Ю. Системная энзимотерапия как способ потенцирования эффекта антибактериальных средств // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2003. — № 3 (48). — С. 30–33.
4. Демин А.А., Дробышева В.П., Вельтер О.Ю. Инфекционный эндокардит у «инъекционных наркоманов» // *Клин. мед.* — 2000. — № 8. — С. 47–51.
5. Durack D.T. Infective endocarditis // *Infect. Dis. Clin. North Am.* — 2002. — V. 16. — P. 15–24.
6. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy and management of complication // *Circulation.* — 2005. — V. 111. — P. 394–434.
7. Bouza E., Menasalvas A., Munoz P. et al. Infective endocarditis — a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing condition, new etiologic agents and still a high mortality // *Medicine.* — 2001. — V. 80. — P. 298–307.
8. Miro J.M., Moreno A., Mestres C.A. Infective endocarditis in intravenous drug abusers // *Curr. Infect. Dis. Rep.* — 2003. — V. 5 (4). — P. 307–316.

УДК 616.23-006.52:616.248

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПАПИЛЛОМАТОЗ ТРАХЕИ У БОЛЬНОЙ АСПИРИНОВОЙ АСТМОЙ¹*С.А.Собченко, ²В.П.Молодцова, ¹О.С.Счетчикова, ¹С.Н.Поспелова, ²И.С.Платонова*¹Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава.²Научно-исследовательский институт пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова**THE RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS IN THE PATIENT WITH ASPIRIN-INDUCED ASTHMA**¹*S.A.Sobchenko, ²V.P.Molodtsova, ¹O.S.Schetchikova, ¹S.N.Pospelova, ²I.S.Platonova*¹St-Peterburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia²Scientific Research Institute of Pulmonology, St.Petersburg State I.P.Pavlov Medical University

© Коллектив авторов. 2011 г.

Рецидивирующий респираторный папилломатоз вызывается вирусом папилломы человека и затрагивает, главным образом, верхние дыхательные пути. Представлен случай сочетания множественного папилломатоза трахеи с неаллергической (аспириновой) астмой. Опухоль имела рецидивирующий характер, что требовало применения повторной лазерной деструкции неодимовым ИАГ-лазером (итрий-алюминиевый гранат) при бронхофиброскопии под местной анестезией. Лечение папилломатозных разрастаний лазерной фотодеструкцией значительно улучшило течение бронхиальной астмы.

Ключевые слова: рецидивирующий респираторный папилломатоз, вирусы папилломы человека, бронхиальная астма.

Recurrent respiratory papillomatosis is a viral infection that usually affects the upper airways. This report describes the case of a patient with a tracheal papillomatosis in combination with aspirin-induced asthma. The tumor was recurrent and removed by repeated Nd:YAG (neodymium yttrium-aluminum-garnet) Laser therapy through bronchoscopy. Treatment of papillomatosis by laser photodestruction improved the clinical course of asthma.

Key words: recurrent respiratory papillomatosis, human papilloma virus, asthma.

Введение. Рецидивирующий респираторный папилломатоз — редкое опухолевое заболевание, встречающееся чаще у детей, но в ряде случаев у взрослых [1, 2, 5]. Папилломы гортани и нижних дыхательных путей могут быть как доброкачественными, так и злокачественными, и вызываются вирусами папилломы человека — мелкими безоболочечными вирусами, которые реплицируются, встраиваясь в геном клетки хозяина. Инфицированные клетки человека, базальноклеточные кератиноциты, пролиферируют, образуя папилломатозные разрастания. Эти изменения появляются преимущественно в тех областях респираторного тракта, где плоскоклеточный эпителий примыкает к цилиндрическому реснитчатому эпителию, но могут формироваться на любом участке дыхательных путей [3, 4, 5]. К излюбленным локализациям папилломатозного процесса относятся верхние отделы респираторного тракта: носоглоточная область, надгортанник, поверхность голосовых складок, карина и бронхиальные шпоры. Известно, что папилломатозные разрастания могут формироваться и в зоне посттрахеотомических рубцов, где в результате ятрогенных действий нарушена нормальная структура эпителия [6].

Идентифицировано около 100 типов вируса папилломы человека. Вероятность злокачественного перерождения папиллом повышается в 15 раз при наличии таких типов вирусов папилломы человека, как 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82 [7]. Кроме того, эта инфекция может влиять на формирование злокачественных новообразований (рак шейки матки, прямой кишки, пениса, карцинома влагалища) [8, 9]. Доброкачественные новообразования (обыкновенные и генитальные бородавки) вызываются вирусами папилломы человека типов 1–4, 6, 10 и 11 и другими. Чаще всего при рецидивирующем респираторном папилломатозе выявляют вирусы папилломы человека 6 и 11 типов [10].

Это заболевание, частота которого составляет 2 случая на 100 тысяч взрослых и 4 случая на 100 тысяч детей [11], классифицируется в зависимости от времени начала: ювенильный папилломатоз и папилломатоз взрослых. В первом случае (50%) болезнь развивается в подростковом возрасте, но может наблюдаться и на первом году жизни. Папилломатоз взрослых, как правило, начинается в возрасте 30–40 лет и старше.

Представляем случай множественной плоскоклеточной папилломы трахеи у 50-летней женщины, страдающей аспириновой бронхиальной астмой. Папилломатозное разрастание характеризовалось рецидивирующим течением, подвергаясь повторной лазерной деструкции неодимовым ИАГ-лазером при бронхофиброскопии под местной анестезией. С помощью ПЦР при браш-биопсии пораженного участка слизистой трахеи был выявлен вирус папилломы человека 16 типа, что подтвердило причину заболевания.

Описание случая. 50-летняя пациентка обратилась к пульмонологу (октябрь 2005 г.), у которого она наблюдалась несколько лет, с жалобами на мучительный, грубый, практически постоянный кашель (в том числе ночью) с плохо отделяемой мокротой, свистящие хрипы, слышные на расстоянии, слабость, одышку при физической нагрузке. Симптомы появились в течение двух недель после возвращения из Египта, где она проводила свой отпуск, и постепенно нарастали, несмотря на максимальную противовоспалительную терапию.

С 35-летнего возраста пациентка страдает бронхиальной астмой. По поводу этого заболевания она неоднократно госпитализировалась, дважды находилась в отделении реанимации с астматическим статусом. В стационаре у нее была обнаружена полипозная риносинусопатия, в связи с чем лечилась у отоларинголога. Из анамнеза известно, что обострения астмы она связывает со стрессами, переохлаждениями, приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирин). С 48 лет находится под наблюдением в условиях астма-школы с диагнозом: «Неаллергическая бронхиальная астма (аспириновая, астматическая триада), персистирующее тяжелое течение». За время лечения с фактором обучения пациентка научилась самоведению астмы. На последнем визите, в июне 2005 года (перед летним отпуском), на фоне приема ингаляционных глюкокортикостероидов (250–500 мкг по беклометазону), астматические симптомы отсутствовали, ОФВ1 был 85% от должного, в течение предыдущей недели средний утренний показатель пикфлоуметрии составлял $91 \pm 5,3\%$ от должного.

При обращении по поводу последнего обострения у пациентки в обоих легких выслушивались масса сухих хрипов, при спирографии выявлено уменьшение ОФВ1 до 54% от должного, проба с бронхолитиком положительная. На рентгенограммах грудной клетки инфильтративных изменений не обнаружено. Анализ индуцированной мокроты выявил эозинофильное воспаление (эозинофилы 5,6%).

