

# ВЕСТНИК

## СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА

Научно-практический журнал

**Том 5 • № 4 • 2013**

Основан в феврале 2009 года

Учредитель  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова



Санкт-Петербург  
2013

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.И. Мазуров (засл. деят. науки РФ, академик РАМН, профессор, д-р мед. наук)

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.И. Симаненков (д-р мед. наук, проф.)

### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Л.А. Аликбаева (д-р мед. наук, проф.)	В.И. Новиков (д-р мед. наук, проф.)
Н.И. Глушков (д-р мед. наук, проф.)	С.Л. Плавинский (д-р мед. наук, проф.)
А.М. Зайчик (д-р мед. наук, проф.)	Ф.П. Романюк (д-р мед. наук, проф.)
В.П. Земляной (д-р мед. наук, проф.)	М.М. Сафронова (д-р мед. наук, проф.)
О.Ю. Кузнецова (д-р мед. наук, проф.)	С.А. Сайганов (д-р мед. наук)
А.М. Лиля (д-р мед. наук, проф.)	С.В. Столов (отв. секретарь, д-р мед. наук)
С.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)	Э.Э. Топузов (д-р мед. наук, проф.)
Ю.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф., акад. РАМН)	А.И. Тюкавин (д-р мед. наук, проф.)
В.П. Медведев (д-р мед. наук, проф.)	В.Н. Филатов (д-р мед. наук, проф.)
Е.С. Мишин (д-р мед. наук, проф.)	С.Б. Шустов (д-р мед. наук, проф.)

### Редакционный совет

#### Председатель совета

О.Г. Хурцилава (д-р мед. наук)

#### Члены совета

Н.М. Аничков (Санкт-Петербург)	В.Г. Радченко (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)
Н.Н. Клишко (Санкт-Петербург)	Г.Б. Федосеев (Санкт-Петербург)
В.А. Козлов (Санкт-Петербург)	И.С. Фрейдлин (Санкт-Петербург)
И.В. Маев (Москва)	Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)
Е.Л. Насонов (Москва)	Ф. Шерперель (Франция)
В.А. Неверов (Санкт-Петербург)	Ю. Ямашита (Япония)
М.М. Одинак (Санкт-Петербург)	Д. Сесавен (США)

---

ISSN 2075-8839

Индекс издания 66021

Федеральная служба по надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-48465

---

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть  
опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора  
и кандидата наук

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

### АДРЕС РЕДАКЦИИ

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41.

Телефоны: 273-93-98 Факс: 273-93-98

E-mail: [vestnik@spbmaro.ru](mailto:vestnik@spbmaro.ru)

Архив журнала «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова»  
в сети Интернет ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)., [spbmaro.ru](http://spbmaro.ru)).

Тираж: 1000 экз.

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>А.Б. Смолянинов, А.С. Хрупина, Ю.В. Юркевич, И.А. Пирожков, О.В. Сутильникова, К.М. Крылов, П.К. Крылов, И.Д. Козулин</i> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМЕРА ГИДРОКСИЭТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ В КАЧЕСТВЕ НОСИТЕЛЯ ДЛЯ АЛЛОГЕННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ.....	7
<i>А.А. Савельева, И.С. Курапеев, К.М. Лебединский</i> ВЫБОР МЕТОДА ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ НЕПРЕДНАМЕРЕННОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ .....	13
<i>В.О. Кабанов, В.К. Гребенник, В.В. Дорофейков, Т.А. Шешурина, Д.И. Курапеев, М.М. Галагудза</i> ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ БЕЗ ПОВТОРНОГО ПЕРЕЖАТИЯ АОРТЫ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИЙ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	23
<i>С.Р. Кузьмина-Крутецкая, Е.А. Морозов</i> ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЛОКАЛЬНОЙ СОКРАТИМОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ СТОЙКОГО ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ.....	30
<i>А.М. Лиля, Е.С. Бутерус</i> НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ .....	35
<i>К.Л. Райхельсон, А.Ю. Барановский</i> ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА И ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ЦИРРОЗА .....	40
<i>Э.А. Кондрашина, А.Г. Харитонов, Т.В. Булгакова, С.В. Латин, А.Ю. Барановский</i> СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА .....	46
<i>В.Е. Назаров, Е.В. Денисова</i> ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ HELICOBACTER PYLORI ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЕ.....	51
<i>Ю.В. Гребцов, А.И. Шугаев, В.П. Земляной, А.Л. Луговой, Е.А. Ярцева</i> ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЁННОГО ПЕРИТОНИТА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЛЕЧЕБНУЮ ТАКТИКУ .....	59
<i>Т.Е. Морозова, Т.Б. Андрущишина, Е.И. Балакин, А.В. Егоров, Ф.А. Черноусов, М.Х. Фридман</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ПРИМЕНЕНИЯ ОКТРЕОТИДА С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА .....	66
<i>Д.Д. Шкарупа, Н.Д. Кубин, Е.С. Штиленя</i> ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У МУЖЧИН С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСОБТУРАТОРНОГО СИНТЕТИЧЕСКОГО СЛИНГА – РЕЗУЛЬТАТЫ 3-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ .....	73
<i>А.Г. Нарышкин, И.В. Галанин, А.Л. Горелик, М.Н. Абрамовская, Р.Ю. Селиверстов, Т.А. Скоромец, А.Ю. Егоров, В.А. Добек</i> НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНОГО КОРСАКОВСКОГО СИНДРОМА .....	77

*М.Х. Чачхалия, И.В. Яковенко, Е.А. Кондратьева, В.Н. Боровикова, В.С. Киселев*  
ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ИНФУЗИИ  
ПАЦИЕНТАМ С ДЛИТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СОЗНАНИЯ .....85

*И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, И.И. Макарова, Н.А. Герасимов*  
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ  
В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ТВЕРИ .....94

## **ЛЕКЦИЯ**

*А.Н. Богданов, В.И. Мазуров*  
ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ..... 102

*М.Г. Соколова, Н.Ю. Александров, С.В. Лобзин*  
СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ У ДЕТЕЙ:  
ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ..... 108

## **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

*Д.В. Протащик, Н.В. Ворохобина, Э.Р. Шафигуллина, А.А. Лисицын*  
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА ..... 114

## **ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ**

*В.И. Мазуров, И.Б. Беляева*  
ГОЛИМУМАБ В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА ..... 120

## **ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ**

*А.В. Силин, М.В. Кондрашова, Е.Б. Авалуева, С.В. Иванов*  
К ВОПРОСУ ОБ ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ  
ПРОФЕССОРСКО-ПРЕПОДАВАТЕЛЬСКОГО СОСТАВА  
(НА ПРИМЕРЕ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА) ..... 126

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ** ..... 131

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

<i>A.B. Smolyaninov, A.S. Khrupina, Yu.V. Yurkevich, I.A. Pirozhkov, O.V. Supilnikova, K.M. Krylov, P.K. Krylov, I.D. Kozulin</i> USE OF HYDROXYETHYLCELLULOSE POLYMER AS A CARRIER FOR ALLOGENEIC FIBROBLASTS IN THERMAL BURNS TREATMENT.....	7
<i>A.A. Savelyeva, I.S. Kurapeev, K.M. Lebedinskiy</i> CHOICE OF GENERAL ANESTHESIA TECHNIQUE IN INADVERTENT INTRAOPERATIVE HYPOTHERMIA PREVENTION .....	13
<i>V.O. Kabanov, V.K. Grebennik, V.V. Dorofeykov, T.A. Sheshurina, D.I. Kurapeev, M.M. Galagoudza</i> ISCHEMIC PRECONDITIONING WITHOUT REPEATED AORTIC CROSS-CLAMP DURING CABG: EARLY RESULTS.....	23
<i>S.R. Kuz'mina-Krutetskaya, E. A. Morozov</i> CLINICAL FEATURES OF LEFT VENTRICLE LOCAL MOTION ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH NON-ST-ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME.....	30
<i>A.M. Lila, E.S. Buterus</i> HSOME INDICATORS OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.....	35
<i>K.L. Raikhelson, A.Yu. Baranovsky</i> IPREDICTION OF THE COURSE OF AUTOIMMUNE HEPATITIS AND PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS.....	40
<i>E.A. Kondrashina, A.G. Kharitonov, T.V. Bulgakova, S.V. Lapin, A.Y. Baranovsky</i> SEROLOGIC MARKERS IN DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE.....	46
<i>V.E. Nazarov, E.V. Denisova</i> DIAGNOSTIC FEATURES HELICOBACTER PYLORI IN COMPLICATED ULCER DUDODENALNOY .....	51
<i>Y.V. Grebtsov, A.I. Shugaev, V.P. Zemlyanoy, A.L. Lugovoy, E.A. Yarceva</i> PATHOGENIC ASPECTS OF WIDESPREAD PERITONITIS, DETERMINING TREATMENT POLICY.....	59
<i>T.E. Morozova, T.B. Andruschishina, E.I. Balakin, A.V. Egorov, F.A. Chernousov, M.H. Fridman</i> EFFECTIVENESS OF DIFFERENT MODES OF OCTREOTIDE FOR THE PREVENTION OF ACUTE POSTOPERATIVE PANCREATITIS .....	66
<i>D.D. Shkarupa, N.D. Kubin, E.S. Shpilenya</i> SURGICAL TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE AT MEN WITH APPLICATION OF TRANSOBTURATOR SYNTHETIC SLING – RESULTS OF THREE-YEAR OBSERVATION .....	73
<i>A.G. Naryshkin, I.V. Galanin, A.L. Gorelik, M.N. Abramovskya, R.U. Seliverstov, T.A. Skoromets, A.Yu. Egorov, V.A. Dobek</i> HNEW OPPORTUNITIES IN THE TREATMENT OF ALCOHOL-KORSAKOV SYNDROME.....	77
<i>M.H. Chachkhaliia, I.V. Yakovenko, E.A. Kondratieva, V.N. Borovikova, V.S. Kiselev</i> SUITABILITY OF INTRA-ARTERIAL INFUSION IN PATIENTS WITH PROLONGED IMPAIRED CONSCIOUSNESS .....	85

*I.I. Ivanova, S.F. Gnusaev, I.I. Makarova, N.A. Gerasimov*

THE FREQUENCY OF BENIGN JOINT HYPERMOBILITY SYNDROME IN TVER CHILDREN .....	94
--------------------------------------------------------------------------------	----

**LECTURE**

<i>A.N. Bogdanov, V.I. Mazurov</i> PULMONARY HYPERTENSION IN RHEUMATIC DISEASES .....	102
------------------------------------------------------------------------------------------	-----

<i>M.G. Sokolova, N.Yu. Aleksandrov, S.V. Lobzin</i> SPINAL MUSCULAR ATROPHY IN CHILDREN: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TRETMENT GUIDELINES .....	108
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

**LITERATURE REVIEW**

<i>D.V. Protashchik, N.V. Vorokhobina, Z.R. Shafigullina, A.A. Lisitsin</i> CLINICAL ASPECTS OF PRIMARY ALDOSTERONISM .....	114
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

**THREATMENT**

<i>V.I. Mazurov, I.B. Belyaeva</i> GOLIMUMAB IN THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS .....	120
-----------------------------------------------------------------------------------------------	-----

**MEDICAL SCIENCE**

<i>A.V. Silin, M.V. Kondrashova, E.B. Avalueva, S.V. Ivanov</i> ABOUT THE EVALUATING THE QUALITY OF THE RESEARCH ACTIVITIES OF THE HIGHER-EDUCATION TEACHING PERSONNEL (THE CASE OF A MEDICAL UNIVERSITY).....	126
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

<b>INSTRUCTIONS FOR AUTHORS</b> .....	131
---------------------------------------	-----

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМЕРА ГИДРОКСИЭТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ В КАЧЕСТВЕ НОСИТЕЛЯ ДЛЯ АЛЛОГЕННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ

*А.Б. Смолянинов<sup>1,2,3</sup>, А.С. Хрупина<sup>1</sup>, Ю.В. Юркевич<sup>1,2</sup>, И.А. Пирожков<sup>1,2</sup>, О.В. Сутильникова<sup>1,2</sup>,  
К.М. Крылов<sup>4</sup>, П.К. Крылов<sup>4</sup>, И.Д. Козулин<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Покровский банк стволовых клеток, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

## USE OF HYDROXYETHYLCELLULOSE POLYMER AS A CARRIER FOR ALLOGENEIC FIBROBLASTS IN THERMAL BURNS TREATMENT

*A.B. Smolyaninov<sup>1,2,3</sup>, A.S. Khrupina<sup>1</sup>, Yu.V. Yurkevich<sup>1,2</sup>, I.A. Pirozhkov<sup>1,2</sup>, O.V. Supilnikova<sup>1,2</sup>,  
K.M. Krylov<sup>4</sup>, P.K. Krylov<sup>4</sup>, I.D. Kozulin<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Stem Cell Bank Pokrovskii ltd., Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Research institute of emergency medicine named after I.I. Dzanelidze, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Лечение пациентов с обширными ожогами является серьезной проблемой здравоохранения. Применение биопрепаратов, содержащих культивированные клетки человека и различные носители, позволит существенно ускорить эпителизацию ожоговых ран. Полимер гидроксиэтилцеллюлозы используется в косметической промышленности для получения растворов с различной вязкостью. Целью представленной работы является определение влияния геля из полимера гидроксиэтилцеллюлозы на морфологические и функциональные характеристики фибробластов человека, а также оценка сроков регенерации кожного покрова пациентов с ожогами различной степени тяжести после применения геля из полимера гидроксиэтилцеллюлозы с аллогенными фибробластами человека.

Культуры фибробластов, полученные из образцов дермы крайней плоти здоровых доноров, проверяли на отсутствие маркеров инфекционных агентов бактериальной и вирусной природы и проводили кариотипирование культур. Определяли влияние геля на жизнеспособность фибробластов путем окрашивания 7-амино-актиномицином D. Оценку адгезивных свойств фибробластов в составе геля проводили с помощью световой микроскопии. Способность фибробластов в геле к выработке коллагена 1 типа определяли методом непрямой иммуноцитохимии. В клинических исследованиях эффективности геля с фибробластами участвовали 67 пациентов с ожогами степени II–IIIа и IVб.

У геля из полимера гидроксиэтилцеллюлозы отсутствовала токсичность в отношении фибробластов. Также он не нарушал способность фибробластов к адгезии и синтезу коллагена 1 типа. Нанесение геля с аллогенными фибробластами на ожоговые раны приводило к ускоренной эпителизации раневой поверхности, зон перфораций сетчатых трансплантатов и донорских участков по сравнению с контролем. Результаты исследования позволяют предположить возможность использования полученного препарата в местном лечении термических ожогов.

**Ключевые слова:** аллогенные фибробласты, клеточные технологии, гидроксиэтилцеллюлоза, эпителизация, термические ожоги.

Treatment of patients with extensive burns is a serious public health problem. Application of biological products containing cultured human cells and various carriers will significantly accelerate epithelialization of burn wounds. Hydroxyethyl cellulose polymer is used in cosmetics industry for obtaining solution of different viscosity. The aim of the study is to determine the effect of the gel made of hydroxyethyl cellulose polymer on the morphological and functional features of human fibroblasts and to estimate the timing of skin regeneration of patients with burns of varying severity after the application of this gel with allogeneic human fibroblasts.

Fibroblast cultures, prepared from foreskin dermis specimens of healthy donors, were tested on the absence of bacterial and viral markers in fibroblasts and then karyotyping was performed. The influence of the gel on the viability of fibroblasts was determined by staining with 7AAD. Evaluation of fibroblasts adhesion in the gel composition was carried out using light microscopy. The ability of fibroblasts in the gel to secrete collagen type 1 was determined by indirect immunocytochemistry. In the limited clinical trial involving 67 patients with II-IIIa and IVb burns the efficacy of the gel with fibroblasts was studied.

Hydroxyethylcellulose polymer gel didn't lead to fibroblasts death compared with the control as it didn't impair fibroblasts adhesion and synthesis of type 1 collagen. Application of gel with allogeneic fibroblasts for burn wounds resulted in rapid epithelialization of the wound surface, zones of perforations in mesh grafts and donor sites compared to the control. The findings suggest the use of the obtained preparation in the topical treatment of thermal burns.

**Key words:** allogeneic fibroblasts, hydroxyethylcellulose, epithelization, thermal burns.

## Введение

Фибробласты представляют собой основную популяцию клеток соединительной ткани, играющих ключевую роль в процессах регуляции клеточных взаимодействий и поддержании гомеостаза кожи. При ожоговой травме фибробласты выполняют ряд важных функций для восстановления целостности кожного покрова [1, 2]. Фибробласты принимают участие в процессе образования грануляционной ткани, мигрируют в рану и синтезируют компоненты внеклеточного матрикса, способствующего привлечению клеток различных типов (макрофагов, нейтрофилов) в рану. За счет матриксных металлопротеаз, синтезируемых фибробластами, в ране происходит смена временного матрикса на постоянный. Также фибробласты продуцируют ряд цитокинов, факторов роста, стимулирующих другие клетки к миграции и пролиферации.

Принципиальная возможность использования фибробластов для заживления ран была показана еще в середине прошлого века в работах Р. R. Medawar [3]. Клинические исследования показали, что при использовании аллогенных фибробластов и кератиноцитов для лечения последствий ожогов не происходит отторжения трансплантируемого материала [4]. Известно, что фибробласты проявляют иммуномодулирующее действие в отношении аллогенных Т-клеток [5]. Это объясняется отсутствием экспрессии на фибробластах антигенов МНС II и костимуляторных факторов [6]. Поэтому аллогенные фибробласты являются привлекательным инструментом для лечения последствий ожоговой травмы, которая по-прежнему является серьезной проблемой современной медицины.

На сегодняшний день существует большое количество разнообразных природных и синте-

тических полимерных носителей для переноса донорских клеток на поврежденную поверхность, с использованием которых были созданы биопрепараты для ускоренного восстановления целостности кожного покрова [7, 8]. Однако, несмотря на достигнутые успехи, сохраняется необходимость в совершенствовании технологии переноса клеток на раны. Одним из перспективных подходов совершенствования результатов регенеративной терапии является использование гелей, позволяющих наносить клеточный продукт на ожоговую поверхность различного рельефа и размера.

Полимер гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ) не обладает цитотоксичностью и образует растворы с широким диапазоном вязкости. Благодаря указанным свойствам он нашел свое применение в фармацевтической и косметической промышленности. Большим преимуществом данного полимера, по сравнению с коллагеном или фибрином, является его низкая стоимость, что необходимо учитывать при создании клеточных продуктов для широкого применения.

**Целью** настоящей работы является исследование влияния полимера ГЭЦ на функциональные особенности культур фибробластов, а также оценка ранозаживляющих свойств геля на основе полимера ГЭЦ и аллогенных фибробластов.

## Материал и методы исследования

### *Получение и контроль качества культур фибробластов*

Культуры фибробластов были получены из образцов дермы здоровых доноров после операции обрезания посредством измельчения стерильным скальпелем и ферментативной обработки 0,1% раствором коллагеназы 1 типа (Invitrogen, США). Первичные культуры

поддерживали на среде альфа-МЕМ (Invitrogen, США) с добавлением 20% ФБС (Invitrogen, США), пенициллина и стрептомицина при периодическом пересеве с частотой раз в четыре дня с использованием растворов версена (Биолот, Россия) и трипсина (Invitrogen, США).

После прохождения клетками второго пассажа проводили процедуры контроля качества полученных культур: определение в фибробластах нуклеиновых кислот ВИЧ, ВГВ, ВГС, *Treponema pallidum* и *Mycoplasma spp.* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов реагентов для выделения и амплификации нуклеиновых кислот (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и амплификатора CFX96 («Bio-Rad Laboratories», США).

Для анализа кариотипа полученных культур фибробластов препараты хромосом готовили по общепринятой методике. Анализ полученных препаратов проводили с возбуждением флуоресценции при длине волны 365 нм. Часть стекол окрашивали по стандартной GTG методике. Для этого препараты хромосом обрабатывали предварительно нагретым до 37°C раствором 25% трипсина, разведенным 1:3 или 1:4 в 1% PBS в течение 20–40 с. Далее опускали стекла в кюветы для окрашивания в 5% раствор Гимзы на 20–30 мин, краситель смывали проточной водой. Препараты анализировали в проходящем свете.

Анализ проводили с помощью микроскопа AxioScope A1, Carl Zeiss. Для получения фотоизображений использовали программное обеспечение Ikaros, Meta Systems.

Культуры, удовлетворяющие критериям контроля качества, помещали на длительное хранение в атмосферу жидкого азота по известной методике [9]. За 5–7 суток до применения фибробласты извлекали из сосудов Дьюара и размораживали с использованием водяной бани.

#### *Приготовление геля из полимера ГЭЦ*

Гель готовили, смешивая следующие компоненты: 1,1 г ГЭЦ, сухая среда МЕМ в 100 мл воды. В гель вводили суспензию фибробластов, полученную после обработки культуральных флаконов раствором версена и трипсина, в концентрации 250000 клеток/мл геля.

#### *Оценка жизнеспособности фибробластов в геле*

Для определения влияния компонентов геля на жизнеспособность фибробластов использовали метод окрашивания витальным красителем

7-аминоактиномицином D (7AAD) (Beckman Coulter, США). Фибробласты вносили в гель, помещали в инкубатор на 48 часов, после чего осаждали клетки двукратным центрифугированием (5 мин, 1000 об/мин) и окрашивали 7AAD в течение 20 мин. В качестве контроля использовали суспензию фибробластов в полной питательной среде альфа-МЕМ. Измерения проводили на проточном цитометре FC500 (Beckman Coulter, США) с длиной волны лазерного излучения 488 нм.

#### *Световая микроскопия*

Анализ способности фибробластов в составе геля ГЭЦ к адгезии проводили с использованием светового микроскопа PrimoVert, Carl Zeiss. Фибробласты вносили в гель ГЭЦ в концентрации 250000/мл и распределяли по чашке Петри. Через 24 часа проверяли наличие распластанных клеток. Для сравнения использовали фибробласты, культивированные в стандартных условиях (питательная среда альфа-МЕМ с добавлением 20% ФБС (Invitrogen, США)).

#### *Флуоресцентная микроскопия*

Для оценки влияния геля ГЭЦ на способность фибробластов к синтезу коллагена 1 типа использовали метод непрямой иммуноцитохимии. Фибробласты в составе геля ГЭЦ культивировали на покровных стеклах в течение четырех суток. В качестве контроля использовали культуру фибробластов, поддерживаемую в среде альфа-МЕМ (Invitrogen, США) с добавлением 20% ФБС (Invitrogen, США). Окрашивание проводили по существующей методике [10] с использованием моноклональных мышинных антител против коллагена 1 типа человека и антител кролика против IgG мыши, меченых FITC (ООО «Имтек», Россия). Флуоресцентный сигнал регистрировали с использованием микроскопа AxioScope A1, Carl Zeiss и программного обеспечения AxioVision.

#### *Клиническая оценка ранозаживляющего действия геля из полимера ГЭЦ с аллогенными фибробластами человека*

Клиническая часть основана на анализе результатов лечения 67 больных ожогового отделения НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в возрасте от 24 до 78 лет, с обширными поверхностными, пограничными (IIIa ст.) и глубокими (IIIб–IV ст.) термическими ожогами. Исследования проводили после предоставления пациентам в полном объеме информации

о предлагаемом способе лечения и подписании ими информированного согласия. В зависимости от метода местного лечения ран больные были разделены на 2 группы. Основную группу составили 37 пострадавших, которым лечение ожоговых ран проводилось с использованием аллогенных фибробластов в геле. Перед трансплантацией аллогенных фибробластов таким больным проводили тщательный туалет ожоговой раны, удаляли с раневой поверхности десквамированный эпидермис, фибрин. Рану последовательно обрабатывали раствором антисептика (Хлоргексидин, Йодопирон), стерильным изотоническим раствором, затем наносили гель с фибробластами из расчета 1 мл геля на 5 см<sup>2</sup> площади поверхности, накладывали сетчатую повязку Ломатуэль (Lomatuell, Lohmann&Raucher), которую фиксировали стерильной марлей и бинтом. Трансплантацию культивированных фибробластов в геле осуществляли на обширные ожоговые раны II–IIIa степени, донорские участки, в т.ч. длительно не заживающие. При глубоких ожогах IIIб–IV ст. гель с фибробластами использовали для подготовки гранулирующих ран к аутодермопластике, ускоренного заживления зон перфорации после пересадки сетчатых кожных аутолооскутов, перфорированных в соотношении 1:4 и 1:6.

В группе сравнения 30 пострадавшим с термическими ожогами II–IIIa ст., IIIб–IV ст. лечение проводилось традиционным способом. Оценка результатов лечения проводилась на основе ретроспективного анализа историй болезней. Консервативное лечение в этой группе включало удаление в аналогичные сроки нежизнеспособных тканей в области ожоговой раны, аппликацию повязок с растворами антисептиков, мазями на водорастворимой основе (Левомеколь, Левосин), а также мазями, ускоряющими заживление ран (Эбермин).

За показатель эффективности принимали сроки эпителизации ожоговых ран II и IIIa ст., сроки заживления ран донорских участков, сроки заживления зон перфорации сетчатых ауто трансплантатов при хирургическом лечении ожогов IIIб–IV ст.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета программ Statistica 6,0 for Windows, Microsoft Excel. Анализ достоверности различия средних величин проведён по критерию Стьюдента (t-критерий). Статистически значимыми считались результаты при значении  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Большое внимание при разработке препаратов на основе культур клеток следует уделять проблемам контроля качества для обеспечения безопасного применения, особенно при использовании аллогенного материала. В данной работе на первом этапе был проведен тщательный контроль качества полученных культур: отсутствие контаминации и стабильность кариотипа. Только культуры, прошедшие контроль качества, использовали для клинического применения. Было получено четыре культуры фибробластов человека, в которых клетки имели характерную веретенообразную форму и активно пролиферировали. Результаты анализа методом ПЦР показали, что в них отсутствовали ДНК/РНК ВГВ, ВГС, ВИЧ, *Mycoplasma spp.* и *Treponema pallidum*. По результатам кариотипирования только две культуры имели нормальный мужской кариотип (46,XY). Для остальных случаев был установлен аберрантный кариотип, связанный с изменением числа или структуры хромосом, а также сочетанными аномалиями, который подтверждался при повторном кариотипировании. Культуры с аберрантными кариотипами утилизировали.

Влияние гелевой среды на жизнеспособность фибробластов определяли с помощью известного метода включения витального красителя 7AAD мертвыми клетками с использованием проточной цитометрии. Через 48 часов в составе геля жизнеспособность клеток составляла  $51,5 \pm 2\%$ , что соответствовало доле живых клеток в контроле:  $51,6 \pm 2,8\%$ .

По результатам световой микроскопии после введения в состав геля из полимера ГЭЦ фибробласты сохраняли способность к адгезии. В чашках Петри с гелем доля распластанных клеток составляла  $75 \pm 4,5\%$ , тогда как в контроле  $90 \pm 5,2\%$  клеток прикрепились к поверхности пластика. Полученный результат можно объяснить вероятностью образования в геле достаточно густой сети из молекул полимера ГЭЦ, которая могла препятствовать свободному прохождению фибробластов сквозь толщу геля и, соответственно, адгезии клеток на поверхности пластика.

Методом непрямой иммуноцитохимии было показано, что гель ГЭЦ не оказывает отрицательного влияния на синтез фибробластами основного белка внеклеточного матрикса – коллагена 1 типа. В качестве контроля использовали фибробласты, прошедшие стандартное

культивирование. Было проанализировано три покровных стекла в каждой группе. На всех препаратах регистрировали флуоресцентный сигнал антител к коллагену 1 типа.

Таким образом, было определено, что компоненты геля из полимера ГЭЦ не приводят к гибели фибробластов, не нарушают синтез коллагена 1 типа и не препятствуют адгезии фибробластов *in vitro*.

Пересадка фибробластов в составе геля на поверхностные и пограничные ожоги сопровождалась снижением интенсивных болевых ощущений, являющихся характерной особенностью ожоговых ран II–IIIa ст. Применение геля с фибробластами в зонах обширных ожогов II ст. обеспечивало ускоренное заживление поврежденной поверхности. Через 5–6 суток после наложения геля наблюдалась практически полное восстановление эпителия кожи. Заживление под влиянием традиционных средств местного лечения наступало не ранее 12–14 суток.

Трансплантация фибробластов в геле явилась эффективным и безопасным методом лечения пограничных термических повреждений кожи. При перевязке на 4–5 сутки после аппликации клеточного препарата практически на всей раневой поверхности визуализировались различного размера и формы сухие матовые участки неопителия. Восстановление целостности кожи при ожогах IIIa ст. происходило через 9–13 суток в отличие от традиционного

метода лечения, при котором раны заживали на 18–22 сутки (табл.).

При лечении донорских ран с применением фибробластов срок полной эпителизации раневых участков составлял 5–8 суток. Полная эпителизация донорских ран при традиционном лечении достигалась в среднем через 12–15 суток.

При ожогах IIIб–IV степени трансплантация на раны фибробластов позволила подготовить гранулирующие раны к аутодермопластике. Во всех случаях наблюдалось полное приживление кожного аутоотрансплантата.

Комбинированная аутодермопластика с трансплантацией аллогенных фибробластов в геле при глубоких ожогах (IIIб–IV ст.) значительно сокращала сроки восстановления перфорированных участков пересаженной аутологичной кожи. При аутодермопластике с коэффициентом перфорации 1/4–1/6 у обожженных отмечалось заживление зон сетчатого аутоотрансплантата кожи через 6–8 суток после операции, что в 2 раза быстрее по сравнению с традиционной аутодермопластикой с аналогичным коэффициентом перфорации. Следует отметить, что ни в одном случае под повязкой с аллогенными фибробластами в геле не наблюдалось развития гнойных осложнений и аллергических реакций.

Таким образом, разработанный клеточный препарат, содержащий аллогенные фибробласты в составе синтетического гелеобразующего носителя, позволил значительно сократить

### Сроки эпителизации ожоговых поверхностей при ожогах различной степени тяжести в контрольной группе и группе сравнения

Показатели	Группы пациентов	
	Контрольная (традиционное лечение)	Основная (применение аллофибробластов)
<b>Ожоговые раны II–IIIa степени</b>		
Количество пациентов	12	15
Возраст, лет	43 ± 5,3	46 ± 4,8
Площадь поражения, %	31 ± 2,7	36 ± 3,9
Сроки эпителизации, сутки	19,6 ± 2,7	11,7 ± 1,2*
<b>Ожоговые раны IIIб–IV степени</b>		
Количество пациентов	18	22
Возраст, лет	37 ± 4,2	46 ± 3,1
Площадь поражения, %	8,3 ± 3,4	7,2 ± 4,1
Сроки эпителизации донорских участков, сутки	13,2 ± 2,1	6,3 ± 0,9*
Сроки эпителизации зон перфорации сетчатых кожных аутоотрансплантатов, сутки	15,8 ± 2,3	7,4 ± 1,5*

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

сроки эпителизации обширных ожоговых ран II–IIIa ст., донорских участков и зон перфорации сетчатых аутотрансплантатов при хирургическом лечении ожогов IIIб–IV ст., и уменьшить продолжительность подготовки вялогранулирующих глубоких ожоговых ран к аутодермопластике.

В настоящий момент считается, что при нанесении на поврежденную поверхность аллогенные фибробласты создают временное покрытие раны, вырабатывая компоненты внеклеточного матрикса, и одновременно опосредованно через цитокиновый сигналинг обеспечивают постоянную эпителизацию, стимулируя оставшиеся фибробласты и кератиноциты пациента к делению и миграции [11]. Этим объясняется терапевтический эффект раневых покрытий на основе культивированных клеток.

Разработанный гель на основе полимера ГЭЦ дает возможность быстрого покрытия и моделирования обширных поверхностей тела со сложным рельефом и был удобен в общем применении. Другими достоинствами препарата следует считать доступность и относительную дешевизну синтетического полимера ГЭЦ по сравнению с известными натуральными полимерами (коллаген, эластин, фибрин). Также гель такого типа не подвержен контракции, что характерно для коллагеновых матриц.

Исходя из представленных данных, применение аллогенных фибробластов в гелевом носителе на основе гидроксиэтилцеллюлозы является весьма перспективным подходом для лечения поверхностных, пограничных и глубоких термических ожогов.

### Выводы

1. Гель из полимера ГЭЦ не нарушает функциональных свойств культур фибробластов.

2. Гель из полимера ГЭЦ и аллогенных фибробластов может быть использован для лечения термических ожогов II–IIIa ст. в 1–2 фазе раневого процесса.

3. Лечение ожогов IIIб–IV ст. с применением культивированных аллофибробластов позволяет использовать аутолоскуты с коэффициентом перфорации 1/6 и более, что создает условия для минимизации площади донорских участков кожи.

*Работа выполнена при поддержке персонального гранта Фонда содействия развитию*

*малых форм предприятий в научно-технической сфере.*

### Литература

1. Бозо, И.Я. Фибробласт – специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимного происхождения? / И.Я. Бозо [и др.] // Цитология. – 2010. – Т. 52, № 2. – С. 99–108.

2. Singer, A.J. Cutaneous wound healing / A.J. Singer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341, № 10. – P. 738–746.

3. Medawar, P.R. The cultivation of adult mammalian skin epithelium in vitro / P.R. Medawar // Quart. J. Microsc. Sci. – 1948. – Vol. 89. – P. 187–196

4. Badiavas, E.V. Human chronic wounds treated with bioengineered skin: histologic evidence of host-graft interactions / E.V. Badiavas [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2002. – Vol. 46, № 4. – P. 524–530.

5. Haniffa, M.A. Adult human fibroblasts are potent immunoregulatory cells and functionally equivalent to mesenchymal stem cells / M.A. Haniffa [et al.] // J Immunol. – 2007. – Vol. 179, № 3. – P. 1595–1604.

6. Theobald, V.A. «Neutral allografts» – lack of allogeneic stimulation by cultured human cells expressing MHC class I and class II antigens / V.A. Theobald [et al.] // Transplantation. – 1993. – Vol. 55, № 1. – P. 128–133.

7. Jones, I. A guide to biological skin substitutes / I. Jones [et al.] // Br J Plast Surg. – 2002. – Vol. 55, № 3. – P. 185–193.

8. Зорин, В.Л. Дermalные фибробласты для лечения дефектов кожи / В.Л. Зорин [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2009. – Т. IV, № 4. – С. 26–40.

9. Смолянинов, А.Б. Перспективы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови для лечения ВИЧ-инфекции / А.Б. Смолянинов [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного мед. ун-та им. И.И. Мечникова. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 7–13.

10. Юдинцева, Н.М. Различия в морфологии и функциональной активности дермальных фибробластов в зависимости от их происхождения и условий культивирования : автореф. дисс. ... канд. биол. наук / Н.М. Юдинцева. – СПб., 2010. – 25 с.

11. Phillips, T.J. Cultured epidermal allografts as biological wound dressings / T.J. Phillips [et al.] // Prog Clin Biol Res. – 1991. – Vol. 365. – P. 77–94.

*А.Б. Смолянинов. Тел.: 8-964-376-05-06, e-mail: doctorsmolvma@inbox.ru*

## ВЫБОР МЕТОДА ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ НЕПРЕДНАМЕРЕННОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ

*А.А. Савельева, И.С. Курапеев, К.М. Лебединский*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

## CHOICE OF GENERAL ANESTHESIA TECHNIQUE IN INADVERTENT INTRAOPERATIVE HYPOTHERMIA PREVENTION

*A.A. Savelyeva, I.S. Kurapeev, K.M. Lebedinskiy*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© А.А. Савельева, И.С. Курапеев, К.М. Лебединский, 2013

Сравнение влияния ингаляционной и внутривенной анестезии на динамику температуры тела, а также анализ эффективности пассивных и активных физических методов профилактики непреднамеренной интраоперационной гипотермии (НИГ) проведены у 86 пациентов, которым выполняли плановые операции коронарного шунтирования без искусственного кровообращения. Исследовали параметры центральной гемодинамики, кислородтранспортной функции крови и динамику маркеров повреждения миокарда. В первой группе пациентов (40 человек) проводили внутривенную анестезию, во второй группе (46 человек) применялась ингаляционная методика. В каждой из групп были выделены подгруппы; в подгруппе А профилактику НИГ проводили с применением только пассивных методов (ограничение потерь тепла), в подгруппе Б применяли активное физическое согревание с использованием комплекса «Биотерм 5У». Сочетание ингаляционной анестезии с активным согреванием позволило обеспечить поддержание нормотермии, наиболее благоприятный гемодинамический профиль, большую величину резерва доставки кислорода по отношению к его потреблению и способствовало ограничению повреждения миокарда, повышая безопасность анестезии и в целом операций коронарного шунтирования на работающем сердце.

**Ключевые слова:** непреднамеренная интраоперационная гипотермия, профилактика гипотермии, температура, ингаляционная анестезия, внутривенная анестезия, коронарное шунтирование на работающем сердце.

Simultaneous comparison of inhalational versus intravenous anesthesia and passive versus active physical methods for preventing inadvertent perioperative hypothermia during surgery was performed in 86 patients during off-pump CABG. Systemic hemodynamic parameters, oxygen transport and myocardial injury markers dynamics were analyzed among two groups (propofol-based TIVA, 40 patients versus sevoflurane-based anesthesia, 46 patients) and two subgroups within each group (passive hypothermia prevention versus active warming with «Biotherm 5U» device). The combination of inhalational anesthesia with external warming showed the best results – normothermia maintenance, more favorable hemodynamic profile, greater relation between oxygen delivery and consumption, and myocardial injury reduction. The authors concluded that this combination is optimal from patient safety point of view.

**Key words:** inadvertent perioperative hypothermia, prevention of inadvertent hypothermia, body temperature, temperature management, coronary artery bypass grafting.

### Введение

Непреднамеренная интраоперационная гипотермия (НИГ) и связанные с ней осложнения, а также контроль и коррекция температурного гомеостаза по сей день составляют актуальную клиническую проблему [1, 2]. Нарушения теплового баланса являются неизбежным следствием угнетения механизмов терморегуляции препаратами как для общей, так и регионарной анестезии. Развитие НИГ, в свою очередь, пред-

ставляет собой независимый фактор риска возникновения периоперационных критических инцидентов у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Несмотря на наличие многочисленных технических разработок для согревания больного на операционном столе и в палате интенсивной терапии, их изолированное рутинное применение не всегда полностью разрешает проблему НИГ. В одних случаях причиной этого является

недостаточная эффективность, в других – техническая сложность, недостаточная безопасность для пациента и создание помех операционной бригаде, а также высокая стоимость и малая доступность для стационаров с невысоким уровнем оснащения. Альтернативой изолированному применению источников внешнего тепла может служить дополнение перечисленных методов профилактики НИГ разумным и целенаправленным использованием свойств современных препаратов для проведения общей анестезии. Перспективным методом анестезии у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), является сочетание ингаляционной анестезии на основе севофлурана с нейроаксиальной блокадой.

**Цель исследования:** повысить эффективность профилактики непреднамеренной интраоперационной гипотермии при проведении общей анестезии с использованием физических методов согревания пациента.

#### Материалы и методы

Основу исследования составили материалы обследования и лечения 86 пациентов страдающих ИБС, стенокардией напряжения II–III функционального класса по классификации Канадского кардиологического общества (CCS, 1976) [3], оперированных в период с 2008 по 2011 г. В исследование были включены паци-

енты, которым планировалось выполнение операции коронарного шунтирования (КШ) на работающем сердце с применением систем стабилизации миокарда без искусственного кровообращения. Критериями исключения из исследования служили: сниженная сократимость миокарда по данным эхокардиографии (ФВ ЛЖ < 50%), эндокринные заболевания в стадии декомпенсации, ожирение IV степени, кахексия, выявленная перед операцией, гипо- или гипертермия, переход на искусственное кровообращение в ходе операции.

В дооперационном периоде все пациенты прошли комплексное обследование, включающее в себя рентгенографию грудной клетки, стандартный спектр клинико-биохимических лабораторных и функционально-диагностических исследований, селективную коронарографию. В зависимости от применяемого метода общей анестезии больные распределены между двумя группами. В каждой из групп были выделены подгруппы по используемому методу профилактики гипотермии. В подгруппе А профилактику НИГ проводили по обычной методике с применением только пассивных методов. В подгруппе Б применяли также активные физические методы профилактики гипотермии. Распределение пациентов по возрасту, полу и антропометрическим признакам дано в таблице 1, а некоторые показатели их клинического статуса представлены в таблице 2.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту, полу и антропометрическим признакам (n = 86)\*

Подгруппы	n	Средний возраст, лет	М	Ж	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	ППТ, м <sup>2</sup>
1 А	20	60,6±10,5	17	3	27±3	1,89±0,17
1 Б	20	61,0±7,1	16	4	28±5	1,99±0,24
2 А	24	61,9±8,9	20	4	28±3	1,94±0,18
2 Б	22	60,5±8,4	20	2	28±3	1,88±0,13

\* – по все признакам отличия между группами недостоверны (p > 0,05).

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов (n = 86)\*

Группы	1		2	
	А (n = 20)	Б (n = 20)	А (n = 24)	Б (n = 22)
Сопутствующие заболевания				
Сумма баллов по EuroSCORE	2,0±2,1	2,4±2,1	2,5±2,0	2,4±2,0
Прогнозируемая летальность по EuroSCORE	2,3±2,9	2,1±1,3	2,4±2,2	2,2±1,3
ИМ в анамнезе	14 (70%)	13 (65%)	16 (67%)	14 (64%)
Стеноз ЛКА > 50%	7 (35%)	5 (25%)	5 (21%)	7 (32%)
ОАСНК	1 (5%)	2 (10%)	2 (8%)	4 (18%)

Группы Сопутствующие заболевания	1		2	
	A (n = 20)	Б (n = 20)	A (n = 24)	Б (n = 22)
ОАСНК и стеноз сонных артерий > 50%	1 (5%)	1 (5%)	2 (8%)	2 (9%)
ФВ ЛЖ, %	62±11	62±8	58±10	60±9
Нарушения ритма в анамнезе	4 (20%)	1 (5%)	2 (8%)	4 (18%)
Гипертоническая болезнь	19 (95%)	20 (100%)	24 (100%)	21 (95%)
СН II ф.к по NYHA	18 (90%)	18 (90%)	20 (83%)	19 (86%)
СН III ф.к по NYHA	2 (10%)	2 (10%)	4 (17%)	3 (14%)
Ожирение I–II ст.	4 (20%)	5 (25%)	6 (25%)	4 (18%)
СД II	4 (20%)	7 (35%)	7 (29%)	2 (9%)

\* – по все признакам отличия между группами недостоверны ( $p > 0,05$ ); ЛКА – левая коронарная артерия; ОАСНК – облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей; ФК NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; СД II – сахарный диабет 2-го типа.

В первой группе (40 человек) проводили внутривенную анестезию. Во второй группе (46 человек) применялась ингаляционная методика. Достоверных различий между группами пациентов по тяжести исходного состояния, наличию сопутствующих заболеваний, половому составу, возрасту и показателям антропометрии не наблюдалось. Однако следует подчеркнуть, что более половины больных (56%), включенных в исследование, были старше 60 лет, что, как известно, увеличивает риск развития НИГ [4].

Стандартная предоперационная подготовка включала назначение блокатора протонной помпы (омепразол 20 мг per os вечером и 40 мг внутривенно утром перед операцией) и седативных средств группы бензодиазепинов (феназепам 2 мг внутримышечно накануне и за 30 минут до операции диазепам 10 мг), отказ от приема пищи за 12 часов до операции. Методом выбора для проведения операций КШ явилась сочетанная анестезия, то есть общая комбинированная многокомпонентная анестезия с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) в комбинации с эпидуральной анестезией.

В операционной всем больным выполняли катетеризацию периферической вены катетером 18G. С целью контроля АД катетеризовали лучевую артерию катетером 20G («Arteriofix», «B|Braun», Германия). Пункцию эпидурального пространства выполняли на уровне Th<sub>III</sub>–Th<sub>IV</sub> иглой Tuohy калибром 18G с проведением эпидурального катетера в краниальном направлении на 3,5–4 см. После перевода пациентов на ИВЛ для проведения интраоперационной инфузионной терапии и контроля ЦВД по методи-

ке Сельдингера катетеризовали внутреннюю яремную вену передним доступом катетером диаметром 1,3 мм (14G) («Certofix», «B|Braun», Германия).

После подключения стандартного мониторинга проводили индукцию анестезии. В I группе осуществляли внутривенную индукцию введением 0,3 мг фентанила и пропофола в дозе 2 мг·кг<sup>-1</sup>. Интубацию трахеи осуществляли на фоне мышечной релаксации пипекурония бромидом в дозе 6–8 мг. В дальнейшем миоплегию поддерживали дробным введением 2–4 мг этого же препарата через 80–90 минут. Поддержание анестезии обеспечивали внутривенной инфузией пропофола в дозе 2–3 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup> при помощи автоматического дозатора лекарственных веществ «Perfusor C» («B|Braun», Германия). Использование для введения анестетика шприца-инфузора позволяло поддерживать постоянный уровень концентрации пропофола в крови.

В группе II индукцию анестезии осуществляли подачей 8 об.% севофлурана через лицевую маску и введением 0,3 мг фентанила. Миоплегию проводили по такой же схеме, что и у больных I группы. Стоит отметить, что потребность в повторном введении миорелаксанта возникала несколько позже и доза составляла 2 мг. Поддержание анестезии во II группе пациентов обеспечивали ингаляцией севофлурана 1–3 об.% (0,5–0,8 МАК) под контролем газового состава выдыхаемого воздуха с помощью газоанализатора «RAC2A» («General Electric», США).

Аналгезию в обеих группах осуществляли методом продленной эпидуральной блокады с использованием 0,5% раствора бупивакаина. Суммарная доза местного анестетика составила

89±12 и 80±10 мг в I и II группе соответственно. Суммарная доза опиатного анальгетика за время анестезии составляла 0,4–0,5 мг. С целью нивелирования гемодинамического эффекта высокого эпидурального блока в обеих группах проводили инфузию фенилэфрина в дозах 0,13–0,85 мкг·кг<sup>-1</sup>·мин<sup>-1</sup>.

ИВЛ в обеих группах больных проводили аппаратом «Aliseo» («Datex-Ohmeda», США) в режиме CMV по полуоткрытому контуру со скоростью притока свежих газов 4–8 л·мин<sup>-1</sup>. Ориентировочные параметры ИВЛ выбирали из расчета значений ДО 8–10 мл·кг<sup>-1</sup> массы тела, частоты дыхания 8–10 вдохов в минуту, ПДКВ 3–4 см вод. ст., соотношения вдоха к выдоху, равного 1:2. Контроль и коррекцию параметров ИВЛ осуществляли согласно данным капнографии (Р<sub>ЕТ</sub>СО<sub>2</sub> поддерживалось в диапазоне 32–37 мм рт. ст.). Концентрацию кислорода во вдыхаемой пациентом кислородно-воздушной смеси регулировали в зависимости от показателей газового состава артериальной крови в диапазоне от 0,4–0,7.

В подгруппе А профилактику НИГ проводили по обычной методике с применением только пассивных методов, что соответствовало рутинной практике отделения до проведения настоящего исследования. В операционной поддерживали постоянную температуру 24°C и укрывали пациента влагоизолирующим хирургическим бельем («Mölnlycke Health Care», Швеция).

В подгруппе Б, в дополнение к физическим методам профилактики гипотермии, в качестве экзогенного источника тепла использовали согревающей комплекс хирургического и реанимационного назначения «Биотерм 5У» (производитель ООО «МБ», Россия). Прибор включали за 30 минут до поступления пациента в операционную, заданная температура составляла 40°C.

Для регистрации центральной температуры пользовались инфракрасным аурикулярным термометром «UT-101» («A&D Company, Ltd.», Япония), который устанавливали в области тимпанической мембраны. Результирующим принималось максимальное значение в серии из трех измерений. Регистрацию показателей проводили каждые 30 минут, начиная с момента поступления пациента в операционную. Динамику центральной температуры контролировали на следующих этапах операции: при поступлении пациента в операционную; после индукции; после стернотомии; на этапе формирования дистальных анастомозов; в конце операции на

этапе ушивания подкожной клетчатки. Учитывая особенности практического применения, измерение температуры барабанной перепонки с помощью инфракрасного термометра представляется доступной, малоинвазивной и безопасной альтернативой традиционным методам измерения центральной температуры тела, как в ходе анестезии, так и у пациентов в сознании. Пригодность инфракрасной тимпанической термометрии для мониторинга центральной температуры тела подтверждается и опубликованными данными [5–7].

Измерение стандартных параметров центральной гемодинамики проводили с помощью монитора «NiCO<sub>2</sub>» («Novamatrix», США), в основе работы которого лежит методика частично реверсивного дыхания.

Степень повреждения миокарда проводили путем оценки динамики тропонина Т на следующих этапах исследования: после индукции анестезии до кожного разреза; через 6, 12 и 24 часа после окончания операции с помощью стандартных наборов реагентов на биохимическом анализаторе «Elecsys 2010» («Roche Diagnostics», Швейцария).

Математическая обработка результатов осуществлялась с помощью персонального компьютера в ОС «Microsoft Windows XP» («Microsoft Corporation», США). Использовали статистические пакеты программ MS Office<sup>XP</sup>2003 («Microsoft Corporation», США) и «STATISTICA for Windows» («StatSoft Inc», версия 5.5 лицензия № AXXR402C29502 3FA, США).

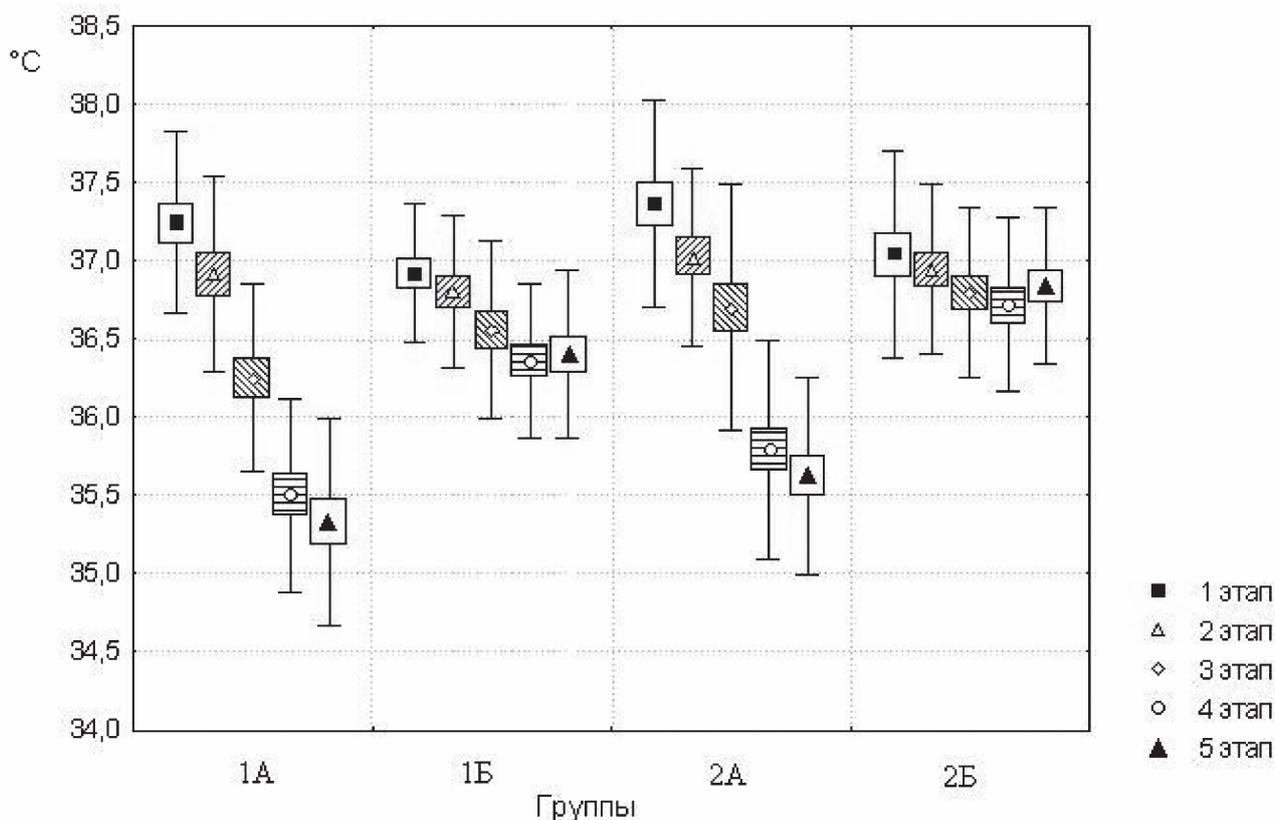
### Результаты и их обсуждение

В ходе операции снижение центральной температуры наблюдалось у 100% больных. После индукции анестезии во всех группах отмечалось её быстрое снижение, соответствующее фазе перераспределения тепла между ядром и оболочкой. Дальнейшее развитие НИГ в исследуемых подгруппах было различным (рис. 1).

Клинически значимое (ниже 36°C) снижение центральной температуры было зарегистрировано в подгруппах, где не проводилась специфическая профилактика гипотермии. При этом гипотермия в подгруппе 2А была достоверно (p < 0,05) менее выражена на этапе после выполнения стернотомии, чем в подгруппе 1А на соответствующем этапе операции. Минимальные значения центральной температуры тела, соответствующие максимальной выраженности НИГ, в группе 1 составили 35,2±0,6 (А) и 36,1±0,5 (Б) против 35,5±0,7 (А) и 36,5±0,4°C

(Б) в группе 2. Таким образом, в подгруппах, в которых дополнительно применялись физические методы согревания пациента, после окончания фазы перераспределения не отмечено дальнейшего развития гипотермии. Минималь-

ные значения центральной температуры в подгруппе, где применяли внутривенную методику анестезии достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались от значений в подгруппе ингаляционной анестезии в пользу последней.



**Рис. 1.** Динамика центральной температуры ( $T_{\text{центр}}$ ,  $^{\circ}\text{C}$ ;  $M \pm m$ ) на этапах операции при анестезии пропофолом и севофлураном с учетом применения согревающего комплекса «Биотерм 5У»:

1 А – группа пропофола с профилактикой НИГ путем применения пассивных методов; 1 Б – группа пропофола профилактика НИГ путем применения согревающего комплекса «Биотерм 5У»; 2 А – группа севофлурана с профилактикой НИГ путем применения пассивных методов; 2 Б – группа севофлурана с профилактикой НИГ путем применения согревающего комплекса «Биотерм 5У». Этапы операции: 1 – при поступлении в операционную; 2 – после индукции; 3 – после стернотомии; 4 – на этапе формирования дистальных анастомозов; 5 – в конце операции на этапе ушивания подкожной клетчатки

Очевидно, что сочетание большого количества факторов риска развития НИГ, характерное для длительных и травматичных оперативных вмешательств в условиях сочетанной методики анестезии, проводимой у больных старшей возрастной группы, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания и высокий риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений и прогнозируемой летальности (EuroSCORE  $2,3 \pm 2,0$ ,  $2,2 \pm 2,0\%$ ), закономерно приводит к развитию НИГ в отсутствие целенаправленной ее профилактики.

Динамика снижения центральной температуры и отсутствие четко выраженной фазы плато соответствует типичной картине прогрес-

сирования гипотермии, характерной для сочетания общей анестезии и нейроаксиального блока [1, 8, 9]. Значения центральной температуры, регистрируемые в подгруппах, где применяли согревающий комплекс «Биотерм 5У», достигали достоверных различий только на завершающем этапе операции, что, по-видимому, можно объяснить отличием выбранного метода анестезии.

В группе ингаляционной анестезии зарегистрирована достоверно меньшая выраженность НИГ, чем в соответствующих подгруппах внутривенной методики. Учитывая отсутствие значимых различий между группами 1 и 2 по составу, тяжести исходного состояния и объема оперативного вмешательства, обусловивших

сопоставимо высокий риск развития НИГ, и методике профилактики гипотермии, меньшая выраженность НИГ в группе 2 свидетельствует об эффективности сочетания применяемого способа ее профилактики с ингаляционной методикой анестезии.

Гемодинамика в ходе анестезии была в целом стабильной во всех исследуемых группах. Однако в связи со снижением сократимости миокарда, у 15% пациентов подгруппы 1А потребовалось назначение инотропной поддержки на основном этапе операции. Проводилась инфузия дофамина в дозе  $4,3 \pm 0,4$   $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ .

Обращает на себя внимание тот факт, что у всех пациентов имела место умеренная брадикардия наиболее выраженная без применения согревающего комплекса «Биотерм 5У»: до  $52 \pm 7$  в группе пропофола и  $52 \pm 9$   $\text{мин}^{-1}$  в группе севофлурана. При этом не зафиксировано ни одного случая критического снижения ЧСС, которое потребовало бы проведения временной электрокардиостимуляции. Причинами снижения ЧСС являются три фактора: развитие эпидурального блока на верхнегрудном уровне, отрицательный хронотропный эффект препаратов для общей анестезии, предшествующий длительный прием многими больными селективных  $\beta$ -блокаторов. Отсутствие заметной динамики ЧСС по этапам операции и анесте-

зии свидетельствует, в свою очередь, о хорошем уровне анестезиологической защиты, что позволило избежать повышенной симпатoadреналовой активности на травматичных этапах.

Среднее артериальное давление на всех этапах анестезии и операции поддерживалось между 73 и 81 мм рт. ст. Статистически значимые различия по величине среднего артериального давления отмечены на заключительном этапе операции при сравнении групп и после индукции анестезии внутри подгрупп. В течение анестезии исходно повышенные значения среднего АД снижались до нормальных величин, что вероятно связано с сочетанным вазоплегическим эффектом эпидуральной анестезии и общих анестетиков.

В обеих группах наблюдалась тенденция к гиподинамическому типу кровообращения. Максимальные значения СИ в группе 1 и 2 составили  $2,5 \pm 0,5$  и  $2,7 \pm 0,5$   $\text{л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$  соответственно; при этом в обеих подгруппах группы 1 значения этого параметра центральной гемодинамики на всех этапах анестезии значимо не изменялись и оставались на прежнем минимальном уровне. В то время как в подгруппе севофлурана, где использовался согревающий комплекс «Биотерм 5У», на всем протяжении анестезии величины СИ были стабильны и к моменту окончания операции превышали исходные (рис. 2).

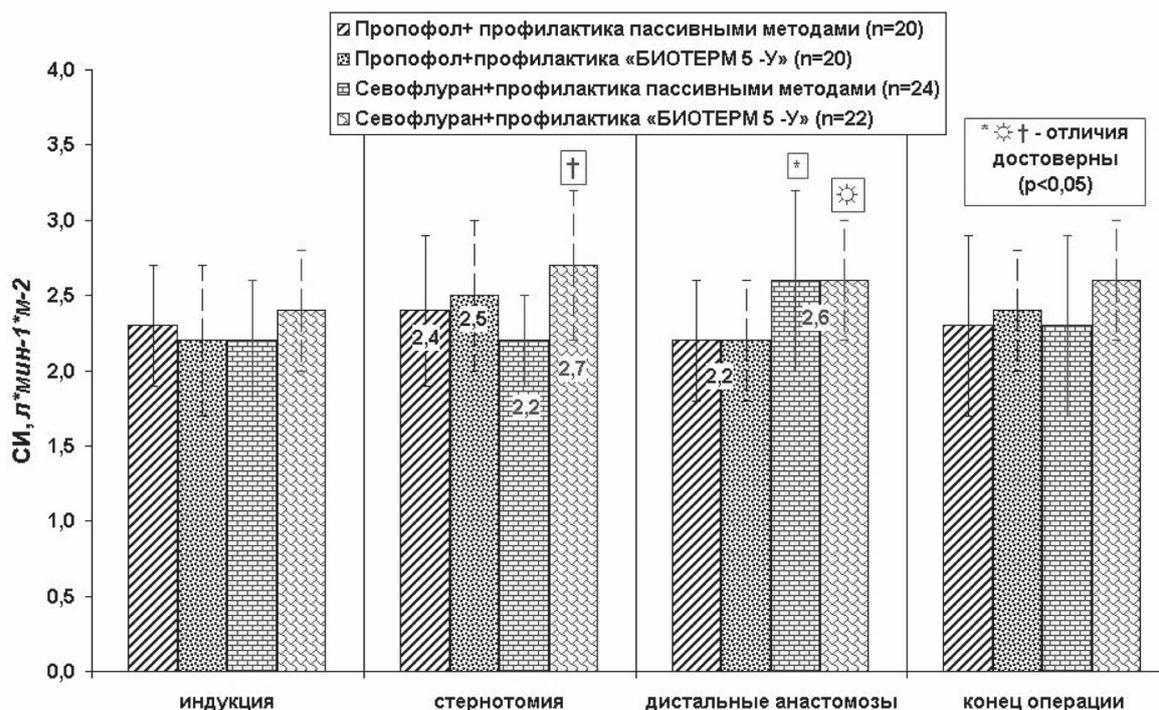


Рис. 2. Динамика сердечного индекса при анестезии пропофолом и севофлураном с учетом применения согревающего комплекса «Биотерм 5У»: \* – отличие от группы 1А достоверно ( $p < 0,05$ ); □ – отличие от группы 1Б достоверно ( $p < 0,05$ ); † – отличие от группы 2А достоверно ( $p < 0,05$ )

После выполнения стернотомии отмечали достоверно ( $p < 0,05$ ) значимый прирост и более высокий уровень этого показателя в подгруппе 2Б по сравнению с 2А. На основном этапе операции СИ в обеих подгруппах группы 2 достоверно ( $p < 0,05$ ) превышал значения соответствующих подгрупп 1. Во всех остальных случаях статистически достоверных различий между значениями СИ в первой и второй группах не было.

Описанный гемодинамический профиль, очевидно, связан со снижением симпатического ответа на фоне высокого эпидурального блока и индукции анестезии и умеренным снижением сократимости. Также умеренное снижение ЧСС и отсутствие компенсаторного ее увеличения на фоне ингаляции севофлурана при интубации трахеи является преимуществом данного метода анестезии, поскольку тахикардия и выраженная брадикардия является нежелательной у пациентов, страдающих ИБС.

Оценку ИОПСС проводили в условиях эпидуральной анестезии и инфузии фенилэфрина. На всех этапах операции величины ИОПСС в группе пропофола превышали показатели в группе севофлурана, но различия достигли порога статистической достоверности только к основному этапу. Однако это обеспечивалось большими дозами вазопрессорных препаратов. Применяли фенилэфрин в дозах  $0,15-0,83$  и  $0,13-0,73$   $\text{мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$ , соответственно, в 1-й и 2-й группах. К моменту окончания операции в обеих группах величины ИОПСС почти не отличались от исходных. В то же время более детальный анализ показателей центральной гемодинамики демонстрирует принципиальные различия гемодинамической картины между группой 1 и 2. В группе 1 наблюдалась тенденция к формированию гиподинамического профиля кровообращения, характеризующегося высоким ИОПСС, низким СИ и УИ и являющегося прогностически неблагоприятным для больных с высоким риском развития периоперационных осложнений [10]. Подобный гемодинамический профиль формируется вследствие сочетания гипотермической вазоконстрикции, призванной ограничить потерю тепла с поверхности тела, с низкой производительностью сердца. Периферическая вазоконстрикция способствует возникновению нарушений микроциркуляции, особенно в дистальных отделах конечностей. Снижение СИ и УИ возникает в результате прямого кардиодепрессивного действия препаратов для общей анестезии и гипотермии, а также снижения уровня активности

симпатического отдела вегетативной нервной системы, рефлекторно в ответ на повышение постнагрузки. Сочетание высокой постнагрузки с низким УИ формирует потенциально неблагоприятные условия для работы сердца, в которых увеличение производительности при повышении метаболической потребности возможно преимущественно за счет увеличения ЧСС. Сочетание высокой ЧСС с высокой постнагрузкой не только является энергетически невыгодным режимом работы сердца, но и создает предпосылки для возникновения ишемии миокарда, поскольку длительность диастолы снижена, а потребность в кислороде повышена [11, 12].

Анализируя полученные данные, прежде всего необходимо отметить, что, поскольку в нашем исследовании уровень гемоглобина и парциальное давление кислорода в артериальной крови поддерживали в пределах нормальных значений, мы рассматривали индекс доставки кислорода ( $\text{ИДО}_2$ ) только как функцию сердечно-сосудистой системы. Полученные в данном исследовании результаты подтвердили известный факт, что имеется прямая пропорциональная зависимость между величиной СИ и  $\text{ИДО}_2$ .

В группе 1 после индукции анестезии происходило значительное (на 15%) уменьшение доставки кислорода.  $\text{ИДО}_2$  достигал минимальных значений на основном этапе операции ( $363 \pm 72$   $\text{мл}\cdot\text{мин}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}$ ) и оставался таковым до ее окончания. В группе 2  $\text{ИДО}_2$ , напротив, увеличивался и достигал максимума ( $444 \pm 92$   $\text{мл}\cdot\text{мин}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}$ ), достоверно ( $p < 0,05$ ) превышая значения группы пропофола на соответствующем этапе. При сравнении по подгруппам достоверные ( $p < 0,05$ ) отличия выявлены уже после выполнения стернотомии. В подгруппе 2Б зафиксировано максимальное значение  $\text{ИДО}_2$ . На этапе формирования дистальных анастомозов достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокие показатели были в подгруппах ингаляционной анестезии и при использовании согревающего комплекса «Биотерм 5У».

Потребление кислорода ( $\text{ИПО}_2$ ) при анестезии пропофолом несколько увеличивалось, в то время как в группе севофлурана оставалось на одном уровне в течение всей операции, хотя достоверных различий выявлено не было. При анализе по подгруппам с учетом профилактики НИГ отмечено постепенное возрастание показателя  $\text{ИПО}_2$  от момента стернотомии к завершающему этапу операции в подгруппах, где применяли согревающий комплекс «Биотерм 5У» и подгруппе 1А. Причем в этой подгруппе  $\text{ИПО}_2$

был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже. В подгруппе 2А потребление кислорода незначительно возросло на основном этапе операции, а затем снижалось до исходно низкого уровня.

Для оценки адекватности транспорта кислорода изучили динамику коэффициента экстракции кислорода ( $O_2ЭКС$ ), как показателя, наиболее точно отражает соответствие между доставкой кислорода и потребности в нем организма (рис. 3).

В обеих группах  $O_2ЭКС$  увеличивался от момента стернотомии к окончанию операции (с  $27 \pm 6$  до  $35 \pm 8$  в первой группе и с  $25 \pm 6$  до  $29 \pm 10\%$  во второй). Хотя надо отметить, что в группе ингаляционной анестезии этот показатель увеличивался в меньшей степени. Достоверно ( $p < 0,05$ ) более низкие показатели экстракции в группе 2 свидетельствуют об уменьшении интенсивности общего метаболизма под влиянием севофлурана. При анестезии севофлураном с применением физических методов согревания экстракция кислорода была достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже на всех этапах операции, и уровень этого показателя выгодно отличался от соответствующей подгруппы внутривенной методики анестезии, так и от подгруппы ингаляционной анестезии без применения согревающего комплекса «Биотерм 5У».

Несмотря на невысокий уровень доставки кислорода и низкое его потребление, мы отметили сниженную экстракцию кислорода и отсутствие повышения артериовенозной разницы по кислороду. По-видимому, это связано с уменьшением потребности тканей в кислороде в условиях проведения анестезии. Также, по нашему мнению, более интенсивный (но все таки ниже нормы) метаболизм в условиях специфической профилактики НИГ объясняется успешным поддержанием нормотермии. Снижение транспорта кислорода соответствует уменьшению активности метаболических процессов по достижении достаточной глубины анестезии. Только так, по-видимому, можно объяснить тот факт, что в отсутствие динамики доставки кислорода падает его экстракция. Исходя из этих представлений, мы полагаем, что в условиях адекватной анестезии происходит снижение потребления кислорода в клетках центральной нервной системы и миокарда [13]. Такой гемодинамический и метаболический профиль является, по-видимому, наиболее выгодным для пациентов со значительным обеднением коронарного кровотока. Полученные данные свидетельствуют о том, что севофлуран обеспечивает большую величину резерва доставки кислорода по отношению к его потреблению,

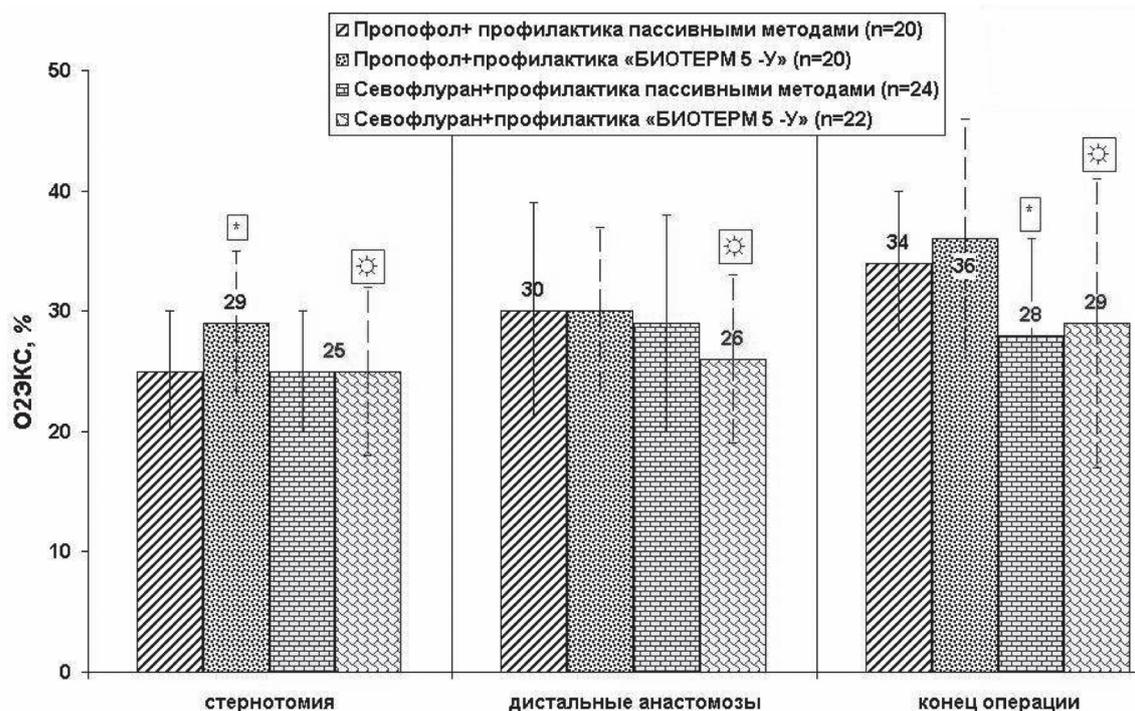


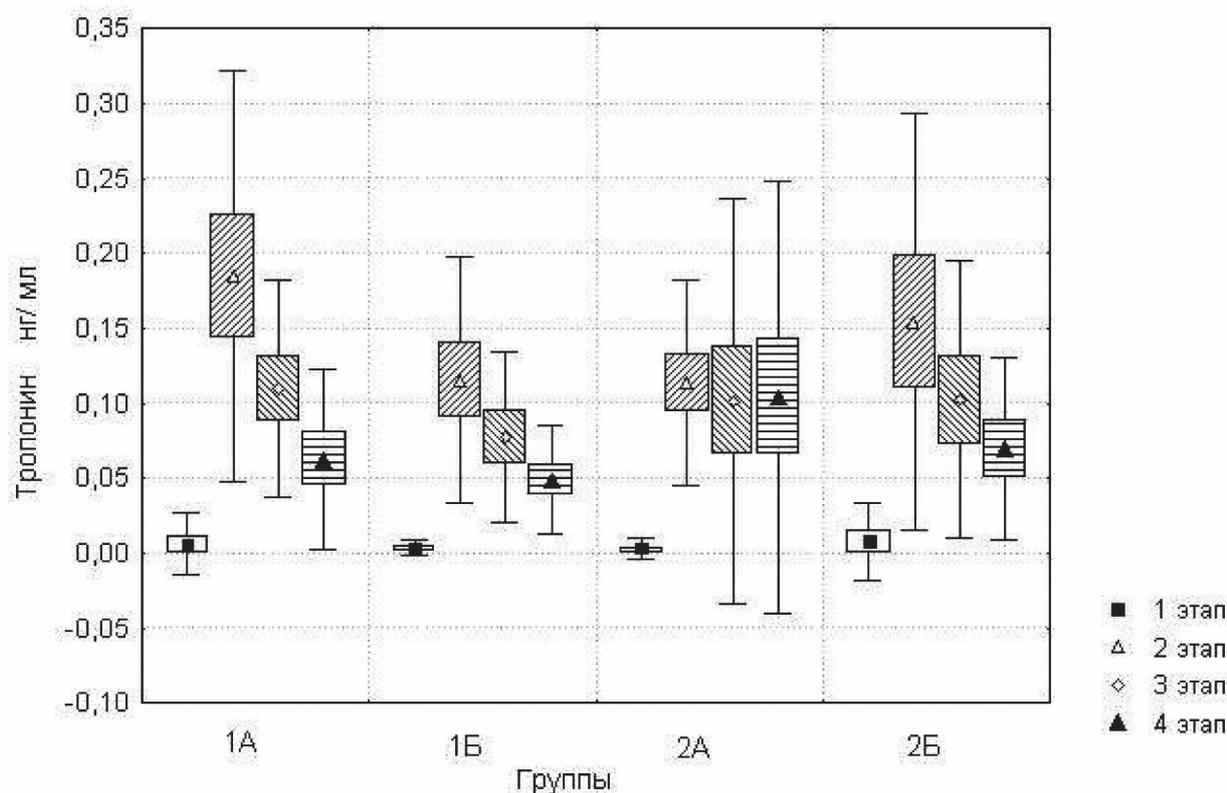
Рис. 3. Динамика экстракции кислорода при анестезии пропופолом и севофлураном с учетом применения согревающего комплекса «Биотерм 5У»: \* – отличие от группы 1А достоверно ( $p < 0,05$ ); ☼ – отличие от группы 1Б достоверно ( $p < 0,05$ )

а следовательно, повышает безопасность анестезии с точки зрения кислородного бюджета организма.

Ни в одной из групп не зафиксирован уровень маркера, свидетельствующий об интраоперационном инфаркте миокарда (рис. 4).

Максимальные значения определяли через 6 часов после окончания операции, позднее уровень тропонина Т снижился. При этом достоверной разницы в динамике показателей между группами не выявлено. Считается, что

роль ингаляционных анестетиков в генезе кардиопротекции заключается в отрицательном инотропном и хронотропном эффектах. Помимо влияния на кислородный баланс миокарда, галогенсодержащие углеводороды способствуют сохранению энергетических субстратов в миокарде и увеличивают коллатеральный кровоток в ишемизированных участках сердца. Нельзя исключить и прямое антиишемическое действие ингаляционных анестетиков [14–17].



**Рис. 4.** Динамика уровня тропонина Т на этапах исследования при анестезии пропофолом и севофлураном с учетом применения согревающего комплекса «Биотерм 5У»: по все признакам отличия между подгруппами недостоверны ( $p > 0,05$ )

## Выводы

1. При проведении ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной на основе пропофола определены близкие типы динамики температуры тела во время операций коронарного шунтирования на работающем сердце.

2. Интраоперационное применение физических (с использованием экзогенного источника тепла) методов профилактики НИГ у данной категории пациентов позволяет эффективно предотвращать ее развитие.

3. Ингаляционная анестезия севофлураном, демонстрируя более благоприятный гемодинамический профиль, обеспечивает большую величину резерва доставки кислорода по отно-

шению к его потреблению, а следовательно, повышает безопасность анестезии с точки зрения кислородного бюджета организма.

4. Сочетание применения ингаляционной анестезии с внешним согреванием тела позволяет обеспечить поддержание нормотермии.

5. Ингаляционная анестезия севофлураном в сочетании с физическими методами согревания способствует уменьшению повреждения миокарда в условиях проведения коронарного шунтирования и развития НИГ, что подтверждается менее выраженным подъемом маркера повреждения миокарда и коротким сроком его регистрации.

## Литература

1. *Бунятыян, А.А.* Анестезиология: национальное руководство / А.А. Бунятыян [и др.]. – М. 2013. – 1104 с.
2. *Torossian, A.* Survey on intraoperative temperature management in Europe / A. Torossian // Eur. J. Anaesthesiol. – 2007. – Vol. 24. – № 8. – P. 668–675.
3. *Campeau, L.* Letter: Grading of angina pectoris / L. Campeau // Circulation. – 1976. – Vol. 54. – № 3. – P. 522–523.
4. *Jeong, C.W.* Lipid-emulsion propofol less attenuates the regulation of body temperature than micro-emulsion propofol or sevoflurane in the elderly / C.W. Jeong [et al.] // Yonsei Med. J. – 2012. – Vol. 53. – № 1. – P. 198–203.
5. *Gasim, I.G.* Accuracy of tympanic temperature measurement using an infrared tympanic membrane thermometer / G.I. Gasim [et al.] // BMC Research Notes. – 2013. – Vol. 6 – № 194. – P. 1–5.
6. *Bock, M.* The accuracy of a new infrared ear thermometer in patients undergoing cardiac surgery / M. Bock [et al.] // Can. J. Anaesth. – 2005. – Vol. 52. – № 10. – P. 1083–1087.
7. *Парванян, С.Г.* Профилактика периоперационной спонтанной гипотермии с помощью постоянной инфузии эпинефрина : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / С.Г. Парванян. – СПб., 2009. – 30 с.
8. *Евсюнин, А.А.* Профилактика развития непреднамеренной интраоперационной гипотермии у больных, оперируемых на органах брюшной полости и нижних конечностях : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.А. Евсюнин. – М., 2005. – 34 с.
9. *Бердикян, А.С.* Интраоперационная гипотермия: причины, патогенетическое значение, профилактика / А. С. Бердикян, А.В. Марченко // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 1. – С. 33–36.
10. *Donati, A.* Towards integrative physiological monitoring of the critically ill: from cardiovascular to microcirculatory and cellular function monitoring at the bedside. / A. Donati [et al.] // Crit Care. – 2013. – Vol. 17 Suppl 1. – P. S5–S12.
11. *Frank, S.M.* Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial / S.M. Frank [et al.] // JAMA. – 1997. – Vol. 277. – № 14. – P. 1127–1134.
12. *Moola, S.* Effectiveness of strategies for the management and/or prevention of hypothermia within the adult perioperative environment / S. Moola, C. Lockwood // Int J Evid Based Healthc. – 2011. – Vol. 9. – Iss. 4. – P. 337–45.
13. *Kaisti, K.K.* Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans / K.K. Kaisti [et al.] // Anesthesiology. – 2003. – Vol. 99. – № 3. – P. 603–613.
14. *Julier, K.* Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study / K. Julier [et al.] // Anesthesiology. – 2003. – Vol. 98. – № 6. – P. 1315–1327.
15. *De Hert, S.G.* Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients / S.G. De Hert [et al.] // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 97. – № 1. – P. 42–49.
16. *Ужахов, И.Р.* Наш опыт хирургического лечения больных с аневризмой восходящего отдела аорты / И .Р. Ужахов, Ю.А. Шнейдер, Г. Н. Горбунов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского ун-та им. И.И. Мечникова. – 2013. – Т. 5. – № 3. – С. 38–45.
17. *Новый метод индукции ишемического preconditionирования миокарда во время операции в условиях искусственного кровообращения: обоснование и дизайн одноцентрового рандомизированного исследования / Д.И. Курапеев [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского ун-та им. И.И. Мечникова. – 2013. – Т. 5. – № 1. – С. 29–38.*

---

*А.А. Савельева*

*Тел.: 8-921-321-10-17*

*e-mail: dr.tro\_chanteris@mail.ru*

## ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ БЕЗ ПОВТОРНОГО ПЕРЕЖАТИЯ АОРТЫ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИЙ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

*В.О. Кабанов, В.К. Гребенник, В.В. Дорофейков, Т.А. Шешурина, Д.И. Курапеев,  
М.М. Галагудза*

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург, Россия

## ISCHEMIC PRECONDITIONING WITHOUT REPEATED AORTIC CROSS-CLAMP DURING CABG: EARLY RESULTS

*V.O. Kabanov, V.K. Grebennik, V.V. Dorofeykov, T.A. Sheshurina, D.I. Kurapeev, M.M. Galagoudza*

V.A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center,  
Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

В настоящее время большое внимание приковано к вопросам оптимизации защиты миокарда во время операций аортокоронарного шунтирования (АКШ). Попытки трансляции подобных методик в клиническую практику зачастую встречают ряд затруднений, а механизмы реализации кардиопротективного эффекта используемых вмешательств остаются малоизученными. Основной задачей нашего исследования было создание нового протокола ишемического preconditionирования (ИПК) миокарда без повторных пережатий аорты и оценка его эффективности. Предложенный метод индукции preconditionирования во время кардиохирургических операций является безопасным и легко исполнимым. Выполнение preconditionирования не приводит к значимому увеличению времени экстракорпорального кровообращения и аноксии миокарда. С другой стороны, выполнение preconditionирования не приводит к снижению объема повреждения миокарда в раннем послеоперационном периоде после АКШ. Значимое снижение уровня тропонина I под действием ИПК было отмечено только через 7 суток после операции, что можно связать с поздним эффектом preconditionирования.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, повреждение миокарда, тропонин I, кардиопротекция, ишемическое preconditionирование.

Currently, the great attention is focused on the optimization of myocardial protection during CABG. Attempts of translation of similar techniques in clinical practice often encounter a number of difficulties, and mechanisms of realization of cardioprotective effect of used interventions remain insufficiently explored. Creation of the new protocol of an ischemic preconditioning (IPC) of a myocardium without repeated aortic cross-clamp and an evaluation of its efficiency were the main objectives of our research. The offered method of an induction of IPC during cardiac operations is safe and easily executable. Implementation of preconditioning does not lead to a significant increase in the time of extracorporeal circulation and myocardial anoxia. On the other hand, the implementation of IPC does not reduce myocardial injury in the early postoperative period after CABG. Significant reduction in levels of troponin I in patients with IPC was reported only 7 days after surgery. It's can be associated with a late preconditioning effect.

**Key words:** coronary heart disease, coronary artery bypass, myocardial injury, troponin I, cardioprotection, ischemic preconditioning.

### Введение

Вопросы кардиопротекции в сердечно-сосудистой хирургии в настоящее время сохраняют высокий уровень актуальности. С момента первой успешной операции на открытом сердце в 1953 г., выполненной Джоном Гиббоном, по сей день ведутся активные исследования повреждающих факторов, возникающих в ходе операций на «сухом» сердце, и механизмов, способных за-

щитить миокард от подобных повреждающих воздействий [1]. Постепенно появлялись все новые и новые механизмы защиты миокарда, такие как гипотермия, использование кардиолегических растворов с различной рецептурой, проведение операции на работающем сердце. Все они были направлены на снижение повреждающего воздействия ведущего патогенетического фактора, а именно, ишемии и реперфузии.

Однако периоперационное повреждение миокарда может быть связано с феноменом стентирования [2], постишемическим невостановлением кровотока или по-reflow [3], реперфузионными аритмиями [4], а также с целым рядом системных факторов, которые потенциально могут усиливать повреждающий эффект. К ним относятся оксидативный стресс, метаболические изменения и нарушение кислотно-щелочного равновесия [5–7]. Также повреждение миокарда во время АКШ может возникнуть из-за воспалительного ответа вследствие работы аппарата искусственного кровообращения (АИК), перерастяжения левого желудочка, атероземии коронарных артерий [8] и вследствие тракций и позиционирования сердца [9].

Исследования на экспериментальных моделях продемонстрировали, что короткие эпизоды ишемии миокарда, разделенные столь же кратковременными интервалами реперфузии, существенно повышают его устойчивость к последующим более длительным ишемическим эпизодам [10, 11]. Данный протективный метод был назван ишемическим прекодиционированием миокарда (ИПК). Несмотря на колоссальный успех экспериментальных работ, внедрение данного метода кардиопротекции в клиническую практику встретило ряд затруднений. Поскольку инфаркт-лимитирующий эффект ИПК достаточно быстро угасает, основной непреодолимой проблемой является непредсказуемость времени начала критической ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. В то же время клинический сценарий кардиохирургической операции дает уникальную возможность в полной мере оценить защитный эффект ИПК, поскольку момент наступления аноксии миокарда в данном случае контролируется самим хирургом. К настоящему времени выполнено достаточное количество одноцентровых исследований ИПК на небольших группах кардиохирургических пациентов, различающихся по методике, дизайну исследования и подбору больных. Результаты этих исследований ввиду их неоднозначности только усилили интерес к вопросам применения ИПК при кардиохирургических вмешательствах.

## Материалы и методы

### Цели исследования

Первичной целью исследования является определение кардиопротективной эффективности ИПК у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), оперированных в условиях

экстракорпорального кровообращения и изотермической кровяной кардиopleгии. Вторичной целью является изучение влияния ИПК на течение раннего (7 суток) послеоперационного периода и таких параметров, как время пребывания в палате реанимации, необходимость в инотропной поддержке, частота осложнений.

### Дизайн исследования

Данная научная работа является контролируемым, рандомизированным, одноцентровым, слепым исследованием, которое было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Исследование соответствует духу и букве Хельсинкской декларации и принципам надлежащей клинической практики (UCL Good Clinical Practice Guidelines).

### Критерии включения и исключения

Пациент включался в исследование при соответствии следующим критериям:

- 1) трехсосудистое поражение коронарного русла;
- 2) возраст от 18 до 65 лет;
- 3) плановое изолированное АКШ. Критериями исключения являлись:
  1. Отказ больного от участия в исследовании.
  2. Низкая фракция изгнания (<50%).
  3. Нестабильная стенокардия.
  4. Инфаркт миокарда в анамнезе менее чем за 3 месяца до операции, подтвержденный по ЭКГ и/или биохимическим критериям.
  5. Сахарный диабет.
  6. Иные заболевания сердца и тяжелая экстракардиальная патология.
  7. Применение катехоламинов до подключения АИК.
  8. Технические трудности при постановке катетера для ретроградной кардиopleгии.
  9. Сочетанные и симультанные операции.
  10. Операция по поводу постинфарктной аневризмы левого желудочка.

### Рандомизация

Все пациенты были рандомизированы на две группы методом конвертов:

- 1 группа (ИПК) – пациенты, которым проводится протокол индукции ИПК до основного этапа операции (17 человек);
- 2 группа (контрольная) – стандартная операция АКШ в условиях экстракорпорального кровообращения (ЭКК) и изотермической кровяной кардиopleгии (20 человек).

### Методика ИПК

Все вмешательства выполнялись в условиях общего наркоза. От использования ингаляционных анестетиков было решено отказаться по причине того, что они могут быть триггерами прекондиционирования [11–13]. Доступ к сердцу осуществлялся путем выполнения стернотомии и последующей перикардотомии.

Подключение больного к аппарату ЭКК осуществлялось путем канюлирования восходящей аорты и правого предсердия одной двухступенчатой канюлей. Выполнялась канюляция коронарного синуса канюлей с раздувающейся манжетой для инфузии кардиоплегического раствора ретроградно. Ниже места предполагаемого пережатия аорты устанавливалось двухходовая канюля для попеременного проведения антеградной кардиopleгии и разгрузки левого желудочка (ЛЖ). Разгрузку сердца через дренаж в ЛЖ не использовали. Защита миокарда во время ЭКК осуществлялась методом изотермической кровяной кардиopleгии.

У 17 пациентов (группа ИПК) после подключения АИК, пережатия аорты и установки левого дренажа в корень аорты моделирование ишемии производили за счет работы разгруженного сердца в течение трех минут на фоне работы левого дренажа с производительностью 50 мл/мин. После сеанса ишемии проводили реперфузию оксигенированной кровью с нормальным содержанием калия в течение 3 минут со скоростью 300 мл/мин. в корень аорты с мониторингом давления. Данную процедуру ишемии-реперфузии повторяли дважды, после чего выполняли стандартный протокол кровяной изотермической кардиopleгии. В контрольной группе проводили АКШ по стандартной методике.

*Определение тропонина I* проводили в сыворотке крови на автоматическом анализаторе «Architect i2000» (Abbott, США) с использованием реагентов, калибровочных и контрольных материалов того же производителя. Коэффициент вариации теста на границе принятия решения (0,3 нг/мл) составил менее 5%, что соответствует рекомендациям основных международных обществ специалистов (IFCC, EFLM).

### Конечные точки

Первичной конечной точкой исследования была выбрана степень повреждения миокарда, оцениваемая по уровню тропонина I (Tn I). Уровень Tn I оценивали в венозной крови до начала операции, через 12, 24, 48 часов и через 7 суток после операции.

Вторичными конечными точками являлись длительность пребывания пациента в реанимационном отделении, время искусственной вентиляции легких (ИВЛ), основные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, повторная реваскуляризация) в течение госпитализации, сердечный индекс (СИ), параметры сократимости миокарда (фракция выброса), определяемые при ЭхоКГ до операции и на 7-е сутки после операции.

### Статистический анализ

Результаты представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение». Значимость различий между группами оценивалась с применением теста Манна – Уитни в программном пакете SPSS 20.0. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

В исследование были включены 37 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца, средний возраст которых составил  $55,4 \pm 4,7$  лет. Пациенты были разделены на две группы, которые не имели статистически значимых отличий по возрасту, полу, функциональному классу хронической сердечной недостаточности (ХСН), фракции выброса и т. д. (табл. 1). Всем пациентам, включенным в исследование, планировалось выполнение оперативного вмешательства АКШ в условиях ЭКК и кровяной изотермической кардиopleгии.

Фракция выброса (ФВ) до операции у пациентов группы ИПК составила  $61,87 \pm 6,67\%$ , у пациентов группы контроля –  $62,55 \pm 6,55\%$  ( $p > 0,05$ ). При контрольном ЭхоКГ обследовании на 7-е сутки после операции ФВ в группе ИПК составила  $62,75 \pm 6,74\%$ , в контрольной –  $62,35 \pm 7,17\%$  ( $p > 0,05$ ).

Послеоперационный период у всех пациентов протекал без осложнений. Не было зафиксировано ни одного случая летального исхода, инсульта, рестернотомии. Параметры ЭКК и время ИВЛ не имели достоверных отличий в двух группах (табл. 2). 4 пациента контрольной группы были переведены из отделения реанимации на 2-е и 3-и сутки после хирургического вмешательства. Причиной для продленного наблюдения являлись: в двух случаях дыхательная недостаточность, в одном случае – сердечно-сосудистая недостаточность и энцефалопатия. В группе ИПК также 2 пациента были переве-

дены для дальнейшего лечения на отделение сердечно-сосудистой хирургии на 2-е сутки после операции: один пациент в связи с дыхательной недостаточностью и один в связи с сердечно-сосудистой недостаточностью. Остальные больные были переведены из отделения реанимации на первые сутки после операции. Величина СИ, измеренная до операции, сразу после вмешательства и на 1-е сутки после операции, между группами значимо не различалась.

Перед операцией тропонинemia отсутствовала. За верхний референсный уровень (ВРУ) для тропонина I (Tn I) принимали величину 0,3 нг/мл согласно рекомендациям производителя. В таблице 3 и на рисунке отражена динамика изменения уровня Tn I у пациентов после операции. Через 7 дней Tn I в обеих группах был ниже ВРУ. При этом уровень Tn I через 7 дней после операции был значимо ниже в группе ИПК ( $p < 0,05$ , табл. 3).

Таблица 1

**Характеристики исследуемых групп**

	ИПК (n = 17)	Контроль (n = 20)
Возраст, лет	55,2±2,3	55,7±4,1
Пол	16 мужчин, 1 женщина	18 мужчин, 2 женщины
Инфаркт миокарда в анамнезе	13 пациентов	11 пациентов
Функциональный класс ХСН	III ф.к. – 3 пациента, II ф.к. – 14 пациентов	III ф.к. – 5 пациентов, II ф.к. – 15 пациентов
Сопутствующая патология	ХОБЛ – 3 пациента, ОАСНК – 2 пациента	ХОБЛ – 5 пациентов, ОАСНК – 4 пациента
Фракция выброса до операции, %	61,87±6,67	62,55±6,55
Фракция выброса на 7-е сутки п/о периода, %	62,75±6,74	62,35±7,17

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОАСНК – облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей.