В связи с появлением мучительного, грубого, практически постоянного кашля, нехарактерного для пациентки в прошлом, для оценки состояния слизистой трахеобронхиального дерева в ноябре 2005 года была выполнена бронхофиброскопия под местной анестезией 2% раствором лидокаина с видеозаписью. Обнаружены множественные, гладкостенные бугорковые образования розового цвета, которые располагались на задней и заднебоковой стенках нижней трети трахеи (рис. 1 А, Б). В гортани и бронхах изменений не выявлено.

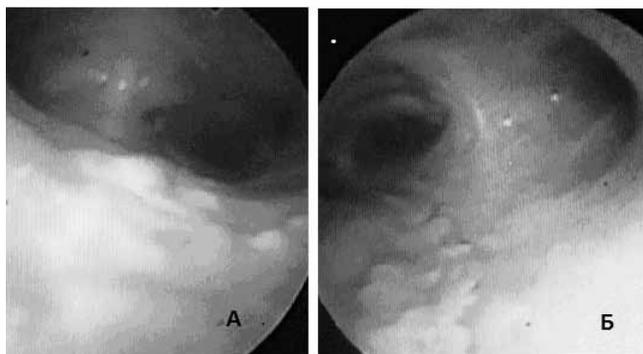


Рис. 1. Бронхоскопическая картина трахеи с множественными гладкостенными бугорковыми образованиями розового цвета на задней (А) и заднебоковой (Б) стенках нижней трети трахеи

Выполнена биопсия папилломатозных разрастаний. Гистологическая картина представляла собой эпителиально-фиброзный пролиферат, покрытый многослойным плоским эпителием с уплощением в поверхностных слоях, очагами дискератоза и акантоза с перинуклеарными просветлениями в клетках зон акантоза. Соединительнотканная строма сосочков с разной степенью ангиоматоза с отеком рыхлой и грубой гиалинизированной соединительной тканью.

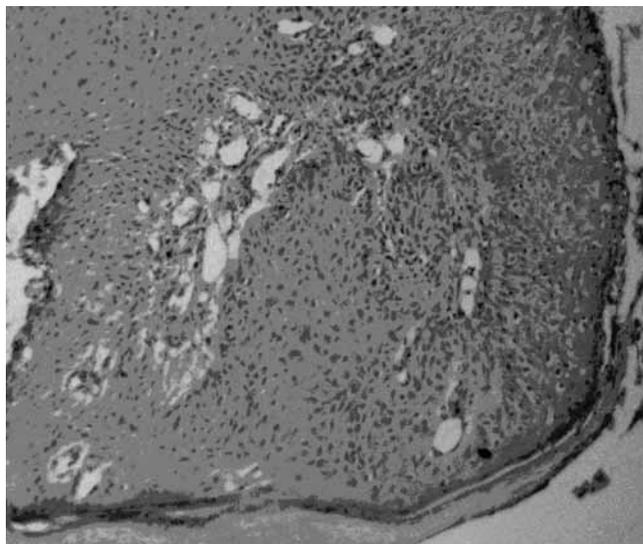


Рис. 2. Многослойная плоскоклеточная метаплазия эпителиа с утолщением поверхностного слоя. Окраска гематоксилин-эозином $\times 180$

На фоне постоянной противоастматической терапии с 2006 по 2008 год наблюдались обострения заболевания. Периодически приходилось прибегать к коротким курсам системных кортикостероидов. Ежегодно не менее двух раз выполнялась бронхофиброскопия. В 2006 году отмечено увеличение числа бугорковых изменений, диаметр которых составлял 1–2 мм. При гистологическом исследовании в участках папилломатоза обнаружены дискератоз с высокой митотической активностью, участки дисплазии эпителиа с гиперкератозом и полиморфизмом ядер, увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения в эпителиоцитах и атипические формы митозов в уча-

стках базальноклеточной атипии. Методом полимерной цепной реакции выявлены вирусы папилломы человека 16 типа, который вызывает папилломатозные разрастания с высоким риском злокачественного перерождения. Эти данные позволили установить диагноз рак *in situ*.

При бронхофиброскопии под местной анестезией выполнено двухкратное воздействие неодимовым ИАГ-лазером (иттрий-алюминиевый гранат) (рис. 3).

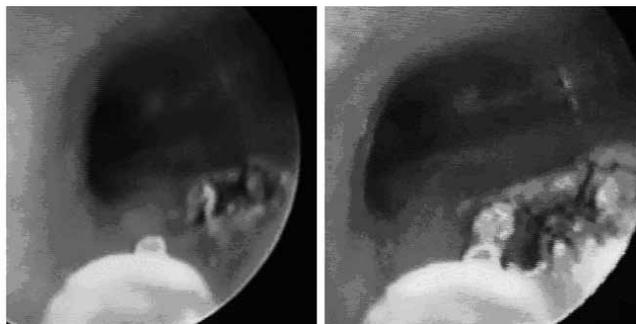


Рис. 3. Лазерная фотодеструкция папилломатозных образований трахеи

В начале 2009 года отмечено улучшение симптоматики, сухой кашель стал менее интенсивным, сократилась частота обострений астмы, показатели спирометрии находились в пределах нормальных значений. Исследование индуцированной мокроты обнаружило уменьшение выраженности эозинофильного воспаления (в клеточном составе мокроты 2% эозинофилов).

Бронхофиброскопическое исследование в 2009 и 2010 гг. не выявило рецидива папилломатоза трахеи (рис. 4), в стенке трахеи при гистологическом исследовании определялись лишь разрастания грануляционной ткани.

Обсуждение. Трахеобронхиальные папилломы могут быть единичными и множественными. Множественные папилломы образуются преимущественно



Рис. 4. Бронхоскопическая картина трахеи через 2 года после лечения папилломатоза трахеи лазерной фотодеструкцией. Пристеночные рубцы в области задней стенки нижней трети трахеи

в гортани, вовлекая в процесс трахею (2–29% случаев) и легочную паренхиму (1–7% случаев) [12, 13]. Представленный случай заболевания 50-летней женщины с астмой является нетипичным, поскольку множественные папилломы локализовались в трахее, не затрагивая гортань. По данным литературы, подобная картина чаще отмечается в пожилом возрасте и, главным образом, у мужчин [14, 15].

Около 90% случаев рецидивирующего респираторного папилломатоза вызывают вирусы папилломы человека 6 и 11 типа [16], отличающиеся низким риском злокачественного перерождения [17, 18]. В описываемом нами случае был выявлен вирус 16 типа, вызывающий папилломы, склонные к малигнизации [19]. Применение повторной лазерной деструкции неодимовым ИАГ-лазером при бронхофиброскопии под местной анестезией дало положительные результаты, рецидив папилломатоза на протяжении 2 лет не наблюдался.

Известно, что рецидивирующий респираторный папилломатоз может протекать под маской астмы [20]. Мы наблюдали редкое сочетание этих заболеваний, когда появление папиллом в трахее утяжелило течение основной болезни.