Таблица 2

**Параметры ЭКК, длительность ИВЛ и значение СИ**

	ИПК (n = 17)	Контроль (n = 20)
Время ЭКК, мин	94,7±36,9**	82,3±29,2
Время аноксии, мин	54,05±26,89**	43,45±15,4
Суммарное время кардиopleгии, мин	9,99±4,47**	9,35±2,46
Время ИВЛ, часы	12,0±2,7**	14,3±7,8
СИ до этапа перфузии, л/мин/м <sup>2</sup>	1,78±0,12**	1,73±0,15
СИ после окончания операции, л/мин/м <sup>2</sup>	2,88±0,72**	3,28±0,67
СИ на 1-е сутки после операции, л/мин/м <sup>2</sup>	3,06±0,29**	3,13±0,51

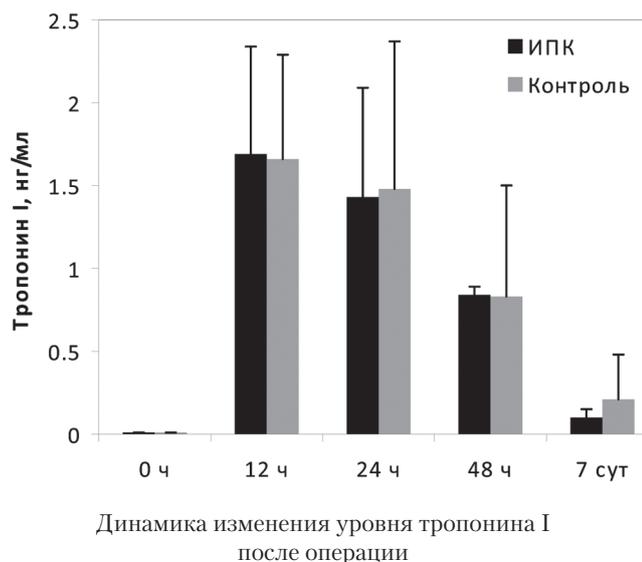
\*\* –  $p > 0,05$ , \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем.

Таблица 3

**Динамика изменения уровня тропонина после операции**

	ИПК (n = 17)	Контроль (n = 20)
Тропонин I через 12 часов после операции, нг/мл	1,69±0,65	1,66±0,63
Тропонин I через 24 часов после операции, нг/мл	1,43±0,66	1,48±0,89
Тропонин I через 48 часов после операции, нг/мл	0,84±0,05	0,83±0,67
Тропонин I на 7-е сутки после операции, нг/мл	0,1±0,05*	0,21±0,23

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем.



На сегодняшний день мы располагаем результатами ряда клинических исследований кардиопротективной эффективности ИПК в кардиохирургии. Впервые этот вопрос был изучен в исследовании группы D. Yellon и соавт., в котором использовался протокол с двумя циклами 3-минутной ишемии и 2-минутной реперфузии на фоне аноксической фибрилляции (группа 20 человек). В результате было отмечено увеличение уровня АТФ в миокарде ЛЖ пациентов опытной группы [15]. При идентичном дизайне исследования и таких же небольших группах пациентов D. P. Jenkins и соавт., а также L. K. Teoh и соавт. отметили уменьшение уровня тропонина Т в плазме крови у пациентов опытной группы после операции [15, 16]. В исследованиях Z. K. Wu и соавт. использовался протокол с двумя циклами 2-минутной ишемии и 3-минутной реперфузии, а в качестве основного механизма защиты миокарда была выбрана холодовая кровяная кардиopleгия. Было показано улучшение функции ЛЖ и ПЖ, уменьшение эпизодов фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии, но отсутствовала достоверная разница в уровнях тропонина I или КФК-МВ [17-19]. При таком же дизайне исследования V. Ji и соавт. показали уменьшение концентрации тропонина I через 6 и 12 часов после вмешательства [20]. В проведенном нами исследовании не удалось получить достоверных отличий в уровне тропонина I в первые сутки после операции. Достоверную разницу в уровне тропонина через 7 суток после операции в группе с ИПК можно связать с поздним эффектом preconditionирования. Дефибрилляция после периода аноксии потребовалась в трех случаях

у пациентов контрольной группы и в одном случае у пациентов группы ИПК. В мировой литературе встречаются схожие данные. Так, в исследовании P. K. Kaukoranta и соавт. применялся протокол с одним циклом 5-минутной ишемии и 5-минутной реперфузией, а основным фактором защиты выступала нормотермическая кардиopleгия. В результате было установлено отсутствие разницы в уровнях КФК-МВ и тропонина Т у пациентов опытной и контрольной групп [21]. Подобные результаты были продемонстрированы и в исследовании Smeteg и соавт. при несколько другом протоколе ИПК [22] – проводились 2 цикла 5-минутной ишемии и 10-минутной реперфузии; в качестве метода защиты миокарда использовалась холодовая кровяная кардиopleгия. Также есть сообщения и об отрицательных эффектах реализации протокола ИПК. Например, Perrault и соавт., используя в качестве интраоперационной защиты миокарда изотермическую кардиopleгию, отметили увеличение лактата и КФК-МВ после проведения одного цикла 3-минутной ишемии и 2-минутной реперфузии [23]. Как можно заметить, результаты приведенных исследований неоднозначны. Имеющиеся противоречия могут быть объяснены следующими факторами. Во-первых, в настоящее время отсутствует единый протокол индукции ИПК, а эффективность различных протоколов не сравнивалась в рамках одного исследования. Во-вторых, проведенные исследования являются одноцентровыми и включают относительно небольшое количество пациентов. В то же время наиболее убедительным доказательством существования защитного эффекта ИПК в кардиохирургии могло бы являться снижение периоперационной летальности. Согласно результатам проведенного метаанализа результатов применения ИПК в кардиохирургии, для доказательства с 80% уровнем значимости снижения летальности в два раза (с 1,2% до 0,6%) потребуется по 3800 пациентов в каждой из двух групп – контроле и ИПК (Walsh S. et al., EJCTS, 2008 34: 985-994). В-третьих, имеет место неоптимальный подбор пациентов и различия в дизайне исследования. Все перечисленные протоколы индукции ИПК включают в себя эпизоды с повторным пережатием аорты до этапа аноксии на разный промежуток времени. Применение подобного инвазивного метода у пациентов с генерализованным атеросклерозом чревато развитием атероэмболий [24].

В нашей работе параметры сократительной функции левого желудочка у пациентов опытной и контрольной групп не имели достоверных отличий. Вероятным объяснением отсутствия положительного эффекта предложенного протокола ИПК на сократительную функцию ЛЖ является достаточно низкий уровень сердечного индекса до начала перфузии. Еще одним фактором, объясняющим отсутствие снижения повреждающего действия ишемии под действием ИПК в данной работе, можно считать относительно непродолжительные периоды аноксии миокарда (менее 60 минут в обеих исследуемых группах), что является следствием небольшого объема операций (шунтирование 3–4 артерий). В этой связи актуальным представляется вопрос о включении в исследование пациентов с тяжелой сочетанной патологией, которым планируется выполнение операции ревазуляризации и хирургической коррекции пороков клапанов. Также целесообразным может оказаться включение в исследование пациентов со сниженной ФВ и повторной оценкой параметров сократимости после реализации протокола ИПК.

На наш взгляд, вполне обоснованным является введение в исследование еще одной группы пациентов, у которых перед началом периода аноксии будет выдерживаться двенадцатиминутный промежуток работы аппарата АИК, по времени равный времени выполнения протокола ИПК. Такая гемодинамическая «разгрузка» сердца перед эпизодом длительной ишемии, по всей видимости, сможет благоприятно сказаться на сердечной деятельности в послеоперационном периоде.

### Выводы

Предложенный метод индукции ИПК во время кардиохирургических операций является безопасным и легко исполнимым. Его реализация не приводит к значимому увеличению периода ЭКК и аноксии миокарда, однако он не приводит к снижению объема повреждения миокарда в раннем послеоперационном периоде после АКШ. Дополнительные исследования феномена ИПК во время операций АКШ и подбор оптимальных протоколов его индукции представляют большой интерес.

### Литература

1. *Gibbon, Jr. J.H.* Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery / J.H. Gibbon Jr. // *Minn Med.* – 2008. – Vol. 37. – P. 171–80.

2. *Галагудза, М.М.* Оглушенный (станнированный) миокард: механизмы и клиническая значимость / М.М. Галагудза // *Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.* – 2011. – № 2. – С. 5–11.

3. *Ito, H.* No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction / H. Ito // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* – 2006. – Vol. 3. – № 9. – P. 499–506.

4. *Manning, A.S.* Reperfusion induced arrhythmias: mechanisms and prevention / A.S. Manning, D.J. Hearse // *J Mol Cell Cardiol.* – 1984. – Vol. 16. – № 6. – P. 497–518.

5. *Hearse, D.J.* Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release / D.J. Hearse, S.M. Humphrey, E.B. Chain // *J Mol Cell Cardiol.* – 1973. – Vol. 5. – № 4. – P. 395–407.

6. *Lemasters, J.J.* The pH paradox in ischaemia-reperfusion injury to cardiac myocytes / J.J. Lemasters [et al.] // *EXS.* – 1996. – Vol. 76. – P. 99–114.

7. *Jonassen, A.K.* Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling / A.K. Jonassen [et al.] // *Circ Res.* – 2001. – Vol. 89. – № 12. – P. 1191–1198.

8. *Heusch, G.* Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside / G. Heusch [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – № 18. – P. 1822–1836.

9. *Wheatley, D.J.* Protecting the damaged heart during coronary surgery / D.J. Wheatley // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. – P. 367–368.

10. *Murry, C.E.* Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // *Circulation.* – 1986. – № 74. – P. 1124–1136.

11. *Журавский, С.Г.* Феномены пре- и посткондиционирования: от старого принципа к новой стратегии терапии / С.Г. Журавский [и др.] // *Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова.* – 2012. – № 5(16). – С. 16–29.

12. *De Hert, S.* Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients / S. De Hert, S. Cromheecke, P. ten Broecke // *Anesthesiology.* – 2003. – Vol. 99. – P. 314–323.

13. *Landoni, G.* Cardiac protection by volatile anaesthetics: a review. / G. Landoni, O. Fochi, G. Torri // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 108–111.

14. *Yu, C.H.* The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in

CABG: a meta-analysis / C.H. Yu, W.S. Beattie // Can J Anaesth. – 2006. – Vol. 53. – P. 906–918.

15. *Yellon, D.M.* Preconditioning the human myocardium / D.M. Yellon, A.M. Alkhulaifi, W.B. Pugsley // Lancet. – 1993. – Vol. 342. – P. 276–277.

16. *Jenkins, D.P.* Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary artery bypass surgery / D.P. Jenkins [et al.] // Heart. – 1997. – Vol. 77. – P. 314–318.

17. *Teoh, L.K.* A comparison between ischemic preconditioning, intermittent cross-clamp fibrillation and cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery / L.K. Teoh [et al.] // Cardiovasc Surg. – 2002. – Vol. 10. – P. 251–255.

18. *Wu, Z.K.* Cardiomyocyte apoptosis and ischemic preconditioning in open heart operations / Z.K. Wu [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2003. – № 76. – P. 528–534.

19. *Wu, Z.K.* Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization / Z.K. Wu [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 3091–3096.

20. *Wu, Z.K.* Ischaemic preconditioning has a beneficial effect on left ventricular haemodynamic function after a coronary artery bypass grafting operation/ Z.K. Wu [et al.] // Scand Cardiovasc J. – 2000. – Vol. 34. – P. 247–253.

21. *Ji, B.* Evaluation by cardiac troponin I: the effect of ischemic preconditioning as an adjunct to intermittent blood cardioplegia on coronary artery bypass grafting / B. Ji [et al.] // Card Surg. – 2007. – Vol. 22. – P. 394–400.

22. *Kaukoranta, P.K.* Myocardial protection during antegrade versus retrograde cardioplegia / P.K. Kaukoranta [et al.] // Ann Thorac Surg. – 1998. – Vol. 66. – P. 755–761.

23. *Cremer, J.* Ischemic preconditioning prior to myocardial protection with cold blood cardioplegia in coronary surgery / J. Cremer [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 1997. – Vol. 12. – P. 753–758.

24. *Perrault, L.P.* Ischemic preconditioning in cardiac surgery: a word of caution / L.P. Perrault [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1996. – Vol. 112. – P. 1378–1386.

25. *Vaage, J.* Preconditioning and cardiac surgery/ J. Vaage, G. Valen // Ann Thorac Surg. – 2003. – Vol. 75. – P. 709–714.

---

*В.О. Кабанов*

*Тел.: +7-921-773-96-42*

*e-mail: kabanov\_vo@mail.ru*

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЛОКАЛЬНОЙ СОКРАТИМОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ СТОЙКОГО ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ

*С.Р. Кузьмина-Крутецкая<sup>2</sup>, Е.А. Морозов<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Городская Покровская больница, Санкт-Петербург, Россия

## CLINICAL FEATURES OF LEFT VENTRICLE LOCAL MOTION ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH NON-ST-ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

*S.R. Kuz'mina-Krutetskaya<sup>2</sup>, E. A. Morozov<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup> North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pokrovskaya City hospital, Saint-Petersburg, Russia

© С.Р. Кузьмина-Крутецкая, Е.А. Морозов, 2013

69 больным острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ выполнено эхокардиографическое исследование в первые сутки возникновения заболевания и через 5–7 суток в последующем. Нарушения локальной сократимости левого желудочка обнаружены у двух третей пациентов. Примерно у половины из них НЛС ЛЖ остаются стабильными с течением времени, а у второй половины претерпевают динамические изменения. Выявлена связь наличия нарушений локальной сократимости и повышенным риском развития осложнений и повторных коронарных событий в разных группах больных.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ, нарушения локальной сократимости левого желудочка, осложнения и повторные коронарные события.

Echocardiographic investigation was performed in 69 patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome on admission and from 5 to 7 days later. In the two thirds left ventricle local motion abnormalities were revealed. About in half of these patients LV local motion abnormalities was stable in time and in another half they undergo dynamic changes. Relationship between them and repeated coronary events was exposed in different patients groups.

**Key words:** non-ST-elevation acute coronary syndrome, left ventricle local motion abnormalities, repeated coronary events.

### Введение

Выявление нарушений локальной сократимости (НЛС) левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) является значимым фактором риска развития осложнений и повторных коронарных событий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Обычно наличие НЛС стенок сердца отражает большую распространенность и значимость атеросклеротического поражения коронарных артерий [1, 2].

Известно, что при острых формах ИБС НЛС ЛЖ могут претерпевать значительные изменения с течением времени, т.е. исчезать или прогрессировать. [1, 3] Это связано с тем, что гибернирующий или станнированный миокард либо постепенно восстанавливает свои функции, либо переходит в состояние некроза в зоне ишемического поражения [4, 5].

Выявление таких зон в левом желудочке определяет прогноз больных и способно повлиять на тактику их дальнейшего лечения.

При остром коронарном синдроме без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСБПСТ) зоны НЛС ЛЖ выявляют у значительной части пациентов [6].

**Целью** нашего исследования явилось изучение в динамике НЛС ЛЖ и их влияние на прогноз пациентов с ОКСБПСТ.

### Материалы и методы

Обследовано 69 пациентов с ОКСБПСТ, поступавших в специализированное кардиологическое отделение реанимации и интенсивной терапии Покровской больницы. Все больные в течение 24 часов до поступления в стационар переносили эпизод типичных ангинозных

более продолжительностью не менее 20 минут в покое. Пациентов включали в исследование независимо от пола, возраста, данных анамнеза. Критериями исключения служили крайне тяжелое или критическое состояние на момент поступления, стойкий подъем сегмента ST на ЭКГ, перенесенные ранее инфаркты миокарда (ИМ), тяжелая сопутствующая патология, способная ограничить время наблюдения и неудовлетворительное качество ультразвуковой визуализации миокарда при ЭхоКГ-исследовании.

Всем пациентам в динамике оценивали ЭКГ и уровень маркеров некроза миокарда (миоглобин, МВ фракция КФК, сердечные тропонины Т и I) в крови. На основании универсального определения [7] выставляли диагноз либо ИМ, либо нестабильной стенокардии.

ЭхоКГ-исследование выполняли всем пациентам дважды. Наличие НЛС определяли исходно – в первые сутки пребывания в отделении интенсивной терапии и повторно – через 5–7 дней. Протокол исследования включал отдельную оценку локальной сократимости 16 сегментов ЛЖ с расчетом индекса локальной сократимости (ИЛС) ЛЖ. [8] Использовали эхокардиограф «AU4 Idea» производства « Esaotebiomedica» со стандартным конвексным датчиком 2,5 МГц.

Следует отметить, что в дальнейшем из исследования исключили 6 (8,7%) пациентов в связи с развитием у них осложнений заболевания. Из них двое пациентов умерли, и у 4 пациентов на 2–4-е сутки заболевания развился рецидив ОКС. Пациентам с ранним рецидивом ОКС не выполняли повторное ЭхоКГ-исследование, поскольку это могло внести неточности в определение динамики зон НЛС ЛЖ.

Наблюдение за пациентами осуществляли во время госпитализации (от 14 до 28 суток) и в течение 2 месяцев после выписки. Регистрировали и оценивали развитие таких осложнений, как смерть, рецидивирование ОКС, развитие острой левожелудочковой недостаточности и клинически значимых аритмий, а также частоту повторных госпитализаций по поводу ОКС. Все пациенты получали стандартное консервативное лечение в соответствии с практикой, принятой в стационаре.

Для статистического анализа использовали непараметрические методы программы «Statistica for Windows ver. 6,0», такие как корреляционный и дисперсионный анализ.

## Результаты и их обсуждение

Проанализированы данные 63 пациентов. При первичном ЭхоКГ-исследовании НЛС ЛЖ не были выявлены у 24 (38,1%) и были выявлены у 39 (61,9%) пациентов.

Пациенты, у которых при первичном ЭхоКГ-исследовании не выявляли НЛС ЛЖ, были определены нами в группу 1.

Пациенты, у которых при первичном ЭхоКГ-исследовании выявляли НЛС ЛЖ, были распределены в группы 2 и 3 на основании данных о динамике НЛС при повторном ЭхоКГ-исследовании. В группу 2 вошли 18 пациентов (28,5%), у которых нарушения локальной сократимости оставались стабильными. В группу 3–21 пациент (33,3%) с НЛС, частичным или полным регрессом НЛС к 5–7-м суткам от первичного эпизода ОКС.

Значения ИЛС ЛЖ для пациентов 2-й и 3-й групп при первичном и повторном ЭхоКГ-исследовании представлены в таблице 1.

Таблица 1

### Значения индекса локальной сократимости левого желудочка пациентов 2-й и 3-й групп

ЭхоКГ-исследование	Группа 2 (n = 18)	Группа 3 (n = 21)
Первичное	1,2±0,2	1,5±0,3*
Повторное	1,2±0,2	1,1±0,1**

\* –  $p < 0,05$  при сравнении с группой 2; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с группой 2 и с первичным ЭхоКГ-исследованием.

Разница между группами оставалась статистически достоверной в течение времени наблюдения.

Клинико-демографические данные пациентов в группах представлены в таблице 2.

По большинству показателей статистически достоверной разницы между группами выявлено не было. Пациенты группы 2 были старше пациентов групп 1 и 3 ( $p = 0,036$ ). Однако, если рассматривать всех больных, имеющих НЛС ЛЖ при первичном ЭхоКГ-исследовании (группа 2 + группа 3;  $n = 39$ ), то их средний возраст статистически достоверно не отличался от среднего возраста пациентов без НЛС ( $67,3 \pm 12,1$  и  $65,7 \pm 11,5$  соответственно;  $p = 0,71$ ).

Таким образом, появление НЛС ЛЖ в нашем исследовании нельзя объяснить возрастом больных, частотой обнаружения ИМ, наличием

сопутствующей патологии или разницей во времени проведения ЭхоКГ-исследований в разных группах.

Динамика состояния пациентов за период наблюдения, включая частоту развития ослож-

нений, повторных коронарных событий, частоту повторных госпитализаций по поводу ОКС и сроки нахождения в стационаре представлены в таблице 3. Время наблюдения составило от 72 до 89 дней (в среднем  $75,9 \pm 7,4$ ).

Таблица 2

**Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп (абс., %)**

Характеристика	Группы пациентов		
	Группа 1 (n = 24)	Группа 2 (n = 18)	Группа 3 (n = 21)
Возраст, лет	65,7±11,5	71,1±9,8*	61,5±10,7
Мужчины	14 (58,3)	11 (61,1)	14 (66,7)
Курение	13 (54,2)	9 (50)	10 (47,6)
Артериальная гипертензия	16 (66,7)	13 (72,2)	15 (71,4)
Сахарный диабет	7 (29,2)	4 (22,2)	6 (28,5)
Ожирение	7 (29,2)	6 (33,3)	7 (33,3)
Дислипидемия	13 (54,2)	10 (55,5)	10 (47,6)
Подтвержденный диагноз ИМ	15 (65,2)	11 (61,1)	14 (66,7)
Стабильная стенокардия до возникновения ОКС	8 (33,3)	8 (44,4)	8 (38,1)
Прием лекарственных препаратов до возникновения ОКС:			
– аспирин	6 (25,0)	5 (27,8)	7 (33,3)
– β-блокаторы	8 (33,3)	9 (50,0)	9 (42,9)
– ингибиторы АПФ	4 (16,7)	3 (16,7)	4 (19,0)
Наличие ишемических** изменений ЭКГ	17 (70,8)	13 (72,2)	15 (71,4)
Фракция выброса ЛЖ, %	58,9±10,3	51,2±12,6	52,3±11,9
Время от окончания ангинозных болей до проведения ЭхоКГ, часы	12,1±7,6	11,4±9,8	13,8±7,1
Сроки проведения повторного ЭхоКГ-исследования, дни	5,3±1,7	5,8±0,9	5,9±1,6

\* –  $p = 0,036$  при сравнении с группами 1 и 3, для всех остальных показателей  $p > 0,05$ ; \*\* – депрессия или транзиторная элевация сегмента ST, инверсия зубцов T.

Таблица 3

**Частота развития осложнений в группах пациентов (абс., %)**

Осложнение	Группы пациентов		
	Группа 1 (n = 24)	Группа 2 (n = 18)	Группа 3 (n = 21)
Общее количество осложнений	2 (8,3)	11 (61,1)	19 (90,5)
Длительность пребывания в стационаре, дни	12,3±2,9	19±4,5*	20±6,1*
Смерть	0	0	1 (4,8)
Рецидив ОКС в стационаре	1 (4,1)	4 (22,2)*	12 (57,1)**
ОЛЖН	1 (4,1)	0	1 (4,8)
Клинически значимые аритмии***	0	5 (27,8)**	2 (9,5)*
Повторные госпитализации по поводу ОКС в срок до 3 мес.	0	2 (11,1)*	3 (14,3)*

\* –  $p < 0,05$  при сравнении с группой 1; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении показателя с аналогичными в двух других группах; \*\*\* – аритмии, сопровождавшиеся симптомами либо приведшие к изменению тактики лечения.

Общая для трех групп частота развития неблагоприятных событий составила около половины случаев (50,8%). Суммарная частота развития осложнений у больных, имеющих НЛС ЛЖ (группа 2 + группа 3; n = 39) составила 76,9% и была существенно выше, чем в группе пациентов без НЛС ЛЖ (8,3% случаев).

В группе 1 осложнения регистрировали редко (8,3% случаев). Только у двух пациентов были зарегистрированы неблагоприятные события: рецидив ОКС в стационаре в одном случае и ОЛЖН на фоне повышения АД при сохраненной ФВ в другом случае. В этой группе пациентов не было зарегистрировано таких осложнений, как смерть, клинически значимые аритмии, повторные госпитализации по поводу ОКС.

В группе 2 неблагоприятных событий было существенно больше (61,1%). Ведущим осложнением в этой группе были клинически значимые аритмии (5 из 18 пациентов, 27,8%). Следует отметить, что частота развития аритмий в группе со стабильными НЛС была статистически достоверно выше, чем в группе с обратной динамикой НЛС.

Так, у одного пациента из группы 2 возник пароксизм желудочковой тахикардии, потребовавший проведения электроимпульсной терапии. У 4-х больных наблюдались пароксизмы фибрилляции предсердий, из них в 3-х случаях купированные медикаментозно и в одном – потребовавшие проведения электрокардиоверсии. Возможно, такое отличие в частоте возникновения аритмий было связано с тем, что пациенты группы 2 были достоверно старше ( $71,1 \pm 9,8$  лет), чем пациенты группы 3 ( $61,5 \pm 10,7$  лет).

Следующим по частоте возникновения в группе 2 был рецидив ОКС в стационаре (4 пациента). Это осложнение в группе пациентов со стабильными НЛС регистрировали существенно реже, чем в группе пациентов, имевших изменение НЛС к 5-му – 7-му дню после ОКС (22,2% и 57,1% соответственно).

Повторные госпитализации по поводу ОКС в срок до 3 месяцев были зарегистрированы только у 2 пациентов (11,1%). Достоверной разницы в сравнении с группой 3 выявлено не было.

Больше всего осложнений было зарегистрировано в группе 3. Они развились у большей части пациентов – 90,5%.

Именно в этой группе отмечен один летальный исход на 56 день наблюдения, который клинически расценили как внезапную сердечную смерть. Аутопсия не проводилась.

Сердечная астма, клинически несвязанная с возвратной ишемией миокарда, была зарегистрирована у одного пациента из группы 3. Этот больной, помимо НЛС, имел исходное значительное снижение ФВ ЛЖ. На 4-е сутки нахождения в стационаре это привело к развитию ОЛЖН на фоне гиперволемии.

Частота рецидивирования ОКС, особенно в стационаре, была статистически достоверно выше по сравнению как с группой 1, так и с группой 2.

Относительные риски развития отдельных осложнений в группах 2 и 3 при сопоставлении с группой 1 представлены в таблице 4.

Таким образом, эхокардиографическое исследование для выявления НЛС, Оценка НЛС в динамике в ранние сроки (5–7-е сутки от момента развития заболевания) позволяет оценить риски возникновения неблагоприятных событий у пациентов с ОКСБПСТ.

Таблица 4

**Относительный риск (и 95% доверительный интервал) развития отдельных неблагоприятных событий у больных, имеющих нарушения локальной сократимости левого желудочка**

Осложнение	Группа 2 (n = 18)	Группа 3 (n = 21)
Рецидив ОКС в стационаре	2,32 (1,89–3,16)	5,77 (3,21–6,13)*
Клинически значимые аритмии	3,27 (1,28–4,69)*	1,85 (0,98–2,23)
Повторные госпитализации по поводу ОКС	1,52 (0,88–1,91)	1,34 (0,76–1,87)

\* – p&lt;0,05 при сравнении с другой группой.

**Выводы**

Пациенты с ОКСБПСТ, у которых не выявляют НЛС ЛЖ в первые 24 часа от момента возникновения заболевания, являются прогностически благоприятной группой пациентов. В дальнейшем такие пациенты имеют меньшие сроки госпитализации и не имеют повторных госпитализаций по поводу ОКС.

Нарушения локальной сократимости ЛЖ, выявляемые у больных ОКСБПСТ в первые 24 часа от момента возникновения заболевания на фоне консервативного лечения, могут оставаться стабильными или претерпевать изменения к 5–7-м суткам от возникновения ОКС.

Пациенты с ОКСБПСТ и НЛС ЛЖ в первые 24 часа от момента возникновения заболевания являются прогностически менее благоприятной группой пациентов, вне зависимости от дальнейшей динамики НЛС к 5–7 суткам от ОКС.

Отсутствие обратной динамики НЛС к 5–7-м суткам от возникновения ОКС встречается чаще у пациентов старшего возраста. В этой группе пациентов наиболее частыми осложнениями являются клинически значимые аритмии. Относительные риски развития рецидивов ОКС как в стационаре, так и в первые 3 месяца после первого ОКС, достоверно выше, чем у больных, не имеющих НЛС.

Частичный или полный регресс НЛС к 5-м – 7-м суткам от возникновения ОКС встречается у половины пациентов с исходными НЛС на фоне консервативной терапии. Несмотря на обратную динамику НЛС по данным эхокардиографии, неблагоприятные события группе больных с обратной динамикой НЛС встречаются чаще всего (у большинства пациентов). Относительный риск возвратной ишемии миокарда также самый высокий именно в этой группе пациентов.

**Литература**

1. *Armstrong, W.E.* Feigenbaum's echocardiography / W.E. Armstrong, T. Ryan. – Seventh edition. – Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. – 778 p.
2. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* – Ninth edition/edited by R. Bonow [et al.]. – Saunders Elsevier, 2011. – 2176 p.
3. *Romano, S.* Usefulness of echocardiography in the prognostic evaluation of non-Q-wave myocardial infarction / S. Romano [et al.] // *Am. J. of Cardiol.* – 2000. – Vol. 86, Issue 4, Supplement 1 (17 August). – P. 43–45.
4. *Heusch, G.* Hibernating Myocardium / G. Heusch // *Physiol. Rev.* – 1998. – Vol. 78. – P. 1055–1085.
5. *Schulz, R.* Hibernating myocardium / R. Schulz, G. Heusch // *Heart.* – 2000. – Vol. 84. – P. 587–594.
6. *Ганелина, И.Е.* Раннее выявление нарушений локальной сократимости левого желудочка и ближайший прогноз при остром коронарном синдроме без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ / И.Е. Ганелина, С.Р. Кузьмина-Крутецкая, Е.А. Морозов // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова.* – 2009. – № 3. – С. 1181–1184.
7. *Thygesen, K.* Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen [et al.] // *European Heart Journal.* – 2012. – N 33. – P. 2551 – 2567.
8. *Schiller, N.B.* Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography/ N.B. Schiller [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 1989. – N 2. – P. 358–367.

*С.Р. Кузьмина-Крутецкая*

*Тел.: 931-64-74*

*e-mail: Krutetskaya-SR@avaclinic.ru*

## НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

*А.М. Ли́ла, Е.С. Бу́терус*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

## SOME INDICATORS OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

*A.M. Lila, E.S. Buterus*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© А.М. Ли́ла, Е.С. Бу́терус, 2013

В статье представлены результаты исследования некоторых маркеров костного метаболизма у больных ревматоидным артритом (РА). Определена зависимость изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) от степени активности ревматоидного артрита. Установлено, что при РА имеется тенденция к увеличению процессов костной резорбции, без изменений костеобразования.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, остеокальцин, дезоксиридинолин.

The article presets the results of a study of some patient's markers of bone metabolism who have rheumatoid arthritis (RA). It is determined that the change in bone mineral density (BMD) is depend on the power of activity of rheumatoid arthritis. It is found that in RA there is a tendency to increase the processes of bone resorption without changes in bone formation.

**Key words:** rheumatoid arthritis, osteoporosis, bone mineral density, osteocalcin, deoxyuridinoline.

### Введение

Ревматоидный артрит – аутоиммунное заболевание соединительной ткани с развитием в периферических суставах эрозивного процесса и характерными внесуставными проявлениями [1]. Нарушения костного метаболизма, такие как остеопения и остеопороз (ОП), являются серьезными и тяжелыми осложнениями РА [2]. Распространённость ОП среди больных РА в 3 раза выше, чем в популяции [3]. По данным Е.Г. Зоткина, остопенический синдром диагностируется у 77% больных РА [4].

Особенность влияния системного аутоиммунного процесса на костный метаболизм определяется в активации остеокластов, которая приводит к увеличению костной деструкции [5, 6]. Некоторые цитокины, синтезируемые иммунокомпетентными клетками, принимают участие не только в индукции воспалительного процесса при РА, но и в регуляции обмена костной ткани [7]. При гиперпродукции интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) усиливается резорбция костной ткани и, как следствие, замедляется синтез коллагена [8, 9].

Для оценки состояния костного обмена используются маркеры костного метаболизма, которые можно разделить на маркеры резорбции кости, отражающие функцию остеокластов и маркеры костеобразования, характеризующие функцию остеобластов [7].

Наиболее достоверную информацию при оценке отклонений в процессе костного ремоделирования удается получить при определении уровней пиридинолина и дезоксиридинолина в утренней моче [10]. Пиридинолин и дезоксиридинолин являются двумя пиридиновыми перекрестными связями между фибриллами коллагена, состоящие из 2 N- и 2 C-пропетидов (телопептидов) коллагена I типа. Эти посттрансляционные ковалентные связи, образующиеся между пептидными цепями с помощью остатков лизина и гидроксизина, стабилизируют молекулу и коллагена, и эластина [11, 12].

Более специфичным для костной ткани является дезоксиридинолин, поскольку он содержится преимущественно в коллагене I типа костной ткани и в небольшом количестве в денгине, стенке аорты и связках [13]. При проведении гистоморфометрического анализа была

выявлена корреляция между экскрецией пиридиновых связей коллагена и признаками костной деструкции (по данным гистологического анализа биопсийного материала подвздошной кости). В то же время для других биохимических маркеров костной резорбции (гидроксипролин, С-концевой телопептид) такой взаимосвязи не отмечалось [10].

Остеокальцин (ОК) – неколлагеновый белок, который продуцируется остеобластами, одонтобластами и гипертрофированными хондроцитами, является наиболее специфическим маркером, характеризующим скорость костеобразования [14, 15]. При многих состояниях, которые характеризуются сопряженностью резорбции и синтеза костной ткани, уровень ОК в сыворотке крови оказался наиболее точным маркером скорости костного ремоделирования наряду с показателями гистоморфометрии гребня подвздошной кости [16].

В некоторых исследованиях было убедительно доказано, что такие показатели степени активности РА, как уровень С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), индекс DAS 28 коррелируют со снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

**Целью** данного исследования явилось изучение особенностей некоторых биохимических маркеров костного метаболизма и показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных ревматоидным артритом (РА).

### Материалы и методы

В исследование включались больные с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов 1987 г. [17]. Все больные находились на лечении в ревматологическом отделении СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Обследованы 44 больных РА (33 женщины, 11 мужчин), средний возраст  $49,4 \pm 12,3$  года. Группу контроля составили 6 практически здоровых людей (4 женщины, 2 мужчин), сопоставимых по возрасту. Длительность заболевания РА составляла в среднем  $11,4 \pm 5,7$  лет. Для определения степени активности РА использовался индекс DAS28 (Disease Activity Score), представляющий собой совокупность дискретных значений активности заболевания (число болезненных и число припухших суставов (ЧБС и ЧПС), С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общее состояние

здоровья пациента по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)), объединённый в единый инструмент для оценки тяжести заболевания. Индекс DAS28 вычислялся по формуле:

$$\text{DAS28} = 0,56 \times \sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28 \times \sqrt{\text{ЧПС}} + 0,7 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \times (\text{ВАШ}).$$

Значение индекса DAS28 более 5,1 указывало на высокую степень активности РА, от 5,1 до 3,3 – среднюю активность, от 3,2 до 2,6 – низкую активность, менее 2,6 – на ремиссию заболевания [18, 19].

Критериями исключения были наличие у больных злокачественных новообразований, хронических заболеваний системы крови, почек, желудочно-кишечного тракта, сахарного диабета, гипер- и гипопаратиреодизма, тиреотоксикоза, тяжёлых заболеваний сердечно-сосудистой системы, интеркуррентных острых инфекционных заболеваний.

В работе использовались следующие лабораторные показатели: ревматоидный фактор (РФ) – определялся методом иммуноферментного анализа, С-реактивный белок – методом иммунотурбодиметрии с латексным усилением. Оценку маркеров костного метаболизма проводили по определению дезоксипиридинолина в утренней моче и остеокальцина сыворотки крови иммуноферментным методом.

Для оценки минеральной плотности кости был применён метод двухэнергетической рентгеновской абсорциометрии в области поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра на аппарате Lunar серии Prodigy (GeneralElectricMedicalSystems, Германия). Оценивалась абсолютная плотность костной ткани ( $\text{г}/\text{см}^2$ ), а также Т-критерий в величинах стандартного отклонения (SD) от нормативного пика костной массы. Согласно рекомендациям ВОЗ, нормальными показателями минеральной плотности кости (МПК) считали показатели Т-критерия от +2,5 до -1 SD, значения от -1 до -2,5 SD расценивались как остеопения, значения Т-критерия менее -2,5 SD – как остеопороз. В группе контроля денситометрия проводилась пациентам с болями в нижней части спины (Low Back Pain).

Математическая обработка результатов осуществлялась с помощью персонального компьютера IBM PC AT с использованием статистического пакета Stanistika Software Inc. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

У обследованных больных РА наблюдалась высокая (52%) и средняя (48%) степень активности заболевания. Все пациенты были серопозитивными по РФ, диагностические титры антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) наблюдались у 77% больных. Повышение СРБ было выявлено у 59% пациентов. Среднее значение индекса DAS28 составляло  $5,1 \pm 0,9$ . На момент исследования 69,5% пациентов принимали метипред в дозе  $6,3 \pm 4,3$  мг/сут более трёх месяцев.

Содержание дезоксиридинолина в утренней моче в группе контроля составляло  $4,9 \pm 1,3$  нмоль (дпд)/ммоль (креатинин), остеокальцин –  $22 \pm 7,4$  нг/мл, щелочной фосфатазы –  $102,2 \pm 35,6$  Е/мл, СРБ –  $7,8 \pm 2,5$  мг/л. МПКТ в области L1-L4 и проксимального отдела бедра по Т-критерию  $-0,4 \pm 0,11$  SD и  $1,1 \pm 0,14$  SD соответственно.

Содержание дезоксиридинолина в утренней моче у больных РА составляло  $8,35 \pm 3,5$  нмоль (дпд)/ммоль (креатинин), что оказалось значительно выше, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Остеокальцин сыворотки крови у всех больных РА оставался в пределах референтных значений и достоверно не различался с группой контроля. Содержание щелочной фосфатазы (ЩФ) у больных РА было достоверно выше, чем у здоровых, и составило  $199,9 \pm 71,3$  Е/л ( $p < 0,05$ ).

Были получены достоверные различия по МПКТ в области L1-L4 и проксимального отдела бедра между группой контроля и пациентами: у больных РА данный показатель составил  $-2,4 \pm 1,01$  SD и  $-1,8 \pm 0,7$  SD соответственно ( $p < 0,05$ ). Достоверной взаимосвязи между приё-

мом глюкокортикостероидов и изменением ОК в сыворотке крови установлено не было.

Результаты корреляционного анализа свидетельствовали о наличии взаимосвязи между степенью активности РА и некоторыми показателями костного метаболизма. Так, было выявлено увеличение содержания дезоксиридинолина в утренней моче у больных РА в зависимости от степени активности РА ( $r = 0,90$ ) (табл. 2), что свидетельствует о повышении костной резорбции в условиях высокой активности РА. Была установлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем дезоксиридинолина в утренней моче и приёмом глюкокортикостероидов (ГКС) ( $r = 0,62$ ), что может быть связано со способностью ГКС усиливать процесс костной резорбции посредством активации остеокластов [20, 21].

Повышенный уровень ЩФ наблюдался у 7 больных (15,9%), из них у 4 (9,1%) была высокая степень активности заболевания. Была установлена прямая корреляционная взаимосвязь между степенью активности РА и уровнем ЩФ в сыворотке крови обследованных больных ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,05$ ).

В ходе исследования было выявлено, что у больных с высокой степенью активности РА наблюдались более тяжёлые нарушения метаболизма костной ткани (Т-критерий  $-2,8 \pm 0,6$  SD) в сравнении с группой больных со средней степенью активности РА (Т-критерий  $-1,9 \pm 0,9$  SD) ( $p < 0,05$ ; см. табл. 2). Проведённый корреляционный анализ выявил наличие обратной корреляционной взаимосвязи между значением МПКТ и содержанием дезоксиридинолина в утренней моче ( $r = -0,6$ ;  $p < 0,05$ ). Следует отметить, что при таких показателях, согласно данным литературы, риск возникновения переломов возрастает в 2–2,5 раза [22–25].

Таблица 1

#### Характеристика некоторых показателей костного метаболизма у больных РА в сравнении с группой контроля

Параметр	Больные РА (n = 44)	Группа контроля (n = 6)
Дезоксиридинолин в утренней моче, нмоль (дпд)/ммоль (креатинин)	$8,6 \pm 3,5^*$	$4,9 \pm 1,3$
Остеокальцин, нг/мл	$19,7 \pm 10,3$	$22 \pm 7,4$
ЩФ, Е/мл	$199,9 \pm 71,2^*$	$102,2 \pm 35,6$
МПКТ L1-L4, Т-критерий	$-2,4 \pm 1,01^*$	$-0,4 \pm 0,11$
МПКТ в области проксимального отдела бедра, Т-критерий	$-1,8 \pm 0,7^*$	$1,1 \pm 0,14$

\* – статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля.

**Характеристика групп обследованных больных с различной степенью активности РА  
в сравнении с группой контроля**

Параметр	Больные РА с 3-й степенью активности заболевания (n = 23)	Больные РА со 2-й степенью активности заболевания (n = 21)
Пол	Мужчин – 5 Женщин – 18	Мужчин – 6 Женщин – 21
Возраст, годы	47,5±13,3	51,1±12,9
Длительность заболевания, годы	10,3±6,7	11,9±8,2
Дезоксиридинолин в утренней моче, нмоль (дпд)/ммоль (креатинин)	10,8±3,1*	5,5±2,6
Остеокальцин, нг/мл	25,9±12,8	20,8±9,04
ЩФ, Е/мл	338,3±183,2*	179,3±60,8
МПКТ L1-L4, Т-критерий	-2,8±0,6*	-1,9±0,9
МПКТ в области проксимального отдела бедра, Т-критерий	-2,0±0,6*	-1,6±0,7

\* – статистически значимое различие (p<0,05) в группе больных РА.

### Выводы

1. Полученные в ходе исследования высокие титры содержания дезоксиридинолина в утренней моче у больных РА, по сравнению с контрольной группой лиц, указывают на более частое нарушение у больных РА костного метаболизма с усилением костной резорбции и повышением активности остеокластов.

2. Нормальные значения остеокальцина в сыворотке крови свидетельствует об отсутствии нарушения процессов костеобразования при РА.

3. При повышении активности РА наблюдается обратная корреляционная зависимость с показателями МПКТ, что имеет важное значение для определения прогноза развития осложнений РА и планирования мероприятий профилактики остеопороза у больных с высокой степенью активности РА.

### Литература

1. Герцог, О.А. Полиморфизм генов IL1B(+3953) и TNFA(-308) в патогенезе ревматоидного артрита / О.А. Герцог // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 52–57.

2. Клубова, А.Ф. Особенности состояния костной ткани у больных ревматоидным артритом / А.Ф. Клубова // Украинський медичний часопис. – 2001. – № 5. – С. 116–118.

3. Беневоленская, Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине / Л.И. Беневоленская // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 1. – С. 4–7.

4. Зоткин, Е.Г. Остеопороз при некоторых ревматических заболеваниях : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Е.Г. Зоткин. – СПб., 2002. – 32 с.

5. Мурадянци, А.А. Вторичный остеопороз при ревматоидном артрите: современное состояние проблемы, подходы к диагностике и лечению / А.А. Мурадянци, Н.Г. Правдюк // Клиницист. – 2006. – № 3. – С. 6–11.

6. Goldring, S.R. The effects of inflammatory arthritis on bone remodeling / S.R. Goldring // Arthritis Res. – 2005. – Vol. 7, № 1. – P. 12.

7. Насонов, Е.Л. Иммунопатология ревматоидного артрита и остеопороза: новые данные / Е.Л. Насонов, Д. Гукасян, М.Б. Насонова // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 2. – С. 4–8.

8. Голованова, Н.Ю. II Российский конгресс по остеопорозу / Н.Ю. Голованова, Г.А. Лыскина, Н.П. Рубин // Ярославль. – 2005. – С. 132–133.

9. Verbruggen, A.A. [et al.] / A.A. Verbruggen // Cytokine. – 1999. – Vol. 11. – P. 869–874.

10. Делмас, П.Д. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / под ред. Б.Д. Риггз, Л.Дж. Мелтон III. – СПб. : БИНОМ, Невский диалект, 2000. – С. 345–362.

11. Brown, J.P. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada / J.P. Brown, R.G. Josse // CMAJ. – 2002. – Vol. 167, № 10. – P. 1–34.

12. Scottish Intercollegiate guidelines network (SIGN): Management of osteoporosis: a national clinical guideline. – June 2003. – Vol. 45.

13. *Kanis, J.A.* International Osteoporosis foundation; national Osteoporosis foundation .a new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis / J.A. Kanis [et al.] // Osteoporos. Int. – 2002. – Vol. 13, № 7. – P. 527–53.
14. *Garnero, P.* Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis / P. Garnero, E. Sornay-Rendu, M. Chapuy // Cell. – 1996. – Vol. 11. – P. 337–349.
15. *Masters, P.W.* Commercial assays for serum osteocalcin give clinically discordant results / P. W. Masters, R. G. Jones, D. A. Purves [et al.] // Clin. Chem. – 1994. – Vol. 40. – P. 358–363.
16. *Минченко, Б.И.* Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть 2. Образование кости / Б.И. Минченко, Д. С. Беневоленский, Р. С. Тишина // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 11–17.
17. *Arnett, F.C.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F.C. Arnett [et al.] // Arthritis Rheum. – 1988. – Vol. 31. – P. 315–324.
18. *Heijde, Van Der.* Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis. First step in the development of a «disease activity score» / Heijde Van Der // Ann Rheum Dis – 1990. – Vol. 49. – P. 916–920.
19. *Prevoo, M.* Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis / M. Prevoo // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 44–48.
20. *Белых, Е.В.* Факторы риска развития вторичного остеопороза у больных ревматоидным артритом / Е.В. Белых // Остеопороз и остеопатии : тезисы российского конгресса по остеопорозу. – 2003. – С. 55.
21. *Мазуров, В.И.* Особенности развития стероидного остеопороза у больных ревматоидным артритом и возможности его профилактики активными метаболитами витамина Д / В.И. Мазуров, Е.Г. Зоткин, Т.Г. Шемеровская // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 3. – С. 28–31.
22. *Кузнецова, Л.В.* Роль оценки биохимических маркеров костного обмена в контроле лечения постменопаузального остеопороза / Л.В. Кузнецова, И.Е. Зазерская, Д.С. Судаков // Клиническая медицина. – 2008. – № 6. – С. 39–45.
23. *Garnero, P.* Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk / P. Garnero // Osteoporos. Int. – 2000. – Vol. 11, № 6. – P. 55–65.
24. *Garnero, P.* Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFEL Y study / P. Garnero [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2000. – Vol. 15, №8. – P. 1526–1536.
25. *Johnell, O.* Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability / O. Johnell [et al.] // Osteoporos. Int. – 2002. – Vol. 13, №7. – P. 523–526.

---

*Е.С. Бутерус*

Тел.: 8(965)797-17-45

e-mail: buterus-elena@mail.ru

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА И ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ЦИРРОЗА

*К.Л. Райхельсон, А.Ю. Барановский*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

## PREDICTION OF THE COURSE OF AUTOIMMUNE HEPATITIS AND PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS

*K.L. Raikhelson, A.Yu. Baranovsky*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© К.Л. Райхельсон, А.Ю. Барановский, 2013

Проведен ретроспективный анализ историй болезни, комплексное обследование и 3-летнее проспективное наблюдение 171 больного с аутоиммунными заболеваниями печени, в том числе 62 – с аутоиммунным гепатитом, 64 – с первичным билиарным циррозом, а также 45 – с первичным билиарным циррозом с признаками аутоиммунного гепатита. Методом логистической регрессии определялись предикторы течения заболеваний. База данных включала 111 клинических, лабораторных и гистологических параметров для аутоиммунного гепатита и 108 – для первичного билиарного цирроза.

Независимыми предикторами быстро прогрессирующего течения АИГ являлись возраст в дебюте заболевания, стадия фиброза по METAVIR и ответ на базисную терапию (ремиссия) (отношение шансов (95 % доверительный интервал) – 0,84 (0,46–1,54), 14,29 (2,78–100,0), 0,36 (0,05–2,78), соответственно). Независимыми предикторами быстро/медленно прогрессирующего течения ПБЦ были стадия фиброза, (оцененная по METAVIR), зуд в дебюте заболевания, ответ на терапию (клинико-биохимическое улучшение), наличие признаков АИГ (отношение шансов (95 % доверительный интервал) – 0,62 (0,06–0,78), 0,35 (0,20–0,63), 5,45 (1,49–20,02), 0,49 (0,15–1,58) для медленно прогрессирующего течения, соответственно). На основании полученных данных построены прогностические модели течения заболеваний.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, перекрестный синдром, первичный билиарный цирроз, течение заболеваний, прогноз, предиктор.

A retrospective analysis of medical records, a complex examination and a 3-year prospective observation of 171 patients with autoimmune liver disease, including 62 – with autoimmune hepatitis (AIH), 64 – with primary biliary cirrhosis (PBC) and 45 – with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis (AIH/PBC) were performed. Multivariate logistic regression analysis was used to determine predictors of diseases course. Database included 111 clinical, laboratory and histological parameters for AIH and 108 – for PBC.

The age of disease onset, stage of fibrosis by METAVIR and response to standard treatment (remission) (odds ratio (95 % confidence interval) – 0.84 (0.46–1.54) 14.29 (2.78–100.0), 0.36 (0.05–2.78), respectively) were independent predictors of high-progressive course of AIH. The stage of fibrosis (estimated by METAVIR), itching at the onset disease, response to therapy (clinical and biochemical improvement), features of AIH (odds ratio (95 % confidence interval) – 0.62 (0.06–0.78), 0.35 (0.20–0.63), 5.45 (1.49–20.02), 0.49 (0.15–1.58) for slow-progressive course, respectively) were independent predictors of high / slow-progressive course of PBC. The prognostic models of the diseases course were created based on these data.

**Key words:** autoimmune hepatitis, overlap syndrome, primary biliary cirrhosis, prognosis, predictor, course of the diseases.

### Введение

Возможность прогнозировать течение заболеваний позволяет точнее планировать стратегию и тактику лечения больных. Известно, что скорость прогрессирования аутоиммунных заболеваний печени значительно варьируется

между отдельными пациентами [1, 2]. В связи с этим определение факторов риска потенциально неблагоприятного, быстро прогрессирующего течения заболеваний позволит своевременно выявлять больных, требующих пристального наблюдения и интенсифицированного лечения.

В то же время исследования, посвященные прогнозированию течения заболевания, были в основном направлены на определение краткосрочного прогноза и выбор оптимальных сроков для проведения трансплантации печени [3, 4]. Работы по долгосрочному прогнозу аутоиммунных заболеваний печени носят весьма ограниченный характер [5, 6].

### Материалы и методы исследования

В период 2008–2013 гг. нами проведено 3-летнее проспективное наблюдение и ретроспективный анализ историй болезни 171 больного с АИЗП, в том числе 62 – с аутоиммунным гепатитом (АИГ), 64 – с первичным билиарным циррозом (ПБЦ), а также 45 – с ПБЦ с признаками АИГ (АИГ/ПБЦ). Среди обследованных больных было 5 мужчин с АИГ (8,1% от больных с АИГ), остальные женщины. Возраст больных на момент дебюта заболевания находился в пределах от 18 до 73 лет (средний возраст при АИГ –  $36,9 \pm 3,1$  лет, при ПБЦ –  $45,6 \pm 1,9$  лет, при АИГ/ПБЦ –  $39,7 \pm 4,6$  лет). Результаты обследования еще 25 больных с АИГ, ПБЦ и АИГ/ПБЦ использовались для апробации полученных в ходе работы моделей.

Диагноз АИГ устанавливался на основании клинических, лабораторных и гистологических данных с помощью диагностической системы, рекомендуемой Международной группой по аутоиммунному гепатиту (IAIHG) [7]. ПБЦ диагностировался на основании рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [8]. ПБЦ с признаками АИГ (перекрестный синдром АИГ/ПБЦ) выявлялся с использованием критериев O. Chazouilleres и соавт. [9].

Комплексное обследование включало сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, оценку гемограммы, основных сывороточных биохимических показателей состояния печени и активности заболеваний. Аутоантитела (антиядерные антитела (ANA), антигладкомышечные (ASMA), антимитохондриальные (AMA), к почечно-печеночным микросомам тип 1 (LKM-1)) определяли методикой непрямой иммунофлуоресценции (Euroimmun AG, Германия). Антитела к PDC/AMA-M2 и растворимому антигену печени (SLA/LP) выявляли методом иммуноблота (Euroimmun AG, Германия). Пункционная биопсия печени с гистологической оценкой биоптатов была проведена у 115 (54,8 %) больных. С целью унификации результатов выполнялась оцен-

ка всех биоптатов по системе METAVIR [10], а при ПБЦ также оценка стадии по классификации J. Ludwig с соавт. [11]. Определение HLA-антигенов I класса (A, B) проводили микролимфоцитотоксическим тестом, антигенов II класса (DRB1\*03, DRB1\*04) – методом обратной дот-блот гибридизации (выполнено у 50 больных).

В каждой группе выделяли больных с быстро- и медленно прогрессирующим течением заболевания. Течение заболевания рассматривалось как неблагоприятное (быстро прогрессирующее), если в течение 3 лет у пациента выявлялись признаки, свидетельствующие о прогрессировании процесса (повышение стадии фиброза, развитие декомпенсации и осложнений цирроза, потребность в трансплантации печени, смерть больного). Для определения предикторов течения заболеваний при построении регрессионных уравнений использовались следующие количественные и качественные признаки: пол, возраст больного на момент заболевания и на момент постановки диагноза, длительность течения заболевания до момента постановки диагноза; балльная оценка диагноза АИГ по системам, рекомендуемым IAHG; анамнестические данные (наличие перенесенных или сопутствующих гепатотропных инфекций, наследственности по аутоиммунным заболеваниям); наличие и вид ассоциированных заболеваний; клинические симптомы и синдромы в дебюте заболевания (болевой синдром, диспепсический синдром, лихорадка, утомляемость, желтуха, зуд, снижение массы тела, артралгии/оссалгии, гепатомегалия, спленомегалия, асцит, геморрагический синдром) и на момент постановки диагноза; характер дебюта заболевания (латентный, малосимптомный, манифестный); лабораторные показатели в дебюте заболевания и на момент постановки диагноза, такие как содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и уровень СОЭ, активность аланиновой (АЛТ) и аспаргиновой аминотрансфераз, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, содержание альбумина,  $\gamma$ -глобулинов, уровень МНО, иммуноглобулинов М и G, наличие и титр аутоантител (ANA, ASMA, анти-SLA/LP, LKM-1 и их комбинации), HLA I (A1, B8) и II класса (DRB03, DRB04); степень активности и стадия фиброза по системе METAVIR, стадия ПБЦ, отдельные морфологические признаки; наличие, сроки и ответ на базисную терапию – всего 108 признаков для АИГ, 111 признаков для ПБЦ.

При статистическом анализе использовали лицензионный пакет программ «Statsoft Statistica 10». Критический уровень значимости принимали за  $p < 0,05$ . Для выявления прогностических факторов и при построении моделей использовался метод логистической регрессии. Относительный вклад отдельных предикторов выражался величиной статистики Вальда  $\chi^2$  и стандартизованного коэффициента регрессии  $\beta$  (и его стандартного отклонения, SD). Для выявленных предикторов рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Оперативные характеристики моделей оценивались методом латинского квадрата.

### Результаты и их обсуждение

В группе АИГ выявлено 35 пациентов с быстро прогрессирующим течением заболевания и определены его предикторы, указанные в таблице 1.

Была проведена проверка предикторных переменных на коллинеарность и взаимодействие и определены независимые предикторы неблагоприятного течения и их статистические характеристики после исключения независимых параметров: возраст в дебюте заболевания ( $\beta = -0,17 \pm 0,30$ , критерий Вальда = 0,32, ОШ = 0,84, 95 % ДИ = 0,46–1,54), стадия по METAVIR ( $\beta = 2,65 \pm 0,81$ , критерий Вальда = 10,64, ОШ = 14,29, 95 % ДИ = 2,78–100,0), ответ на

базисную терапию (наличие полной или неполной ремиссии) ( $\beta = -1,02 \pm 1,01$ , критерий Вальда = 1,02, ОШ = 0,36, 95 % ДИ = 0,05–2,78). На основании полученных данных создана прогностическая модель неблагоприятного (быстро прогрессирующего) течения АИГ:

$$y = \exp(-4,04 + 2,65A - 0,17B - 1,02C) / (1 + \exp(-4,04 + 2,65A - 0,17B - 1,02C)), \quad (1)$$

где А – стадия по METAVIR (0 – F0, 1 – F1, 2 – F2, 3 – F3, 4 – F4); В – возраст в дебюте заболевания (годы); С – наличие ответа на базисную терапию (0 – нет, 1 – ремиссия). При значении  $y > 0,5$  прогнозируется неблагоприятное течение.

При исходной оценке в группе исследования были получены следующие оперативные характеристики созданной модели: чувствительность – 94,29%, специфичность – 94,44%, диагностическая точность – 94,34%. Модель была апробирована на 10 пациентах с АИГ, не входивших в группу исследования. При апробации чувствительность составила – 75%, специфичность – 100%, диагностическая точность – 90,0%.

В группе больных с ПБЦ было идентифицировано 19 больных с медленно прогрессирующим и 35 с быстро прогрессирующим течением заболевания. Был выявлен ряд предикторов благоприятного/неблагоприятного течения заболевания (табл. 2).

Таблица 1

### Предикторы неблагоприятного течения аутоиммунного гепатита

Переменная	Коэффициент детерминации ( $\beta$ ) $\pm$ SD	Статистика критерия Вальда $\chi^2$	P	Отношение шансов (ОШ), (95% ДИ)
Возраст в дебюте заболевания (абс.)*	-0,04 $\pm$ 0,02	5,23	<0,05	0,96 (0,93–1,00)
Возрастная группа в дебюте заболевания	-0,42 $\pm$ 0,18	5,74	<0,05	0,66(0,46–0,93)
Стадия фиброза по METAVIR*	2,35 $\pm$ 0,83	7,95	<0,05	10,0 (1,89–5,00)
Спленомегалия	1,95 $\pm$ 0,67	8,48	<0,05	7,14(1,82–25,00)
Отсутствие базисной терапии	1,15 $\pm$ 0,44	6,75	<0,05	3,13(1,30–7,69)
Ответ на базисную терапию*	-1,82 $\pm$ 0,72	6,33	<0,05	0,16(0,04–0,70)
Цирроз печени при первичной манифестации заболевания	3,61 $\pm$ 1,09	10,96	<0,05	37,04(4,15–333,33)

\* – независимые предикторы.

## Предикторы течения первичного билиарного цирроза

Параметр	Коэффициент детерминации ( $\beta$ ) $\pm$ SD	Статистика критерия Вальда $\chi^2$	P	Отношение шансов (ОШ), (95% ДИ)
Стадия фиброза по METAVIR*	-0,84 $\pm$ 0,40	4,46	<0,05	0,43 (0,19–0,98)
Гиперпигментация	-1,91 $\pm$ 0,64	8,95	<0,01	0,15 (0,04–0,53)
Повышение температуры тела	-2,37 $\pm$ 1,14	4,32	<0,05	0,09 (0,01–0,93)
Спленомегалия	-1,87 $\pm$ 0,62	8,97	<0,01	0,15 (0,04–0,54)
Латентный дебют	2,03 $\pm$ 0,82	6,12	<0,05	7,69 (1,47–33,33)
Зуд в дебюте заболевания*	-1,27 $\pm$ 0,59	4,65	<0,05	0,28 (0,09–0,92)
Цирроз печени при первичной манифестации заболевания	-2,53 $\pm$ 0,69	13,40	<0,01	0,08 (0,02–0,32)
Сроки назначения терапии (своевременная / поздняя терапия)	-2,69 $\pm$ 0,78	11,91	<0,01	0,07(0,01–0,32)
Ответ на терапию (клинико-биохимическое улучшение)*	2,02 $\pm$ 0,75	7,16	<0,05	7,69 (1,64–33,33)

\* – независимые предикторы; предикторы неблагоприятного течения ПБЦ имели «обратные» значения.

Были выявлены независимые предикторы и вновь оценены их статистические характеристики: стадия по METAVIR ( $\beta = -0,93 \pm 0,36$ , критерий Вальда = 6,51, ОШ = 0,39, 95 % ДИ = 0,19–0,82); зуд в дебюте заболевания ( $\beta = -1,55 \pm 0,76$ , критерий Вальда = 4,13, ОШ = 0,21, 95 % ДИ = 0,05–0,98), ответ на базисную терапию (клинико-биохимическое улучшение) ( $\beta = 1,57 \pm 0,81$ , критерий Вальда = 3,79, ОШ = 0,21, 95 % ДИ = 0,05–0,98)

В результате создана прогностическая модель течения ПБЦ:

$$y = \exp(2,15 - 0,93A + 1,57B - 1,55C) / (1 + \exp(2,15 - 0,93A + 1,57B - 1,55C)), \quad (2)$$

где А – стадия фиброза по METAVIR (0 – F0, 1 – F1, 2 – F2, 3 – F3, 4 – F4); В – ответ на терапию (клинико-лабораторное улучшение) (0 – нет, 1 – да); С – дебют зудом (0 – нет, 1 – да). При значении  $y > 0,5$  прогнозируется благоприятное течение заболевания, при значении  $y < 0,5$  – неблагоприятное.

Исходная оценка в группе исследования показала следующие оперативные характеристики созданной модели: чувствительность – 88,57%, специфичность – 63,16%, диагностическая точность – 79,63%. При апробации модели на 10 пациентах с ПБЦ чувствительность составила – 85,7%, специфичность – 100%, диагностическая точность – 90,0%.

Также был проведен совместный анализ групп ПБЦ и АИГ/ПБЦ. Наличие признаков

АИГ при ПБЦ явилось предиктором неблагоприятного течения заболевания ( $\beta = 1,02 \pm 0$ , критерий Вальда = 4,46, ОШ = 2,76, 95% ДИ = 1,12–6,78,  $p < 0,05$ ).

В связи с этим были повторно определены характеристики предикторов течения ПБЦ, включая ПБЦ с признаками АИГ. Для благоприятного течения они составляли: стадия по METAVIR ( $\beta = -1,05 \pm 0,29$ , критерий Вальда = 12,91, ОШ = 0,35, 95% ДИ = 0,20–0,63); зуд в дебюте заболевания  $\beta = -1,49 \pm 0,29$ , критерий Вальда = 5,72, ОШ = 0,22, 95 % ДИ = 0,06–0,78), ответ на базисную терапию (клинико-биохимическое улучшение) ( $\beta = 1,70 \pm 0,65$ , критерий Вальда = 6,74, ОШ = 5,45, 95 % ДИ = 1,49–20,02); наличие признаков АИГ ( $\beta = -0,72 \pm 0,59$ , критерий Вальда = 1,48, ОШ = 0,49, 95% ДИ = 0,15–1,58).

Для ПБЦ, включая АИГ/ПБЦ, прогностическая модель приобрела вид:

$$y = \exp(2,26 - 1,05A + 1,70B - 1,49C - 0,72D) / (1 + \exp(2,15 - 0,93A + 1,57B - 1,55C - 0,72D)) \quad (3)$$

где А – стадия по METAVIR (0 – F0, 1 – F1, 2 – F2, 3 – F3, 4 – F4); В – ответ на терапию (клинико-лабораторное улучшение) (0 – нет, 1 – да); С – дебют зудом (0 – нет, 1 – да); D – наличие признаков АИГ (0 – нет, 1 – да). При значении  $y > 0,5$  прогнозируется благоприятное течение заболевания, при значении  $y < 0,5$  – неблагоприятное.

Рассчитанные оперативные характеристики модели (3) составляли: чувствительность – 80,85%, специфичность – 65,79%, диагностическая точность – 74,12%. Модель (3) была апробирована на 10 больных с ПБЦ, в том числе 5 с АИГ/ПБЦ. Для благоприятного течения чувствительность составила – 50,0%, специфичность – 100%, диагностическая точность – 90,0%.

Введение в практику иммуносупрессивной терапии при АИГ и лечения урсодезоксихолевой кислотой при ПБЦ позволяет в большинстве случаев добиться улучшения течения заболеваний, что привело к существенному увеличению продолжительности жизни большинства больных [12–14]. Тем важнее является своевременное выявление тех из них, у которых, несмотря на лечебные воздействия, наблюдается агрессивное течение заболеваний.

Работ, посвященных выявлению маркеров долгосрочного прогноза АИГ, относительно немного. В основном они касаются прогностической роли генов HLA (DRB1\*0301) и аутоантител (ANA-негативность, позитивность по SLA/LP и др.) [15–17]. Однако нами не выявлено влияния этих факторов на долгосрочный прогноз при АИГ.

По данным J.H. Ngu с соавт. [5], независимыми факторами риска прогрессии при АИГ являются неполная нормализация АЛТ через полгода лечения, сывороточный альбумин менее 36 г/л и возраст менее 20 лет / старше 60 лет. По нашим данным, в прогнозе течения заболевания также имел значение возраст, и мы наблюдали обратную зависимость между более старшим возрастом и благоприятным течением АИГ. Несмотря на доказанную обратимость фиброза и цирроза при АИГ [18], исходная стадия заболевания имела значение для долгосрочного прогноза. Вероятно «продвинутые» стадии фиброза были маркером агрессивного течения АИГ. В отличие от указанного исследования, по нашим данным, для прогноза имело значение наличие ремиссии, включая неполную, когда окончательной нормализации АЛТ не происходит.

Еще в 1979 г. J.M. Shapiro с соавт. [19] показали, что важнейшим прогностическим фактором при ПБЦ является уровень сывороточного билирубина, это подтверждается и более поздними работами [20, 21]. Однако повышение сывороточного билирубина возникает на поздней стадии ПБЦ и определяет преимущественно краткосрочный прогноз.

T.Y. Shi с соавт. [6] в 2013 г. результате 5-летнего наблюдения за больными были выделены факторы риска развития печеночной декомпенсации при ПБЦ: неполный ответ или несистемное лечение урсодезоксихолевой кислотой, наличие антицентромерных антител, уровень повышения АЛТ и гистологическая стадия заболевания печени [6]. В целом мы, проводя исследование практически одновременно, получили схожие данные. Однако в результате нашей работы также показано, что и классический дебют кожным зудом определяет прогноз заболевания. Кроме того, в вышеуказанном исследовании уровень цитолитического синдрома определял течение ПБЦ, аналогичных данных при классическом течении заболевания в моноварианте нами не получено. Вероятно, это было связано с включением в исследование китайскими учеными больных с АИГ/ПБЦ [6], поскольку, согласно существующим сегодня рекомендациям IAHG, повышение АЛТ более чем в 5 раз от лабораторных норм при ПБЦ рассматривают как признак АИГ [22]. Считается, что наличие компонента АИГ при ПБЦ может привести быстрому прогрессированию цирроза и печеночной недостаточности [23], что подтвердилось и нашими данными.

### Выводы

В результате проведенной работы нами выявлен ряд предикторов течения АИГ и ПБЦ. Построенные прогностические модели могут быть полезны специалистам практического здравоохранения с целью выявления больных с быстро прогрессирующими формами заболевания и своевременной коррекции их лечения.

### Литература

1. *Manns, M.P.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. / M.P. Manns [et al.], American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. – 2010. – V. 51, № 6. – P. 2193–2213.
2. *Lindor, K.D.* Primary biliary cirrhosis / K. D. Lindor [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – V. 50, № 1. – P. 291–308.
3. *Montano-Loza, A.J.* Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease / A.J. Montano-Loza., H.A. Carpenter, A. J. Czaja // *Hepatology*. – 2007. – V. 46, № 4. – P. 1138–1145.
4. *Murtaugh, P.A.* Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated

patient visits / P. A. Murtaugh [et al.] // *Hepatol.* – 1994. – V. 20, № 1. – P. 126–134.

5. *Ngu, J.H.* Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: A population-based study / J.H. Ngu [et al.] // *Hepatol.* – 2013. – V. 57, № 6. – P. 2399–2406.

6. *Shi, T.Y.* Risk factors for hepatic decompensation in patients with primary biliary cirrhosis / T. Y. Shi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – V. 19, № 7. – P. 1111–1118.

7. *Hennes, E.M.* Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis / E.M. Hennes [et al.] // *Hepatology.* – 2008. – V. 48, №1. – P. 169–176.

8. *European Association for the Study of the Liver.* Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases // *J. Hepatol.* – 2009. – V. 51, № 2. – P. 237–267.

9. *Chazouilleres, O.* Primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy / O. Chazouilleres [et al.] // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 28, № 2. – P. 296–301.

10. *Bedossa, P.* The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa, T. Poynard // *Hepatol.* – 1996. – V. 24, № 2. – P. 289–293.

11. *Ludwig, J.* Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis) / J. Ludwig, E. R. Dickson, G.S. McDonald // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol.* – 1978. – V. 379, № 2. – P. 103–112.

12. *Райхельсон, К.Л.* Опыт лечения аутоиммунного гепатита и его перекрестных синдромов с холестатическими заболеваниями / К.Л. Райхельсон, Н. В. Семенов, А. Ю. Барановский // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского ун-та им. И. И. Мечникова* – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 80–84.

13. *Malekzadeh, Z.* Clinical features and long term outcome of 102 treated autoimmune hepatitis patients / Z. Malekzadeh [et al.] // *Hepat. Mon.* – 2012. – V. 12, № 2 – P. 92–99.

14. *Corpechot, C.* Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis / C. Corpechot [et al.] // *Hepatol.* – 2008. – V. 48, № 3. – P. 871–877.

15. *Czaja, A.J.* Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis / A.J. Czaja [et al.] // *Hepatol.* – 1997. – V. 25, № 2. – P. 317–323.

16. *Czaja, A.J.* Antinuclear antibodies and patterns of nuclear immunofluorescence in type 1 autoimmune hepatitis / A.J. Czaja, F. Cassani, M. Cataleta // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – V. 42, № 8. – P. 1688–1696.

17. *Czaja, A.J.* The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis / A.J. Czaja [et al.] // *Gastroenterol.* – 1993. – V. 104, № 6. – P. 1755–1761.

18. *Dufour, J.F.* Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis / J.F. Dufour, R. DeLellis, M.M. Kaplan // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – V. 127, № 11. – P. 981–985.

19. *Shapiro, J.M.* Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis / J. M. Shapiro, H. Smith, F. Schaffner // *Gut.* – 1979. – V. 20, № 2. – P. 137–140.

20. *Pares, A.* Natural history of primary biliary cirrhosis. / A. Pares, J. Rodes // *Clin. Liver Dis.* – 2003. – V. 7, № 4 – P. 779–794.

21. *Широкова, Е.Н.* Холестаз при хронических диффузных заболеваниях печени: патогенез, дифференциальный диагноз, прогностическое значение, лечебная тактика : автореф. дисс. ... докт. мед. наук : 14. 00. 05 / Е.Н. Широкова. – М., 2009. – 41 с.

22. *Boberg, K.M.* Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue / K.M. Boberg [et al.] on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group // *J. Hepatol.* – 2011. – V. 54, № 2. – P. 374–385.

23. *Silveira, M.G.* Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes / M.G. Silveira [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – V. 102, № 6. – P. 1244–1250.

---

*К.Л. Райхельсон*

*Тел.: +7-911-911-01-43*

*e-mail: kraikhelson@mail.ru*

## СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Э.А. Кондрашина<sup>1</sup>, А.Г. Харитонов<sup>1</sup>, Т.В. Булгакова<sup>2</sup>, С.В. Лапин<sup>2</sup>,  
А.Ю. Барановский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.И. Павлова,  
Санкт-Петербург, Россия

## SEROLOGIC MARKERS IN DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

E.A. Kondrashina<sup>1</sup>, A.G. Kharitonov<sup>1</sup>, T.V. Bulgakova<sup>2</sup>, S.V. Lapin<sup>2</sup>, A.Y. Baranovsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Проведена оценка диагностической информативности серологических маркеров (антитела к цитоплазме нейтрофилов с перинуклеарным типом свечения, антитела к *Saccharomyces cerevisiae*, антитела к бокаловидным клеткам кишечника, антитела к экзокринной части поджелудочной железы) у больных язвенным колитом и болезнью Крона. Установлено, что из-за низкой чувствительности метода у больных воспалительными заболеваниями кишечника серологические маркеры могут быть использованы в диагностике язвенного колита и болезни Крона только в комплексе с другими методами обследования.

**Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, серологические маркеры, диагностическая информативность.

The evaluation of diagnostic value of serological biomarkers (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, antibodies to *Saccharomyces cerevisiae*, antibodies against goblet cells, pancreatic autoantibodies) in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. We founded these autoantibodies can be used in the diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease only in combination with other methods of examination due to low sensitivity of the methods.

**Key words:** ulcerative colitis, Crohn's disease, serological biomarkers, diagnostic value.

### Введение

К сожалению, во всем мире до сих пор отсутствует «золотой» стандарт диагностики воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся: язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [1, 2]. Европейский консенсус по изучению ЯК и БК [1, 2] рекомендует верифицировать заболевание на основании комбинации данных анамнеза, клинической оценки, типичных эндоскопических и гистологических признаков. Однако, по крайней мере, 12% больных ВЗК на ранних стадиях имеют симптомы, которые не могут быть отнесены только к БК или ЯК [3]. Особенно сложным оказывается проведение дифференциальной диагностики в случае поражения толстой кишки, когда наблюдается сходная клиническая симптоматика и эндоскопическая картина [4]. Даже после комплексной оценки результатов обследования в 10–15% случаев устанавливается неклассифи-

цированный колит, имеющий признаки как ЯК, так и БК. А у 10% больных ЯК в течение 5 лет диагноз ЯК меняется на БК, или диагноз ВЗК снимается [1].

В то же время правильная постановка диагноза чрезвычайно важна при тяжелом течении ВЗК, когда лечащий врач сталкивается с необходимостью выбора того или иного лекарственного препарата, метода лечения (консервативного или хирургического), объема и вида оперативного вмешательства. В связи с этим целесообразен поиск дополнительных диагностических критериев, позволяющих верифицировать заболевание.

Результаты многих научных исследований свидетельствуют о важной роли иммунных нарушений в патогенезе как БК, так и ЯК. Измененный местный иммунный ответ при ВЗК приводит к мощному воспалению и экспрессии антител против собственных и чужеродных

антигенов [3]. Идентификация этих специфических антител может помочь не только в анализе аспектов патогенеза ВЗК, но и иметь практическое применение в рутинной работе врача-клинициста [5].

Наиболее изученным серологическим маркером, ассоциированным с ЯК, являются антитела к цитоплазме нейтрофилов с перинуклеарным типом свечения (пАНЦА), которые обнаруживаются в сыворотке крови 40–80% больных [4, 6]. Наряду с этим пАНЦА выявляются и у 2–28% пациентов с БК. У таких больных заболевание развивается в более позднем возрасте, чаще в виде воспалительной формы с поражением левой половины толстой кишки или с распространенным поражением толстой кишки. Клиническая симптоматика и морфологические изменения в этих случаях сходны с ЯК [3]. Кроме того, диагностический титр пАНЦА выявляется у 16–30% здоровых родственников пациентов с ЯК [7, 8], в 21% случаев у больных целиакией, у 88% пациентов с первичным склерозирующим холангитом [9] и нередко – у пациентов с первичными системными некротизирующими васкулитами [10]. Чувствительность определения пАНЦА для больных ЯК варьирует от 48 до 63%, специфичность составляет 84–95% [3, 11].

Второй вид антител, характерных для ЯК, – антитела к бокаловидным клеткам кишечника или антитела к колоноцитам (АК) – достаточно редко используются в диагностике заболевания, что, вероятно, связано с низкой частотой их обнаружения (2–12%) при этой нозологии [12, 13].

К серологическим маркерам, ассоциированным с БК, относят антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), антитела к порину С наружной мембраны *E. coli* (OmpC), антитела к бактериальному флагеллину cBir1 (анти-cBir1), антитела к компонентам *P. aeruginosa* (Anti I2), антитела к экзокринной части поджелудочной железы (АПЖ) и ряд других [14]. Из перечисленных в клинической практике чаще других определяются ASCA, которые представляют собой антитела к пекарским и пивным дрожжам и встречаются при БК с частотой 39–70% [15]. Также ASCA могут выявляться у близких родственников пациентов с БК (20–25%), больных ЯК (2–15%), у пациентов с лимфоцитарным и коллагенозным колитами (13–15%), у здоровых людей (1–7%) [3], у пациентов с целиакией [16] и у почти 50% больных болезнью Бехчета с поражением органов желудочно-кишечного тра-

кта [17, 18]. Чувствительность для БК составляет около 50%, специфичность достигает 96–100% [11].

АПЖ находят в сыворотке крови 30–39% пациентов с БК. Кроме того, они могут обнаруживаться у близких родственников пациентов с БК. Специфический антиген, вызывающий образование этих антител, еще не идентифицирован, а роль в патогенезе заболевания не ясна [4, 19]. Чувствительность этого маркера для БК не превышает 32%, специфичность – 87% [20].

Более перспективным считается определение комбинации серологических маркеров. Так, по данным проведенного G.E. Reese и соавт. (2006) метаанализа, 60 исследований при одновременном определении пАНЦА и ASCA специфичность для БК составляла 92,8%, для ЯК – 88,5%. В проспективном исследовании [21] у 44% больных недифференцированным колитом, у которых обнаруживались ASCA или пАНЦА, в течение в среднем 9,9 лет развились БК или ЯК.

По мнению J.D. Lewis (2011), использование серологических тестов в диагностике ВЗК является перспективным, так как среди пациентов, симптоматика заболевания которых требует исключения ВЗК, серологические маркеры позволяют выделить категорию больных, нуждающихся в дальнейшем дорогостоящем инвазивном инструментальном обследовании, а также служат ценным подспорьем в дифференциальной диагностике ЯК и БК [11].

**Целью** нашей работы явилась оценка возможности применения серологических маркеров (пАНЦА, ASCA, АК и АПЖ) в диагностике и дифференциальной диагностике ВЗК.

#### **Материалы и методы исследования**

Нами было обследовано 130 пациентов с ВЗК (70 больных ЯК и 60 пациентов с БК), диагностированными на основании анализа клинической картины, результатов эндоскопического и морфологического методов исследования. Группы больных с различными заболеваниями были сопоставимы по полу и возрасту. Контрольную группу составили 15 практически здоровых людей, не имеющих жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта. Для определения серологических маркеров в сыворотке крови использовались субстратные мозаики для непрямой иммунофлуоресценции фирмы «EUROIMMUN». пАНЦА классов IgG и IgA, ASCA классов IgG и IgA исследовались у всех

включенных в исследование, диагностически значимыми считались титры пАНЦА более 1:40 (для IgG и IgA), ASCA класса IgA более 1:20, уровень ASCA класса IgG в сыворотке крови более 20 U/ml. АК были определены у 47 больных ЯК и 36 пациентов с БК, при титре более 1:10 результат считался положительным. Также больным ЯК и БК (по 28 человек в каждой группе) выполнялось исследование на наличие АПЖ, титр выше 1:40 рассматривался как диагностический.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета программ «STATISTICA for Windows» (версия 6.0). Сравнение показателей проводилось с использованием непараметрических методов (критерии Манна – Уитни, хи-квадрат). Статистически значимыми различия считались при уровне  $p < 0,05$ . Для оценки диагностической информативности лабораторных тестов рассчитывали чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую значимость результатов.

### Результаты и их обсуждение

Частота выявления пАНЦА у больных ЯК составила 62,9%, при этом у 38 пациентов (54,3%) были найдены пАНЦА класса IgG, у 19 человек (27,1%) – пАНЦА класса IgA, а их сочетание отмечалось у 13 (18,5%) исследуемых с данной патологией. Среди пациентов с БК и в контрольной группе пАНЦА обнаруживались достоверно реже, чем при ЯК (15% и 0%, соответственно,  $p < 0,05$ ). Так же как и у больных ЯК, у пациентов с БК выявлялись оба класса иммуноглобулинов. IgG были обнаружены у 7 (11,7%) больных, IgA – у 3 (5%) человек, а их сочетание у 1 (1,7%) пациента. Полученные результаты оценки частоты пАНЦА у больных ВЗК не противоречили данным зарубежных исследований [3, 6]. Заслуживал внимания тот факт, что воспалительный процесс у больных БК с пАНЦА-положительным статусом локализовался не только в толстой кишке (у 3 пациентов), но у большинства больных (у 6 пациентов) выявлялся илеоколит.

Специфичность пАНЦА в диагностике ЯК составила 85 %, чувствительность – 62,9%, что также соответствовало данным доступных нам литературных источников [3, 11], а положительная и отрицательная прогностические ценности – 83% и 33,8%, соответственно.

ASCA обнаруживались лишь у 20% больных БК, IgG встречались у 8 пациентов (13,3%),

ASCA класса IgA у 5 больных (8,3%), а сочетание ASCA IgA и ASCA IgG – в 1 случае (1,7%). Скорее всего, меньшая чем в других научных работах [4, 9] частота связана с преобладанием в нашей выборке воспалительных форм БК (73%) с локализацией патологического процесса в толстой кишке, в то время как для пациентов с наличием ASCA характерно прогрессирующее поражение тонкой кишки с развитием стриктур и/или пенетрации, требующее оперативного лечения [4, 22]. Возможно, диагностический уровень ASCA в крови наших пациентов является предиктором развития неблагоприятного течения заболевания в дальнейшем, так как, по мнению Dubinsky M.C. и соавт. (2008), появление ASCA предшествует развитию осложнений БК и является признаком прогрессирования заболевания [23].

Частота обнаружения ASCA при БК (20%) была достоверно большей, чем в группах больных ЯК (1,4%) и контроля (0%);  $p < 0,05$ . Специфичность метода в диагностике БК оказалась равной 98,5%, чувствительность была ниже, чем в работах других авторов [11, 15], и составила 20%, а значения положительной и отрицательной прогностических ценностей – 92% и 41% соответственно.

АК определялись в сыворотке крови как у больных ЯК, так и у пациентов с БК (42,6% и 41,7%, соответственно,  $p > 0,05$ ), хотя по данным A. El-Sayed и соавт. (2007) при БК этот серологический маркер не обнаруживается. Ни у одного человека из группы контроля АК найдены не были. Специфичность АК для ЯК составила 58 %, для БК – 57 %. Чувствительность метода для больных ЯК достигала 42,6%, для пациентов с БК – 41,7%. Положительная и отрицательная прогностические ценности метода для ЯК оказались равными 57,2% и 56,3%, а для БК – 42,9% и 43,8% соответственно.

Хотя некоторые авторы считают АПЖ серологическим маркером [4, 19], характерным для БК, но при сравнении нами частоты обнаружения АПЖ у больных ВЗК статистически значимых отличий выявлено не было. У пациентов с ЯК АПЖ были найдены в 7,1% случаев, у больных БК – в 10,7% случаев ( $p > 0,05$ ). Значения специфичности (для ЯК – 89%, для БК – 93%) и чувствительности метода (для ЯК – 7,2%, для БК – 10,8%) были ниже, чем в других исследованиях [4, 20]. Возможно, наши результаты обусловлены небольшим количеством наблюдений. Положительная и отрицательная прогностические ценности оказались равны-

ми для ЯК – 40% и 51%, а для БК – 60% и 49% соответственно.

Таким образом, АК и АПЖ имеют меньшую диагностическую ценность для больных ЯК и БК. Вероятно, требуется дальнейшее изучение этих серологических маркеров с включением в исследование большего количества пациентов. Несмотря на высокую специфичность и положительную прогностическую ценность метода, иммунологическое исследование с определением пАНЦА и ASCA имеет недостаточную чувствительность, поэтому, на наш взгляд, оно может быть использовано для диагностики ВЗК и дифференциальной диагностики ЯК и БК, но только в комплексе с другими лабораторно-инструментальными методами обследования. Наша позиция согласуется с мнением ряда исследователей [1–3, 20], которые считают, что роль серологических маркеров остается спорной, так как низкая чувствительность уменьшала практическую пользу от их определения. Хотя комбинация этих тестов имеет большую значимость, но они не могут быть использованы в качестве скрининга на наличие ВЗК.

### Выводы

1. Из изученных нами серологических маркеров ВЗК большей диагностической информативностью обладают пАНЦА и ASCA.

2. С учетом низкой чувствительности у больных ВЗК определение пАНЦА и ASCA может быть использовано в диагностике ЯК и БК только в комплексе с другими методами обследования.

### Литература

1. *Dignass, A.* Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis / A. Dignass [et al.] // *J. Crohn's Colitis.* – 2012. – Vol. 6. – № 1. – P. 965–900.

2. *Van Assche, G.* The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis / G. van Assche [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2010. – Vol. 4. – P. 7–27.

3. *Peyrin-Biroulet, L.* IBD Serological Panels: Facts and Perspectives / L. Peyrin-Biroulet [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13, N. 12. – P. 1561–1566.

4. *Nakamura, R.M.* Serologic Markers in Inflammatory Bowel Disease / R.M. Nakamura, M. Barry // *Medical Laboratory Observer.* – 2001. – Vol. 11. – P. 9–15.

5. *Dubinsky, M.C.* Genome wide association (GWA) predictors of anti-TNF – therapeutic responsiveness in pediatric inflammatory bowel disease / M.C. Dubinsky [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1357–1366.

6. *Dubinsky, M.C.* Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease / M.C. Dubinsky [et al.] // *Am. J. of Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 46. – P. 758–765.

7. *Shanahan, F.* Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: Familial aggregation and genetic heterogeneity / F. Shanahan [et al.] // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 103. – P. 456–461.

8. *Seibold, F.* ASCA: genetic marker, predictor of disease, or marker of a response to an environmental antigen? / F. Seibold // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, N. 9. – P. 1212–1213.

9. *Papp, M.* Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? / M. Papp [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N.14. – P. 2028–2036.

10. *Мазуров, В.И.* Диагностическая значимость биологических маркеров при первичных системных некротизирующих васкулитах / В.И. Мазуров, С.В. Долгих // *Вестник СПб МАПО.* – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 4–9.

11. *Lewis, J.D.* The Utility of Biomarkers in the Diagnosis and Therapy of Inflammatory Bowel Disease / J.D. Lewis // *Gastronterol.* – 2011. – Vol. 140. – P. 1817–1826.

12. *Lawrance, I.C.* A comparative study of goblet cell and pancreatic exocine autoantibodies combined with ASCA and pANCA in Chinese and Caucasian patients with IBD / I.C. Lawrance [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2005. – Vol. 11, N.10. – P. 890–897.

13. *Kovacs, M.* Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease (IBD) / M. Kovacs [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2012. – Vol. 55, N. 4. – P. 429–435.

14. *Devlin, S.M.* Determination of serologic and genetic markers aid in the determination of the clinical course and severity of patients with IBD / S.M. Devlin, M.C. Dubinsky // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2008. – Vol. 14, N.1. – P. 125–128.

15. *Reese, G.E.* Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease / G.E. Reese [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, N.10. – P. 2410–2422.

16. *Granito, A.* Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in coeliac disease / A. Granito [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 296.
17. *Krause, I.* Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies – a novel serologic marker for Behcet's disease / I. Krause [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2002. – Vol. 20. – S. 21–24.
18. *Fresko, I.* Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in Behcet's syndrome / I. Fresko [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2005. – Vol. 23. – S. 67–70.
19. *Stocker, M.* Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease / M. Stocker [et al.] // J. Gastroenterology. – 1987. – Vol. 22 (suppl), N. 139. – P. 41–52.
20. *El-Sayed, A.* Diagnostic Value of Serological Markers in Egyptian Patients with Inflammatory Bowel Disease / A. El-Sayed [et al.] // Arab. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 8, N.4. – P. 127–131.
21. *Joossens, S.* The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study / S. Joossens [et al.] // Gastroenterol. – 2002. – Vol. 122, N. 5. – P. 1242–1247.
22. *Mow, W.S.* Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease / W.S. Mow [et al.] // Gastroenterol. – 2004. – Vol. 126, N. 2. – P. 414–424.
23. *Dubinsky, M.C.* Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children / M.C. Dubinsky [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 6. – P. 1105–1111.

---

*А.Г. Харитоноов*  
*Тел.: 235-10-93*  
*e-mail: scipion@pochta.ru*

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ *HELICOBACTER PYLORI* ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЕ

В.Е. Назаров<sup>1</sup>, Е.В. Денисова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ООО «Страна Здоровья», Санкт-Петербург, Россия

## DIAGNOSTIC FEATURES *HELICOBACTER PYLORI* IN COMPLICATED ULCER DUDODENALNOY

V.E. Nazarov<sup>1</sup>, E.V. Denisova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> «Country of Health's», Saint-Petersburg, Russia

© В.Е. Назаров, Е.В. Денисова, 2013

В статье проводится критический анализ достоинств и недостатков различных методов диагностики *Helicobacter pylori*, сравнение их эффективности и информативности при осложненной язвенной болезни. На основе проведенных исследований предлагается алгоритм использования основных методов диагностики в зависимости от вида осложнения язвенной болезни и периода заболевания как для первичной диагностики, так и для оценки эффективности лечения, а также трактовка полученных результатов. Использование предложенного алгоритма и комбинации диагностических методов позволяет снизить частоту получения ошибочных результатов.

**Ключевые слова:** осложненная язвенная болезнь, диагностика *Helicobacter pylori*.

In the article is conducted the critical analysis of advantages and disadvantages in different methods of diagnostics of *Helicobacter pylori*, the comparison of their effectiveness and informativeness with the complicated ulcer. On basis of the conducted investigations is proposed the algorithm of the use of basic methods of diagnostics in the dependence on the form of the complication of ulcer and period of disease both for primary diagnostics and for the estimation of effectiveness in the treatment, and also the treatment of the obtained results. The use of the algorithm proposed and combination of diagnostic methods makes it possible to reduce the frequency of obtaining erroneous results.

**Key words:** the complicated ulcer, diagnostics of *Helicobacter pylori*.

### Введение

Осложнения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки являются распространенным явлением, а также значимой причиной трудопотери, снижения качества жизни, инвалидизации, а нередко и смертности современного человека. Среди причин инвалидности заболевания желудочно-кишечного тракта занимают пятое место, причем к стойкой утрате трудоспособности более чем в 50% из них приводит язвенная болезнь, из них 2/3 после оперативного лечения [2]. Несмотря на внедрение в практику новых хирургических, эндоскопических и медикаментозных методов лечения, уровень смертности в течение последних 20–30 лет значительно не изменился [1]. Хирургические вмешательства сокращают частоту рецидивов и опасность осложнений на 3–17% [4, 6], но только оперативного лечения недостаточно для решения вопроса предупреждения возникновения повторного осложнения

или рецидива процесса. Успеха лекарственной терапии, а также других методов консервативной терапии язвы ДПК, можно ожидать в основном у пациентов с неосложненной формой заболевания [3]. Анализ литературы по данной проблеме позволяет констатировать, что лекарственная противоязвенная терапия эффективными антисекреторными препаратами снижает частоту рецидивов язвенной болезни: в первые полгода до 8%, а в первый год до 10–33% [9]. На сегодняшний день нет надежных критериев, опираясь на которые можно было бы заранее гарантировать высокую эффективность какого бы то ни было метода лечения.

При язвенной болезни, осложненной кровотечением, эрадикация *H. pylori* ведет к снижению частоты их рецидивов с 60–100% до 8–10% [8], что может служить косвенным доказательством связи осложненной язвенной болезни с пилорическим хеликобактером. Диагностика

самой язвенной болезни или ее осложнений в XXI веке не является проблемой, но из-за высокой обсемененности хеликобактером населения мира, особенно в России (более 70%), проблема ее диагностики остается актуальной [5, 6].

### Цель исследования

Целью нашей работы стала оценка достоинств и недостатков при диагностике *H. pylori* при различных осложнениях дуоденальной язвы на разных этапах течения заболевания, оценка выбора оптимального времени диагностики *H. pylori* после осложнения, рационального сочетания диагностических методов с учетом их достоинств и недостатков, а также правильная трактовка получаемых результатов для назначения адекватного лечения, предупреждающего рецидивирование болезни.

### Объект и методы исследования

В качестве объекта исследования рассматривались сравнительные характеристики различных методов диагностики *H. Pylori*, проведенных на разных сроках от момента осложнения, при разных видах осложнения дуоденальной язвы.

Нами были рассмотрены следующие методы диагностики: серологический – обнаружение специфических антител к *H. pylori* в сыворотке крови, ПЦР-диагностика (или ИФА) антигенов *H. pylori* в копрофильтратах, уреазные экспресс-тесты, морфологический метод (цитологический или гистологический) диагностики биоптатов, иммуногистохимический метод.