В результате лазерного удаления папиллом при бронхофиброскопии течение астмы улучшилось. Таким образом, применение диагностических бронхологических методов (биопсия из области папиллом с дополнительной браш-биопсией для ПЦР) и лечебного воздействия на образования в трахее (лазерная фотодеструкция) позволило предотвратить рецидив папилломатоза трахеи и излечить пациентку от рака *in situ*.

Заключение. Данный случай свидетельствует о необходимости длительного наблюдения пациентов с бронхиальной астмой одним лечащим врачом. Это позволяет не только своевременно выявить изменение характера астматической симптоматики, но и применить необходимые диагностические и лечебные мероприятия.

Поскольку респираторный папилломатоз склонен к рецидивированию и злокачественному перерождению опухолевидных разрастаний, для раннего определения рецидива, выявления малигнизации и распространения папилломатоза на другие участки респираторного тракта, необходимо тщательное динамическое наблюдение пациента не только пульмонологом, но и бронхологом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цветков Э.А., Павлов П.В., Мрочко И.В. и др. Стандартизация оценки клинических проявлений и анатомических изменений у больных с респираторным папилломатозом // Рос. отолар. — 2007 — с. 218–222 (приложение).
2. Чирешкин Д.Г. Хроническая обструкция гортанной части глотки, гортани и трахеи у детей. Этиология, клиника и методы устранения. М. — 1994. — 144 с.

3. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Стрыгина Ю.В., Погосова И.Е. Рецидивирующий респираторный папилломатоз: современное состояние проблемы // Вестник отоларингологии. — 2009 — № 4. — с. 66–71.
4. Derkay C.S., Darrow D.H. Recurrent respiratory papillomatosis. // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 2006. — Vol. 115. — P. 1–11.
5. Goon P., Sonnex C., Jani P., Stanley M., Sudhov H. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. — 2008. — Vol. 265. — P. 147–151.
6. Kashima H., Mounts P., Leventhal B., Hruban R.H. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 1993. — Vol. 102. — P.580–583
7. Rady P.L., Schnadig V.J., Weiss R.L., Hughes T.K., Tyring S.K. Malignant transformation of recurrent respiratory papillomatosis // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. — 2008. — Vol. 265. — P. 147–151.
8. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M., Bosch F.X., Kummer J.A., Shah K.V., Snijders P.J., Peto J., Meijer C.J., Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // J. Pathol. — 1999. — Vol. 189. — P. 12–19.
9. Kreimer A.R., Boyle P. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review // Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2005. — Vol. 14. — P. 467–475.
10. Dickens P., Srivastava G., Loke S.L., Larkin S. Human papillomavirus 6, 11, and 16 in laryngeal papillomas // J. Pathol. — 1991. — Vol. 165. — P. 243–246.
11. Derkay C.S. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1995. — Vol. 121. — P. 1386–1391.
12. Singer D.B., Greenberg S.D., Harrison G.M. Papillomatosis of the lung. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1966. — Vol. 94. — P. 777–783.
13. Abe K., Tanaka Y., Takahashi M. Pulmonary spread of laryngeal papillomatosis: Radiological findings. // Radiat. Med. — 2006. — Vol.24. — P. 297–301.
14. Al-Saleem T., Peale A.R., Norris C.M. Multiple papillomatosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic study of eleven cases. // Cancer — 1968. — Vol. 22. — P. 1173–1184.
15. DiMarco A.F., Montenegro H., Payne C.B. Jr, Kwon K.H. Papillomas of the tracheobronchial tree with malignant degeneration. // Chest. — 1978. — Vol. 74. — P. 464–465.
16. Steinberg B.M. Human papillomaviruses and upper airway oncogenesis. // Am. J. Otolaryngol. — 1990. — Vol. 11. — P. 370–374.
17. Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 1109–1112.
18. Shibuya H., Kutomi T., Kujime K., Hara K., Hisada T. An adult case of multiple squamous papillomas of the trachea associated with human papilloma virus type 6. // Inter. Med. — 2008. — Vol. 47. — P. 1535–1538.
19. Lee J.H., Smith R.J. Recurrent respiratory papillomatosis: Pathogenesis to treatment. // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2005. — Vol. 13. — P. 354–359.
20. Baldi B.G., Fernandes C.J.C.S., Salge J.M., Takagaki T.Y. Tracheal polyp. // J. Bras. Pneumol. — 2007. — Vol. 33 (5). — P. 616–620.

**ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОПАТИЯ С КРИТИЧЕСКОЙ ФРАКЦИЕЙ
ВЫБРОСА И СОПУТСТВУЮЩИМ АМИЛОИДОЗОМ***С.В.Столлов, В.И.Новиков, М.А.Фролова*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

**THE CLINICAL CASE OF DILATED CARDIOMYOPATHY WITH CRITICAL LEFT
VENTRICULAR EJECTION FRACTION AND ASSOCIATED AMYLOIDOSIS***S.V.Stolov, V.I.Novikov, M.A.Frolova*

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© С.В.Столлов, В.И.Новиков, М.А.Фролова, 2011 г.

Представлен клинический случай пациента Ф., страдающего дилатационной кардиомиопатией в терминальной стадии и сопутствующим амилоидозом внутренних органов.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, амилоидоз.

The clinical case of a patient F. with dilated cardiomyopathy in the terminal stage and renal amyloidosis is represented.

Key words: Dilated cardiomyopathy, renal amyloidosis.

Введение. Кардиомиопатии — группа болезней сердца, для которых общим является первичное избирательное поражение миокарда неизвестной этиологии, патогенетически не связанное с воспалением, опухолью, коронарной недостаточностью или артериальной гипертензией. В клинической практике чаще встречается дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), для которой характерным является быстрое прогрессирование сердечной недостаточности, резистентной к лечению. Гемодинамически ДКМП характеризуется выраженной систолической недостаточностью сердца со значительным увеличением конечного систолического и диастолического объёма левого желудочка, что определяет раннее появление застоя крови в лёгких и развитие вторичной гипертензии малого круга кровообращения.

Патологическая анатомия. При всех формах ДКМП обнаруживаются значительные изменения сердца, к которым относятся выраженная дистрофия и интерстициальный фиброз миокарда. Микроскопически определяются миоцитоз, эозинофилия кардиомиоцитов, лимфогистиоцитарные инфильтраты подострого и хронического типа, причём по своему характеру инфильтрация не имеет достоверных отличий от таковой при миокардите.

ДКМП чаще обнаруживается в возрасте 30–40 лет, хотя возможно ее развитие у детей и лиц пожилого возраста. При быстро прогрессирующем течении ДКМП тяжёлые нарушения кровообращения отмечаются через несколько месяцев после появления первых жалоб, а летальный исход наступает в ближайшие 2–5 лет. Основу клинических проявлений болезни составляют признаки застойной ХСН, аритмии сердца, среди которых наиболее часто (примерно у $2/3$ больных) выявляются фибрилляция предсердий, а также тромбоэмболии (чаще лёгочных артерий, реже артерий мозга, почек, конечностей).

Больные жалуются на выраженную общую слабость, утомляемость, одышку и сердцебиение при физической нагрузке, толерантность к которой при быстро прогрессирующем течении болезни снижается очень быстро.

Относительно рано появляются приступы сердечной астмы, никтурия. По мере прогрессирования нарушений кровообращения возникают периферические отёки, асцит, увеличивается печень, набухают шейные вены. Рентгенологически обнаруживается большое шаровидное сердце, тень которого закрывает значительную площадь лёгочных полей (кардиоторакальный индекс более 0,6), амплитуда пульсации по всему контуру тени сердца ослаблена; в лёгких выявляют признаки венозного застоя. На ЭКГ часто выявляются блокады ножек пучка Гиса, признаки гипертрофии левого предсердия, иногда патологические зубцы Q или QS, создающие картину постинфарктных изменений.

ДКМП следует предполагать во всех случаях, когда обнаруживается кардиомегалия, особенно в сочетании с нарушениями ритма и признаками сердечной недостаточности, если их происхождение нельзя достоверно объяснить наличием у больного известных болезней, приводящих к подобным изменениям сердца. Существенное значение для постановки диагноза имеют данные эхокардиографии, выявляющие следующие типичные признаки: резкое снижение систолической функции, расширение полостей левого и правого желудочков сердца, а также полости левого предсердия; тотальная гипокинезия стенок желудочков.

Клинический диагноз ДКМП считают относительным показанием к биопсии миокарда. Однако неспецифичность выявленных изменений даже при совокупности данных патоморфологического, гистохимического и ультраструктурного исследования (для чего необходимо не менее 5 биоптатов) определяет невысокую частоту относительно достоверного под-

тверждения диагноза (примерно в половине случаев), причем отрицательные данные не исключают наличия болезни.

Прогноз для жизни и трудоспособности больного неопределенный, так как течение ДКМП может измениться под влиянием интеркуррентного заболевания. В любой стадии заболевания не исключена внезапная смерть.

Клинический случай. Больной Б., 52 лет, житель Санкт-Петербурга, находился на стационарном лечении в клинике СПбМАПО с диагнозом: дилатационная кардиомиопатия, терминальная стадия, ХСН IV ФК с нарушением систолической функции. Тромбоэмболия мелких ветвей правого легкого (апрель 2010).

При поступлении пациент предъявлял жалобы на выраженную одышку при незначительной физической нагрузке и в покое, интенсивность которой нарастала при повышении систолического АД более 110 мм рт. ст., учащенное сердцебиение, массивные отеки стоп, голеней, бедер, усиливающиеся к вечеру, повышенную утомляемость и слабость, интенсивные боли в правом подреберье, возникающие после физической нагрузки и проходящие после приема фуросемида.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с сентября 1998 г., когда на фоне полного благополучия (альпинист и скалолаз) после эмоционального перенапряжения появились интенсивные боли в области сердца, слабость, головокружение с последующей потерей сознания. Пациент был госпитализирован в городскую больницу, где его состояние было расценено как острый инфаркт миокарда. В этот период на ЭКГ выявлялись «ишемические» изменения в области боковой стенки левого желудочка. После выписки из стационара пациент стал отмечать одышку, появляющуюся при физической нагрузке, кашель с незначительным количеством мокроты. В поликлинике по месту жительства состояние больного объясняли воспалением легких, в связи с чем проводили длительную антибактериальную терапию, не улучшавшую самочувствие. Одышка стала появляться при подъеме на второй этаж, появились отеки на ногах. Лекарственная терапия, включающая мочегонные средства и сердечные гликозиды состояние не улучшала. В 2005 г. больному была определена вторая группа инвалидности. В январе 2009 г. состояние больного ухудшилось, присоединились чувство тяжести в правом подреберье, учащенное сердцебиение, отеки на ногах усилились.

В течение 2009–2010 гг. неоднократно обследовался и лечился в кардиологических и терапевтических стационарах города, однако на фоне кардиотропной терапии состояние больного не улучшалось: одышка продолжала нарастать, отеки не уменьшались даже на больших дозах мочегонных препаратов. В мае 2010 г. появилась сердечная астма, сопровождающаяся интенсивными болями в правом подреберье. При стационарном обследовании была диагностирована тромбоэмболия мелких ветвей правого легкого. В связи с болевым синдромом в брюшной полости больному была проведена диагностическая лапаротомия, которая значимой патологии не выявила. Биопсия показа-

ла наличие выраженного кардиального фиброза печени. С этого времени больной стал получать варфарин, верапамил, верошпирон и лазикс. Лечение не сопровождалось улучшением самочувствия: сохранялись выраженная одышка в покое, боли в правом подреберье и отеки, в связи с чем больной был госпитализирован в клинику СПбМАПО для уточнения диагноза и подбора терапии.

Из сопутствующей патологии необходимо отметить наличие у больного в течение 4 лет бронхиальной астмы, по поводу которой назначались ингаляционные глюкокортикостероиды до начала 2010 г., а также хронический вирусный гепатит С в репликативной фазе, явившийся причиной отказа в проведении трансплантации сердца.

При поступлении в клинику СПбМАПО состояние больного средней тяжести, стабильное. Сознание ясное. Обслуживает себя в полном объеме с существенным ограничением двигательной активности из-за выраженной одышки. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, с иктеричным оттенком, выражен цианоз губ, акроцианоз. Подкожная жировая клетчатка развита слабо, отеки стоп, голеней, бедер мягкие на ощупь. Лимфатические узлы не увеличены. Над легкими перкуторный звук коробочный, вспомогательные дыхательные мышцы участвуют в акте дыхания. Дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, влажные хрипы в нижних отделах легких. Частота дыхательных движений 22–24 в минуту.

Левая граница относительной сердечной тупости смещена влево на 2,5 см. Сердечные тоны ритмичные, первый тон ослаблен, акцент II тона на легочном стволе. ЧСС 104 уд./мин. Артериальное давление 90/60 мм рт. ст.

Язык влажный, обложен у корня белым налетом со следами отпечатков зубов. Живот обычной формы, величины и конфигурации, мягкий, не вздут. При пальпации умеренно болезнен в правом подреберье. Печень увеличена за счет левой доли, выступает на 3 см из-под края реберной дуги, край ее закруглен, поверхность бугристая. Пальпация печени умеренно болезненна. Селезенка не увеличена. Почки не пальпируются, симптом поколачивания по пояснице отрицательный с обеих сторон. Никтурия.

Данные лабораторных исследований. Общий анализ крови: гемоглобин 118 г/л, эритроциты $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,6 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула не изменена, СОЭ 8 мм/ч. Анализ мочи: протеинурия (1 грамм). Суточная потеря белка — 4 грамма. При биохимическом исследовании крови обнаружена гипопропротеинемия (общий белок 59,3 г/л), гипоальбуминемия (альбумин 34 г/л). Биохимические показатели: билирубин, креатинин, мочевины, аминотрансферазы, липидограмма и электролиты в пределах нормы.

ЭКГ: ЧСС 79 в 1 мин., PQ — 0,18. Ритм синусовый. Нагрузка на левое предсердие. Блокада передневерхней ветви левой ножки п. Гиса. Нельзя исключить очаговые изменения переднеперегородочной, верхушечной области с переходом на боковую стенку лево-

го желудочка (нет нарастания зубца R в отведениях с V₁ по V₅).

Рентгенограмма органов грудной клетки: сердце расширено в поперечнике, признаки венозного застоя (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больного Ф.