Для сравнительной оценки информативности наиболее популярных инвазивных тестов нами в 148 случаях проведено сопоставление результатов обнаружения *H. pylori* при помощи гистологического, цитологического, суточного и 3-минутного уреазных тестов с 1 и 10% раствором мочевины соответственно. Помимо этого, нами сравнивалась эффективность диагностики *H. pylori* при использовании коммерческого уреазного экспресс-теста (Хелпил-тест, производства Ассоциации медицины и аналитики (АМА), Санкт-Петербург), гистологического и иммуногистохимического метода. Изучению подвергся 171 случай.

### Результаты и их обсуждение

Первичная диагностика *H. pylori* во время обострения язвенной болезни, как правило, не вызывает особых затруднений и зачастую ограничивается получением положительного результата уреазного теста с биоптатом, взятым во

время выполнения эндоскопического исследования. Проблемы с диагностикой и трактовкой полученных результатов могут возникнуть при развитии осложнений язвенной болезни, при контрольных обследованиях после рубцевания язвы или оперативного вмешательства, а также при оценке эффективности эрадикационной терапии. Возникновение этих проблем может быть связано с известными недостатками диагностических тестов, наличием ложноположительных и ложноотрицательных результатов, некоторыми организационными трудностями и особенностями течения язвенной болезни.

О достоинствах и недостатках диагностических методов позволяют судить такие показатели, как чувствительность и специфичность, которые зависят не только от диагностических возможностей самого метода, качества и надежности коммерческих тестов, но и особенностей течения заболевания. Хорошо известен тот факт, что частота диагностики *H. pylori* с использованием стандартных методик при развитии хирургических осложнений (кровотечение, перфорация или стеноз) достаточно низкая, что до недавнего времени служило весомым аргументом против участия *H. pylori* в патогенезе развития осложнений при язвенной болезни.

Если принять за основу тот факт, что к обострению язвенной болезни и развитию того или иного осложнения ведет резкое усиление факторов агрессии, способствующее массивной гибели *H. pylori* и проникновению антигена в слизистую оболочку, образованию большого количества дегенеративных и кокковых форм микроорганизмов, проявляющих минимальную активность, то становится понятной относительно низкая частота их выявления в остром периоде заболевания. Становится объяснимым и падение чувствительности таких прямых методов обнаружения *H. pylori*, как гистологическое и цитологическое исследования, а также определение уреазной активности.

Накладывают свой отпечаток и ряд организационных трудностей, ведь при развитии таких осложнений, как перфорация или кровотечение на первый план выходит спасение жизни пациента и диагностика жизнеугрожающих осложнений, а не выявление *H. pylori*. Затрудняет диагностику и правильную трактовку результатов применение мощных антисекреторных средств после эндоскопического гемостаза или в раннем послеоперационном периоде. В целом это диктует необходимость выработки

критериев диагностики *H. pylori* при осложненном течении заболевания с определением оптимальных сроков ее проведения и выбором адекватных методов.

Говоря о специфичности используемых методов, следует помнить о возможности ложноположительных результатов. Особенно это относится к наиболее часто используемому для диагностики *H. pylori* уреазному экспресс-тесту. Ведь он основан на изменении цвета индикатора при повышении рН слизи в результате образования аммиака из мочевины под действием уреазы в условиях кислого желудочного содержимого. А всегда ли в желудке выражена кислая среда, особенно в антральном отделе, из которого берутся биоптаты? Кроме того, и твердый бумажный носитель обладает собственной буферной емкостью, которая может изменяться с течением времени, особенно при несоблюдении условий хранения. Повышению рН и получению ложноположительного результата может способствовать и попадание на тестовый диск воды с биопсийных щипцов. Поэтому перед проведением теста и биопсийные щипцы, и эндоскоп должны быть тщательно просушены после обработки и промывки.

Знание причин и соблюдение правил проведения тестов позволяют существенно снизить частоту ложных результатов, а также правильно трактовать результаты при несоответствии их клинической картине или результатам эндоскопического исследования. Правильной трактовке помогает также и сочетанное применение нескольких диагностических методов с учетом особенностей их применения.

Так, обнаружение специфических антител к *H. pylori* в сыворотке крови может иметь решающее значение в первичной диагностике инфекции при отрицательном уреазном тесте. Вместе с тем, серологическая диагностика оказывается бесполезной для оценки эффективности эрадикационной терапии и первичной диагностики в послеоперационном периоде, поскольку циркуляция специфических антител в сыворотке крови может сохраняться от 6 месяцев до 2 лет после устранения инфекции. Говорить об эффективности антибактериальной терапии можно лишь предположительно при снижении титров циркулирующих антител, определяемых в динамике.

Эффективным и вполне доступным сочетанием диагностических методов является комбинация уреазного экспресс-теста и морфологической (цитологической или гистологической)

диагностики. При этом существуют как простые, дешевые методы определения уреазной активности *H. pylori* с использованием широко распространенных реактивов, которые можно приготовить самостоятельно, так и надежные коммерческие диагностические тест-системы, как специфические методы окраски при морфологических исследованиях, так и стандартная окраска гематоксилином и эозином. В качестве более сложных и дорогих экспертных методов могут быть применены иммунные методы окраски.

Для оценки эффективности подобных комбинаций нами было проведено два исследования: в первом – были определены сравнительная чувствительность и специфичность гистологического и цитологического методов при использовании стандартной (а не специфической) окраски гематоксилином и эозином, а также некоммерческих уреазных тестов, с применением доступных реактивов, а во втором – с использованием коммерческого уреазного экспресс-теста, гистологического и иммуногистохимического метода.

В 148 случаях проведено сопоставление результатов обнаружения *H. pylori* при помощи гистологического, цитологического, суточного и 3-минутного уреазных тестов с 1 и 10% раствором мочевины соответственно. Методика проведения этих тестов изложена в методических указаниях «Диагностика, лечение и профилактика обострений и осложнений кислотозависимых и хеликобактерзависимых заболеваний», утвержденных Минздравом РФ в 1997 г.

Для морфологической диагностики брали биоптаты слизистой антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки. В начале делались мазки-отпечатки с последующей окраской гематоксилином и эозином для цитологического исследования, а затем биоптаты фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина. Проводку в спиртах восходящей концентрации и заливку в парафин выполняли по общепринятой методике. Микротомные срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. В пристеночном слое слизи биоптатов определяли наличие или отсутствие *H. pylori*, которые имели темно-синюю окраску и характерную изогнутую или спиралевидную форму.

Больной считался инфицированным, если обнаруживали *H. pylori* в биоптате с помощью гистологического или цитологического исследования, либо при наличии положительной реакции в обоих уреазных тестах (при отрица-

тельном цитологическом или гистологическом исследовании). При одном положительном уреазном тесте или цитологическом исследовании у этого же пациента, тест считался ложноположительным (табл. 1).

Инфекция *H. pylori* диагностирована в 106 пробах. Из них *H. pylori* обнаружена при гистологическом исследовании в 72 биоптатах (67,9%) и в 98 мазках-отпечатках (92,5%). Суточный уреазный тест был положителен в 93 пробах (87,7%), 3-минутный – в 91 (85,9%). Ложноположительные результаты суточного уреазного теста были отмечены в 3 пробах (2,8%), а 3-минутного – в 6 (5,7%).

Таким образом, наименее чувствительным методом диагностики *H. pylori* оказался гистологический при окраске биоптатов гематоксилином и эозином (69,9%). Наиболее чувствительным – цитологический метод (92,5%). Чувствительность суточного уреазного теста составила 87,7%, специфичность 97,2%. Для 3-минутного уреазного теста эти показатели составили 85,9% и 94,3% соответственно. Поэтому на основании проведенных исследований для первичной диагностики *H. pylori* можно рекомендовать простой, доступный и быстрый 3-минутный уреазный тест. При его отрицательном значении, а также для контроля эффективности эрадикационной терапии данный тест может быть лишь ориентировочным и требует проведения дополнительного цитологического исследования.

В другом исследовании нами сравнивалась эффективность диагностики *H. pylori* при использовании коммерческого уреазного экспресс-теста (Хелпил-тест производства Ассоциации медицины и аналитики (АМА), Санкт-Петербург), гистологического и иммуногистохимического метода. Изучению подвергся 171 случай. В основу оценки данных

была положена методика, описанная В.А. Исаковым и И.В. Домарадским (2003). Результаты считали положительными или отрицательными в том случае, если имело место совпадение результатов гистологического и иммуногистохимического методов. В нашем исследовании результаты гистологического и иммуногистохимического тестов совпали в 115 случаях: отрицательными оба теста были в 59 случаях, положительными – в 56.

Трудными для анализа являлись случаи несовпадения результатов гистологического и иммуногистохимического методов (56 случаев). За положительный принимался результат, если при иммуногистохимическом исследовании обнаруживался специфически окрашенный антиген. В качестве подтверждения учитывали положительный результат уреазного экспресс-теста.

Совпадение положительных результатов уреазного и иммуногистохимического методов при отрицательном гистологическом тесте было в 27 из 56 т. н. «трудных» для объяснения случаев. В этих случаях результат гистологического теста считали ложноотрицательным. Анализ данных лабораторного обследования показал, что в 12 случаях эндоскопическое исследование пациентам проводилось либо во время антибактериальной терапии, либо менее месяца после нее (при рекомендуемых 4–6 неделях после лечения). *H. pylori*, очевидно, могли не успеть размножиться до той степени, чтобы их диагностика при гистологическом исследовании не представляла труда. Только в 15 из рассмотренных случаев взятие биоптатов производили, когда антибактериальная терапия или не проводилась, или прошло более 4–6 недель после ее завершения.

В 22 случаях результаты уреазного и гистологического тестов были отрицательными, в то

Таблица 1

Результаты диагностических тестов для обнаружения *H. pylori* (Назаров В.Е., 2002)

Диагностический тест	Инфицированные <i>H. pylori</i> (106 чел.)		Неинфицированные <i>H. pylori</i> (42 чел.)	
	(+) пол.	(-) отр.	(+) пол.	(-) отр.
Гистологический	72 (67,9%)	34 (32,1%)	–	42 (100%)
Цитологический	98 (92,5%)	8 (7,5%)	–	42 (100%)
Уреазный (суточный)	93 (87,7%)	13 (12,3%)	3 (2,8%)	39 (97,2%)
Уреазный (3-минутный)	91 (85,9%)	15 (14,1%)	6 (5,7%)	36 (94,3%)

время как при иммуногистохимическом окрашивании в срезах выявлялись частицы специфически окрашенного антигена, а бактерии *H. pylori* (в том числе и кокки) в типичной форме отсутствовали. Анализ данных обследования показал, что эндоскопическое исследование проводилось во время антибактериальной терапии или менее месяца после ее завершения.

В интерпретации этих данных руководствовались логикой, изложенной выше: вследствие антибактериальной терапии число жизнеспособных *H. pylori* снижалось до минимума или они отсутствовали. Известно, что гистологический метод диагностики не информативен при наличии 1–2 микробных клеток, выявленных на предметное стекло (Исаков В.А., Домарадский И.В., 2003). В то же время следует отметить, что иммуногистохимия позволяет выявлять даже единичные микробные тела, в том числе и адгезированные на поверхности эпителиальных клеток или проникшие в межклеточное пространство; более того, идентифицируются фрагменты разрушенных бактерий *H. pylori* за счет реакции первичных антител и специфического антигена клеточной стенки бактерии.

Учитывая вышесказанное, а также негативные данные уреазного и гистологического методов, указывающих на отсутствие жизнеспособных бактерий *H. pylori* в биоптатах, результаты тестов расценивались как истинно отрицательные.

В 7 случаях результаты уреазного экспресс-теста и гистологического теста были положительны при отрицательном иммуногистохимическом методе. В пяти случаях эндоскопическое исследование проводилось спустя более 3-х месяцев после завершения антибактериальной терапии, в двух – во время проведения антибактериальной терапии. Такие результаты, возможно, обусловлены наличием уреазопroduцирующей микрофлоры в желудке, не относящейся к *H. pylori*.

Таким образом, только в 17 из 56 случаев, «трудных» для интерпретации, можно судить

о корректных условиях применения иммуногистохимических и гистологических методов диагностики *H. pylori*: антибактериальная терапия или не проводилась, или после ее проведения прошло более 4–6 недель. В 39 случаях биоптаты были взяты во время или ранее 4–6 недель после завершения антибактериальной терапии. Следует отметить, что как морфологическое, так и иммуногистохимическое исследование биоптатов проводились не только с целью выявления бактериальных клеток *H. pylori*, но также для изучения взаимодействия бактерий со слизистой на разных стадиях заболевания и сроках антибактериальной терапии. В последующем при расчете чувствительности и специфичности диагностических тестов случаи, при которых биоптаты были взяты во время или менее 6 недель после завершения антибактериальной терапии, нами не учитывались. Результаты расчета чувствительности и специфичности диагностических тестов представлены в таблице 2.

Полученные нами результаты чувствительности и специфичности использованных диагностических тестов совпадают с данным литературы (Кишкун А.А. с соавт., 2002; Adamek R.J.; Freitag M., 1995; Conwell C.F. et al., 1995; Fallone C.A. et al., 1997; Laine L. et al., 1997; Onders R.P., 1997; Murata H. et al., 1998; Bermejo San Jose F. et al., 2000). При этом результаты, полученные при применении иммуногистохимического метода, не противоречили данным, полученным с помощью уреазного и гистологического тестов. Это является еще одним подтверждением того, что иммуногистохимическому методу можно доверять, даже если не визуализируется морфология бактерий. Однако для правильной интерпретации результатов надо учитывать время проведения антибактериальной терапии. На основании проведенного анализа достоинств и недостатков разных методов диагностики *H. pylori* нами был предложен следующий алгоритм при разных осложнениях дуоденальной язвы.

Таблица 2

**Чувствительность и специфичность использованных диагностических тестов**

Метод диагностики	Чувствительность	Специфичность
Уреазный (Хелпил-тест)	78,4%	87,9%
Морфологический	83,9%	100%
Иммуногистохимический	94,4%	100%

При **длительно незаживающей или часто рецидивирующей** язвенной болезни лечение заболевания должно начинаться с проведения эрадикационной терапии. Поэтому выбор методов диагностики *H. pylori* должен быть основан на тщательном анализе предшествующего лечения и проводимой ранее антибактериальной терапии (вида применяемых антибиотиков и сроков ее окончания). Следует учитывать тот факт, что диагностика проводится, как правило, на фоне приема (иногда длительного) различных антисекреторных средств, что может существенно влиять на результаты тестов, основанных на определении уреазной активности (уреазного теста с биоптатом или дыхательного теста). Поэтому эти тесты должны сочетаться с одним из прямых методов диагностики *H. pylori*. Использование в этом случае непрямых серологических методов оказывается информативным лишь в том случае, если с момента последнего применения антибиотиков прошло не менее 6 месяцев, а титры специфических антител достаточно высоки.

Выбор одного из прямых методов зависит от преследуемых целей. Так, для диагностики самого факта наличия *H. pylori* достаточно проведение цитологического (менее информативно – гистологического) исследования или ПЦР-диагностики (или ИФА) антигенов *H. pylori* в копрофильтрах. При большом количестве кокковых или дегенеративных форм бактерий для их идентификации целесообразно использование иммуноцитохимии или ПЦР-диагностики биоптатов.

Если началу лечения предшествовали многочисленные курсы (в том числе и по поводу других заболеваний) антибактериальной терапии, то становится актуальным выделение культуры *H. pylori* с определением ее чувствительности к антибиотикам. В качестве альтернативы может быть использована ПЦР-диагностика биоптатов с выявлением точечной мутации 23 S рибосомальной РНК, что связано с устойчивостью к макролидам.

Контроль эффективности проведенной антибактериальной терапии также должен осуществляться с использованием перечисленных выше прямых методов определения *H. pylori*, поскольку отрицательные результаты уреазного теста и стандартных морфологических методов (цитологического и гистологического) в данном случае оказываются малоинформативными. При трактовке полученных результатов следует учитывать тот факт, что фрагменты

разрушенных бактерий *H. pylori* могут сохраняться в слизистой оболочке и пристеночной слизи от 1 до 3 месяцев после окончания курса антибиотиков, что накладывает определенные ограничения на использование ПЦР и иммунных методов диагностики, поскольку может приводить к получению ложноположительных результатов. По этой же причине актуально смещение стандартных сроков контроля эффективности проведенной эрадикационной терапии (4–6 недель) при данном варианте течения заболевания на более поздние (не ранее 3 месяцев) сроки.

Во время диспансерного наблюдения для раннего выявления рецидива инфекции или реинфицирования, при отсутствии показаний к контрольной ЭГДС, предпочтение отдается неинвазивным методам диагностики: дыхательному тесту или ПЦР (или ИФА) исследованию копрофильтратов, а при положительных результатах – исследованию биоптатов. На более поздних сроках могут быть использованы (с определенными ограничениями) и серологические методы. При этом косвенно судить об эффективности эрадикационной терапии позволяет значимое снижение диагностических титров или исчезновение специфических антител в сыворотке крови в процессе наблюдения. Следующее за этим повторное появление специфических антител или нарастание их титров характерно для рецидива инфекции или реинфицирования.

Практически все вышесказанное относится и к **язвенным кровотечениям**, при которых, однако, есть и некоторые особенности, обусловленные рядом организационных факторов. В большинстве случаев первичное эндоскопическое исследование проводится в условиях продолжающегося или ненадежно остановившегося кровотечения и сочетается с лечебной эндоскопией, а эндоскопический контроль эффективности гемостатических мероприятий проводится на фоне мощной антисекреторной терапии. При этом диагностика *H. pylori* с использованием инвазивных прямых методов – малоинформативна и нецелесообразна.

В данном случае принципиально важным является установление самого факта инфицированности больного *H. pylori*. Поэтому при невозможности взятия биоптата или получении отрицательных результатов инвазивных тестов могут быть с успехом применены методы неинвазивной диагностики: определение специфических антител в сыворотке крови или антигенов

*H. pylori* в кале или желудочном содержимом с помощью ПЦР или ИФА.

При язвенном кровотечении, согласно Маастрихтским соглашениям (Маастрихт-IV), эрадикационную терапию рекомендовано проводить всем больным, в том числе и оперированным, с момента возобновления перорального питания. Однако, по нашему мнению, проведение антибактериальной терапии в этот период приводит к массивному разрушению бактерий и усилению антигенной нагрузки, что усиливает воспалительную реакцию и может провоцировать рецидивы кровотечений.

**Язвенные стенозы** отличаются тем, что эрадикационная терапия должна проводиться не во время обострения, т.к. в этот период на фоне выраженных эвакуаторных расстройств она оказывается неэффективной, а после уменьшения воспалительного отека и улучшения проходимости пилородуоденального канала. При этом диагностика *H. pylori* на фоне мощной противоязвенной терапии затруднена. Поэтому она должна осуществляться при первичном обследовании по тем же принципам, что и при длительно незаживающей язве. Вместе с тем, длительная задержка в желудке застойного агрессивного желудочного содержимого приводит к подавлению активности *H. pylori*, что может накладывать ряд существенных ограничений на использование уреазных тестов и морфологических методов из-за большого количества кокковых и дегенеративных форм бактерий. Как и при кровотечениях, при стенозе основным является установление самого факта наличия *H. pylori*, что позволяет с успехом применять серологические методы диагностики, а также исследование кала и желудочного содержимого.

Особое значение имеет диагностика *H. pylori* при **перфоративной язве**, т.к. из-за жизнеугрожающего характера данного осложнения она не проводится ни перед, ни во время операции. Вместе с тем, в настоящее время в состав послеоперационного лечения входят как антибактериальные препараты для лечения перитонита, так и антисекреторные – для профилактики осложнений. У ряда больных при этом (см. главу 6) происходит элиминация *H. pylori*. Поэтому при данном осложнении первичная диагностика *H. pylori* и, соответственно, эрадикационная терапия при ее обнаружении должны проводиться при контрольном обследовании не ранее, чем через 4–6 недель после операции по принципам, которые описаны

выше для длительно незаживающей язвы при контроле эффективности эрадикационной терапии, а при получении при этом отрицательных результатов – в процессе динамического наблюдения.

Выраженный характер морфофункциональных нарушений при перфоративной язве создает предпосылки для частого рецидивирования *H. pylori* и повторного инфицирования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом именно своевременная диагностика *H. pylori* в процессе динамического наблюдения позволяет еще до появления диспепсических жалоб провести целенаправленное лечение для профилактики рецидива заболевания.

### Заключение

Основными особенностями диагностики *H. pylori* при осложненном течении язвенной болезни являются: выбор оптимального времени (желательно перед началом проведения эрадикационной терапии), рационального сочетания диагностических методов с учетом их достоинств и недостатков, а также правильная трактовка получаемых результатов в зависимости от варианта течения заболевания и проводимой терапии.

### Литература

1. *Гостищев, В.К.* Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение) : руководство для врачей / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 12–14.
2. *Гришина, Л.П.* Особенности общего контингента инвалидов вследствие заболеваний органов пищеварения в Москве / Л.П. Гришина, Т.И. Анчеева // Проблемы управления здравоохранением. – 2002. – № 4. – С. 43–44.
3. *Гурин, Н.Н.* Выбор метода лечения язв желудка / Н.Н. Гурин, К.В. Логунов. – Фолиант, 2001. – С. 35–49.
4. *Денисова, Е.В.* Статистический анализ многолетней заболеваемости как метод оценки эффективности эрадикационной терапии в лечении язвенной болезни и ее осложнений / Е.В. Денисова, В.Е. Назаров // Известия Росс. гос. Педагогического ун-та им. А.И. Герцена. – 2012. – № 144. – С. 66–75.
5. *Диагностика, лечение и профилактика обострений и осложнений кислотозависимых и хеликобактерзависимых заболеваний.* – Минздрав РФ, 1997.

6. Жерлов, Г.К. Современные тенденции диагностики и лечения гастродуоденальных язв / Г.К. Жерлов // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 4. – С. 1–2.

7. Лебедев, И.В. Язвенные гастродуоденальные кровотечения / И.В. Лебедев, А.Е. Климов. – М. : БИНОМ, 2010. – С. 6–7.

8. *Маастрихтское* соглашение (Маастрихт-IV), 2011.

9. Назаров, В.Е. Фармакотерапия в комплексном лечении осложненной дуоденальной язвы / В.Е. Назаров. – СПб. : Человек, 2002. – С. 4–5.

10. Blum A.L., Siewert J.R. Siewert J.R. Indikation und Plan der konservativen Therapie / des unkomplizierten Ulcus duodeni und ventriculi // *Ulcus-Therapie* / Hgb. 1982 г.

---

*В.Е. Назаров*

*Тел.: 8-921-935-41-42*

*e-mail: VENazarov@yandex.ru*

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЁННОГО ПЕРИТОНИТА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЛЕЧЕБНУЮ ТАКТИКУ

Ю.В. Гребцов, А.И. Шугаев, В.П. Земляной, А.Л. Луговой, Е.А. Ярцева

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

## PATHOGENIC ASPECTS OF WIDESPREAD PERITONITIS, DETERMINING TREATMENT POLICY

Y.V. Grebtsov, A.I. Shugaev, V.P. Zemlyanoy, A.L. Lugovoy, E.A. Yarceva

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

В статье рассматриваются основные патогенетические аспекты перитонита, определяющие лечебную тактику с акцентом на роль энтеральной недостаточности и повышения внутрибрюшного давления. Анализируется влияние повышенного внутрибрюшного давления на морфофункциональные изменения в тканях брюшной стенки, диафрагмы, органов грудной и брюшной полостей. Обсуждается понятие «интраабдоминальная гипертензия», её влияние на лимфоотток, венозное и артериальное кровоснабжение. Рассматривается роль интраабдоминальной гипертензии как пускового момента в развитии полиорганной недостаточности, приводящей к «синдрому интраабдоминальной гипертензии», который наблюдается у 16% больных с распространённым перитонитом. Из методов коррекции интраабдоминальной гипертензии обсуждается роль назоинтестинальной декомпрессии, эпидуральной анестезии, лапаростомии с дозированной коррекцией внутрибрюшного давления. Показано, что декомпрессия брюшной полости является единственным способом лечения «синдрома интраабдоминальной гипертензии», приводящим к снижению летальности при распространённом перитоните.

**Ключевые слова:** распространённый перитонит, внутрибрюшное давление, синдром интраабдоминальной гипертензии, абдоминальное перфузионное давление.

The article discusses the main aspects of the pathogenesis of peritonitis, determining treatment policy with a focus on the role of enteral insufficiency and increased intra-abdominal pressure. Analyzed the effect of increased intra-abdominal pressure on the morphological changes in the tissues of the abdominal wall, diaphragm, chest and abdominal cavities. The concepts of «intra-abdominal hypertension» and its influence on the state of the lymph circulation, venous and arterial blood supply and the role of intra-abdominal hypertension, as the starting point in the development of multiple organ failure, leading to the «intra-abdominal hypertension syndrome,» which occurs in 16% of patients with widespread peritonitis. Methods of correction intra-abdominal hypertension discusses the role of the nazointestinal decompression, epidural anesthesia, laparostomy with dosage correction of intra-abdominal pressure. It is shown that the decompression of the abdomen is the only way to treat the «intra-abdominal hypertension syndrome», which leads to a decrease in mortality in peritonitis.

**Key words:** widespread peritonitis, abdominal perfusion pressure, intra-abdominal pressure, syndrome of intra-abdominal hypertension.

Незыблемыми принципами хирургического лечения распространённого перитонита (РП) являются: устранение источника перитонита; санация брюшной полости и борьба с парезом кишечника [1, 2].

Спорными остаются способы завершения операции: послеоперационный лаваж закрытой брюшной полости; программированные релапаротомии; релапаротомии по требованию; лапаротомии [2, 3].

Для ответа на вопрос, каким способом завершить операцию при РП, следует обратиться к

патогенезу перитонита. Для патогенетической концепции перитонита характерны попытки изучения данной проблемы в тесной связи с общей теорией воспаления [2]. По данным Cotran (1993), важнейшим токсическим субстратом, образующимся при микробной инвазии брюшной полости, служит эндотоксин. Результатом его взаимодействия с клетками (в первую очередь с лимфоцитами, моноцитами, макрофагами) является образование цитокинов, стимулирующих острую фазу воспаления. Они увеличивают проницаемость микрососудов,

стимулируют синтез простагландинов и снижают тонус периферических сосудов, а также понижают антикоагулянтные свойства эндотелия. В результате этого стенка сосуда становится потенциально тромбогенной. Действие цитокинов может быть как местным, так и системным (гормоноподобным), вызывая шоковые гемодинамические реакции, ДВС-синдром, дистресс-синдром легких, почечную недостаточность [4]. Учитывая представление о развитии воспалительных реакций при перитоните, можно предположить чрезвычайно высокую насыщенность брюшины токсическим субстратом [2].

При распространённом перитоните (РП), помимо воспалённой брюшины, в развитии эндогенной интоксикации важную роль играет синдром кишечной недостаточности. Кишечный тракт является первой мишенью в структуре полиорганной недостаточности, сопровождающих распространённое воспаление брюшины [2, 5].

Рядом исследователей установлено, что липо-полисахарид, входящий в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий является одним из факторов развития пареза кишечника [6]. Доказано, что дисфункция кишечника играет значительную, если не главную роль, как в патогенезе самого перитонита, так и его интраабдоминальных и экстраабдоминальных осложнений [1]. Наряду с эндотоксином, освобождающимся при разрушении оболочки грамотрицательной бактерии, возникновение энтеральной недостаточности (ЭН) связано с вовлечением в инфекционный процесс интрамуральных (автономных) нервных сплетений кишечной стенки, их ишемией и, как следствие этого, усилением двигательной дисфункции, т.е. нарастанием пареза кишечника [7].

Как и любая другая форма кишечной непроходимости, паралитическая кишечная непроходимость при РП приводит к резкому возрастанию числа внутрикишечных микробов, при этом наблюдается заселение тонкой кишки несвойственной ей анаэробной микрофлорой ободочной кишки. В условиях гипоксии кишечной стенки, вызванной воспалительным процессом, нарушается пристеночное пищеварение, подменяясь в итоге «симбиотным», микробным, в результате чего происходит избыточное образование недоокисленных высокотоксичных продуктов белкового распада – индола, скатола, фенола и др. Всасываясь из просвета кишки, эти вещества наряду с бактериальным эндотоксином приводят к нарастанию интоксикации [2].

Гипоперфузия кишечника у больных с РП приводит к повреждениям его слизистой. В связи с особенностями кровоснабжения ворсинчатого слоя минимальное парциальное давление кислорода создается на верхушке ворсинки, в результате чего развивается интрамукозный ацидоз, который выступает основным фактором повреждения энтероцитов [8].

По мнению многих авторов, одним из ключевых звеньев в развитии полиорганной недостаточности (ПОН) является бактериальная транслокация в системный кровоток в условиях повреждённого энтерального барьера [2, 9, 10].

При перитоните на фоне выраженной интоксикации и уже развившихся изменений в микроциркуляторном русле возрастает роль повышенного внутрибрюшного давления (ВБД) как самостоятельного фактора развития кишечной дисфункции и ПОН [11]. Стойкое повышение ВБД оказывает негативное влияние на функцию желудочно-кишечного тракта, дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную и мочевыделительную системы [11, 12]. Без соответствующего лечения оно может привести к ишемии органов, развитию полиорганной недостаточности и смерти [13].

На формирование давления в брюшной полости оказывают влияние: объём внутриполостной жидкости, объём паренхиматозных органов, состояние диафрагмы и мышц брюшного пресса, состояние кишечника, который, в свою очередь, может быть пустым или переполненным [14]. Большую составляющую ВБД занимает напряжение брюшного пресса при боли и возбуждении больного [15]. По аналогии со всеми замкнутыми полостями организма, в брюшной полости имеется определённое, установившееся ВБД, уровень которого в норме колеблется в пределах 0–5 мм рт. ст. [16]. В некоторых случаях оно может быть существенно выше. Например, беременность или ожирение III–IV степени. Эти состояния в большинстве случаев сопровождаются хроническим подъёмом ВБД до 10–15 мм рт. ст., к которому пациенты успевают адаптироваться, и оно не играет существенной роли по сравнению с его резким повышением [17].

Стойкое внезапное повышение ВБД в научной литературе получило название интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) [18]. В литературе пороговые значения ИАГ, сопровождающиеся негативным влиянием на органы брюшной полости, варьируют от 12 до 15 мм рт. ст. [11, 13, 18]. В некоторых работах описывает-

ся негативное влияние повышенного ВБД уже при 10 мм рт. ст. [17]. В многоцентровом исследовании, направленном на изучение предрасполагающих факторов развития ИАГ, показано, что уровень ВБД, определяющий ИАГ, равен примерно 12 мм рт. ст. и выше [19]. Патологическое повышение ВБД – это переход от периодических его скачков без клинических проявлений до стойкого повышения с отрицательным влиянием на функционирование органов и систем [20]. Однако выделять цифры ВБД в качестве единственного параметра, который характеризует ИАГ, по мнению большинства авторов, не совсем верно [11].

Попытки связать степень выраженности ИАГ с лечебной тактикой нашли отражение в классификации M Schein et al. (1995) [21]:

1. Умеренная ИАГ – показатели ВБД 10 – 20 мм рт. ст. – с невыраженными физиологическими изменениями и хорошей компенсацией, может потребоваться консервативная терапия.

2. Средняя ИАГ – ВБД в пределах 21–35 мм рт. ст., требуется консервативное лечение, но может потребоваться хирургическое вмешательство.

3. Тяжелая ИАГ – ВБД более 35 мм рт. ст., требуется хирургическое лечение.

По данным M.L. Malbrain (2001), ИАГ можно разделить на 4 группы: 1. Хроническая ИАГ – это следствие ожирения, хронического асцита, развития опухолевого процесса в брюшной полости, а также беременности (стенка брюшной полости адаптируется в течение месяцев или даже лет к повышенному ВБД);

2. Подострое повышение ВБД характеризуется развитием ИАГ в течение нескольких дней, которое происходит в результате взаимодействия разнообразных этиологических факторов и предрасполагающих условий.

3. Острое повышение ВБД – может развиваться в результате травмы, внутрибрюшного кровотечения и, как следствие этого, может привести к синдрому интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) в течение нескольких часов.

4. Сверхострое (в течение нескольких секунд) повышение ВБД связано в основном с разнообразной физической активностью (кашель, смех) [22].

В 1996 г. J.C. Burch и соавт. разработали классификацию ИАГ, которая в настоящее время выглядит следующим образом: I степень 12–15 мм рт. ст.; II степень 16–20 мм рт. ст.; III степень 21–25 мм рт. ст.; IV степень более 25 мм рт. ст. [18].

Таким образом, в литературе не прослеживается единого мнения относительно уровня ВБД, при котором развивается ИАГ. В 2004 г. на Международной конференции WSACS (World Society on Abdominal Compartment Syndrome) было принято следующее определение интраабдоминальной гипертензии: это устойчивое повышение ВБД до 12 и более мм рт. ст., регистрируемое, как минимум, при трех стандартных измерениях с интервалом в 4–6 часов [18]. В данном определении исключается регистрация непродолжительных и коротких колебаний ВБД, которые не имеют принципиального значения. Степень ИАГ напрямую коррелирует с выраженностью органных нарушений и вероятностью смерти. В частности, стойкое повышение ВБД до уровня более 10 мм рт. ст. в течение 1–2 суток приводит к летальности в 3–7% наблюдений, а регистрация ВБД свыше 35 мм рт. ст. в течение 6–7 часов сопровождается летальностью в 100% случаев [23].

Повышение давления в замкнутом пространстве (брюшная полость) приводит к равномерному воздействию во всех направлениях, из которых наиболее существенными считаются: давление на заднюю стенку брюшной полости, где расположены аорта и нижняя полая вена, а также давление направленное в краниальном направлении на диафрагму, которое в свою очередь вызывает компрессию грудной полости [24]. Зависимость ВБД от объема брюшной полости не является линейной. По мере увеличения содержимого живота (кровотечение, отек кишечника, скопление газов, жидкости и т.д.) растяжимость брюшной стенки уменьшается. В связи с этим ВБД повышается при достижении предела растяжимости передней брюшной стенки [21].

Большое значение имеет скорость, с которой нарастает объем брюшной полости. Так, при быстром увеличении объема компенсаторные возможности растяжимости передней брюшной стенки не успевают развиваться. Известна закономерность: чем выше уровень ВБД и чем больше факторов, которые приводят к его повышению, тем более вероятным является развитие ИАГ [18, 21].

Повышение внутрибрюшного давления вызывает существенные морфофункциональные изменения в тканях экспериментальных животных: брюшной стенке, диафрагме, сердце, легких, печени и почек. Это проявляется реакцией со стороны сосудов, обеспечивающих их кровоснабжение (утолщение стенок и сужение

просвета сосудов в ранние сроки, облитерация – в отдаленном периоде), а также дистрофическими процессами с последующим развитием в них соединительной ткани [25]. Происходит резкое снижение объёмного кровотока по верхней брыжеечной артерии, что вызывает нарушение кровообращения в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и приводит к ишемическому поражению кишечной стенки вплоть до развития некроза и перфоративного перитонита [26]. ИАГ с давлением 10 мм рт. ст. снижает артериальный печеночный кровоток. Портальный кровоток, в свою очередь, начинает страдать при уровне давления 20 мм рт. ст., что приводит к возникновению некроза гепатоцитов, печеночной дисфункции. Следствием этого является снижение метаболизма, в том числе и лекарственных препаратов [27].

Повышение ВБД до 40 мм рт. ст. вызывает появление билатеральных нижнедолевых ателектазов легких, что влечет за собой развитие гиповентиляции, а усиливающаяся при этом тахикардия существенным образом снижает сердечный выброс [28].

Лимфоотток по грудному лимфатическому протоку уменьшается пропорционально ВБД и полностью прекращается по достижении 30 мм рт. ст. В связи с нарушением лимфооттока всасывание перитонеальной жидкости уменьшается [29].

Венозный стаз и понижение давления в бедренной вене, которые сопутствуют ИАГ, переводят пациентов в группу лиц повышенного риска венозного тромбоза [28].

Кровообращение в брюшной полости зависит от уровня абдоминального перфузионного давления (АПД), которое рассчитывается как разница между средним артериальным и внутрибрюшным давлением. Считается, что именно снижение АПД в конечном итоге определяет ишемию внутренних органов [13]. По данным клинических исследований, снижение АПД является наиболее точным показателем висцеральной перфузии. При значениях АПД менее 60 мм рт. ст. имеется прямая корреляционная связь с летальностью пациентов, страдающих ИАГ [13, 14]. Перфузионное давление почек и почечно-фильтрационный градиент считаются ключевыми в развитии почечной недостаточности при ИАГ [13]. Повышение ВБД выше уровня 15 мм рт. ст. вызывает сокращение кровотока во всех органах брюшной полости и забрюшинного пространства, за исключением надпочечников. Первым страдает желудочно-

кишечный тракт (ЖКТ) [30]. Компрессия ведет к снижению перфузионного давления в брюшной полости, а, следовательно, и к нарушению микроциркуляции и тромбообразованию в мелких сосудах, вызывает ишемию кишечной стенки, её отек с развитием внутриклеточного ацидоза. Все эти факторы в свою очередь приводят к транссудации и экссудации жидкости, тем самым усугубляя ИАГ и образуя порочный круг [49].

При повышении внутрибрюшного давления до 25 мм рт. ст. происходит развитие ишемии кишечной стенки, что приводит к потере её барьерных функций и, как следствие, к транслокации бактерий (ТБ) и их токсинов в брюшную полость и системный кровоток, тем самым вызывая развитие и прогрессирование абдоминального сепсиса. В течение часа развивается ТБ из ишемизированной слизистой кишечника в портальную систему и мезентериальные лимфоузлы [30]. Экспериментально доказано, что при ИАГ с давлением 25 мм рт. ст. уже через 4 часа происходит ТБ через кишечную стенку, а через сутки барьерная функция кишечника утрачивается даже при 15 мм рт. ст. [31]. Снижение сердечного выброса, олигурия, а также массивная инфузионная терапия вызывают дополнительную секвестрацию жидкости в интерстициальное пространство, что приводит к отеку кишечника и повышению ВБД, тем самым замыкая порочный круг [21].

ИАГ ухудшает кровообращение в передней брюшной стенке и негативно влияет на заживление лапаротомных ран. Стойкое повышение ВБД может даже вызвать ишемию и некроз передней брюшной стенки [32].

Исходя из всего вышеизложенного, становится очевидным, что ИАГ оказывает отрицательное влияние на все системы организма. В связи с этим в литературе чётко обозначено суждение о том, что повышение внутрибрюшного давления оказывает отрицательное влияние не только на органы брюшной полости, оно воздействует на весь организм человека «от макушки до носков» [33].

Без своевременной коррекции ИАГ может развиваться синдром интраабдоминальной гипертензии (СИАГ), который представляет собой стойкое повышение внутрибрюшного давления до уровня более 20 мм рт. ст. в сочетании с полиорганной недостаточностью [18].

Величина и продолжительность ИАГ, приводящая к развитию СИАГ остается предметом дискуссий, но частота СИАГ пропорциональ-

на росту ВБД. Увеличение ВБД до значений  $26 \pm 2,6$  мм рт. ст. приводит к выраженным нарушениям системы кровообращения и диктует необходимость абдоминальной декомпрессии. При ИАГ более 35 мм рт. ст. СИАГ наблюдается у всех пациентов и без хирургического лечения приводит к летальному исходу в 100% случаев [34].

Одним из принципиальных моментов в лечении больных с РП является борьба с ИАГ и энтеральной недостаточностью как составных звеньев патогенеза данной патологии. При РП интраабдоминальная гипертензия наблюдается у 78% больных, при этом СИАГ развивается у 16%. Установлена прямая зависимость между уровнем ВБД и степенью тяжести состояния пациентов по шкале SAPS [35]. В настоящее время придерживаются дифференцированного подхода к профилактике и лечению ИАГ. Одним из самых эффективных способов снижения ВБД в условиях ургентной хирургии является зондовая декомпрессия кишечника, в особенности в сочетании с продлённой послеоперационной эпидуральной анестезией [7]. Хирургическая декомпрессия живота, выполненная своевременно, приводит к восстановлению нормальных показателей гемодинамики, внутригрудного давления, а также функции печени и почек [29].

Назогастроинтестинальная зондовая декомпрессия в сочетании с использованием патогенетических способов лечения синдрома энтеральной недостаточности (интестинального диализа, энтеросорбции, раннего энтерального питания, местной иммунокоррекции и борьбы с микробной гиперколонизацией тонкой кишки) позволяет в среднем на  $18,5 + 4,33$  мм рт. ст. снизить внутрибрюшное давление по сравнению с аналогичной группой больных, которым проводилась только желудочная декомпрессия [7]. Отмечено, что сочетание интубации ЖКТ с лапаростомией позволяет получить желаемый эффект по профилактике повышения ВБД после операции. Показания к лапаростомии должны носить превентивный характер, исходя из интраоперационных данных, а не базироваться на подтверждении цифрами ВБД, измеренного после операции [36]. В условиях интраабдоминальной инфекции и прогрессирования энтеральной недостаточности самыми эффективными методами хирургического вмешательства являются: зондовая декомпрессия кишечника, лапаростомия (открытое ведение брюшной полости) с постепенной ликвидаци-

ей дефекта брюшной стенки по мере разрешения СИАГ [7].

При СИАГ применение в предоперационной подготовке эпидуральной анестезии вызывает увеличение показателей дыхательного коэффициента, что способствует уменьшению выраженности полиорганной дисфункции. Это позволяет предупредить гемодинамические нарушения, которые могут возникнуть при лапаротомии, а также эффективно снизить количество ишемических и гнойно-деструктивных повреждений в зоне послеоперационной раны у пациентов с экстренной хирургической патологией в раннем послеоперационном периоде [15]. В некоторых публикациях описывается возможность медикаментозной коррекции ИАГ препаратами «солкосерил» и «гепарин», что объясняется коррекцией ишемических повреждений кишечной стенки благодаря улучшению микроциркуляции, а также снижению проявлений окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции [31].

У больных с ИАГ необходимо использовать методику лапаростомии с протекторными швами, позволяющую эффективно лечить распространенный перитонит, одновременно контролируя внутрибрюшное давление и дозируя степень сведения протекторных швов [37].

Во многих работах приводятся данные о том, что эффективным способом коррекции ИАГ является методика декомпрессивного ушивания брюшной полости с применением временной «заплаты» из сетчатого аллотрансплантата [38].

Наиболее объективным и точным критерием оценки тяжести состояния больного с ИАГ и прогноза исхода заболевания служит динамика внутрибрюшного давления. У пациентов с РП (в течение первых 20–24 часов после операции) повышение уровня ИАГ с 1-й степени до 3-й или со 2-й до 4-й (т.е. на два порядка, по классификации Cheatham M.L., 2006), свидетельствует о неблагоприятном развитии «сценария» болезни, прогрессировании патологического процесса, а также неэффективности проводимых лечебных мероприятий. В этом случае требуются неотложные корректирующие мероприятия терапевтического или даже хирургического плана [7]. В то время как ИАГ может лечиться консервативно, СИАГ требует экстренного оперативного вмешательства. Декомпрессия брюшной полости является единственным способом лечения СИАГ, приводящим к снижению летальности. Если она выполняется в ранних стадиях синдрома, то приводит к устранению «сер-

дечно-сосудистых», «легочных» и «почечных» эффектов СИАГ [39].

В последнее время в литературе появились сообщения о положительном эффекте в борьбе с ИАГ вакуумных систем, создающих отрицательное давление в брюшной полости [40]. У пациентов с СИАГ, которым выполнялась декомпрессия брюшной полости с последующим применением вакуумных систем, быстрее отмечалось закрытие дефекта брюшной стенки, чем у пациентов, которым применялась декомпрессия и система «Bogota bag» [41].

В заключение необходимо отметить, что ИАГ является еще одним реальным фактором, который приходится учитывать при ведении больных с распространённым перитонитом. Недооценка его может привести к нарушению практически всех жизненно важных функций организма. ИАГ является тяжёлой патологией, требующей своевременной диагностики и немедленного лечения.

### Литература

1. *Савельев, В.С.* Перитонит: Практическое руководство / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов – М.: Литтерра, 2006. – 208 с.
2. *Шугаев, А.И.* Перитонит : учебн. пособие – СПб.: Скифия-принт. – 2010. – 32 с.
3. *Воронков, Д.Е.* Программированные санации брюшной полости в комплексном лечении распространённого перитонита / Д.Е. Воронков, А.В. Костырной, О.А. Суляева // Украинский журнал Хирургия. – 2011. – № 1 (10). – С. 245–248.
4. *Cotran, R.S.* Robbins' Pathologic Basis of Disease / R.S. Cotran, V. Kumar, S.L. Robbins // Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1994. – P. 673–734.
5. *Клигуненко, Е.Н.* Эффективность комплексных растворов для профилактики кишечной дисфункции: методические рекомендации / Е.Н. Клигуненко [и др.]. – Киев, 2008. – 24 с.
6. *Effects of endotoxin on regulation of intestinal smooth muscle nitric oxide synthase and intestinal transit / J. J. Cullen [et al.] // Surgery. – 1999. – Vol. 125. – P. 339–344.*
7. *Гаин, Ю.М.* Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю.М. Гаин, С.И. Леонович, С.А. Алексеев. – Минск – Молодечно : Победа, 2001. – 265 с.
8. *Мальцева, Л.А.* Ключевые рекомендации по лечению тяжелого сепсиса и септического шока с вариантом клинико-статистической модели PIRO : практическое руководство / Л.А. Мальцева [и др.]. – Днепропетровск, 2004. – 58 с.
9. *Косинец, А.Н.* Инфекция в хирургии: руководство / А.Н. Косинец, Ю.В. Стручков. – Витебск, 2004. – 510 с.
10. *Todd, J.M.* Gut protection: why and how? / J.M. Todd // Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 29. – N 8. – P. 132–137.
11. *Синдром интраабдоминальной гипертензии у хирургических больных: состояние проблемы в 2007 г. / Б.Р. Гельфанд [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 20–29.*
12. *Гаин, Ю.М.* Абдоминальный компартмент-синдром / Ю.М. Гаин, В.Г. Богдан, О.В. Попков // Хирургия. – 2009. – № 3. – С. 168–182.
13. *Cheatham, M.L.* Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension / M.L. Cheatham [et al.] // J. Trauma. – 2000 Oct. – Vol. 49. № 4. – P. 621–626.
14. *Malbrain, M.L.* Abdominal pressure in the critically ill: Measurement and clinical relevance / M.L. Malbrain // Intens. Care Med. – 1999. – Vol. 25. – P. 1453–1458.
15. *Зайцева, О.Б.* Предоперационная коррекция интраабдоминальной гипертензии у пациентов с экстренной хирургической патологией : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / О.Б. Зайцева. – Ульяновск, 2011. – 22 с.
16. *Balogh, Z.* Continuous intra-abdominal pressure measurement technique / Z. Balogh [et al.] // Am J. Surg. – 2004. – Vol. 188. – P. 679–684.
17. *Sugrue, M.* Abdominal compartment syndrome / M. Sugrue // Curr Opin Crit Care. – 2005. – Vol. 11. – P. 333–338.
18. *Cheatham, M.L.* Options and challenges for the future / M. Cheatham [et al.] // Abdominal Compartment Syndrome. Landes Bioscience. – Georgetown, 2006. – P. 295–300.
19. *Malbrain, M.L.* Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study / M.L. Malbrain [et al.] // Crit Care Med. – 2005. – Vol. 33. – P. 315–322.
20. *Синдром интраабдоминальной гипертензии : метод. рекомендации / Б.Р. Гельфанд [и др.]; под ред. В.С. Савельева. – Новосибирск : Сибирский успех ; Партнеры Сибири, 2008. – 32 с. с ил.*
21. *Schein, M.* The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure / M. Schein [et al.] // J Am Col Surg. – 1995. – Vol. 180. – P. 745–753.

22. *Malbrain, M.L.* Intra-abdominal pressure in the ICU: Clinical tool or toy? // *Yearbook of Intens. Care and Emerg. Med.* / M.L. Malbrain ; J.L. Vincent (ed). – Berlin : Springer-Verlag. – 2001. – P. 547–585.
23. *Eddy, V.A.* Abdominal compartment syndrome: etiology, detection and management / V.A. Eddy, S.P. Key, J.A. Morris // *J. Tenn. Med. Ass.* – 1994. – Vol. 87, N. 2. – P. 55–57.
24. *Сабиров, Д.М.* Внутривнутрибрюшная гипертензия – реальная клиническая проблема / Д.М. Сабиров, У.Б. Батиров, А.С. Саидов // *Вестник интенсивной терапии.* – 2006. – № 1. – С. 21–23.
25. *Гинзбург, Л.Б.* Профилактика и лечение повышенного внутривнутрибрюшного давления у больных с перитонитом и острой кишечной непроходимостью : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Л.Б. Гинзбург. – Самара, 2009. – 23 с.
26. *Varela, J.A.* Near infrared spectroscopy reflects changes in mesenteric and systemic perfusion during abdominal compartment syndrome / J.A. Varela [et al.] // *Surgery.* – 2001. – Vol. 129, N 3. – P. 363–370.
27. *Diebel, L.N.* Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow / L. N. Diebel [et al.] // *J. Trauma.* – 1992. – Vol. 2. – P. 279–283.
28. *Hering, R.* Cardiac filling pressures are inadequate for estimating circulatory volume in states of elevated intra-abdominal pressure / R. Hering [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1998. – Vol. 24. (suppl.) – P. 409.
29. *Malbrain, M.L.* Abdominal pressure in the critically ill / M.L. Malbrain // *Curr Opin Crit Care.* – 2000. – Vol. 6. – P. 17–29.
30. *Diebel, L N.* Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome / L.N. Diebel, S.A. Dulchavsky, W.J. Brown // *J. Trauma.* – 1997. – Vol. 43, N. 5. – P. 852–855.
31. *Каракурсаков, Н.Э.* Фармакологическая коррекция микроциркуляторных нарушений в кишечной стенке при синдроме внутривнутрибрюшной гипертензии (экспериментальное исследование) / Н.Э. Каракурсаков [и др.] // *Вестник неотложной и восстановительной медицины.* – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 278–279.
32. *Sugrue, M.* Intra-abdominal hypertension is an independent cause of postoperative renal impairment / M. Sugrue [et al.] // *Arch Surg.* – 1999. – Vol. 134. – P. 1082–1085.
33. *Sugerman, H.J.* Multisystem organ failure secondary to increased intra-abdominal pressure / H.J. Sugerman, G.L. Bloomfield, B.W. Saggi // *Infection* – 1999. – Vol. 27. – P. 61–66.
34. *Плоткин, Л.Л.* Синдром внутривнутрибрюшной гипертензии у больных абдоминальным сепсисом / Л.Л. Плоткин, В.А. Руднов // *Уральский мед. журнал.* – 2008. – Т. 47, № 7. – С. 44–47.
35. *Бондарев, Р.В.* Синдром внутривнутрибрюшной гипертензии у больных с острым разлитым перитонитом / Р.В. Бондарев, В.И. Бондарев, С.С. Селиванов // *Хирургия.* – 2010. – № 1 (10). – С. 245–248.
36. *Белоконев, В.И.* Способы профилактики абдоминального компартмент синдрома у больных с острой кишечной непроходимостью и перитонитом / В.И. Белоконев [и др.] // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* – 2008. – Вып. 2. – С. 128–133.
37. *Ахкубеков, Р.А.* Возможности программированной лапаростомии в лечении абдоминального компартмент-синдрома у больных с разлитым перитонитом : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Р.А. Ахкубеков. – Нальчик, 2011. – 23 с.
38. *Хрипун, А.И.* Синдром интраабдоминальной гипертензии. История и современное состояние вопроса (обзор литературы) / А.И. Хрипун [и др.] // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* – 2010. – Т. 73, № 3. – С. 374–378.
39. *Pottecher, T.* Abdominal compartment syndrome / T. Pottecher, P. Segura, A. Launoy / *Serviced'anesthesie reanimation chirurgicale, hopital de Haute-pierre, 67098 Strasbourg, France* // *Ann Chir.* – 2001. – Vol. 126, N. 3. – P. 192–200.
40. *Plaudis, H.* Abdominal negative-pressure therapy: a new method in countering abdominal compartment and peritonitis – prospective study and critical review of literature / H. Plaudis [et al.] // *Ann Intensive Care.* – 2012. – N. 2 (Suppl 1). – P. 23.
41. *Batacchi, S.* Vacuum-assisted closure device enhances recovery of critically ill patients following emergency surgical procedures / S. Batacchi [et al.] // *Crit Care.* – 2009. – Vol. 13. – P. 194–202.

Ю.В. Гребцов

Тел.: 8-911-934-05-51

e-mail: Grebcov\_dok@mail.ru

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ПРИМЕНЕНИЯ ОКТРЕОТИДА С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА

*Т.Е. Морозова<sup>1</sup>, Т.Б. Андрущишина<sup>1</sup>, Е.И. Балакин<sup>1</sup>, А.В. Егоров<sup>1</sup>, Ф.А. Черноусов<sup>1, 2</sup>,  
М.Х. Фридман<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>2</sup> Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва, Россия

<sup>3</sup> Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

## EFFECTIVENESS OF DIFFERENT MODES OF OCTREOTIDE FOR THE PREVENTION OF ACUTE POSTOPERATIVE PANCREATITIS

*T.E. Morozova<sup>1</sup>, T.B. Andruschishina<sup>1</sup>, E.I. Balakin<sup>1</sup>, A.V. Egorov<sup>1</sup>, F.A. Chernousov<sup>1, 2</sup>, M.H. Fridman<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Medical Holding «СМ-Clinic», Moscow, Russia

<sup>3</sup> City Clinical Oncology Dispensary, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Представлены результаты изучения эффективности и безопасности применения различных форм октреотида с целью профилактики острого послеоперационного панкреатита и последующим фармакоэкономическим анализом у 112 больных с оперативными вмешательствами на органах верхнего этажа брюшной полости. Пациенты были разделены на 3 группы: больным 1-й группы (n = 31) вводили октреотид-депо 10 мг, 2-й (n = 31) – октреотид-депо 20 мг, 3-й (n = 31) – раствор октреотида. Эффективность по предотвращению панкреатита составила в 1-й группе – 90,32%, во 2-й – 93,33%, в 3-й – 90,57%. Вероятность развития осложнений со стороны ПЖ в 1-й группе – 77,42%, во 2-й – 90,00%, в 3-й – 72,55%. Достоверных различий выявлено не было. По результатам фармакоэкономического моделирования препаратом выбора является депо в дозе 20 мг до значения цены в 30673,00 руб. Таким образом, использование октреотида-депо 20 мг дает экономическое превосходство по сравнению с другими формами препарата.

**Ключевые слова:** октреотид, октреотид-депо, острый послеоперационный панкреатит, медикаментозная профилактика, фармакоэкономический анализ.

The results of the study of the efficacy and safety of different modes of application of octreotide for the prevention of acute postoperative pancreatitis followed pharmacoeconomic analysis of 112 patients with surgical interventions on the organs of the upper floor of the abdominal cavity, which were divided into three groups depending on the mode of drug prevention: patients 1 – the second group (n = 31) were administered 10 mg octreotide depot, 2nd (n = 31) – octreotide depot 20mg, third (n = 31) – octreotide solution. The effectiveness of the prevention of pancreatitis was a 1th group 90.32%, in the second – 93.33%, in the third – 90.57%. The probability of developing complications from the pancreas in group 1 – 77.42%, in the second – 90.00%, in the third – 72.55%. No significant differences were found. According to the results of pharmacoeconomic simulation the drug of choice is the depot form of a dose of 20 mg up to the value 30,673.00 rubles in prices. Thus, the use of octreotide depot gives 20 mg of economic superiority in comparison to other dosage forms.

**Key words:** octreotide, octreotide depot, acute postoperative pancreatitis, drug prevention, pharmacoeconomic analysis.

### Введение

Несмотря на постоянно улучшающуюся технику хирургических манипуляций и методы фармакологической профилактики, острый послеоперационный панкреатит (ОПП) все еще остается серьезной проблемой при оперативных вмешательствах на органах верхнего этажа брюшной полости. Очень часто ОПП является причиной послеоперационной летальности, по-

вторных госпитализаций, увеличения времени пребывания в отделении и общим повышением стоимости лечения пациентов [1–4].

Хирургия поджелудочной железы продолжает оставаться одной из областей хирургии, связанных с высоким риском смертности и послеоперационных осложнений. При этом совершенствование диагностических методик, техники оперативного вмешательства и после-

операционного ухода позволяют добиться снижения частоты смертельных исходов в ближайшем послеоперационном периоде, повторных госпитализаций [5]. По данным зарубежных высокоспециализированных лечебных учреждений, частота случаев смерти в послеоперационном периоде достигает 5% при наиболее часто встречающихся типах панкреатодуоденальных резекций [6]. Частота осложнения в виде свища панкреатической железы составляет 24–32% [7–9]. Острый послеоперационный панкреатит возникает в 3–18% от всех выполненных операций на верхнем этаже брюшной полости и зависит от типа и объема оперативного вмешательства [10–14]. Рекомендации по лечению онкологических заболеваний требуют максимально возможного удаления опухолевых тканей и окружающих их лимфатических узлов, что обеспечивает большую выживаемость пациентов [15]. По данным ряда авторов, такая агрессивная техника приводит к механической травматизации паренхимы органа отеку окружающих тканей и последующей ишемии участка или всей железы, что запускает каскад воспалительных реакций и последующего расплавления клеток выделяющимися пищеварительными ферментами [16, 17].

С целью предотвращения развития острого послеоперационного панкреатита следует использовать более щадящую тактику выполнения хирургических манипуляций при сохранении объема оперативного вмешательства и фармакологические средства подавления экзокринной секреции железы. Во втором случае с наилучшей стороны выступает синтетический аналог октреотид. Одним из его основных фармакологических свойств является ингибирование экзокринной секреции поджелудочной железы, что приводит к снижению выраженности воспалительного процесса и предотвращению осложнений в виде ОПП при профилактическом применении препарата.

**Целью** нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности различных режимов применения октреотида с целью профилактики развития острого послеоперационного панкреатита с последующим фармакоэкономическим анализом.

## Материалы и методы

Исследование является ретроспективным и основано на анализе базы данных двух открытых рандомизированных исследований препаратов октреотида. Данные клинические исследования проходили под протоколами № ПРИ-02в-01<sup>1</sup> и ПРИ-02г-01<sup>2</sup>. Исследования были проведены в соответствии с национальным стандартом «Надлежащая клиническая практика». В ходе исследований производилось сравнение эффективности и безопасности использования октреотида в виде раствора и депо-формы в дозировке 10 и 20 мг с целью профилактики возникновения ОПП после проведения обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости, режим дозирования препаратов описан ниже.

В каждом исследовании распределение по группам лечения проходило случайным образом, на основе сгенерированного программой рандомизационного кода. Согласно критериям включения, в исследование вошли больные мужского и женского пола в возрасте от 18 до 85 лет, которым запланировано хирургическое вмешательство на органах верхнего этажа брюшной полости с расширенной лимфаденэктомией и/или высокой вероятностью интраоперационной травматизации поджелудочной железы (дистальная резекция желудка, проксимальная резекция желудка, гастрэктомия с резекцией пищевода, гастрэктомия и пр.). При этом у пациентов, подписавших информированное согласие, на момент включения отсутствовали лабораторные и клинические признаки острого либо обострения хронического панкреатита.

При анализе обобщенных результатов пациенты были разделены три группы согласно режиму медикаментозной профилактики:

- 1-я группа, «депо 10 мг» – введение октреотида-депо пролонгированного действия 10 мг в/м однократно за 7 суток до оперативного вмешательства;
- 2-я группа, «депо 20 мг» – введение октреотида-депо пролонгированного действия 20 мг в/м однократно за 7 суток до оперативного вмешательства;
- 3-я группа, «раствор» – раствор октреотида 0,1 мг/мл по 1,0 мл подкожно 3 раза в сутки на

<sup>1</sup> Исследование проходило в Первом МГМУ имени И.М. Сеченова, Российском научном центре хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, г. Москва.

<sup>2</sup> Исследование проходило в Российском научном центре хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, г. Москва; СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург; Научно-исследовательском институте Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук, г. Томск

протяжении 7 дней после оперативного вмешательства.

Всего в исследования были включены 128 человек, при этом 15 пациентов выбыли по причинам невозможности следования условиям протокола, 1 пациент отказался от участия. Полностью завершили протокол и вошли в итоговый анализ 112 прооперированных больных (средний возраст  $58,2 \pm 12,7$  лет, 56 мужчин и 56 женщин). Большая часть пациентов оперировалась по поводу злокачественного новообразования желудочно-кишечного тракта 81 (72,32%), остальная – по поводу неонкологического диагноза 31 (27,7%) человек. Распределение пациентов по группам представлено в таблице 1 ниже.

При сравнительном анализе включенных пациентов по группам установлено отсутствие достоверных различий по демографическим характеристикам, показаниям к оперативному вмешательству, характеру сопутствующей патологии.

Эффективность профилактики оценивали на 11 сутки после оперативного вмешательства по четырехбалльной шкале:

- отличная – амилаза крови не превышает верхней границы нормы,
- хорошая – амилаза крови превышает верхнюю границу нормы, но не более чем в два раза,
- удовлетворительная – амилаза крови превышает верхнюю границу нормы более чем в два раза,
- неудовлетворительная – в послеоперационном периоде был выявлен панкреатит на основании повышения уровня амилазы крови более чем в два раза, необходимости использования препаратов для лечения панкреатита, по-

вышении уровня лейкоцитов, усиления болей в животе.

Безопасность препарата оценивалась по количеству зарегистрированных нежелательных явлений и их последующим статистическим анализом.

При расчете стоимости лечения были использованы средние цены на лекарственные препараты по данным информационного ресурса [www.medlux.ru](http://www.medlux.ru) (на 21.01.2013 г.), цены на медицинские услуги и лабораторную диагностику по данным сайта [www.mma.ru](http://www.mma.ru) на 15.03.2013 г. Затраты на лечение пациентов с ОПП были рассчитаны на основе историй болезни пациентов хирургического отделения Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Статистический анализ: уровень значимости в группах оценивали при помощи точного критерия Фишера при уровне значимости 5%. Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием  $\chi^2$ . Анализ данных был произведен с помощью программного обеспечения Statistica 6, анализ мощности – в программе G\*Power 3.1.

### Результаты и их обсуждение

Результаты исследования (табл. 2) показали, что эффективность по предотвращению ОПП в группах составила: для группы «депо 10 мг» – 90,32% (95%ДИ 74,25% – 97,96%); «депо 20 мг» – 93,33% (95%ДИ 77,93% – 99,18%); «раствор» – 90,2% (95%ДИ 79,34% – 96,87%). В первой группе из 31 больного у 3 развился острый послеоперационный панкреатит, во второй – у 2 из 30, в третьей – у 5 из 51. Уровень значимости и достигнутая мощность исследования при сравнении групп по

Таблица 1

### Характеристика больных

	1-я группа «депо 10 мг»	2-я группа «депо 20 мг»	3-я группа «раствор»
Количество больных	n = 31	n = 30	n = 51
Средний возраст, лет	Me = 56,7 ± 11,5 Min = 28; Max = 83	Me = 58,3 ± 11,6 Min = 27; Max = 80	Me = 58,9 ± 14,1 Min = 25; Max = 83
Мужчины	17 (54,83%)	13 (43,3%)	26 (51%)
Женщины	14 (45,16%)	17 (56,6%)	25 (49%)
Неонкологические показания для операции	12 (38,7%)	5 (16,7%)	14 (27,5%)
Онкологические показания для операции всего	19 (61,3%)	25 (83,3%)	37 (72,5%)

первичной конечной точке составила: «депо 20 мг» vs «депо 10 мг»  $p = 0,51$ ,  $\beta = 0,03$ ; «депо 20 мг» vs «раствор»  $p = 0,5$ ,  $\beta = 0,038$ ; «депо 10 мг» vs «раствор»  $p = 0,62$ ,  $\beta = 0,023$ .

Статистический анализ эффективности используемой терапии по группам с использованием метода максимального правдоподобия и критерия  $\chi^2$  показал уровень значимости  $p = 0,32$ . При этом попарное сравнение групп в зависимости от результата показало, что группы «раствор» и «депо 20 мг» достоверно различаются ( $p = 0,05$ ) по показателю количества пациентов, значение амилазы крови которых не превышало ВГН на 11 сутки после оперативного вмешательства. Более подробные результаты расчетов представлены в таблице 2.

Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о наличии дозозависимого эффекта октреотида в отношении подавления функции внешней секреции поджелудочной железы. Наибольшее число пациентов с повышенным уровнем амилазы крови на 11 сутки были в группе «раствор», что косвенно свидетельствует о наличии продолжающегося воспаления железы и опасности отдаленных осложнений. Как следствие, пролонгированная форма препарата подавляет секрецию на протяжении 28 суток после инъекции, ее применение позволяет обезопасить пациентов и в отдаленный послеоперационный период. На рисунке 1 представлено графическое отображение результатов оценки эффективности.

Таблица 2

**Эффективность лекарственных форм октреотида**

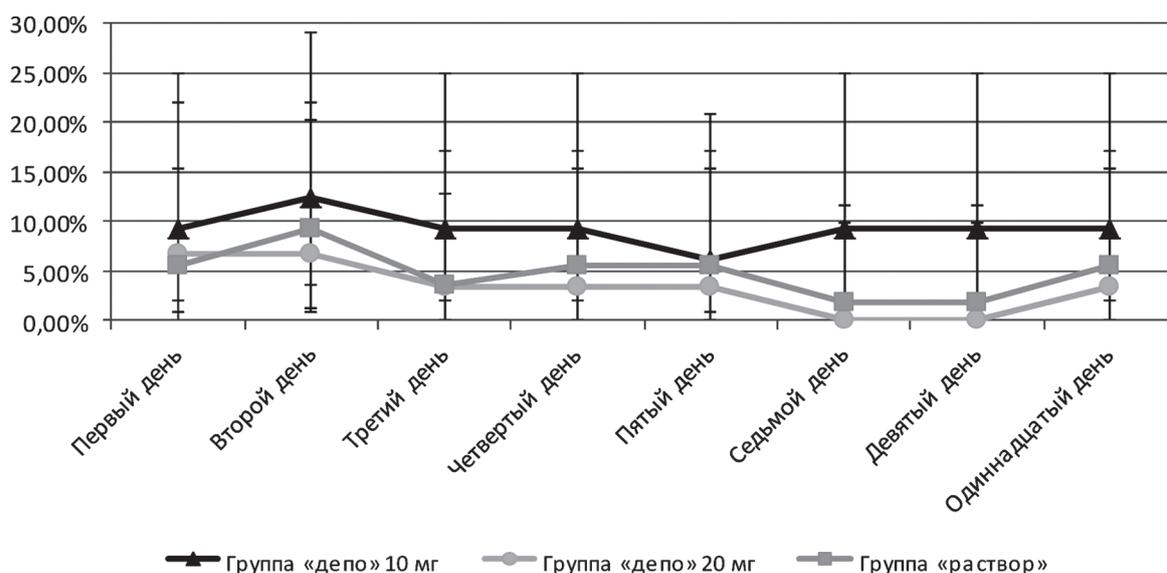
Группы	Эффективность			
	отличная	хорошая	удовлетворительная	неудовлетворительная
1 группа депо 10	24 (77,42%) 95%ДИ 58,90% – 90,41%	2 (6,45%) 95%ДИ 0,79% – 21,42%	2 (6,45%) 95%ДИ 0,79% – 21,42%	3 (9,68%) 95%ДИ 2,04% – 25,75%
2 группа депо 20	27 (90,00%) 95%ДИ 73,47% – 93,89%	0 (0,00%) 95%ДИ 0,00% – 11,57%	1 (3,33%) 95%ДИ 0,8% – 17,22%	2 (6,67%) 95%ДИ 0,82% – 22,07%
3 группа раствор	37 (72,55%) 95%ДИ 58,26% – 84,11%	6 (11,76%) 95%ДИ 0,05% – 10,45%	3 (5,88%) 95%ДИ 1,23% – 16,24%	5 (9,80%) 95%ДИ 3,2% – 21,41%



Рис. 1. Эффективность различных лекарственных форм и дозировок препарата октреотид

Таким образом, преимущество лекарственная форма «депо 20 мг» состоит в том, что у меньшего числа пациентов повышается уровень амилазы крови (см. рис. 1). Также для этой группы отмечена статистически значимая внутригрупповая динамика снижения доли пациентов с превышением амилазы в отделяемом по дренажам выше двух верхних границ нормы (ВГН) в послеоперационном периоде на протяжении 11 дней наблюдения и представлена на рисунке 2 ( $p = 0,03$ ).

Результаты анализа динамики доли пациентов с уровнем амилазы крови в 2 раза превышающей ВГН не показали значимого различия между группами (рис. 2). Следует отметить, что во всех анализируемых параметрах сохраняется общая тенденция преобладания эффективности депо формы в дозировке 20 мг. В этом случае увеличение объема выборки должно привести к сужению 95% доверительного интервала и получению статистически достоверной разницы между группами.



**Рис. 2.** Динамика доли пациентов с уровнем амилазы крови, превышающим более чем в 2 раза верхнюю границу нормы, в послеоперационном периоде

В анализ безопасности были включены пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата. В целом переносимость препарата во всех 3-х формах была хорошей. Все выявленные нежелательные явления (НЯ), включая серьезные, представлены в таблице 3 и свидетельствуют о полной сопоставимости групп в отношении показателей безопасности.

Фармакоэкономический анализ состоял в расчете средней стоимости послеоперационного периода для пациентов с наличием осложнений со стороны поджелудочной железы и без них, при этом затраты на лечение сопутствующих заболеваний не учитывались.

Проведенные расчеты показали, что средняя стоимость лечения 1 пациента с учетом цен на лекарственные препараты, медицинские услуги и лабораторную диагностику в после-

операционном периоде без осложнений составляет 59102,00 руб., при наличии осложнений – 190469,00 руб. Использование имитационного моделирования по методу Монте-Карло показало, что введение октреотида депо 20 мг позволит снизить ожидаемую среднюю стоимость послеоперационного периода в случае развития осложнений до  $97\,781,00 \pm 37\,160,00$  руб., октреотида депо 10 мг – до  $110\,976,00 \pm 53\,533,00$  руб., октреотида в виде раствора – до  $102\,477,00 \pm 55\,520,00$  руб. Таким образом, экономическая выгода при использовании октреотида-депо 20 мг в расчете на одного пациента составляет 4696,00 руб. Анализ чувствительности модели к стоимости препарата в дозировке 20 мг показал экономическую обоснованность назначения этой лекарственной формы и дозировки до значения цены в 30 673,00 руб.

## Характеристика нежелательных явлений, развившихся на фоне введения октреотида

Описание НЯ	Группа «депо 10 мг»	Группа «депо 20 мг»	Группа «раствор»
Анемия	2 (6,45%) 95% ДИ: 0,79% – 21,42%	0 (0%) 95% ДИ: 0% – 11,57%	1 (1,61%) 95% ДИ: 0,04% – 8,66%
Острая прободная язва культуры желудка	0 (0%) 95% ДИ: 0% – 11,22%	0 (0%) 95% ДИ: 0% – 11,57%	1 (1,61%) 95% ДИ: 0,04% – 8,66%
Тромбоэмболия легочной артерии	0 (0%) 95% ДИ: 0% – 11,22%	0 (0%) 95% ДИ: 0% – 11,57%	1 (1,61%) 95% ДИ: 0,04% – 8,66%
Пневмония	1 (3,23%) 95% ДИ: 0,08% – 16,7%	1 (3,33%) 95% ДИ: 0,08% – 17,22%	1 (1,61%) 95% ДИ: 0,04% – 8,66%
Несостоятельность анастомоза	2 (6,45%) 95% ДИ: 0,79% – 21,42%	2 (6,67%) 95% ДИ: 0,82% – 22,07%	0 (0%) 95% ДИ: 0% – 5,78%
Поддиафрагмальный абсцесс	0 (0%) 95% ДИ: 0% – 11,22%	0 (0%) 95% ДИ: 0% – 11,57%	1 (1,61%) 95% ДИ: 0,04% – 8,66%
Коллапс легкого	–	1 (3,33%) 95% ДИ: 0,08% – 17,22%	0 (0%) 95% ДИ: 0% – 5,78%
Послеоперационный парез кишечника	–	1 (3,33%) 95% ДИ: 0,08% – 17,22%	0 (0%) 95% ДИ: 0% – 5,78%

**Выводы**

Проведенный фармакоэкономический анализ эффективности различных лекарственных форм и дозировок октреотида в качестве средства профилактики острого послеоперационного панкреатита с использованием математического имитационного моделирования по методу Монте-Карло показал, что с целью профилактики острого послеоперационного панкреатита можно использовать любую форму октреотида – в виде депо и раствора, но согласно данной математической модели использование октреотида-депо 20 мг дает экономическое превосходство по сравнению с другими режимами профилактики.

**Литература**

1. *Gouma, D.J.* Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume / D.J. Gouma [et al.] // *Ann Surg.* – 2000. – 232. – P. 786–795.
2. *Niedergethmann, M.* Postoperative complications of pancreatic cancer surgery / M. Niedergethmann, M.F. Soliman, S. Post // *Minerva Chir.* – 2004. – V. 59. – P. 175–183.
3. *Kent, T.S.* Readmission after major pancreatic resection: a necessary evil? / T.S. Kent [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2011. – V. 213. – P. 515–523.

4. *Vollmer, C.M. Jr.* The Pancreatic Surgery Mortality Study Group. A root-cause analysis of mortality following major pancreatectomy / C.M. Vollmer Jr. [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2012. – V. 16. – P. 89–103.

5. *DeOliveira, M.L.* Assessment of complications after pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy / M.L. DeOliveira [et al.] // *Ann Surg.* – 2006. – N 244(6). – P. 931–939.

6. *Wilde, R.F.* Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality / R.F. Wilde [et al.] // *Br J Surg.* – 2012. – N. 99. – P. 404–410.

7. *Yeo, C.J.* Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes / C.J. Yeo [et al.] // *Ann Surg.* – 1997. – N 226(3). – P. 248–257. – discussion 257–260.

8. *Richter, A.* Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience / A. Richter [et al.] // *World J Surg.* – 2003. – N 27(3). – P. 324–329. doi:10.1007/s 00268-002-6659-z.

9. *Effect of Surgeon Volume on Outcome Following Pancreaticoduodenectomy in a High-Volume Hospital* // *J Gastrointest Surg.* – 2012. – N 16/ – P. 518–523 DOI 10.1007/s11605-011-1777-2.

10. Саганов, В.П. Профилактика острого послеоперационного панкреатита после операций у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / В.П. Саганов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 2. – С. 96–97.
11. Салимгареев, И.З. Анализ результатов панкреатодуоденальных резекций / И.З. Салимгареев [и др.] // Мед. вестник Башкортостана. – 2007. – № 1. – Т. 2. – С. 19–23.
12. Шепетько, Е.Н. Ранние послеоперационные осложнения в хирургическом лечении осложненных постбульбарных и юкстапапиллярных язв / Е.Н. Шепетько, А.Е. Шепетько // Український Журнал Хірургії. – Донецк : [б.н.], 2011. – № 4 (13). – С. 41–47.
13. Uemura, K. Randomized Clinical Trial to Assess the Efficacy of Ulinastatin for Postoperative Pancreatitis Following Pancreaticoduodenectomy / K. Uemura // Journal of Surgical Oncology. – 2008. – № 98. – P. 309–313.
14. Merenda, M. Acute Pancreatitis as an Early Complication after Gastric Resection / M. Merenda // Polish Journal of Surgery. – 2011. – Т. 82, № 12. – P. 645–650.
15. Чиссов, В.И. Перитонеальная диссеминация при раке желудка: возможности лечения / В.И. Чиссов // Российский онкологический журнал. – 2001. – № 3. – С. 9–12.
16. Воздвиженский, М.О. Осложнения операций по поводу рака желудка с применением расширенных лимфаденэтомий / М.О. Воздвиженский, В.Н. Савелов, А.П. Бабаев // Российский онкологический журнал. – 2004. – № 4. – С. 7–10.
17. Муха, А.В. Профилактика и лечение абдоминальных осложнений у кардиохирургических больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения / А.В. Муха [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2005. – № 1. – С. 21–24.

---

*Т.Е. Морозова*

*Тел.: +7-903-258-88-68*

*e-mail: temorozova@gmail.com*

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У МУЖЧИН С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСОБТУРАТОРНОГО СИНТЕТИЧЕСКОГО СЛИНГА – РЕЗУЛЬТАТЫ 3-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

*Д.Д. Шкарупа<sup>1</sup>, Н.Д. Кубин<sup>1</sup>, Е.С. Шпиленя<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

## SURGICAL TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE AT MEN WITH APPLICATION OF TRANSOBTURATOR SYNTHETIC SLING – RESULTS OF THREE-YEAR OBSERVATION

*D.D. Shkarupa<sup>1</sup>, N.D. Kubin<sup>1</sup>, E.S. Shpilinya<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Clinical Complex of National Medico-surgical center named after N.I. Pirogov,  
Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Д.Д. Шкарупа, Н.Д. Кубин, Е.С. Шпиленя, 2013

Проведено 3-летнее наблюдение за 25 пациентами, которым была выполнена трансобтураторная бульбоуретральная имплантация протеза «УроСлинг мужской» по поводу недержания мочи. Показано, что после проведенного лечения у 84% пациентов наблюдалось значительное улучшение состояния, на сроках наблюдения 1 и 3 года эта цифра составила 80%. Показатель Q<sub>max</sub> после операции и через 1 и 3 года практически не менялся. После лечения значительно увеличился PVR ( $p = 0,0183$ ), однако в течение последующего наблюдения он держался примерно на одном уровне ( $p = 0,0724$ ). Также проведенное лечение серьезно повысило качество жизни пациентов. Сумма баллов опросника ICIQ-SF значительно снизилась по сравнению с исходными показателями и через 3 года составила  $5,6 \pm 2,2$ . Полученные результаты на сроках наблюдения 1 и 3 года говорят о высокой стабильности и надежности используемого метода оперативного лечения недержания мочи у мужчин.

**Ключевые слова:** недержание мочи у мужчин, УроСлинг мужской, трансобтураторный бульбоуретральный слинг.

It was carried out a three-year observation of 25 patients after transobturator bulbourethral implantation of prosthesis «UroSling Male» concerning urinary incontinence. It is shown that after the carried out treatment a significant improvement occurs in the psychic state in 84% of patients, with terms from one to three years this figure made 80%. After operation and in 1 and 3 years Q<sub>max</sub> indicator practically didn't change. After treatment PVR significantly increased ( $p = 0.0183$ ), however during the subsequent observation it remains approximately at the same level ( $p = 0.0724$ ). Also the carried out treatment seriously improved patients' quality of life. The score of ICIQ-SF questionnaire considerably decreased in comparison with the initial values and in 3 years made  $5,6 \pm 2,2$ . The received results with terms of observation from one to three years prove the high stability and reliability of the used method of surgical treatment of urinary incontinence at men.

**Key words:** urinary incontinence at men, UroSling Male, transobturator bulbourethral sling.

### Введение

Постоянным спутником хирургических вмешательств на предстательной железе всегда была проблема недержания мочи (НМ). Наиболее часто это является следствием выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ), по данным разных авторов, цифра колеблется от 1% до 57,0% [1, 2]. Также НМ является одним из осложнений операций по поводу доброкаче-

ственной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) – открытой аденомэктомии, трансуретральной резекции и энуклеации простаты [3, 4]. Данное состояние не является жизнеугрожающим, но резко снижает качество жизни пациентов, приводит к социальной дезадаптации и депрессии. Больным предлагаются различные консервативные методы лечения, неэффективность которых в течение 12 месяцев является

показанием к имплантации искусственного сфинктера мочевого пузыря [5]. Однако высокая дороговизна и достаточно частые осложнения (выход из строя деталей устройства, инфекционные осложнения и атрофия уретры) заставляют вести поиск новых подходов и материалов для лечения НМ у мужчин [6]. Мужской бульбоуретральный слинг впервые описал J.J. Kaufman в 1979 г. [7]. В 2006 г. Rehder и Gozzi предложили трансобтураторное положение для имплантации слинга [8]. Проведенные исследования показали хорошую результативность и безопасность данного подхода в лечении стрессового НМ у мужчин [9, 10].

**Целью исследования** является анализ результатов 3-летнего наблюдения за пациентами после имплантации транобтураторного слинга «УроСлинг мужской» по поводу стрессового недержания мочи.

#### Материалы и методы

В наше исследование было включено 25 пациентов, прооперированных в период с июня 2008 по сентябрь 2010 г. Все наблюдаемые страдали легкой и средней формами стрессового недержания мочи. У 19 пациентов (76%) НМ было связано с перенесённой радикальной простатэктомией, у 4 (16%) и 2 (8%) – чреспузырной аденомэктомией и трансуретральной резекцией ДГПЖ соответственно.

Средний возраст больных был  $59,2 \pm 4,7$  лет. С момента выполнения операций на предстательной железе прошло в среднем  $21,2 \pm 4,5$  месяцев, средний показатель Pad-теста составил  $261 \pm 73$  мл, средний балл ICIQ-SF –  $18,1 \pm 2,3$ . Причиной НМ в 19 (76%) случаях являлась радикальная простатэктомия, в 4 (16%) – открытая аденомэктомия и в 2 (8%) – трансуретральная резекция ДГПЖ.

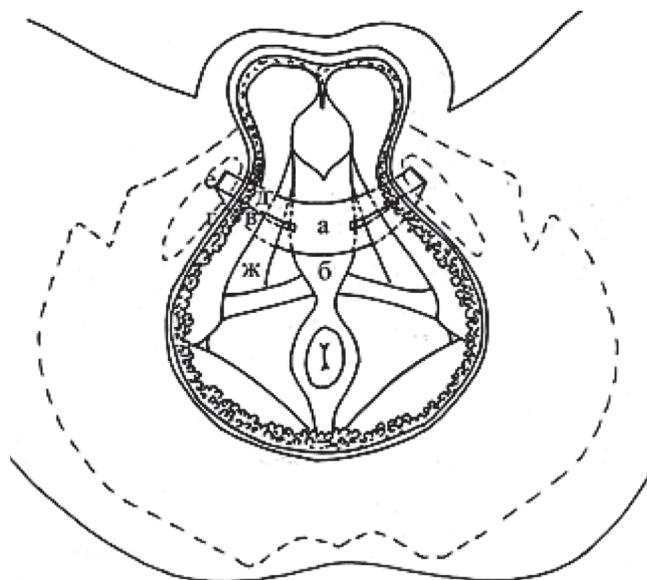
Всем пациентам в предоперационное и контрольные послеоперационные обследования мы включали: УЗИ органов мочевыделительной и половой системы с определением остаточной мочи (PVR), уретроцистоскопию, уретроцистографию, комплексное уродинамическое исследование (КУДИ), кашлевую пробу, суточный Pad-тест, а также заполнение опросника ICIQ-SF (Rus).

Операции проводились под спинальной анестезией с выполнением периоперационной антибиотикопрофилактики следующим образом. В положении пациента в литотомической позиции устанавливался уретральный катетер Фоли.

Далее последовательно производился срединный промежностный разрез в проекции бульбозного отдела уретры протяженностью 5–6 см, выделение и мобилизация бульбоспонгиозного комплекса и билатеральная диссекция тканей в направлении нижних ветвей лонных костей. Имплантация «УроСлинга мужского» осуществлялась с помощью специального инструмента «Урофикс ТО», на кончик которого в специальные отверстия закреплялись фиксирующие ленты эндопротеза. Местом вкола инструмента являлась точка пересечения бульбоспонгиозного комплекса с седалищно-кавернозной мышцей. С целью беспрепятственного проведения «Урофикс ТО» через мембрану промежности она предварительно надсекалась ножницами Меценбаума. Задние фиксирующие ленты эндопротеза пропускались через трансобтураторно за нижними ветвями лонных костей, передние – через подкожную клетчатку, не доходя до нижних ветвей лонных костей. Для правильной топографической постановки имплантата предварительно на коже выполнялись насечки в точках выведения инструмента «Урофикс ТО», которые соответствовали пальпируемой границе нижней ветви лонной кости, отступив 1–2 см вниз от места фиксации *m. adductor longus*. Далее инструмент проводился через намеченную точку вкола под углом  $45^\circ$  в направлении кожных разрезов в постоянном контакте с задней поверхностью нижней ветви лобковой кости. После выхода наружу кончика инструмента закрепленная на нем петля имплантата снималась, а «Урофикс ТО» удалялся в обратном направлении. Далее выполнялось подтягивание за петлю до появления задней фиксирующей ленты эндопротеза. Аналогичная процедура осуществлялась и с другой стороны. Затем в подкожной клетчатке перед нижними ветвями лонных костей в непосредственной близости от надкостницы нижней ветви лонной кости проводились передние фиксирующие ленты имплантата. В итоге обе фиксирующие ленты эндопротеза как с правой, так и с левой стороны оказывались выведенными через проколы в проекции обтураторных отверстий (задние – за костью, впередние – перед костью). Центральная площадка имплантата закреплялась без сильного натяжения двумя одиночными швами к бульбоспонгиозной мышце. Заключительным этапом операции являлась регулировка степени натяжения синтетической петли. Для этого мочевой пузырь заполнялся 250–350 мл физиологического раствора с последующим

удалением катетера и произведением кашлевой пробы. По достижении необходимого удержания мочи передние и задние ленты соединялись между собой изогнутым москитом над надкостницей

нижних ветвей лонных костей. После этого с помощью прочной плетеной нити с фторполимерным покрытием (Фторэкс USP 3) сшивались под наложенными ранее зажимом (рис.).



Положение эндопротеза после имплантации:

- а) центральная площадка эндопротеза;
- б) бульбарный отдел уретры;
- в) задние фиксирующие ленты;
- г) нижняя ветвь лонной кости;
- д) передняя фиксирующая лента;
- е) надкостница нижней ветви лонной кости;
- ж) седалищно-кавернозная мышца

Необходимо сказать, что именно надежное соединение фиксирующих лент эндопротеза и их адекватное натяжение являются одним из ключевых этапов оперативного вмешательства, от которого зависит его эффективность. Далее устанавливался мочевого катетер Фолея. Дренажи в операционные раны не устанавливались. В конце операции выполнялся тщательный гемостаз ран, их послойное ушивание и наложение асептической повязки.

Эффективность лечения оценивалась после операции через 12 и 36 месяцев.

### Результаты и их обсуждение

Серьезных интра- или послеоперационных осложнений отмечено не было. В 13 (52%) случаях отмечалась умеренная боль в промежности, 4 (16%) пациента жаловались на периодическое удержание мочи, явления дизурии присутствовали лишь у одного больного. Все вышеперечисленные послеоперационные осложнения разрешались в течение ближайших 6 месяцев. Пациенты выписывались из стационара не позднее 5-х суток. После операции у 15 пациентов (60%) удалось достичь отличного

результата – полное излечение или единичные эпизоды потери мочи при выраженной физической активности (использование «страховочных» прокладок – не более одной в день), у 6 (24%) – хорошего результата – уменьшение показателя суточного Pad-теста более чем на 50%, у 4 больных (16%) операция оказалась неэффективна. Суммарная эффективность операции составила 84%. Результаты, полученные на сроках наблюдения 12 и 36 месяцев, показывают, что использование пациентами прокладок значительно снизилось ( $p < 0,0001$ ). Через 12 месяцев 56% больных охарактеризовали свое состояние как излечение, через 3 года такая оценка была получена также в 56% случаев. Показатель максимальной скорости мочеиспускания ( $Q_{max}$ ) после операции и через 1 и 3 года практически не менялся. После операции значительно увеличился PVR ( $p = 0,0183$ ), однако в течение последующего наблюдения он держался примерно на одном уровне ( $p = 0,0724$ ). Также проведенное лечение серьезно повысило качество жизни пациентов. Сумма баллов опросника ICIQ-SF сильно уменьшилась по сравнению с исходными показателями с 18,0 до 5,6 (табл.).

## Результаты применения эндопротеза «УроСлинг мужской»

Критерии		До лечения	Через 12 месяцев	Через 36 месяцев
Эффективность	излечены	–	15 (60%)	14 (56%)
	улучшение	–	6 (24%)	6 (24%)
	без эффекта	–	4 (16%)	5 (20%)
ICIQ-SF		18,1±2,3	5,1±2,5*	5,6±2,2*
Qmax		20,8±3,6	19,5±8,3	20,1±7,1
PVR		0	22±11,2*	22,5±11,7*

\* – различие достоверно по сравнению с показателями до лечения ( $p < 0,0001$ ).

### Заключение

Полученные результаты на сроках наблюдения 1 и 3 года были практически одинаковые, что говорит о высокой стабильности и надежности используемого метода оперативного лечения. За счет правильного подбора пациентов, применения оригинальной синтетической петли «УроСлинг мужской» и соблюдения методики установки удалось свести к минимуму количество осложнений и повысить итоговую эффективность операции до 80%. Таким образом, полученные отдаленные результаты лечения позволяют нам рекомендовать использование трансобтураторного бульбоуретрального слинга для лечения стрессового недержания мочи легкой и средней степени тяжести у мужчин.

### Литература

1. *Burkhard, F.* Nerve-sparing open radical retropubic prostatectomy – does it have an impact on urinary continence? / F. Burkhard [et al.] // *J Urol.* – 2006. – N 176. – P. 189–195.
2. *Milsom, I.* Epidemiology of urinary (UI) and faecal (FI) incontinence and pelvic organ prolapse (POP). Incontinence: 4th International Consultation on Incontinence. ed. 4. / I. Milsom [et al.] // Plymouth, UK: Health Publication, 2009. – P. 37–111.
3. *Ketabchi, A.A.* The Effect of Modified TURP (M-TURP) in Intra and Postoperative Complications / A.A. Ketabchi [et al.] // *Nephrourol.* – 2013. – N. 5(2). – P. 758–761.
4. *Сергиенко, Н.Ф.* Отличительные особенности чреспузырной экстрауретральной аденомэктомии от трансуретральной резекции простаты при аденоме / Н.Ф. Сергиенко [и др.] // *Урология.* – 2010. – № 5. – С. 29–35.
5. *Bauer, R.M.* Contemporary management of postprostatectomy incontinence. / R.M. Bauer [et al.] // *Eur Urol.* – 2011. – N. 59. – P. 985–996.
6. *O'Connor, R.C.* Long-term followup of single versus double cuff artificial urinary sphincter insertion for the treatment of severe postprostatectomy stress urinary incontinence. / R.C. O'Connor [et al.] // *Urology.* – 2008. – N. 71. – P. 90–93.
7. *Kaufman, J.J.* Urethral compression operations for the treatment of post-prostatectomy incontinence. / J.J. Kaufman // *J Urol.* – 1973. – N. 110. – P. 93–96.
8. *Rehder, P.* Transobturator sling suspension for male urinary incontinence including post-radical prostatectomy. / P. Rehder [et al.] // *Eur Urol.* – 2007. – N. 52. – P. 860–867.
9. *Cornu, J.N.* Mid-term evaluation of the transobturator male sling for postprostatectomy incontinence: focus on prognostic factors / J.N. Cornu [et al.] // *BJU Int.* – 2011. – N. 108. – P. 236–240.
10. *Bauer, R.M.* Mid-term results for the retroluminal transobturator sling suspension for stress urinary incontinence after postprostatectomy // R.M. Bauer [et al.] // *BJU Int.* – 2011. – N. 108. – P. 94–98.

*Н. Кубин*  
e-mail: shtudent@list.ru

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНОГО КОРСАКОВСКОГО СИНДРОМА

*А.Г. Нарышкин<sup>1,2</sup>, И.В. Галанин<sup>1</sup>, А.Л. Горелик<sup>1,2</sup>, М.Н. Абрамовская<sup>1</sup>, Р.Ю. Селиверстов<sup>3</sup>,  
Т.А. Скоромец<sup>1</sup>, А.Ю. Егоров<sup>2</sup>, В.А. Добек<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия

## NEW OPPORTUNITIES IN THE TREATMENT OF ALCOHOL-KORSAKOV SYNDROME

*A.G. Naryshkin<sup>1,2</sup>, I.V. Galanin<sup>1</sup>, A.L. Gorelik<sup>1,2</sup>, M.N. Abramovskaya<sup>1</sup>, R.U. Seliverstov<sup>3</sup>,  
T.A. Skoromets<sup>1</sup>, A.Yu. Egorov<sup>2</sup>, V.A. Dobek<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Saint-Petersburg V.M.Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russian

© Коллектив авторов, 2013

Приведено теоретическое обоснование возможности применения вестибулярной дерцепции в лечебных целях у больных алкогольным корсаковским синдромом. В статье обсуждаются результаты лечения 14 больных с данным синдромом. Лечение заключалось в сочетанном применении транстимпанальной химической вестибулярной дерцепции и транскраниальной микрополяризации в проекциях задних ассоциативных зон коры головного мозга. Представлены результаты лечения 14 больных мужского пола. У 12 больных получены яркие положительные результаты. У двух – значительного эффекта не было отмечено. У обоих больных пожилого возраста имелась выраженная коморбидная сосудистая и соматическая патология. Помимо клинического наблюдения, больным до и после лечения проводилось психологическое обследование с использованием тестов, предназначенных для исследования различных видов памяти и интеллекта, а также электроэнцефалографическое обследование с изучением пространственной синхронизации биопотенциалов коры головного мозга. У всех больных отмечена характерная трехэтапная динамика восстановления психических функций. Курс лечения длился 4–5 недель. По окончании лечения у больных отмечалось восстановление когнитивных возможностей. Приведен клинический случай, демонстрирующий результаты лечения. Статья иллюстрирована результатами электроэнцефалографического обследования в динамике. Обсуждены изменения пространственной синхронизации биопотенциалов коры головного мозга с психофизиологических позиций.