Эхокардиография: левый желудочек резко увеличен в размерах (ЛЖд — 73 мм, ЛЖс — 63 мм). В полости выраженное спонтанное контрастирование. Миокард не утолщен. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ с дилатацией (рис. 2). Диффузная гипокинезия стенок с резким снижением глобальной сократительной функции. На этом фоне судить о наличии очаговых изменений не представляется возможным. Рестриктивный тип наполнения левого желудочка. Левое предсердие значительно увеличено. Аорта не расширена. Стенки уплотнены. Нарушений кровотока не найдено. Створки митрального клапана фиброзированы. Регургитация 3 ст. с *vena contracta* 8 мм, низкоскоростная. Правые отделы сердца резко расширены. Створки трикуспидального клапана уплотнены. Наблюдается неполное смыкание. Регургитация 3 ст., низкоскоростная. Давление в легочной артерии не повышено. Тромбов в полостях не найдено. Избытка жидкости в перикарде не обнаружено. Асцитическая жидкость незначительна в боковых отделах брюшной полости. Заключение: дилатация сердца с резким снижением глобальной сократимости. Убедительных данных за очаговые изменения левого желудочка не получено.

Оценка диссинхронии: синусовый ритм с ЧСС=72 уд./мин. Исходные данные: QRS 120 мс, QRS-Ao 127 мс, QRS-Pulm. 80 мс. Межжелудочковая диссинхрония (QRS-Ao — QRS-Pulm.) равна 47 мс; VTI выходного тракта ЛЖ — 13 см; VTI pulm. — 10 см; EPSS — 24 мм; dP/dt — 600 мм рт.ст./с; T трансмитрального кровотока (мс)/ T цикла R-R (мс) — 0,51; Ts — 105 мс; SD Ts — 38. **Заключение:** Выявлена умеренная внутрижелудочковая диссинхрония с максимальным запаздыванием пика систолического движения миокарда в области заднебоковой стенки левого желудочка. Выявлена умеренная межжелудочковая диссинхрония.

УЗИ органов брюшной полости. Печень увеличена: правая доля — 190 мм, левая доля — 100 мм. Контуры

ровные, чёткие. Структура умеренно диффузно неоднородная. Эхогенность обычная. Сосудистый рисунок обеднён. Портальная вена: 13 мм. Желчный пузырь: стенка неравномерно утолщена, трехслойная, без кровотока по ЭДК (состояние характерно для застойной сердечной недостаточности). Селезенка увеличена (145×55 мм), структура однородная, эхогенность обычная. Свободная жидкость в брюшной полости в небольшом количестве. Лоцируется небольшое количество жидкости в правой плевральной полости (29 мм). Заключение: Диффузные изменения в печени, поджелудочной железе, селезенке с увеличением их размеров. Признаки портальной гипертензии. Свободная жидкость в брюшной полости и правой плевральной полости.

При ФГДС выявлены рубцовые изменения луковицы двенадцатиперстной кишки. Хронический максимально активный поверхностный гастрит. Дуоденогастральный рефлюкс. Эрозивный дистальный рефлюкс-эзофагит на фоне катарального диффузного эзофагита.

Дифференциальный диагноз проводился между ИБС, постинфарктным кардиосклерозом, воспалительными поражениями миокарда и кардиомиопатией. Целый ряд клинических признаков и инструмен-

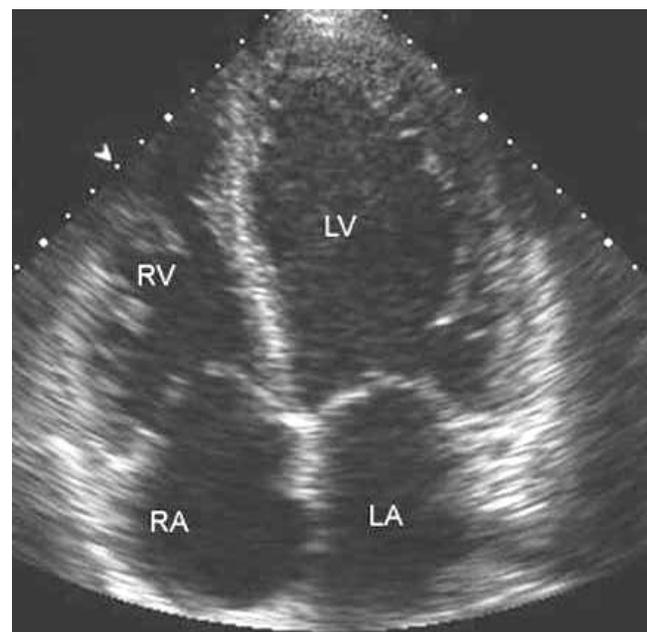


Рис. 2. Эхокардиограмма пациента Ф. в верхушечном четырехкамерном сечении. LV — левый желудочек; LA — левое предсердие; RV — правый желудочек; RA — правое предсердие

тальных данных заставил нас усомниться в ишемическом генезе поражения сердца. Раннее начало заболевания (до 40 лет), отсутствие стандартных факторов риска ИБС, инструментальные исследования, показавшие тотальную гипокинезию обоих желудочков сердца, а также отсутствие значимого нарушения коронарного кровотока, позволили пересмотреть диагноз в пользу дилатационной кардиомиопатии.

В соответствии с установленным диагнозом больному было назначено следующее лечение: карведилол с повышением дозы под контролем АД и частоты

пульса, эналаприл с титрованием дозы по уровню АД, дигоксин 0,125 мг, спиронолактон 25 мг, фуросемид 40 мг, варфарин (МНО равно 2), также проводилось многократное введение альбумина. Для профилактики ортостатических реакции и искусственной гипотонии в течение 5 дней проводилось внутривенное введение глюкокортикостероидов с последующей их быстрой отменой. На фоне лечения отмечено улучшение состояния в виде уменьшения одышки и отеков. Существенно расширился двигательный режим больного, возросла толерантность к нагрузкам.

Для уточнения генеза нефротического синдрома проведена биопсия подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки. *Результаты биопсии:* зрелая жировая ткань, дающая положительное окрашивание на амилоид по конгорот. Таким образом, у больного выявлено конкурирующее заболевание — амилоидоз внутренних органов, который стал причиной нефротического синдрома. Уточнить первичность или вторичность амилоидоза оказалось невозможным из-за выписки больного на амбулаторный режим по объективным обстоятельствам.

Ценность данного наблюдения заключается в том, что в течение длительного времени больной наблюдался с диагнозом ИБС, постинфарктный кардиосклероз, в то время как основной причиной формирования застойной сердечной недостаточности была ДКМП, течение которой усугублялось амилоидозом внутренних органов с развитием нефротического синдрома. Лечение ХСН адекватными дозировками кардиотропных препаратов, включающих β -адреноблокатор, ингибитор АПФ, спиронолактон, дигоксин, фуросемид и внутривенные инфузии альбумина существенно улучшило клиническое течение заболевания и позволило больному продолжить лечение амбулаторно. Вместе с тем прогноз заболевания для данного пациента крайне неудовлетворителен, поскольку критическое снижение насосной функции сердца сочетается с амилоидозом внутренних органов и нефротическим синдромом.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. — СПб. — 1997. — 320 с.
2. Гуревич М.А. Санд-Уз-Заман, Б.В.Гордиенко. Актуальные аспекты дифференциальной диагностики коронарогенных и некоронарогенных заболеваний миокарда. Клиническая медицина. — 1997. — № 4. — С. 28–32.
3. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. — Киев: «Книга Плюс». — 1999. — 421 с.
4. Барт Б.Я., Беневская В.Ф. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога (лекция) // Тер. арх. — 2004. — № 1. — С. 12–17.
5. Джанашия П.Х. Кардиомиопатии и миокардиты. — М., 2000. — 128 с.
6. Кузнецов Г.П. Кардиомиопатии. — Самара, 2005. — 138 с.
7. Maron B.J. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention / B.J. Maron, J. A. Towbin, G. Thiene, C. Antzelevitch et al. // Circulation — 2006. — № 113. — P. 1807–1816.
8. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Журнал Сердечная Недостаточность. — 2007. — Т. 8, № 1 (39). — С. 4–41.
9. Elliott P. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases/ P.Elliott, B.Andersson, E.Arbustini, Z.Bilinska et al. // European Heart Journal. — 2008. — 29. — 270–276.

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЭСКАЛАЦИОННОГО ПОДХОДА К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ

¹Н.В.Захарова, ²Д.С.Медведев

¹Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

²Медико-санитарная часть «Северсталь»

A DE-ESCALATION APPROACH TO ANTIMICROBIAL TREATMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN THERMAL BURNS

¹N.V.Zakharova, ²D.S.Medvedev

¹Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

²Municipal Health Care Institution Hospital "Severstal"

© Н.В.Захарова, Д.С.Медведев, 2011 г.

Представлено описание случая успешного лечения больного с тяжелым термическим поражением, осложненным развитием внутрибольничной инфекции. Применение деэскалационной антимикробной терапии способствовало разрешению пневмонии и сепсиса у пациента. Рациональный выбор режима стартовой максимальной антибактериальной терапии с учетом микробиологических данных конкретного ожогового отделения позволяет улучшить прогноз при развитии инфекционных осложнений у пациентов с тяжелой ожоговой травмой.

Ключевые слова: термические ожоги, инфекционные осложнения, антибиотикотерапия, деэскалационный подход.

A case of successful treatment of severe thermal injury with nosocomial pneumonia and sepsis. The de-escalation approach to antibiotic therapy provided recovery of the patient from infectious complications. Choosing the efficient starting antimicrobial regimen based on a microbiologic data from local burn care unit would improve these patients' prognosis.

Key words: thermal burns, de-escalation approach, infectious complications, antibiotic therapy.

Введение. Реакция иммунной системы на тяжелую ожоговую травму манифестирует развитием системного воспалительного ответа с последующей иммуносупрессией, что способствует повышению риска инфекционных осложнений. Среди микроорганизмов, выделяемых из раны в ранние сроки после ожоговой травмы, доминируют грамположительные кокки. В колонизации ожоговой раны спустя неделю после травмы равноценную роль играют как эндогенная флора пациента, так и госпитальная, преимущественно грамотрицательная флора [1].

Развитию инфекционного процесса способствует ослабление иммунного клеточного ответа на фоне гиперметаболического состояния при ожоговой болезни. Это объясняет колонизацию с последующим инфицированием ожоговой раны микроорганизмами, входящими в состав нормальной микрофлоры здорового человека. В ряде исследований доказана прямая зависимость между возникновением инфекционных осложнений и уровнем летальности при термических ожогах [2, 3].

Первое место в структуре летальности при ожоговой травме занимает внутрибольничный сепсис [4, 5]. При этом неадекватная стартовая антимикробная терапия пациентов с тяжелыми нозокомиальными инфекциями резко повышает летальность [6].

Деэскалационная терапия предполагает эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра для

воздействия на все наиболее вероятные этиотропные микроорганизмы на старте лечения. Затем, после идентификации патогена происходит непосредственно, деэскалация — сужение спектра антимикробных препаратов. Основные задачи данной стратегии — это наиболее ранняя адекватная терапия нозокомиальных инфекций и ограничение избыточного применения антибиотиков за счет деэскалации.

В нашем ожоговом отделении практикуется совместная работа комбустиологов с врачом-клиническим фармакологом. Подобный тандем способствует оперативной корректировке фармакотерапии в наиболее сложных случаях: при развитии почечной или печеночной недостаточности, возникновении тяжелых инфекционных осложнений ожоговой болезни, выделении полирезистентных возбудителей. Описание данного клинического случая отражает влияние современных подходов к антимикробной химиотерапии при инфекционных осложнениях ожоговой травмы на стандартную тактику хирургических вмешательств в подобных случаях.

Описание клинического случая. Пациент Н., 22 года, поступил в ожоговое отделение МУЗ Медсанчасть (МСЧ) «Северсталь» с диагнозом: термический ожог головы, туловища, верхних конечностей, бедер III АБ — IV степени.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на боли в ранах, озноб.

Из анамнеза заболевания известно, что 30.08.2008 г. пациент получил травму при взрыве топлива во время несения срочной службы в армии. Доставлен в ожоговое отделение МУЗ МСЧ «Северсталь» транспортом военной части через 20 минут после получения травмы.

Физикальное обследование при поступлении: пациент в сознании, состояние крайне тяжелое. Оценка тяжести по шкале АРАСНЕ II 10 баллов, скорректированный риск смерти с учетом обширной травмы — 30,4%. Оценка тяжести по модифицированному индексу тяжести поражения при ожоговой травме (МИТП) — 245 баллов [7]. МИТП позволяет оценить прогноз при ожогах с учетом площади ожога, глубины поражения, возраста пострадавшего, комбинированной травмы, сопутствующей патологии, характера и своевременности предоставления медицинской помощи. Значение МИТП более 91 балла соответствует крайне тяжелому ожоговому шоку, прогноз для жизни при этом неблагоприятный.

Площадь термического ожога составляла 70% от общей поверхности тела. Ожоговые раны локализовались в области головы, шеи, туловища, верхних конечностей и бедер. Глубокие ожоги (ШБ–IV степени) составили 50% от общей поверхности тела.

Отмечалась субфебрильная лихорадка до 37,5°С, тахикардия до 115 ударов в 1 минуту. Аускультативно над всеми легочными полями выслушивалось везикулярное дыхание с частотой дыхательных движений 24 в 1 минуту.

Данные лабораторно-инструментальных исследований: В день поступления выполнена фибробронхоскопия. Эндоскопическая картина соответствовала термоингаляционной травме легкой степени.

В крови наблюдался лейкоцитоз $21,8 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига лейкоцитарной формулы влево. При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки патологии не выявлено. Бактериоскопическое исследование раневого отделяемого микробной контаминации не выявило.

Наиболее точного диагноза инвазивного инфекционного поражения тканей при ожоговой травме позволяет достичь количественный анализ содержания микробных тел в 1 г ткани при биопсии тканей из раневой поверхности [8]. Техническая оснащенность нашего ожогового отделения не позволила выполнить это исследование. В настоящее время забор образцов для бактериологического и бактериоскопического исследования осуществляется путем мазков с поверхности ожоговых ран, что в ранние сроки после получения травмы коррелирует с результатами количественного анализа [9]. В последующем, забор образцов ткани может осуществляться при выполнении хирургических вмешательств (некрэктомии).

С момента поступления проводилась искусственная вентиляция легких. Начато местное лечение ожоговых ран. Проводилась комплексная терапия ожогового шока. 11.09.08, на 12 сутки госпитализации, выполнена хирургическая некрэктомия в области грудной клетки, правой верхней конечности на площади 10% от общей

поверхности тела. С первых суток нахождения в стационаре проводили энтеральное зондовое питание, дополнительное внутривенное введение растворов аминокислот и жировых эмульсий. На 14 сутки пребывания в стационаре у пациента появились участки вторичных некрозов на правой руке и в области спины с признаками инфицирования ожоговых ран. Отмечено повышение температуры тела до 40,7°С.