**Ключевые слова:** корсаковский алкогольный синдром, фиксационная амнезия, лечение, электроэнцефалография, пространственная синхронизация биоэлектрической активности головного мозга

In the article theoretical substantiation of the vestibular dereception application possibility for medicinal purposes in patients with alcohol-Korsakov syndrome is presented. Treatment consisted of a combined application of transtympanal chemical vestibular dereception and transcranial direct current stimulation in the projections of the rear of the associative areas of the cerebral cortex. The results of treatment of 14 patients of male presented. Good positive results were obtained in 12 patients. Significant effect was noted in two patients. Both of these patients were old age, and expressed the co-vascular and somatic pathology. Before and after the treatment was carried out psychological examination. Tests for the study of different forms of memory and intellect were used. Also electroencephalography testing was carried out. The spatial synchronization of the cortex of the brain was studied before and after the treatment. The spatial synchronization of bioelectric activity of the brain cortex was studied before and after the treatment. The characteristic dynamics of three-stage restoration of mental functions was noted in all patients. The course of treatment lasted for 4 – 5 weeks. Recovery of cognitive abilities in

patients experienced at the end of treatment. A clinical case of showing the results of the treatment is given in the article. The article is illustrated with the results of the electroencephalographic studies in the dynamics. The psycho-physiological positions changes in the spatial synchronization of the cerebral cortex discussed.

**Key words:** Korsakov alcohol syndrome, fix amnesia, treatment, electroencephalography, spatial synchronization of bioelectric activity of the brain.

Типичным проявлением корсаковского синдрома является грубое нарушение кратковременной памяти. Считается, что в процессах кратковременной памяти и в переводе информации в долговременную память непосредственное участие принимают структуры большого лимбического круга (морской конек – сосцевидное тело – передние ядра зрительного ядра – поясная извилина). Данное представление основано на целом ряде клинических и экспериментальных работ, резюмированных в монографии Ю.С. Бородкина и В.А. Крауза [1]. Хотя при алкоголизме обнаружены атрофия и гибель нейронов в мамиллярных телах гипоталамуса, передних отделах таламуса [2] и гиппокампе [3], тем ни менее, хроническая алкогольная интоксикация вызывает функциональные и морфологические нарушения практически во всех системах и структурах головного мозга [4]. Главная находка при аутопсии у алкоголиков – уменьшение размеров (атрофия) мозга. С помощью современных неинвазивных методов исследования, таких как компьютерная томография и ядерный магнитный резонанс, у больных, страдающих алкоголизмом, выявлены яркие проявления атрофии головного мозга [5]. Особенно чувствительны к алкоголю лобные доли, которые отвечают за интеграцию поведения и интеллект. При исследовании мозга больных алкоголизмом обнаружено 22% уменьшение числа нейронов в верхней фронтальной области коры по сравнению со здоровыми лицами [5]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии выявлено замедление усвоения D-оксиглюкозы во фронтальной коре, таламусе и базальных ганглиях [6]. Особенно чувствительны к повреждающему действию алкоголя холинергические ядра переднего мозга, которые вовлечены во многие важные физиологические функции. Таким образом, мнестические нарушения у больных с корсаковским синдромом не представляется возможным объяснить исключительно поражением структур круга Пейпеца.

Если рассмотреть эту проблему с позиций эволюционной физиологии, то станет понятным целый ряд закономерностей.

Известно, что структуры круга Пейпеца – в эволюционном отношении являются наиболее древними образованиями головного мозга и, соответственно, их выживаемость при различных патологических воздействиях достаточно велика. В то же время кора головного мозга как структура, сформировавшаяся гораздо позже, является наиболее ранимой в отношении различных повреждающих воздействий. При этом наиболее поздними в филогенетическом отношении являются передняя и задняя ассоциативные зоны коры. Задняя ассоциативная зона (стык височной, теменной и затылочной долей) обеспечивают функцию афферентного синтеза. Между задней и передней ассоциативными зонами имеются мощные интегративные пучки. Все нейроны ассоциативных зон головного мозга являются полимодальными. Мы предположили, что если ослабить какую-нибудь из модальностей, то другие модальности, участвующие в их синтетической активности, будут обрабатываться более эффективно. Таким образом, временно выключая гравитационное воздействие, действующее на ЦНС с момента её формирования, мы инициируем перенастройку модальностей.

Известно, что афферентные потоки разной модальности не только интегрируются в пределах нейрона, но и конкурируют за него. В процессе влияния патогенных факторов на нейрон, видимо, резко снижаются его интегративные возможности, и конкурентные взаимоотношения между афферентными потоками актуализируются. Действительно, у больных с корсаковским синдромом, помимо нарушений запоминания и воспроизведения, выражены спутанность, нарушение ориентировки, неспособность к синтезу происходящих событий в контексте пространственно-временного континуума, т.е. когнитивные нарушения. Поэтому мы считаем, что в структуре нарушения кратковременной памяти у этих больных преобладает нарушение синтетических процессов в коре головного мозга, препятствующее фиксации входящей в головной мозг информации. Видимо, в данном случае правильнее говорить не о нарушении кратковременной памяти, а о фиксации

онной амнезии. Все приведенные рассуждения легли в основу проведенной нами работы.

Относительно лечения этой категории больных можно сказать следующее: при ежедневном применении 50–100 мг хлористого тиаминна возможно достижение разных степеней выздоровления, однако в большинстве случаев синдром Корсакова остается необратимым [7]. Целью исследования являлось изучение динамики мнестических функций и интеллекта у больных с корсаковским синдромом, после применения транстимпанальной химической вестибулярной дерцепции [8] в сочетании с транскраниальной микрополяризацией головного мозга [9].

### Материалы и методы

Исследование проведено на 14 больных мужского пола с корсаковским синдромом. Возраст больных колебался от 39 до 63 лет (средний возраст – 46, 5 года). Сроки анамнеза от 4 до 6 месяцев (в среднем 4, 8 месяца). Больные поступали к нам из психиатрических стационаров Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Все больные проделали типичную клиническую динамику. На фоне многолетнего злоупотребления алкоголем, как правило, после резкого прекращения запоя у больных развивался алкогольный делирий, исходом которого был корсаковский синдром. Помимо фиксационной амнезии, отмечались тотальная дезориентация, спутанность сознания, конфабуляции, псевдореминисценции. У всех больных имелись признаки полиневропатии, в большей степени выраженные в нижних конечностях.

Для получения максимально объективных данных нами использовался большой пакет патопсихологических и нейропсихологических методик: помимо теста Векслера и Равена, применялись методика MMSE, таблицы Шульге, корректурная проба, пиктограмма, методика «10 слов», повторение цифр в прямом и обратном порядке, непосредственное повторение предложений и коротких рассказов, повторение серий слов и слогов-триграмм, воспроизведение ритмов. Для исследования зрительной памяти использовались методики «запоминания геометрических фигур», «запоминание предметов», а также тест зрительной ретенции Бентона. Психологическое тестирование проводилось до начала лечения, с целью получения оценки выраженности мнестических нарушений и после его окончания, для оценки динамики восстановления нарушенных функций.

Помимо клинического обследования 10 пациентам была проведена МРТ головного мозга, ЭЭГ с углубленной математической обработкой (исследование пространственной организации электрического биополя по данным когерентного анализа). При этом рассматривались только сильные связи (коэффициент когерентности – более 0,7) и связи средней силы (коэффициент когерентности – 0,5–0,7) [10].

В качестве лечебных мероприятий использовалась транстимпанальная химическая вестибулярная дерцепция (ТТХВД) в сочетании с транскраниальной микрополяризацией (ТКМП). ТТХВД проводилась с двух сторон с частотой 2 раза в неделю. Курс лечения состоял из 7–10 процедур. Методика манипуляции была подробно изложена ранее [11]. ТКМП проводилась по следующей схеме. Два анода ставились на зоны проекции задних ассоциативных зон с обеих сторон. Катод располагался в центральных отделах лобной области. Сила тока составляла 300 мкА. Процедура длилась 40 минут и проводилась ежедневно в течение 12–14 дней. Курс лечения продолжался 4–5 недель.

Статистическая обработка числового материала проводилась с использованием непараметрического критерия Уайта.

### Результаты и их обсуждение

Существенный положительный эффект был достигнут у 12 больных (85,7%) у 2 (14,3%) – эффекта не было. Оба больные были старше 60 лет и у них имелась выраженная соматическая патология (у одного хронический туберкулез легких, а у другого – сахарный диабет II типа). У всех больных имела место достаточно типичная динамика психического состояния, которую условно можно разбить на три этапа. Через 1,5–2 недели было отмечено появление первых изменений в виде идеаторной и моторной расторможенности, доходящих до степени ажитации, появление чувства немотивированной тревоги, нарушение цикла сна – бодрствования. Характерно то, что это состояние не поддавалось медикаментозной коррекции. Тем не менее, на этом фоне появилась непостоянная фиксация отдельных значимых событий и фактов (приход родственников, проведение медицинских манипуляций и процедур, уменьшение дезориентировки). Такое состояние продолжалось около 10 дней. Затем больные становились спокойнее. Второй этап заключался в том, что тревожность и ажитация исчезали и у пациентов появлялись состояния эпизодического

«просветления». Так, в течение дня состояния, близкие к практически полной адекватности и правильной фиксации происходящих событий, сменялось своеобразными «провалами», характеризующимися практически полным возвратом к исходному уровню. Такое положение дел сохранялось около 7–10 дней. Третий этап характеризовался постепенным, устойчивым возрастанием интеллектуально-мнестических показателей. У больных значительно уменьшалась, а в дальнейшем полностью исчезала дезориентировка, они устойчиво и правильно фиксировали происходящие события, помогали среднему и младшему персоналу, появлялась утраченная ранее способность к обучаемости (больные запоминали и употребляли новые, не знакомые ранее слова из медицинского обихода, например, бикс, поляризатор и т.д.). По достижении этого уровня больные выписывались из стационара. Характеристика динамики интеллектуально-мнестических показателей приведена в таблице.

Как видно из таблицы, у больных до лечения существенно страдал интеллект и все виды памяти, особенно кратковременная, визуальная и механическая, в наименьшей степени страдала ассоциативная память, что, видимо, могло определять достаточно быструю адаптацию больных к бытовым условиям стационара и некоторый уровень общения. К моменту выписки достоверно возросли все показатели проводимого тестирования, особенно визуальная и механическая память. При тестировании ассоциативной памяти достоверных отличий выявлено не было, по-видимому, по той причине, что ее исходный уровень был относительно высоким.

Сказанное иллюстрируется клиническим наблюдением.

Больной С., 1964 г. р. находился в отделении хирургии нервных и психических заболеваний с 27.01.2009 по 3.04.2009. При поступлении: жалоб не предъявляет. Алкогольный анамнез (со слов родственников): злоупотребляет алкоголем

более 15 лет. Запой длится свыше месяца. Толерантность к алкоголю в последние годы снижена. Употребляет все виды суррогатов. Форма опьянения – амнестическая, с выраженным синдромом похмелья. Много лет состоит на учете у нарколога. Неоднократно госпитализировался в психиатрические больницы (ПБ) с явлениями алкогольного психоза. Неоднократно лечился по поводу алкоголизма в Городском наркологическом диспансере (ГНД). В последнее пребывание (9 декабря 2008 г) в ГНД у больного развился алкогольный психоз, который не удавалось купировать в течение нескольких суток, в связи, с чем 12 декабря 2008 г. был переведен в ПБ № 3. В ПБ № 3 явления алкогольного психоза были купированы и на первый план выступили изменения психики по типу синдрома Корсакова. 27.01. 2009 г переведен в НИ ПНИ им. В.М. Бехтерева для дальнейшего лечения. Соматически здоров. Психиатрический статус: дезориентирован в месте, времени и собственной личности. Фон настроения ровный, с выраженным оттенком благодушия и легковесности. На первом плане – выраженное снижение памяти. При этом наиболее отчетливо снижена кратковременная память. Вял, астенизирован, быстро истощается. Круг интересов сужен, обманов восприятия нет. Мышление по предметно-образному типу. Интеллект снижен. Критика к своему состоянию отсутствует. Галлюцинозно-бредовой симптоматики не выявляется. Имеются конфабуляции, псевдореминисценции. Личность изменена по алкогольному типу. Неврологический статус: крупноразмашистый нистагм при взгляде в стороны и вверх. Хоботковый синдром, дистанс-оральный рефлекс. СПР на руках оживлены. Синдром Россоломо – Вендеровича с обеих сторон. На ногах рефлексы снижены, больше справа. Гиперестезия на нижних конечностях по типу носков с обеих сторон. Гипотрофия мышц кистей рук и межкостных мышц на стопах. Парезов, патологических стопных знаков нет. В позе Ромберга – покачивание.

### Изменение психологических показателей у больных синдромом Корсакова в ходе лечения

	1	2	3	4	5	6	7	8
Ср. N (баллы)	100	6	7±2	10–15	12–15	10–12	7	5–7
До лечения	69,3	3,6	2	4,3	7,75	2,5	2,3	2,3
После лечения	89,0*	5,75*	4,25*	9,7*	10,5	9,3**	7,4**	4,75*

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; 1 – тест Векслера; 2 – методика «10 слов»; 3 – кратковременная память; 4 – логическая память; 5 – ассоциативная память; 6 – визуальная память; 7 – механическая память; 8 – оперативная память.

Заключение психолога (2.02.09): в результате экспериментально-психологического обследования на первое место выходят признаки снижения продуктивности психической деятельности: инертность психических процессов, снижение концентрации внимания и когнитивного переключения, истощаемость, нарушения зрительного восприятия, нарушения памяти (страдает способность запоминания новой информации и сохранения ее в долговременной памяти). Показатель общего интеллекта (по Векслеру) находится на уровне «низкой нормы». Имеются изменения личности по органическому типу. Проведено лечение: транстимпанальная химическая вестибулярная дерецепция № 5 справа, № 2 слева. Курс транскраниальной

микрополяризация головного мозга, умеренная седативная терапия. В результате проведенного лечения отмечается восстановление кратковременной памяти. В отделении активно помогает медицинскому персоналу по хозяйственной деятельности, ухаживает за тяжелыми больными, правильно ориентирован в месте, времени и в собственной личности. По данным повторного психологического обследования (31.03.09): выявлена положительная динамика в виде возрастания интеллекта до средних значений нормы и восстановления всех видов памяти. 3.04.09 выписан под наблюдение врача ПНД по месту жительства.

На рисунке 1 приводятся данные ЭЭГ обследования больного С.

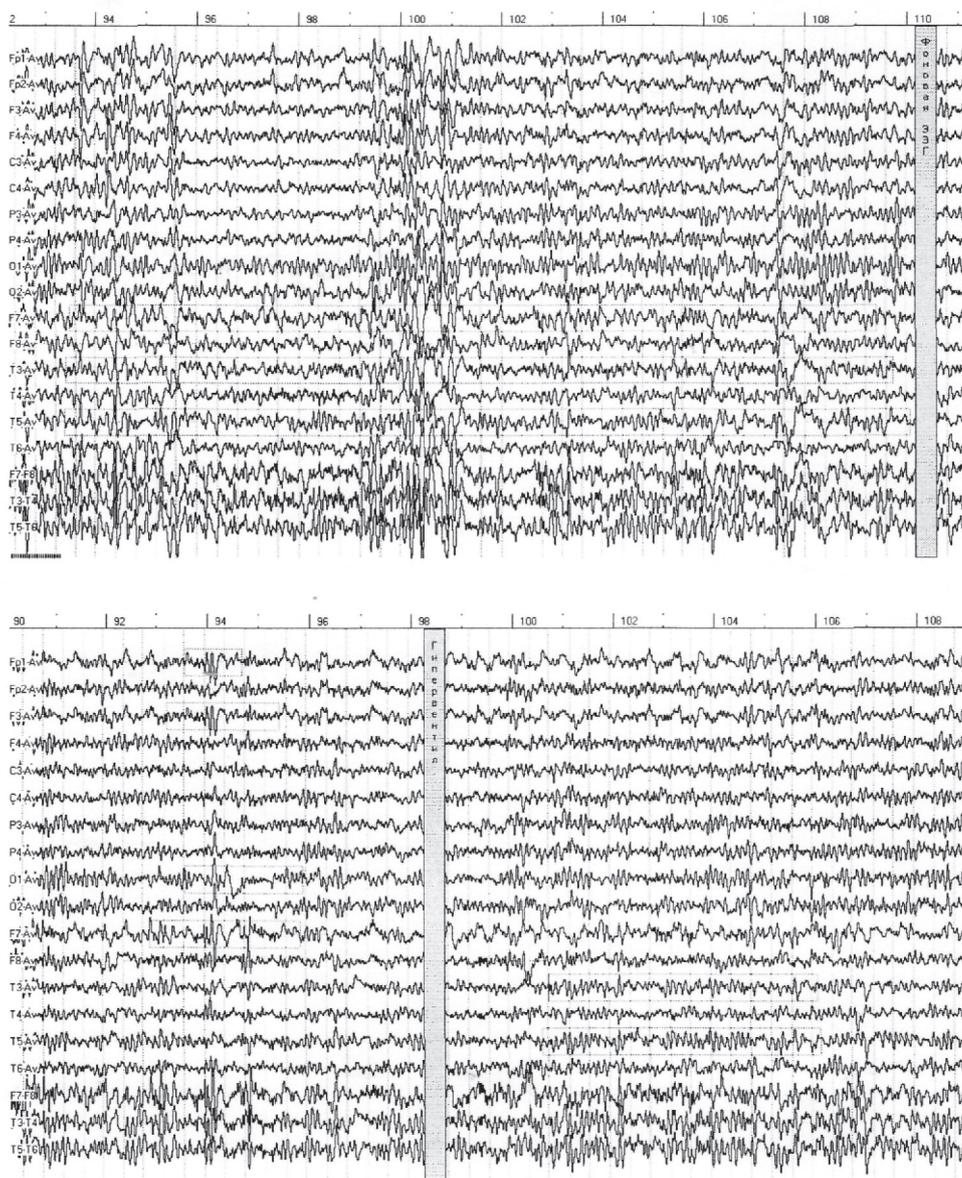
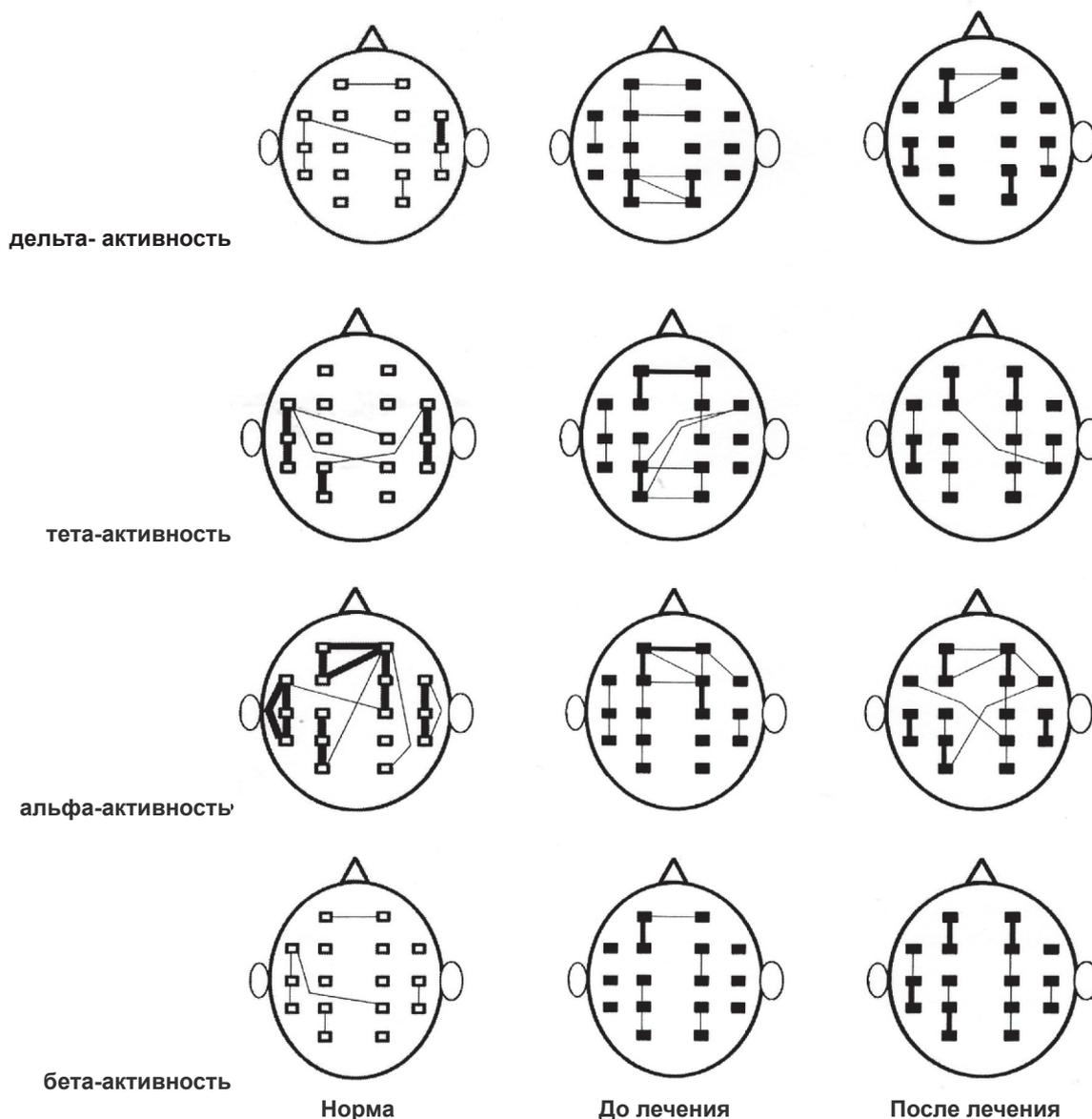


Рис. 1. Данные ЭЭГ обследования больного С.  
Вверху – до лечения (28.01.09), внизу – перед выпиской (04.03.09)

Из рисунка видно, что в результате проведенного лечения имеется выраженная положительная динамика, в первую очередь – отчетливый регресс пароксизмальной готовности ствола мозга, а также диффузных и особенно локальных эпилептиформных комплексов (левая височная область), ранее обнаруживаемых

в покое, а после лечения – в сильно редуцированном виде лишь на высоте функциональных проб (гипервентиляция).

Изменение пространственной синхронизации в процессе лечения в сравнении с нормой у больного С. представлены на рисунке 2.



**Рис. 2.** Изменение процессов пространственной синхронизации ЭЭГ больного С. Жирные линии – сильные связи (коэффициент когерентности больше 0,7); тонкие линии – связи средней силы (коэффициент когерентности – 0,5–0,7)

Обсуждение результатов ЭЭГ у больных с алкогольным корсаковским синдромом следует начать с того, что в доступной нам литературе таких сведений встретить не удалось, что косвенно может свидетельствовать о пессимистическом взгляде на проблему лечения этой

категории больных. Представленные в литературе сведения, появившиеся буквально в последние годы, касаются больных с посттравматическим амнестическим синдромом [12, 13], так что в этой области мы в определенной степени являемся пионерами. Как видно на

рисунке 2, пространственная синхронизация (ПС) ЭЭГ у больных с алкогольным корсаковским синдромом, как и следовало ожидать, значительно отличается от нормы.

Выявляемые отличия:

1. Отсутствие или ослабление связей во всех диапазонах в височных отведениях, особенно в правых.

2. Появление не характерных для нормы прямых и диагональных внутрислоушарных и межполушарных связей в париетальных и окципитальных отведениях в низкочастотных диапазонах.

3. Появление дополнительных внутрислоушарных и межполушарных связей во фронтальных и префронтальных отведениях.

4. Исчезновение или уменьшение длинных диагональных межполушарных связей во всех диапазонах.

В целом с учетом значительного количества публикаций психофизиологического и нейропсихологического профиля об участии различных регионально распределенных диапазонов ЭЭГ в психической деятельности человека и издания солидных руководств [Данилова Н.Н., 2005] можно сказать следующее. У больных с алкогольным корсаковским синдромом имеются грубые нарушения когнитивных, эмоциональных процессов, процессов внимания. Их деятельность, планируемая в лобных долях головного мозга, подчинена непосредственной перцепции при отсутствии накопления опыта. Вместе с тем, с учетом достаточно большого количества связей в бета-диапазоне, процессы мышления у них относительно сохранены, что коррелирует со сравнительно высокими показателями ассоциативной памяти. После лечения структура ПС ЭЭГ в значительной степени изменяется. При сопоставлении этой динамики с динамикой психической деятельности указанные изменения следует расценивать как позитивные.

1. Происходит восстановление когерентных связей в височных отведениях.

2. Распадается патологическая система связей низкочастотных диапазонов в окципитопариетальных и фронтальных отведениях.

3. Значительно обогащается структура связей в альфа-диапазоне в основном за счет длинных диагональных межполушарных двусторонних связей, что может отражать возрастание когнитивных возможностей.

4. Значительное количественное увеличение связей в бета-диапазоне, в том числе и сильных,

что может свидетельствовать о существенной активации мыслительных процессов.

### Выводы

1. Существующий в настоящее время пессимистический взгляд на возможности лечения алкогольного корсаковского синдрома оказывается не вполне оправданным и подлежит пересмотру.

2. Когнитивные расстройства при алкогольном корсаковском синдроме могут быть обусловлены не только поражением структур, входящих в круг Пейпеца, но и глубоким разобщением в структуре взаимодействий между основными корковыми ассоциативными зонами.

3. Транстимпанальная химическая вестибулярная дерцепция в сочетании с транскраниальной микрополяризацией корковых ассоциативных зон является эффективным методом коррекции когнитивных нарушений при алкогольном корсаковском синдроме.

4. Предложенный метод может оказаться малоэффективным при глубокой коморбидной сосудистой и соматической патологии.

### Литература

1. *Бородкин, Ю.С.* Фармакология краткосрочной памяти / Ю.С. Бородкин, В.А. Крауз. – М. : Медицина, 1978. – 232 с.

2. *Harper, C.* Brain atrophy in chronic alcoholic patients: a quantitative pathological study / C. Harper, J. Kril // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1985. – Mar, V. 48, N 3. – P. 211–217.

3. *Franke, H.* The Reaction of Astrocytes and Neurons in the Hippocampus of Adult Rats During Chronic Ethanol Treatment and Correlations to Behavioral Impairments / H. Franke [et al.] // Alcohol – 1997 – Vol. 14, N 5. – P. 445–454.

4. *Fadda, F.* Chronic ethanol consumption: From neuroadaptation to neurodegeneration. / F. Fadda, Z.L. Rossetti // Prog. Neurobiol. – 1998. – Vol. 56, №4. – P. 385–431.

5. *Harper, C.G.* Alcohol-Induced Brain Damage. / C.G. Harper [et al.] // NIAAA Research Monograph N 22. – 1993. – P. 39–70.

6. *Шабанов, П.Д.* Основы наркологии / П.Д. Шабанов – СПб., 2002. – 555 с.

7. *Попов, Ю.В.* Современная клиническая психиатрия / Ю.В. Попов, В.Д. Вид. – М. : Экспертное бюро-М, 1997. – С. 496 с.

8. *Нарышкин, А.Г.* Двадцатилетний опыт применения вестибулярной дерцепции при лечении экстрапирамидной патологии (показания, эффективность, катамнез, механизмы) / А.Г. Нарышкин [и др.] // Материалы IX Всероссийской научно-практической конф. «Поленовские чтения» – СПб. : Человек и его здоровье, 2010. – С. 398.
9. *Горелик, А.Л.* Десятилетний опыт применения транскраниальной микрополяризации при черепно-мозговой травме и ее последствиях / А.Л. Горелик, А.Г. Нарышкин, Т.А. Скоромец // Материалы IX Всероссийской научно-практической конф. «Поленовские чтения» – СПб. : Человек и его здоровье, 2010. – С. 392–393.
10. *Ливанов, М.Н.* Пространственная организация процессов головного мозга / М.Н. Ливанов. – М. : Наука, 1972. – 181 с.
11. *Скоромец, Т.А.* Транстимпанальная химическая вестибулярная дерцепция в комплексной терапии позно-тонических нарушений при заболеваниях головного мозга / Т.А. Скоромец, [и др.] – СПб., 2011 – 13 с.
12. *Образцова, Е.Р.* Нейрофизиологический анализ посттравматического корсаковского синдрома : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е.Р. Образцова. – Минск, 2007. – 24 с.
13. *Жарикова, А.В.* Нейрофизиологические механизмы формирования вертикальной позы у здоровых испытуемых и ее восстановление при реабилитации пациентов с черепно-мозговой травмой : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.В. Жарикова. – М., 2012. – 23 с.
14. *Данилова, Н.Н.* Физиология высшей нервной деятельности / Н.Н. Данилова. – Ростов н/Д : Феникс, 2005. – 478 с.

---

*А.Г. Нарышкин*

*Тел.: 412-90-39, 8-921-302-69-54*

*e-mail: naryshkin56@mail.ru*

## ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ИНФУЗИИ ПАЦИЕНТАМ С ДЛИТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СОЗНАНИЯ

*М.Х. Чачхалия, И.В. Яковенко, Е.А. Кондратьева, В.Н. Боровикова, В.С. Киселев*  
Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А.Л.Поленова,  
Россия, Санкт-Петербург

## SUITABILITY OF INTRA-ARTERIAL INFUSION IN PATIENTS WITH PROLONGED IMPAIRED CONSCIOUSNESS

*M.H. Chachkhalia, I.V. Yakovenko, E.A. Kondratieva, V.N. Borovikova, V.S. Kiselev*  
Federal State Budgetary Institution «Russian Research Neurosurgical Institute  
named after professor A.L. Polenov», Russia, Saint-Petersburg

© Коллектив авторов, 2013

В работе представлена оценка эффективности длительной суперселективной внутриартериальной инфузии (ВИ) лекарственных веществ с помощью суперселективной катетеризации церебральных сосудов 31 пациенту с длительными нарушениями сознания различной степени: вегетативное состояние (ВС) и малое сознание (МС). Отмечены положительная динамика в виде локального и диффузного увеличения энергетического метаболизма по данным ПЭТ (63,0%) и улучшения нейродинамики корковых и ствольных структур по данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ) (64,5%),  $p < 0,05$ . Полученные результаты свидетельствуют о том, что суперселективная внутриартериальная инфузия церебральных артерий является безопасным и достаточно эффективным методом доставки лекарственных препаратов в пострадавшие зоны головного мозга, что позволит улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с длительными нарушениями сознания (ВС, МС).

**Ключевые слова:** вегетативное состояние, малое сознание, суперселективная катетеризация, внутриартериальная инфузия.

Effectiveness of prolonged superselective intraarterial infusion (IAI) of medications using superselective catheterization of major cerebral arteries in 31 vegetative or minimally conscious patients was assessed. It was noted positive dynamics in terms of local and diffuse increase of energetic metabolism and improving neurodynamics according to PET data in 17 patients.

It was concluded that IAI is a safe and effective method of delivering medications in affected brain areas that would allow to improve nearest and long-term results of treatment of patients with severe conscious disorders.

**Key words:** vegetative state, minimally consciousness, superselective catheterization, intraarterial infusion.

### Введение

Вегетативное состояние – вариант выхода из комы, клинически проявляющийся отсутствием каких бы то ни было признаков познавательной деятельности при сохранении чередования бодрствования и сна, с полной или частичной сохранностью вегетативных функций гипоталамуса и ствола головного мозга. Термин «вегетативное состояние» предложен В. Jennett и F. Plum в 1972 г. [1, 2], в настоящее время приобрел четкие клинические критерии и стал официальным для юристов и страховых компаний во многих странах.

Признаками перехода в «состояния малого сознания» являются:

– выполнение пациентом простых команд (перевод взгляда по просьбе, показывание языка, сжимание и разжимание кисти и т.д.)

– возможность получения ответа на вопрос «да/нет» жестами или словами, произнесение разборчивых слов; устойчивые поведенческие реакции на соответствующие стимулы (плач или улыбка в ответ на зрительные, слуховые раздражители);

– целенаправленные движения к предметам, удержание их в руке; устойчивая фиксация взгляда и слежение за предметами и т.д.

До настоящего времени не разработано единых протоколов медикаментозной терапии для пациентов в вегетативном состоянии. Отсутствие

единой точки зрения на целесообразность назначения различных медикаментозных препаратов у пациентов, по-видимому, обусловлено тем, что варианты первичного повреждения ЦНС, приводящие к ВС, разнообразны, так же как и нарушения жизнедеятельности организма в ВС. За внешней схожестью клинических проявлений лежат различные патофизиологические механизмы, что обуславливает сложность проведения рандомизированных исследований.

Эффективность различных вариантов медикаментозной терапии, применяемых у пациентов в ВС, нуждается в дальнейшем изучении [3–5]. Также следует отметить, что, несмотря на растущее число пациентов в ВС во всем мире, специализированных центров, занимающихся фундаментальным изучением этой проблемы, не так много.

В течение последних десяти лет в литературе появляются данные о расширении контакта с больными после применения препарата золпидема, назначаемого для формирования правильного цикла сна-бодрствования у пациентов в ВС [6, 7].

Эти данные согласуются с исследованиями, проведенными в нашем институте, о целесообразности применения бензодиазепинов в реабилитации пациентов в ВС, в результате которых разработана методика патогенетической терапии, направленная на перестройку патологической организации функций пострадавшего мозга, позволяющая способствовать восстановлению сознания у определенной части больных [8, 9].

В литературе, посвященной проблеме ВС, основное внимание уделяется выбору фармакологического препарата, в то же время не обсуждается путь введения препарата. ВИ через наружную сонную артерию используются нейрохирургами при лечении внутричерепных инфекционных осложнений – менингитов, хро-

нического арахноидита [10, 11]. Использование артериального доступа через НСА имеет свои технические недостатки – доступ травматичен, т.к. необходима артериосекция, велика вероятность инфекционных осложнений, тромбоза и т.д. В доступной нам литературе мы не нашли данных об использовании суперселективной внутриартериальной инфузии у пациентов в ВС.

Учитывая вышеизложенное, была сформулирована **цель исследования**: оценить эффективность медикаментозного лечения пациентов с длительными нарушениями сознания путем разработки методики продленной суперселективной внутриартериальной инфузии препаратов в головной мозг.

### Материалы и методы

Обследован 61 пациент, проходивший лечение в отделении анестезиологии и реанимации ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» Минздрава РФ с длительными нарушениями сознания различной степени: вегетативное состояние и малое сознание. Из них 31 пациенту было проведено оперативное лечение: продленная суперселективная внутриартериальная инфузия медикаментозных препаратов. Контрольную группу составили 30 пациентов в ВС, которым внутриартериальная инфузия не проводилась. Длительность ВС составила не менее 4 месяцев на момент госпитализации. Распределение больных в зависимости от этиологии возникновения нарушения сознания представлено в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, из общего числа причин развития ВС превалирует ЧМТ – 42,6%, затем постгипоксическая энцефалопатия – 32,8%, ОНМК – 16,4% и последствия нейроинфекции – 8,2%. Несмотря на некоторые расхождение частот этиологических причин в группах достоверных различий не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1

### Этиологические причины развития вегетативного состояния

Этиология	Основная группа		Контрольная группа		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЧМТ	16	51,6%	10	33,3%	26	42,6%
Постгипоксическая	10	32,3%	10	33,3%	20	32,8%
Нейроинфекция	2	6,4%	3	10,0%	5	8,2%
ОНМК	3	9,7%	7	23,4%	10	16,4%
Всего	31	100%	30	100%	61	100%

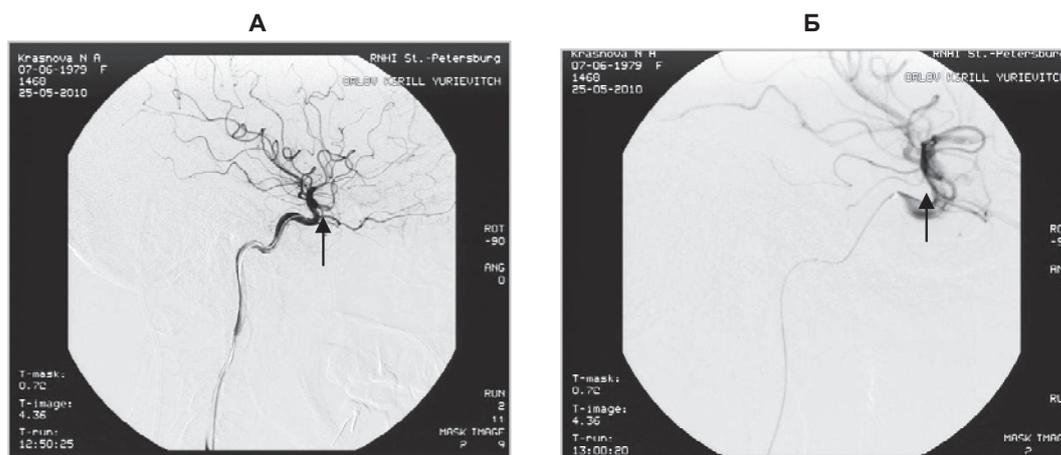
Всем пациентам основной группы до постановки внутриартериального катетера проведен расширенный комплекс нейрохирургического обследования, включающий неврологический осмотр, осмотр офтальмолога. Выполнены нейровизуализационные методы обследования – магнитно-резонансная томография (МРТ) (у большей части пациентов выполнена МР-трактография), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой, электроэнцефалография (ЭЭГ) с функциональными и фармакологическими пробами, клинические и биохимические анализы крови с определением основных показателей.

На основании комплексного исследования определяли выбор сосудистого бассейна для ВИ. Внутриартериальную инфузию в сосуды каротидного бассейна проводили при диагностике преимущественного поражения полушарий большого мозга, вертебробазиллярного бассейна – при преобладании устойчивой дисфункции стволовых структур.

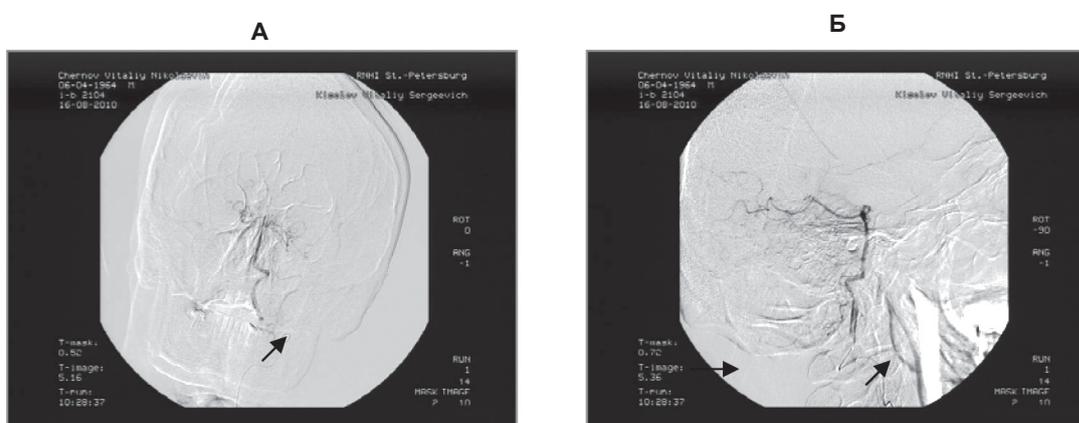
Показаниями для проведения ВИ считали отсутствие положительной динамики при проведении традиционного медикаментозного лечения, а также наличие зон снижения метаболизма глюкозы по данным ПЭТ. Противопоказаниями к ВИ лекарственных препаратов являлись: выявленная ликворная гипертензия, патология свертывающей системы крови.

Доступ осуществлялся по стандартной методике через бедренную артерию. Для проведения суперселективной пролонгированной инфузионной внутриартериальной терапии использовались системы микрокатетеров диаметром 1.8 – 2.3 F – Prowler Plus (Codman), Prowler Plus Select, Magic STD (Balt), Prowler 14, Excelsior, с помощью которых вводились препараты.

По микропроводнику кончик катетера устанавливается во внутренней сонной артерии – на уровне кавернозного отдела у входа в костный канал (рис. 1 А, Б), в вертебральной артерии (ВА) – на уровне V3 сегмента (рис. 2 А, Б).



**Рис. 1.** Положение кончика микрокатетера при интракаротидной инфузии (кончик катетера установлен у входа ВСА в костный канал): А – каротидная ангиография; Б – ангиография через микрокатетер



**Рис. 2.** Положение кончика микрокатетера при инфузии через левую позвоночную артерию (кончик микрокатетера установлен в V3-сегменте): А – прямая проекция; Б – боковая проекция

Через установленный микрокатетер с помощью инфузионного насоса (инфузомата) производилась длительная инфузия препаратов: фосфокреатина, цитиколина, нимодипина. Параллельно для профилактики тромбообразования также дозатором вводился гепарин 10 000 Ед в 0,9% NaCl – до 50,0 (2 мл/ч). Длительность инфузии составляла до 7 суток. Продленная инфузия внутренней сонной артерии (ВСА) проведена 23 (74,2%) пациентам, 8 (25,8%) – позвоночной артерии.

Эффективность лечения оценивали на основании клинических данных, результатов ПЭТ и ЭЭГ до и после проведения ВИ. Во время проведения ВИ и после ее окончания проводился динамический мониторинг неврологического статуса, контроль ЭЭГ по протоколу ведения пациентов в ВС. У 27 пациентов также выполняли повторную ПЭТ с фтордезоксиглюкозой, при повышении метаболизма глюкозы констатировали положительный эффект ВИ.

Статистический анализ исследуемых показателей проводился с помощью непараметрических методов критерия  $\chi^2$ , критерия Пирсона, Фишера. Сравнение изучаемых количественных параметров в исследуемых группах осуществляли с использованием критериев достоверности Манна – Уитни. Оценка динамики исследуемых показателей в группах выполняли с помощью критериев знаков Вилкоксона и Фридмана.

### Результаты и их обсуждение

В таблице 2 представлена динамика изменений ЭЭГ на фоне проводимой ВИ.

Как видно из таблицы 2, отчетливо прослеживается перестройка ЭЭГ в основной группе после ВИ у 20 (64,5%) пациентов из 31, а в контрольной группе перестройка ЭЭГ отмечалась достоверно ( $p < 0,05$ ) реже – у 14 (46,7%) из 30 пациентов.

У 27 больных основной группы, обследованных с помощью ПЭТ, после завершения ВИ увеличение метаболизма глюкозы наблюдали у 17 (63,0%) пациентов, преимущественно в зоне, соответствующей катетеризированному бассейну. При катетеризации позвоночной артерии наблюдалось диффузное увеличение метаболизма глюкозы в стволе головного мозга.

Также ПЭТ-исследование выполнено 9 (30,0%) пациентам в контрольной группе, где увеличение метаболизма глюкозы до стандартного лечения (без ВИ) не отмечалось. После лечения исследование было выполнено только 7 пациентам. У 2 пациентов выявлено увеличение метаболизма глюкозы, а у остальных – по результатам исследования увеличение метаболизма не было, что сочеталось с отсутствием динамики в неврологическом статусе – при наблюдении в течение 6 месяцев пациенты оставались в ВС.

У пациентов с положительной динамикой по данным ПЭТ появились первые признаки МС – фиксация взгляда, выполнение простых заданий в период от 2 недель до 3 месяцев после инфузии. Изменения сознания представлены в таблице 3 и на рисунке 3.

Таблица 2

### Динамика ЭЭГ в ходе лечения в основной и контрольной группах

Динамика изменений ЭЭГ	Основная группа (n = 31)		Контрольная группа (n = 30)	
	абс.	%	абс.	%
Без изменений	11	35,5%	16	53,3%
Положительная динамика	20	64,5%	14	46,7%
Всего	31	100%	30	100%

Таблица 3

### Состояние сознания в исследуемых группах до и после внутриаартериальной инфузии

	Состояние сознания	До лечения		После лечения	
		абс.	%	абс.	%
Основная группа (n = 31)	Вегетативное состояние	27	87,1%	13	41,9%
	Малое сознание	4	12,9%	18	58,1%
Контрольная группа (n = 30)	Вегетативное состояние	21	70,0%	17	56,7%
	Малое сознание	9	30,0%	13	43,3%

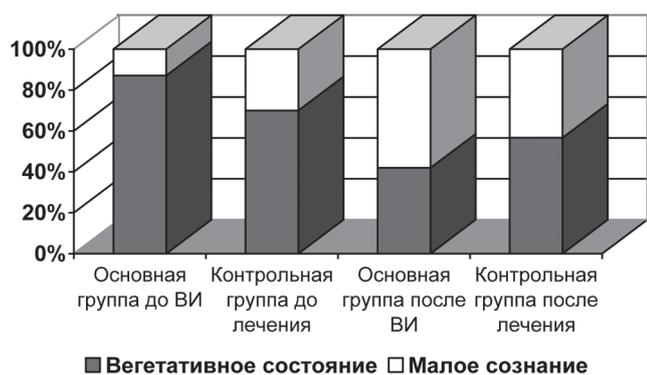


Рис. 3. Состояние сознания в исследуемых группах до и после ВИ

В основной группе (31 пациент) до ВИ 27 пациентов оставались в ВС и 4 пациента – в состоянии МС. После ВИ 13 пациентов остались в ВС, а 18 пациентов перешли в состояние МС.