Данные лабораторно-инструментальных исследований. В общем анализе крови лейкоцитоз $12,79 \times 10^9/\text{л}$; миелоцитов 0,5%, палочкоядерных лейкоцитов 30%. Повысился С-реактивный белок до 129,7 мг/л. По данным бактериологических исследований раневого отделяемого, мочи, мокроты, крови диагностически значимый рост микроорганизмов не выявлен. Рентгенографическое исследование органов грудной клетки выявило инфильтративные изменения в нижней доле правого легкого.

Пациенту поставлен диагноз: нозокомиальная вентилятор-ассоциированная пневмония. Сепсис.

Учитывая площадь поражения, признаки инфицирования ожоговых ран с генерализацией инфекции, начата эмпирическая антимикробная терапия препаратами широкого спектра. С учетом наиболее часто выделяемых патогенов из раневого отделяемого и мокроты пациентов ожогового отделения МУЗ МСЧ «Северсталь» и их чувствительности к антибиотикам, назначена внутривенная антибактериальная терапия меропенемом по 1 грамму 3 раза в сутки в сочетании с ванкомицином по 1 грамму 2 раза в сутки. Меропенем вводили путем продленных внутривенных инфузий, продолжительностью 2 часа каждая. Назначен курс иммуноглобулина человека [IgG+IgA+IgM].

15.09.08 и 17.09.08 проведены операции некрэктомии. В результате от некрозов освобождено 30% от общей поверхности тела.

На 20 сутки, после двух отрицательных бактериологических исследований мокроты, при очередном анализе из мокроты выделена ассоциация грамотрицательных микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa* в количестве 1×10^5 КОЕ и *Acinetobacter baumannii* — 1×10^5 КОЕ. Выделенный штамм синегнойной палочки был резистентен к амикацину, имипенему, меропенему, цефтазидиму, цiproфлоксацину. Ацинетобактер обладал промежуточной чувствительностью к амикацину, был чувствителен к меропенему. Проведена деэскалация: отменен ванкомицин, так как среди выделенных микроорганизмов отсутствовали грамположительные бактерии, к лечению добавлен амикацин для усиления антипсевдомонадной терапии, с учетом панрезистентной *P. aeruginosa*.

Пациент провел в ожоговом отделении 68 дней. В результате лечения достигнуто разрешение пневмонии с полным рассасыванием инфильтрации легочной ткани и отсутствием бактериального роста при бактериологическом исследовании мокроты, проведена отмена антибактериальных препаратов. Пациент экстубирован на 41 сутки.

Проведены оперативные вмешательства по закрытию ожоговых ран собственными кожными лоскута-

ми. В послеоперационном периоде донорские раны были без признаков воспаления, лизиса аутогранулирующих гранулирующих 3% от общей поверхности тела на затылочной области, ушных раковинах, спине, пальцах кистей. При бактериологическом исследовании раневого отделяемого признаков значимого бактериального роста не было.

По заключению консилиума с участием комбустиологов, реаниматолога, заместителя главного врача, пациент признан транспортабельным при условии сопровождения реанимационной бригадой. По требованию представителей Вооруженных сил переведен на долечивание в госпиталь Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова.

Обсуждение. При возникновении глубокого термического ожога с обширным дефектом кожного покрова течение ожоговой болезни осложняется инфекцией ожоговых ран, пневмонией, сепсисом. Большую роль в этиологии инфекционных осложнений играет госпитальная микрофлора лечебного учреждения.

Данные различных ожоговых центров свидетельствуют о преобладании трех основных микроорганизмов в структуре патогенов при инфекционных осложнениях ожоговой травмы. Это *S. aureus*, *P. aeruginosa* и микроорганизмы рода *Acinetobacter* [10]. Эта информация коррелирует с микробиологическим анализом структуры возбудителей инфекций нашего ожогового отделения: 16,2% из всех выделенных культур составляет золотистый стафилококк, синегнойная палочка и *Acinetobacter* выделяются, соответственно, в 11% и в 7,5% случаев.

Наиболее частая причина неэффективности антимикробной терапии — устойчивость (резистентность) микроорганизмов к химиопрепаратам.

Одним из самых частых микроорганизмов, выделяемых из ожоговых ран является *S. aureus*. Общей закономерностью большинства ожоговых центров является увеличение количества метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка [11, 12]. Резистентность стафилококков к оксациллину (метициллину) может быть обусловлена продукцией дополнительного пенициллинсвязывающего белка (ПСБ) и модификацией нормальных ПСБ [13].

Кроме того, серьезную опасность для ожоговых больных представляет синегнойная инфекция. Последние годы характеризовались увеличением устойчивости *P. aeruginosa* практически ко всем антибактериальным препаратам. Множественная устойчивость *P. aeruginosa* к антибиотикам объясняется тем, что микроорганизм способен формировать резистентность с помощью разных механизмов, часто сочетающихся. Так, устойчивость к β -лактамам (в том числе к меропенему) может быть опосредована нарушением проницаемости микробной клетки для антибиотика в результате утраты поринового канала OprD, активацией эффлюксных систем (MexAB-OprM, MexEF-OprN, MexXY-OprM); при этом доказано, что большое количество штаммов, резистентных к имипенему, сохраняют чувствительность к меропенему [14].

По данным мониторинга резистентности ожогового отделения МСЧ «Северсталь» до 50% всех штаммов *P. aeruginosa* проявляют устойчивость к меропенему. Клиническая эффективность при лечении этим препаратом достигается, в подавляющем большинстве случаев, за счет изменения режима дозирования препарата. Апробирован метод дозирования меропенема путем продленных внутривенных инфузий. Такой режим терапии, по данным исследований, позволяет поддерживать минимальную подавляющую концентрацию (МПК) препарата в плазме крови, за счет чего достигается преодоление резистентности микроорганизмов к бета-лактамам антибиотикам [15]. Кроме того, при введении карбапенемов путем продленных инфузий, возникает, так называемый постантибиотический эффект (ПАЭ), который длится до нескольких часов после применения препарата [16]. Бактерии во время ПАЭ становятся более восприимчивыми к антибактериальному воздействию лейкоцитов человека [17, 18]. Такой режим дозирования обеспечивает клиническую и микробиологическую эффективность меропенема, при исходной резистентности *P. aeruginosa* к препарату по данным диско-диффузионного метода.

Заключение. Своевременная адекватная антимикробная терапия улучшает прогноз у пациентов с инфекционными осложнениями ожоговой травмы.

Несмотря на исходно тяжелое состояние пациента, развитие нозокомиальной пневмонии и сепсиса, удалось добиться излечения инфекционных осложнений, путем применения деэскалационной стратегии антимикробной терапии в сочетании с хирургическим и местным консервативным лечением термического поражения.

Применение деэскалационной антимикробной терапии с учетом локальных данных о резистентности нозокомиальной микрофлоры, в сочетании с продленными инфузиями карбапенемов при лечении инфекционных осложнений термических ожогов способствует снижению летальности в данной группе пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barret-Nerin J.P., Herndon D.N. Principles And Practice Of Burn Surgery. — NY, Marcel Dekker. — 2005. — 412 p.
2. Albrecht M.C., Griffith M.E., Murray C.K., et al. Impact of Acinetobacter infection on the mortality of burn patients // J Am Coll Surg. — 2007. — Vol. 204. — P. 191.
3. Kurtoulu M., Alimoglu O., Ertekin C., et al. Evaluation of severe burns managed in intensive care unit // TJTES. — 2003. — Vol. 9. — P. 34–40.
4. Haberal M., Bayraktar U., Oztork S., et al. Is sepsis still a problem in burns? // Annals of the MBC. — 1990. — Vol. 3, № 1.
5. Sevitt S. Death after burning // Med. Science and the Low. — 1966. — Vol. 6, № 1. — P. 36–44.

6. *Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al.* The value of routine microbiological investigation in ventilator-associated pneumonia // *Am J Respir Crit Care Med.* — 1997. — Vol. 156. — P. 196–200.
7. *Фисталь Э.Я.* Осложнения ожоговых ран: классификация, клиника, профилактика, лечение // *Комбустиология: электрон. мед. науч. журн.* — 2003. — № 3. — URL: <http://www.burn.ru/all/number/show/?id=3532> (дата обращения 10.01.2011).
8. *Eade G.G.* The relationship between granulation tissue, bacteria and skin graft in burned patients // *Plast Reconstr Surg.* — 1958. — Vol. 22. — P. 42–55.
9. *Salehifar E., Khorasani G., Ala S.* Time-related Concordance Between Swab and Biopsy Samples in the Microbiological Assessment of Burn Wounds // *Wounds.* — 2009. — Vol. 21.
10. *Алексеев А.А.* Современные методы лечения ожогов и ожоговой болезни // *Комбустиология: электрон. мед. науч. журн.* — 1999. — № 1. — URL: <http://www.burn.ru/all/number/show/?id=3472> (дата обращения 10.01.2011).
11. *Mozingo D.W., Pruitt B.A.* Infectious complications after burn injury // *Curr. Opin. in Surg. Inf.* — 1994. — Vol. 2. — P. 69–75.
12. *Tambic A., Power E. G. M., Tambic T. et al.* Epidemiological analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Zagreb trauma hospital using a randomly amplified polymorphic DNA-typing method // *Eur J Clin Microb and Infect Dis.* — 1999. — Vol. 18. — Issue 5. — P. 335–340.
13. *Сидоренко С.В.* Метициллинрезистентные стафилококки // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1995. — № 11. — С. 57–69.
14. *Turner P.J.* Meropenem and imipenem activity against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the MYSTIC Program // *Diagn Microbiol Infect Dis.* — 2006. — Vol. 56. — P. 341–344.
15. *Moriyama B.* Continuous-Infusion b-Lactam Antibiotics During Continuous Venovenous Hemofiltration for the Treatment of Resistant Gram-Negative Bacteria // *The Annals of Pharmacotherapy.* — 2009. — Vol. 43, № 7. — P. 1324–1337.
16. *Gudmundsson S, Vogelman B, Craig W.A.* The in vivo postantibiotic effect of imipenem and other new antimicrobials // *J Antimicrob Chemother.* — 1986. — Vol. 18. — P. 67–73.
17. *McDonald P.J., Wetherall B.L., Pruul H.* Postantibiotic leukocyte enhancement: increased susceptibility of bacteria pretreated with antibiotics to activity of leukocytes // *Rev Infect Dis.* — 1981. — Vol. 3. — P. 38–44.
18. *Odenholt-Tornqvist I., Holm S.E., Cars O.* Pharmacodynamic effects of subinhibitory antibiotic concentrations // *Scand J Infect Dis.* — 1991. — Vol. 74. — P. 94–101.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статья должна быть представлена в виде распечатки на одной стороне листа формата А4 с двойным межстрочным интервалом шрифтом высотой не менее 2,5 мм. На странице должно быть не более 30 строк, в строке – не более 60 знаков, т. е. 1 800 знаков (включая пробелы между словами). Размеры полей страницы: верхнее и нижнее — не менее 20 мм, левое — 30 мм, правое — 10 мм. Страницы должны быть пронумерованы. Одновременно статью необходимо представить набранной в текстовом редакторе WinWord на диске (CD, DVD). Для набора использовать шрифт Times New Roman.

2. В начале первой страницы указываются инициалы и фамилии авторов (в русской и английской транскрипции); название статьи (в русской и английской транскрипции); юридическое название учреждения, из которого вышла работа (в русской и английской транскрипции), ученое звание (степень), инициалы и фамилия его руководителя; город, где находится учреждение. Непосредственно перед текстом статьи пишется резюме (объемом не более $\frac{1}{2}$ страницы, на русском и английском языках) и ключевые слова на русском и английском языках.

3. Статья должна иметь разделы: введение, материал и методы, результаты и обсуждение, выводы, библиографический список. **В статье и библиографическом списке не должны упоминаться неопубликованные работы.** Библиографический список должен быть оформлен по ГОСТу 7.0.5-2008. Источники располагаются в порядке их цитирования в тексте статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены.

В конце статью подписывают все авторы с указанием полностью имени, отчества, точного почтового адреса и телефонов.

4. К статье обязательно прикладывают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложения. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения и социального развития РФ (аналогичного министерства в странах СНГ) или разрешение Этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

5. Анатомические и гистологические термины должны соответствовать международным анатомической и гистологической номенклатурам, единицы физических величин — Международной системе единиц (СИ).

6. Сокращения слов и терминов (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи и в резюме не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными на протяжении всей статьи.

7. Фамилии авторов (отечественных и зарубежных) в тексте пишутся с инициалами, иностранных — только в оригинальной транскрипции (без транскрипции на русский язык). В квадратных скобках после фамилии цитируемого автора указывается только номер источника по библиографическому списку.

8. Таблицы должны быть наглядными, иметь заголовки и пронумерованы. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Для всех показателей таблиц должны быть указаны единицы по СИ.

9. Иллюстративные материалы присылаются в 2 экземплярах в конверте. Фотографии и рентгенограммы должны быть контрастными. Рисунки, чертежи и диаграммы должны быть четкими (выполнены тушью или с использованием компьютерной графики). Рентгенограммы (в том числе компьютерные томограммы и др.), эхограммы присылать с пояснительной схемой. На обороте каждого рисунка (фотографии, рентгенограммы и др.) карандашом указать порядковый номер, фамилию автора и название статьи, обозначить верх и низ. Подписи к рисункам (фотографиям и т. д.) печатаются на отдельном листе с указанием номеров рисунков и всех обозначений на них (цифрами или буквами). В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски препарата. Рисунки можно передать в электронном виде, **отдельными файлами в формате TIFF** (растровые, разрешение не менее 300 точек на дюйм), **Corel Draw** (векторные) или **Excel** (графики и диаграммы). **Имя файла должно содержать номер иллюстрации. Внедрение иллюстративного материала в текстовый файл статьи (*.doc) и подготовка иллюстраций в текстовом редакторе (Word) недопустимы!** Если график (диаграмма) подготовлен в программе Excel, то не следует удалять из файла Excel страницы с исходными данными. **Для графиков и диаграмм использовать только белый фон.**

10. Направление в редакцию статей, которые уже напечатаны или посланы для печати в другие издания, не допускается.

11. Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления присланных статей.