В контрольной группе (30 пациентов) до лечения 21 пациент находился в ВС и 9 пациентов – в состоянии МС. Неврологический статус в контрольной группе также оценивался до лечения и через 3 месяца после лечения. После лечения 17 пациентов остались в ВС, у 13 пациентов наблюдалось расширение контакта до уровня состояния МС.

Как хорошо видно из таблицы 3 и рисунка 3, в основной группе до лечения состояние сознания имело тенденцию ( $p < 0,08$ ) к более тяжелому варианту по сравнению с контрольной. После лечения мы наблюдаем противоположную картину – в основной группе характеристики

сознания лучше, чем в контрольной, хотя достоверных различий не выявлено ( $p >> 0,05$ ). При этом оценка динамики состояния сознания в основной группе показывает его достоверные ( $p < 0,001$  по критериям знаков Вилкоксона и Фридмана) изменения в лучшую сторону, в то время как в контрольной достоверных улучшений не выявлено ( $p >> 0,05$ ).

Эффективность ВИ иллюстрирует клинический пример.

Пациентка Я. 21 года, поступила в РНХИ им. А.Л. Поленова с диагнозом: последствия сочетанной тяжелой черепно-мозговой травмы. Ушиб головного мозга тяжелой степени с наличием контузионных очагов в лобных долях и в стволе головного мозга от 03.11.09 г. Вегетативное состояние. На момент поступления больная находилась в ВС в течение 5 месяцев.

При поступлении: состояние стабильное, компенсированное, дыхание спонтанное, адекватное через трахеостому. Уровень сознания – вегетативное состояние. Взгляд не фиксирует, заданий не выполняет, цикл сон-бодрствование соответствует времени суток.

Выявляются выраженные изменения биоэлектрической активности головного мозга в виде ее дезорганизации с отсутствием регулярного альфа-ритма, с наличием низкоамплитудной нерегулярной деформированной альфа-активности. Отмечается нивелирование амплитудных значений по конвексу, тенденция к периодизации (рис. 4).



Рис. 4. Скальповая ЭЭГ пациентки 21 года при поступлении в институт до проведения ВИ

В динамике отмечается ускорение ЭЭГ и нарастание амплитудных значений, что характерно для улучшения нейродинамики коры и стволовых структур. При фотостимуляции визуально выявляется реакция десинхронизации, обеспечиваемая активацией ретикулярной формации (рис. 5).

При выполнении ПЭТ с меченой глюкозой до ВИ отмечался гипометаболизм в коре обеих

лобных долей, левой височной доле, в области задних стыков, гипометаболизм глюкозы в мозжечке (рис. 6).

При выполнении ПЭТ с меченой глюкозой на 12-е сутки после окончания ВИ отмечается положительная динамика в виде увеличения метаболизма на 25% в коре височных долей, в правой лобной, левых височной, теменной и затылочных долях (рис. 7).

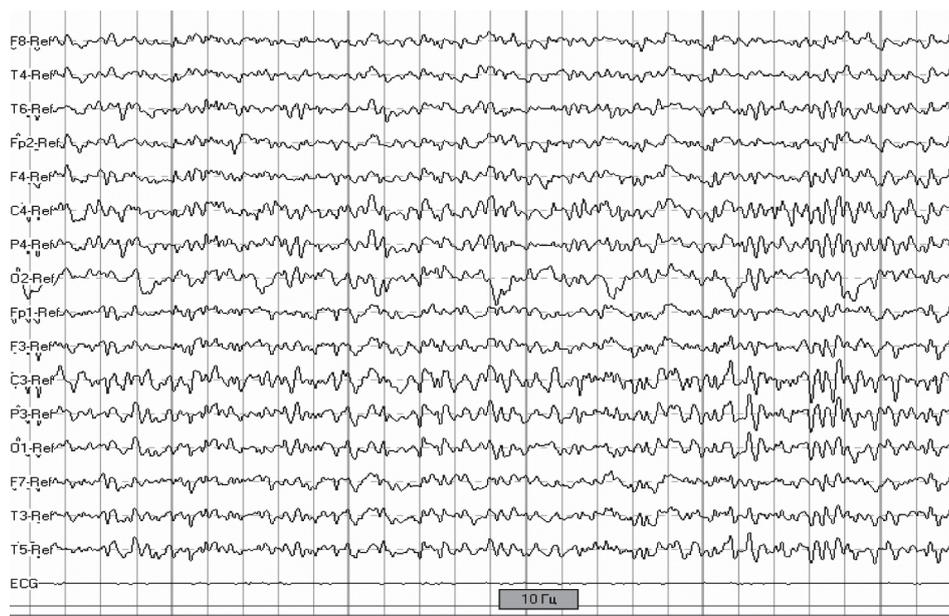


Рис. 5. Скальповая ЭЭГ пациентки 21 года в конце курса комплексной терапии, включавшей ВИ

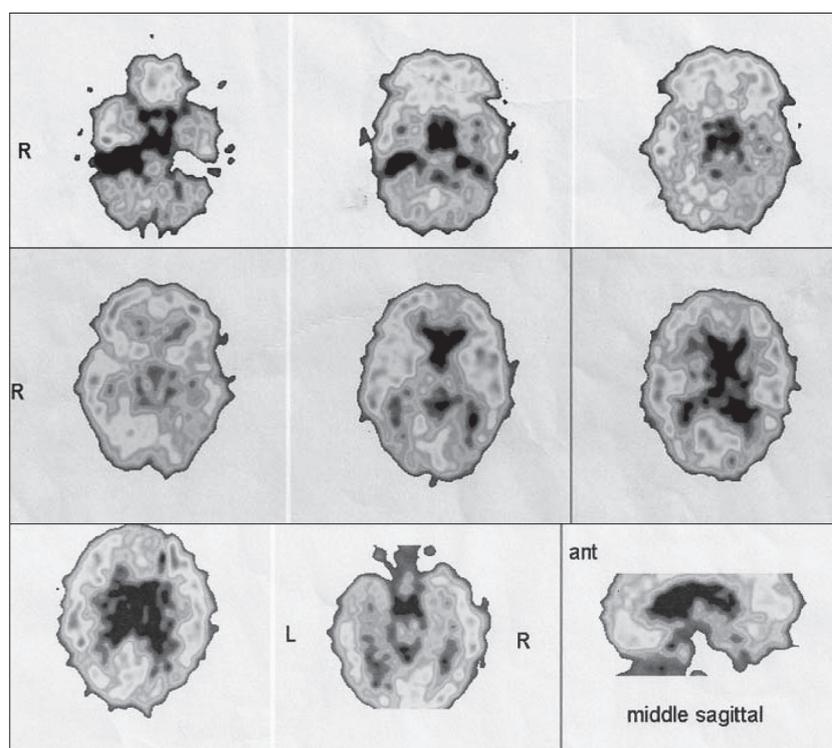


Рис. 6. ПЭТ той же пациентки с меченой глюкозой до внутриартериальной инфузии

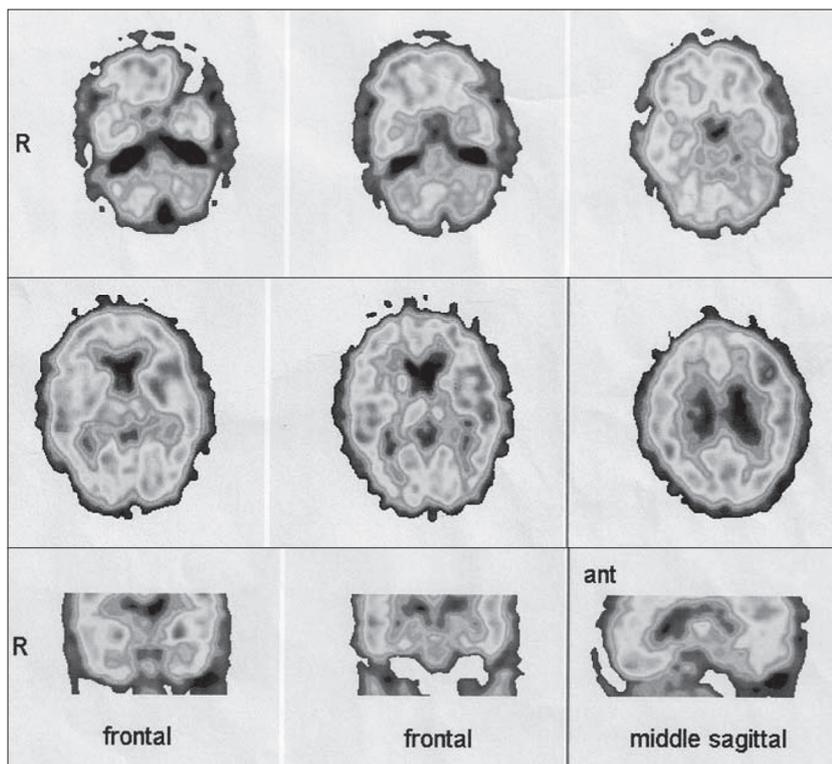


Рис. 7. ПЭТ с меченой глюкозой на 12-е сутки после внутриартериальной инфузии

На МРТ-исследовании выявлены очаги поражения в субкортикальных отделах, в мозолистом теле, в правом и левом таламусах, в стволе мозга. Внутренняя открытая гидроцефалия (рис. 8).

При обследовании на сверхвысокопольной МРТ головного мозга (3 Тесла) выявлены очаги поражения в субкортикальных отделах, в мозолистом теле, в правом и левом таламусах, в стволе мозга; при выполнении МР-трактографии – повреждение волокон правого кортикоспинального тракта, мозолистого тела (рис. 9).

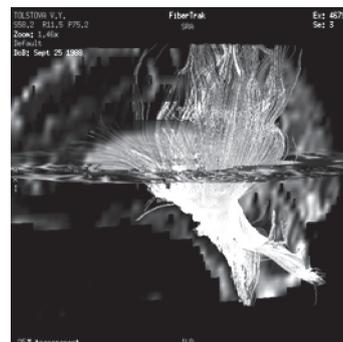


Рис. 9. МР-трактография той же пациентки

Через три месяца после проведенной терапии у пациентки появились признаки выхода из ВС: отчетливая фиксация взгляда, дифференцированные реакции на родственников (улыбка или недовольство), выполнение заданий – пожатие руки, показывание языка, пациентка внимательно рассматривала фотографии, отвечала на вопросы жестами, восстановился менструальный цикл.

Указанные в клиническом наблюдении первые признаки положительной динамики данных ЭЭГ (14-е сутки) и ПЭТ (12-е сутки) указывают на положительный прогноз для выхода из ВС при внутриартериальном методе введения лекарственных препаратов.

Вариант нормы трактографии представлен на рис. 10.

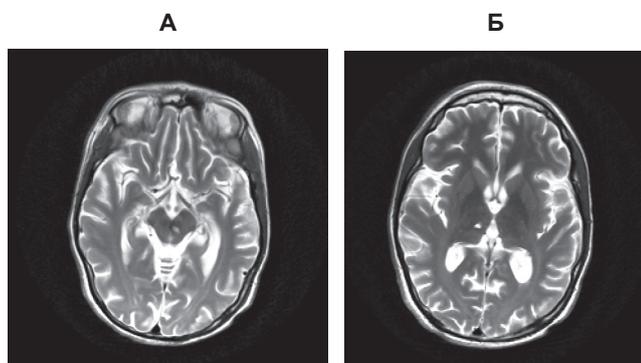
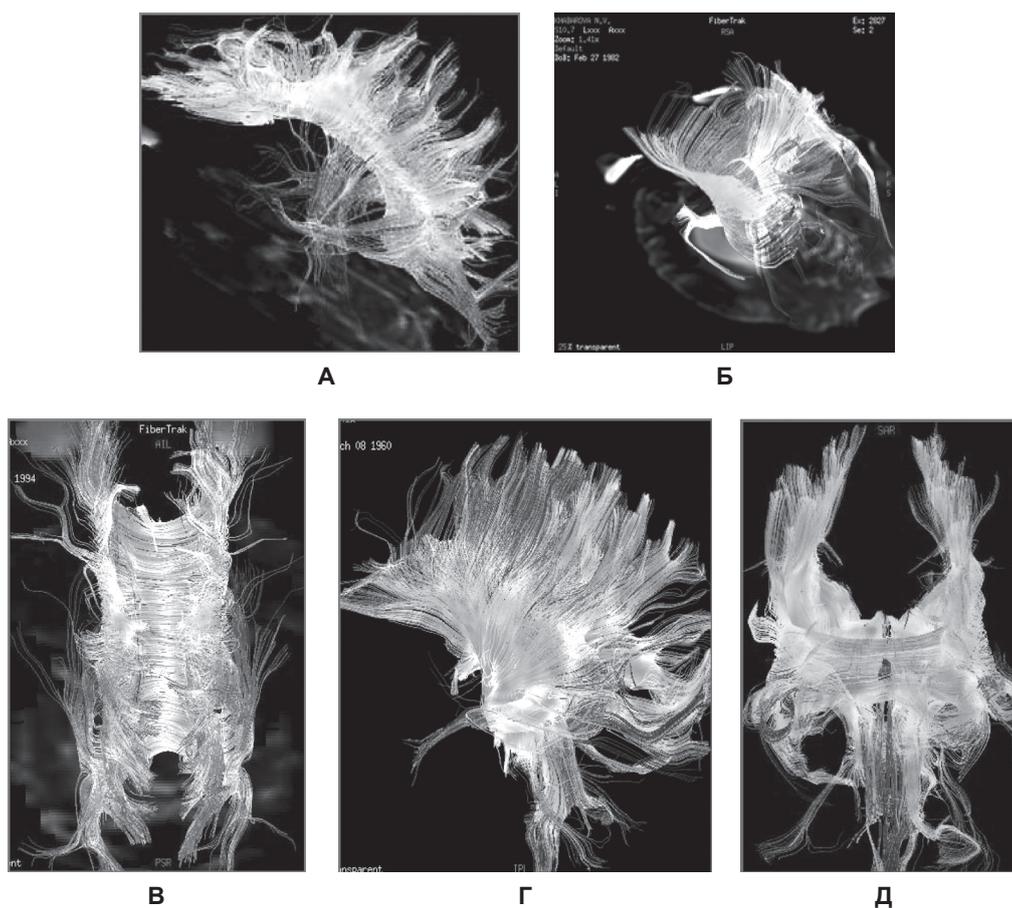


Рис. 8. МРТ пациентки 21 года:  
А – в стволе мозга; Б – открытая гидроцефалия



**Рис. 10.** Трактография (вариант нормы):

А – проводники, проходящие через мозолистое тело; Б – кортико-таламические проводники; В, Г, Д – проводники, проходящие через мозолистое тело, таламусы

Таким образом, продленная суперселективная внутриартериальная инфузии нейромедиаторных и метаболических препаратов в артерии головного мозга у пациентов с длительными нарушениями сознания приводит к статистически достоверной ( $p < 0,05$ ) положительной динамике восстановления сознания более чем в 50% наблюдений. Предложенная методика является безопасной и может быть использована в комплексном лечении наиболее сложной категории пациентов.

### Литература

1. *Jennett, B.* Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name / B. Jennett, F. Plum // *Lancet*. – 1972. – Vol. 1. – P. 734–737.
2. *Jennett, B.* The vegetative state. Medical facts, ethical and legal dilemmas / B. Jennett. – Cambridge: Cambridge University Press, 2002. – P. 228.
3. *Sandel, M.E.* Medical management of the comatose, vegetative or minimally conscious

patient / M.E. Sandel // *Neuro rehabilitation*. – 1996. – Vol. 6. – P. 9–17.

4. *Shames, J.L.* Transient reversal of anoxic brain injury-related minimally conscious state after zolpidem administration: a case report / J.L. Shames, H. Ring // *Neurorehabilitation*. – 2006. – Vol. 21(1). – P. 23–8.

5. *Whyte, J.* The care and rehabilitation of the patient in a persistent vegetative state / J. Whyte, M.B. Glenn // *J. Head. Trauma Rehabil*. – 1986. – Vol. 1. – P. 39–53.

6. *Cohen, S.I.* Increased arousal in a patient with anoxic brain injury after administration of zolpidem. / S.I. Cohen, T.T. Duong // *Arch Phys Med Rehabil*. – 2008 – Vol. – P.

7. *Clauss, R.P.* Extraordinary arousal from semi-comatose state on zolpidem / R.P. Clauss [et al.] // *A case report*. – 2000. – № 89(2). – P. 386–388.

8. *Кондратьев, А.Н.* Редко обсуждаемые аспекты фармакологической церебропротекции / А.Н. Кондратьев, Е.А. Кондратьева // *Анестезиология и реаниматология*. – 2008. – № 2 – С. 39–41.

9. *Можяев, С.В.* Лечение невритической формы оптохиазмального арахноидита методом длительной интракаротидной инфузии лекарственных препаратов : методические рекомендации / С.В. Можяев. – Л., 1978. – 13 с.

10. *Кондратьев, А.Н.* Клинические и электрофизиологические подходы к диагностике и

терапии больных в вегетативном состоянии / А.Н. Кондратьев, Е.А. Кондратьева, Т.Н. Фадеева // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – № 4 – С. 47–50.

11. *Thomasma, D.C.* Ethical issues in the treatment of patients with a remitting vegetative state / D.C. Thomasma, J. Brumlik // Am. J. Med. – 1984. – Vol. 77. – P. 373–377.

---

*М.Х. Чачхалия*  
Тел.: 8-921-356-47-56  
e-mail: [mzikanh@mail.ru](mailto:mzikanh@mail.ru)

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ТВЕРИ

*И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, И.И. Макарова, Н.А. Герасимов*

Тверская государственная медицинская академия, Тверь, Россия

## THE FREQUENCY OF BENIGN JOINT HYPERMOBILITY SYNDROME IN TVER CHILDREN

*I.I. Ivanova, S.F. Gnusaev, I.I. Makarova, N.A. Gerasimov*

Tver State Medical Academy, Tver, Russia

© Коллектив авторов, 2013

В статье приводятся результаты обследования 564 детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет. Всем им проводилось исследование гипермобильности суставов по методу Бейтона и антропометрия. По нашим данным, частота встречаемости гипермобильности суставов значительно различается в разных возрастных группах детей. Данный синдром характерен практически для всех детей 3–4 лет и большинства детей 5–7 лет. В среднем он встречается у 71% детей дошкольного возраста и 31,1% школьников г. Твери, составляя 35–40% у детей младшего школьного возраста, отмечается у каждого четвертого ребенка 13–15 лет и каждого десятого 16–17-летнего подростка. Гипермобильность суставов встречается у девочек в среднем на 20% чаще, чем у мальчиков. В статье проводится анализ особенностей физического развития детей в зависимости от наличия и степени выраженности гипермобильности суставов.

**Ключевые слова:** гипермобильность суставов, распространенность, дети.

The article contains the results of the examination of 564 children and adolescents aged from 3 to 17 years. They were examined on the joint hypermobility syndrome by Beighton method; anthropometry and investigation of physical development peculiarities were fulfilled. According to our data, the syndrome frequency differs significantly depending on the age group. It is characteristic practically for all 3–4-year-old children and for the majority of 5–7-years-old. On average, in Tver the joint hypermobility syndrome occurs in 71% of preschool age children and 31,1% of schoolchildren. So, the syndrome occurs in 35–40% of children of primary school age, every fourth child of 13–15 years and every tenth 16–17-year-old adolescent. Girls have the joint hypermobility syndrome, on average, 20% more often than boys. The peculiarities of physical development of children are analyzed depending on the presence and severity of hypermobility syndrome.

**Key words:** benign joint hypermobility syndrome, frequency, children.

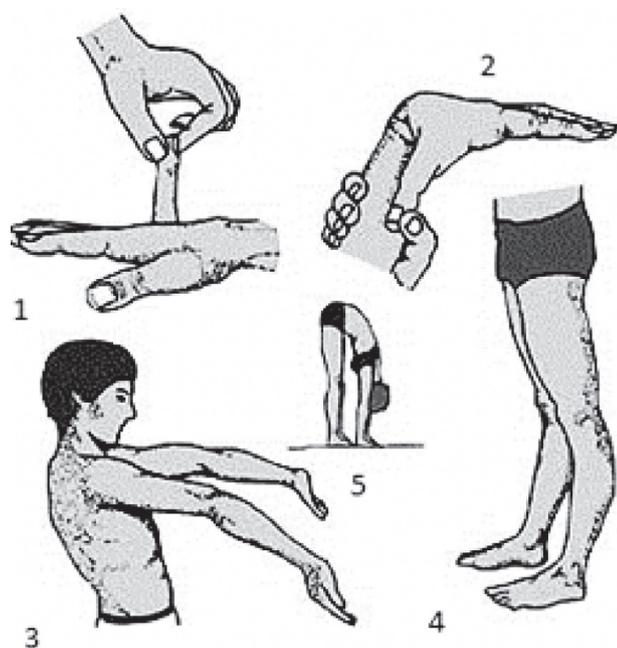
### Актуальность

Возможность выполнять различные движения значительно отличается у разных людей. Объективную оценку таким способностям человека с научной точки зрения стали давать только в 20 веке. В настоящее время принято говорить о гипермобильности суставов (ГМС) и синдроме ГМС (СГМС). Под ГМС подразумевают состояние, при котором большинство суставов имеет диапазон движений больший, чем обычный для данного пола, возраста и национальности. Синдром гипермобильности суставов (СГМС) (в англоязычной литературе benign joint hypermobility syndrome) – это наследственное системное невоспалительное заболевание соединительной ткани, сочетающее признаки ГМС с клинической симптоматикой. Чаще всего речь идет о наличии жалоб, связан-

ных с опорно-двигательным аппаратом (артралгии, частые вывихи и подвывихи суставов) при отсутствии симптомов других ревматических заболеваний. В МКБ-10 под шифром М35.7 значится «Гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности»; в базе данных человеческих генов и генетических заболеваний синдром ГМС имеет код OMIM 147900. Взаимоотношения между ГМС и СГМС отражает формула R. Grahame [1]: Гипермобильность суставов + симптоматика = синдром гипермобильности суставов.

Среди предложенных способов определения степени ГМС наибольшее признание получил метод Бейтона [2], представляющий собой 9-балльную шкалу, по которой по 1 баллу начисляется за каждое из выполненных движений (рис. 1). Первые 4 движения парные, 1 балл

присуждается за возможность выполнить движение на одной стороне, 2 балла – если движение выполняется симметрично с обеих сторон. Пятое движение (передний наклон туловища с касанием ладонями пола при прямых ногах) – непарное, при выполнении данного упражнения обследуемый также получает 1 балл. Большинство исследователей степень ГМС оценивается как первая, если обследуемый набирает от 1 до 3 баллов, как вторая – при сумме 4–6 баллов и как третья – при 7–9 баллах по шкале Бейтона. Считается, что признаки ГМС 1-й степени можно найти практически у всех людей в популяции, и она в большинстве случаев является физиологической нормой. ГМС 2-й степени расценивается как умеренно выраженная, 3-й степени – как выраженная, последние два варианта могут встречаться при патологии.



**Рис. 1.** Методика определения ГМС по Бейтону:

- 1 – пассивное разгибание мизинца кисти более 90°;
- 2 – пассивное прижатие большого пальца кисти к внутренней стороне предплечья;
- 3, 4 – переразгибание в локтевом и коленном суставах более 10°;
- 5 – передний наклон туловища с касанием ладонями пола при прямых ногах

В 1998 г. были приняты Брайтонские критерии диагноза СГМС [3]. Они включают большие и малые критерии.

Большие критерии:

1. Количество баллов по шкале Бейтона 4 или более (на момент осмотра или в прошлом).
2. Артралгия более 3 месяцев в 4 суставах или более.

Малые критерии:

1. Количество баллов по шкале Бейтона 1–3.
2. Артралгия менее 3 месяцев в 1–3 суставах или люмбалгия, спондилез, спондилолиз, спондилолистез.
3. Вывих/подвывих более чем в одном суставе или повторные вывихи в одном суставе.
4. Периартикулярные поражения более 3 локализаций (энтезопатия, теносиновит, бурсит).
5. Марфаноидность (высокий рост, худощавость, соотношение размах рук/рост >1,03, отношение верхний/нижний сегмент тела <0,89, арахнодактилия). Арахнодактилию выявляют с помощью признака большого пальца Steinberg (при сгибании большого пальца поперек ладони, его ногтевая фаланга выступает за ульнарный край) и признака Walker – Murdoch (перекрывание концевых фаланг большого пальца и мизинца при охвате ими запястья противоположной руки).
6. Аномальная кожа: тонкость, гиперрастяжимость, стрии, атрофичные рубцы.
7. Глазные признаки: нависающие веки, миопия, антимонголоидная складка.
8. Варикозные вены, грыжи или опущение матки/прямой кишки.

Для постановки диагноза СГМС необходимо наличие 2 больших критериев, или 1 большого и 2 малых, или 4 малых критериев. Если у обследуемого есть больной родственник 1-й степени родства, достаточно двух малых критериев. Следует отметить, что данные критерии применимы для лиц старше 16 лет. Следовательно, для детей о СГМС можно говорить при сочетании ГМС и жалоб пациента, связанных с костно-суставным аппаратом, при исключении других диагнозов (синдромов Марфана, Элерса – Данло, т.п.).

**Цель исследования** – оценить частоту встречаемости и степень выраженности гипермобильности суставов (ГМС) у детей и подростков в Тверском регионе.

#### Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами было проведено простое одномоментное обследование 564 детей и подростков г. Твери. 115 человек из них были дошкольниками и посещали один детский сад, 449 человек – ученики 1–11 классов одной из средних школ. Оба учреждения были выбраны в одном районе города с компактным проживанием населения; подавляющее большинство детей посещали образовательные

учреждения, находящиеся в непосредственной близости к их месту проживания. Возраст обследованных детей составлял 3–17 лет включительно. Среди них было 302 мальчика (53,55%) и 262 девочки (46,45%).

Всем детям проводились осмотр, антропометрия, определение гипермобильности суставов по шкале Бейтона, анализировалась медицинская документация в детских учреждениях. За наличие ГМС принималась подвижность суставов при количестве баллов по шкале Бейтона 4 или более. ГМС считалась умеренной при 4–6 баллах, выраженной при 7–9 баллах.

### Результаты и их обсуждение

Среди всех обследованных детей и подростков ГМС 2 и 3 степени, что может расцениваться как действительно повышенная подвижность в суставах, встречалась у 236 человек, что составляло 41,84% в целом среди всех обследованных детей и подростков. Умеренно выраженная ГМС выявлена у 180 чел. (31,91%), выраженная ГМС – у 56 чел. (9,93%). Известно, что частота встречаемости ГМС зависит от возраста, эти же усредненные показатели не отражают индивидуальные особенности детей. Поэтому нами был проведен анализ представленности ГМС в разных возрастных группах. Частота встречаемости ГМС по возрастам представлена на рис. 2. Как видно из рисунка, она выше у детей младшего возраста, достигая 100% у 3-летних малышей. Далее, по мере роста ребенка ГМС постепенно уменьшается, составляя в 7 лет 63,3%, в 12–36,5%, в 17–12,2%. Учитывая такие высокие цифры распространенности ГМС среди дошкольников, можно сделать вывод о том, что данное состояние является физиологической нормой для данного возраста и не может считаться признаком патологии без обнаружения других клинических симптомов ДСТ.

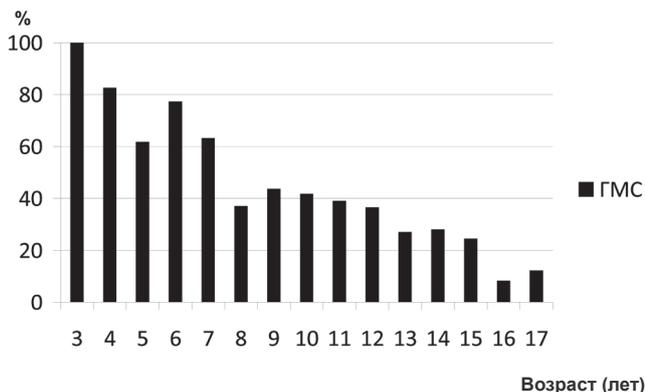


Рис. 2. Частота встречаемости ГМС (в %) в зависимости от возраста обследуемых

На рис. 3–5 представлены более подробные диаграммы, отражающие частоту встречаемости различных степеней ГМС по возрастам. ГМС 1 степени не встречалась у 3-летних детей, составляла 17–38% у дошкольников, 50–60% у младших школьников и 70–90% у старшеклассников. ГМС 2 степени отмечалась у 3/4 детей 3 лет, примерно у половины дошкольников, у 1/3 представителей младших классов, у каждого пятого ребенка 13–15 лет и у каждого десятого 16–17-летнего подростка. Наиболее выраженная 3-я степень ГМС встречалась примерно у 1/4 детей, посещающих детский сад, и лишь у 2–8% детей в более старших возрастных группах, причем, в некоторых классах такие дети не были выявлены вовсе.

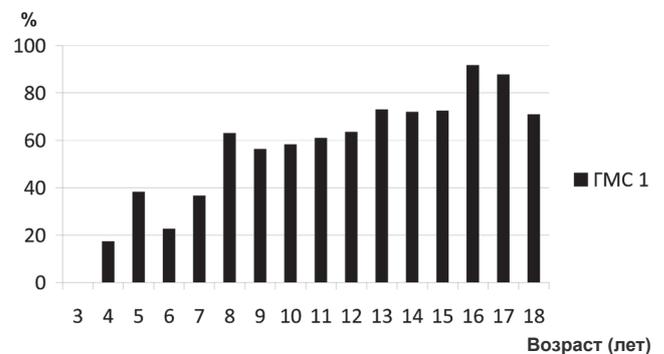


Рис. 3. Частота встречаемости ГМС 1-й степени (в %) в зависимости от возраста обследуемых

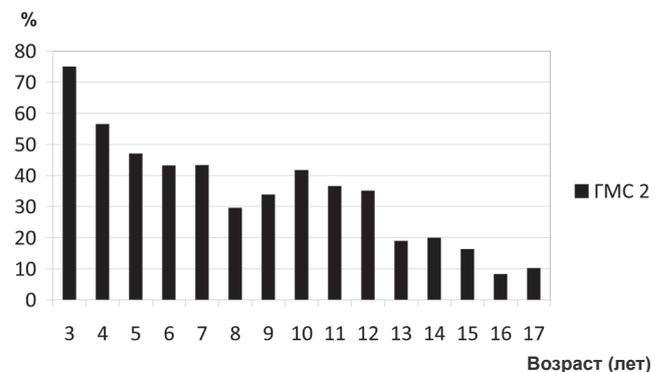


Рис. 4. Частота встречаемости ГМС 2-й степени (в %) в зависимости от возраста обследуемых

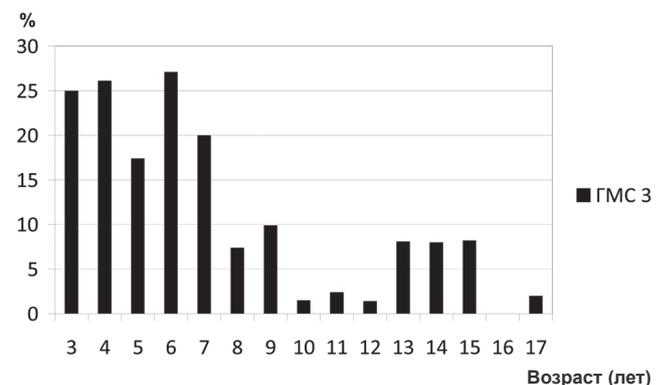


Рис. 5. Частота встречаемости ГМС 3-й степени (в %) в зависимости от возраста обследуемых

При анализе полученных данных дети с ГМС 1-й степени были выделены в 1-ю группу обследования (328 чел., 58,2%), 180 чел с ГМС 2-й степени составили 2-ю группу (31,9%), 56 детей с ГМС 3-й степени – 3-ю группу (9,9% среди всех обследованных).

На структурной диаграмме на рис. 6 хорошо видно, что по мере увеличения возраста детей уменьшается частота встречаемости ГМС 2 и 3 степени, т.е. также прослеживается четкая зависимость выраженности данного синдрома от возраста. Оценивая набор движений по Бейтону, мы установили, что большинство детей с ГМС выполняли упражнения для рук (65–95%), для ног – в основном только дети с выраженной ГМС.

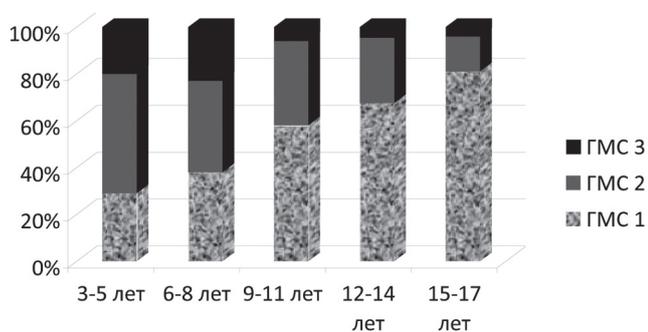


Рис. 6. Степени ГМС (в %) в зависимости от возраста обследуемых

У школьников была оценена способность выполнять 2 дополнительных движения: провести обхват запястья руки I и V пальцами противоположной руки с их перекрестом («синдром запястья», «признак Walker – Murdoch»), и способность вывести за край ладони большой палец руки, не сгибая его («синдром большого пальца», «Steinberg thumb sign»). Оказалось, что данные движения дети с ГМС выполняют лучше, чем их обычные сверстники. «Синдром запястья» отмечался у 45,5%, 56,6% и 60% школьников в 1, 2, 3-й группах соответственно ( $p_{1-3} < 0,05$ ), «синдром большого пальца» продемонстрировали 20,4%, 34,4% и 35% детей ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ).

Нам интересно было проследить гендерные различия в обследованных группах. Оказалось, что в 1-й группе детей различных возрастных категорий всегда преобладали мальчики, составляя 53–67%. Среди дошкольников в 3-й группе отношение мальчиков и девочек было практически одинаковым. Во 2-й группе у детей до 11 лет несколько чаще встречались мальчики – 53–61%, частично отражая некоторое общее

преобладание мальчиков среди всех обследованных. Среди школьников с ГМС, особенно старше 11 лет, отмечалось значительное преобладание девочек: до 60–78% в 3-й группе и в пределах 55–66% в 2-й группе. Следовательно, для девочек в целом несомненно характерна большая выраженность ГМС.

Мы оценили данные антропометрии детей в зависимости от степени выраженности ГМС. Они представлены на рис. 7–10 отдельно для мальчиков и девочек. Оказалось, что более гибкими являются высокие мальчики-подростки, а в младших возрастных категориях, наоборот, – мальчики невысокого роста, что можно связать с тем, что периоды вытяжения у разных детей наступают в разном возрасте, и данные мальчики ещё сохраняют возрастные особенности младших групп. В 3–5 лет выраженность ГМС у мальчиков мало зависела от их массы, в дальнейшем в 6–14 лет повышенная гибкость была характерна для более худых мальчиков по сравнению со сверстниками. В возрасте 15–17 лет масса подростков с ГМС увеличивалась, отражая значительное увеличение их роста и все равно несколько отставая от данного показателя. Следовательно, выраженная ГМС характерна для худых и высоких мальчиков-подростков и худых и невысоких мальчиков младших возрастных категорий.

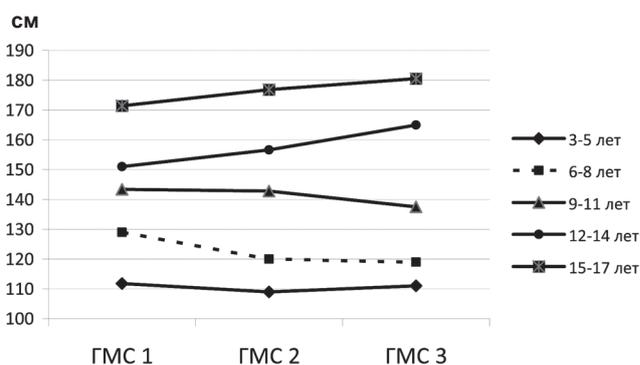


Рис. 7. Зависимость роста от степени ГМС у мальчиков

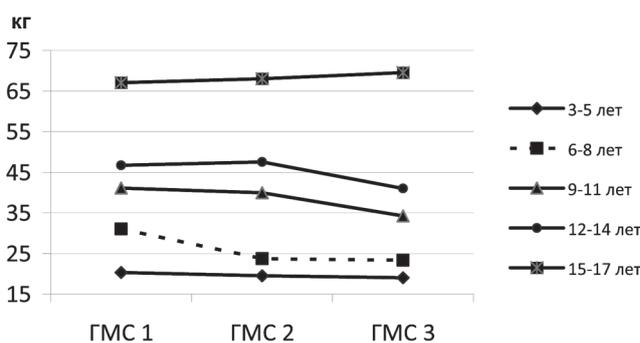


Рис. 8. Зависимость массы от степени ГМС у мальчиков

Рост девочек в 3-й группе в большинстве случаев был меньше, чем рост их сверстниц в 1-й группе. Он значительно увеличивался только в 12–14 лет, отражая подростковый скачок роста, не сопровождался столь же пропорциональным увеличением массы. Это говорит о том, что в данный период выраженная ГМС в большей степени характерна для высоких и худых девочек. В младших возрастных категориях более гибкими были низкорослые и худые девочки, причем отставание от сверстниц у них было более выраженным по массе, чем по росту.

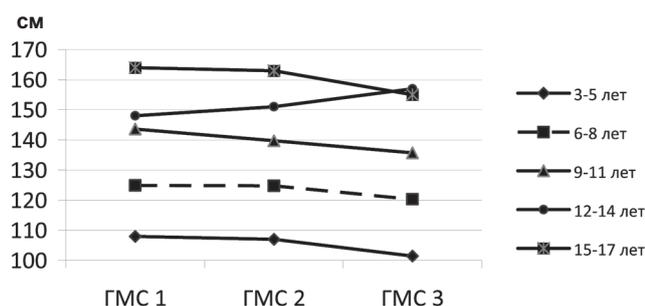


Рис. 9. Зависимость роста от степени ГМС у девочек

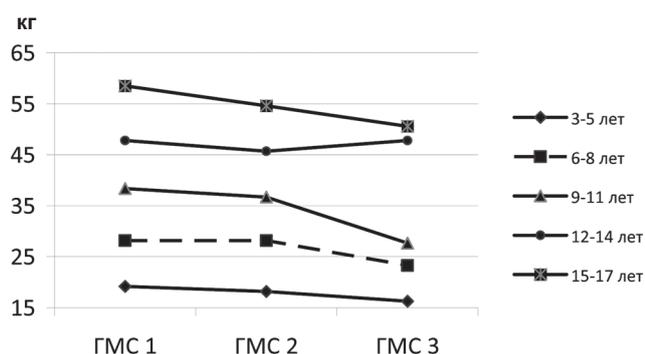


Рис. 10. Зависимость массы от степени ГМС у девочек

Эти данные подтверждали и изменения рассчитанного индекса массы тела (ИМТ), который уменьшался в каждой возрастной категории и для мальчиков, и для девочек за исключением возраста 3–5 лет, когда от 1-й группы к 3-й он имел тенденцию к небольшому увеличению, что опять же отражает в большей степени возрастные различия, чем гендерные для данной категории детей.

Школьникам проводилось измерение размаха рук, длины стопы, ладони и 3-го пальца кисти. Отношение размаха рук к росту в целом возрастало с увеличением степени ГМС, составляя в 1-й группе 0,9946 и превышая единицу в 2-й и 3-й группах: 1,0010 и 1,0171 соответственно ( $p_{1-3} < 0,05$ ), причем в большей степени разница между группами была выражена у де-

вочек. Истинная долихостеномелия с превышением данного отношения более 1,03 встречалась в 4,9%, 8,5% и 25% случаев в 1, 2 и 3-й группах ( $p_{1-3} < 0,05$ ), т.е. опять-таки чаще у детей с ГМС. Эти данные наряду с высоким ростом указывают на преобладание продольных размеров у детей с ГМС особенно в средних и старших возрастных категориях. Не наблюдалось достоверных различий между группами при расчете соотношения палец/ладонь, длина стопы/рост, что указывает на их малую информативность и отсутствие необходимости расчета данных коэффициентов в повседневной практике.

Щелканье в суставах, не сопровождающееся болевыми ощущениями, встречалось примерно у половины детей (53%, 56%, 55%, соответственно, в 1, 2 и 3-й группах), существенно не отличаясь по частоте встречаемости у детей с различной степенью ГМС. Многие подростки рассматривали такое умение, как некое дополнительное преимущество перед сверстниками, активно демонстрировали его и целенаправленно стремились овладеть таким «искусством», что препятствует трактовке данного симптома как признака патологии.

Дети детского сада жалоб, связанных с патологией костно-суставной системы, не предъявляли, т.е. СГМС у них не встречался. Школьники отмечали периодически возникающие боли в суставах в 10,2%, 14,2% и 15% случаев при ГМС 1, 2 и 3-й степени соответственно. Чаще всего боли были непостоянными, связаны с физическими перегрузками, проходили самостоятельно. Лишь небольшая часть детей (5, 3 и 3 чел. соответственно) смогли отметить, что боли в суставах беспокоили их уже более 4 месяцев, что является одним из критериев СГМС, но за медицинской помощью они не обращались, лечения не получали. В связи с тем, что такая информация требует объективизации для подтверждения диагноза СГМС, им была дана рекомендация обратиться к соответствующему специалисту для обследования.

У подавляющего большинства школьников с ГМС (62%) отмечалось наличие нарушений со стороны костно-суставной системы: сколиоз, сколиотическая осанка, плоскостопие, неправильный рост зубов, искривление носовой перегородки, клинодактилия, причем в 52% случаев отмечалось сочетание нескольких из указанных патологических состояний у одного ребенка. По нашим данным, нарушения со стороны костно-суставной системы встречались в 1,43 раза чаще у детей, имеющих ГМС, по сравнению

со сверстниками без данного синдрома. Переломы костей чаще всего отмечались у подростков, особенно у мальчиков, вне зависимости от степени ГМС. О соматическом состоянии здоровья обследованных детей, нарушении зрения и т.п. мы не получили полноценных данных, т.к. информация в доступной медицинской документации была неполной.

Гиперрастяжимость кожи, когда кожную складку можно было безболезненно оттянуть на 3 см и более, встречалась у 0,38% детей 1-й группы, 6,6% детей 2-й группы и 30% детей 3-й группы ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ), что указывает на взаимосвязь состояния кожи и связочного аппарата. Легкое возникновение синяков отмечали у себя чаще дети с ГМС (12,6% и 35,6% соответственно,  $p < 0,05$ ), особенно девочки; у детей 2-й и 3-й групп чаще обнаруживались темные или светлые пятна на коже (8,7% и 23,6% соответственно,  $p < 0,05$ ). Значимых различий по частоте встречаемости таких признаков, как оттопыренные уши или приросшие мочки ушей между группами не было, что, видимо, связано с тем, что данные признаки в большей степени ассоциируются с внешними проявлениями ДСТ, а обнаруженная нами ГМС у детей часто была физиологической, связанной с возрастом.

Распространенность ГМС в популяции широко не изучена. Имеется ряд работ, в которых говорится о встречаемости конституциональной гипермобильности среди населения в 10–20% случаев [2–4]. Считается, что степень подвижности суставов имеет в популяции нормальное Гауссово распределение. Для 95% взрослых мужчин и 80% женщин европеоидной расы обычным является количество баллов по Бейтону от 0 до 4 [5]. Но степень подвижности суставов значительно различается в возрастных, половых и этнических группах. В частности, при обследовании здоровых лиц в Москве в возрасте 16–20 лет среди девушек более половины, а среди юношей более четверти демонстрировали степень гипермобильности, превышающую 4 балла по Бейтону [6]. Известно, что у здоровых людей мобильность суставов снижается с возрастом, у женщин ее уровень выше, чем у мужчин, у выходцев из Азии она наибольшая, а у европейцев – наименьшая. В эпидемиологических исследованиях можно встретить такие цифры: распространенная ГМС отмечается у 10% представителей европейской популяции, у 15–25% – африканской и азиатской [1, 2].

Трудности в оценке распространенности ГМС в популяции вызывает и использование

разными исследователями в своих работах разных критериев наличия и степени выраженности данного синдрома. Так, например, Г.Ю. Калаева и соавт. [7] предлагают считать ГМС выраженной при оценке по Бейтону в 6–9 баллов, умеренной – при 3–5 баллах, физиологическим вариантом нормы – при оценке 0–2 балла. По их данным, при одномоментном обследовании 110 подростков в возрасте от 10 до 14 лет ГМС (как большой признак ДСТ) была выявлена у 73,6% (81 чел.) обследованных, в том числе выраженная ГМС отмечалась у 37,3% подростков (41 чел.), умеренная ГМС – у 36,4% (40 чел.). При использовании общепринятых Брайтонских критериев эти цифры были бы несколько ниже.

М. Ондрашик использовал свои критерии ГМС. По его данным, в словацкой популяции (1300 чел.) в возрасте 18–25 лет легкая степень гипермобильности (3–4 балла) имела место у 14,7%, выраженная (5–9 баллов) – у 12,5%, генерализованная (во всех суставах) – у 0,7%, то есть повышенная подвижность суставов выявлена у 27,3% обследованных молодых людей [8].

А.М. Куликов, В.П. Медведев по результатам обследования 400 человек употребляют термины гипермобильность суставов кистей (частота встречаемости 31,8% среди девушек и 10,3% среди юношей) и генерализованная форма (2,5% и 0% соответственно) [9].

Большинство авторов используют критерии выраженности ГМС, представленные в начале данной статьи. Исследования, проведенные А.Г. Беленьким и Н.С. Шорниковой (100 учеников 16–17 лет), показали, что у 48% подростков счет по шкале Бейтона составил менее 4 баллов, от 4 до 6 баллов – у 36%, более 6 баллов – у 16% [10].

В целом, по данным литературы, среди обследованных детей и подростков повышенная подвижность суставов выявляется у 6,7% – 39,6% [11–15] в популяции. Установлены следующие закономерности: у детей первых недель жизни суставную гипермобильность выявить невозможно в связи с гипертонусом мышц. В возрасте от 2 до 7 лет, по данным В.В. Чемоданова и соавт., ГМС определяется у 22,8% детей [16]. Р.Р. Шилиев и соавт. считают, что подвижность суставов достигает максимума к 3 годам и встречается примерно у 50% детей этого возраста, в дальнейшем по мере созревания соединительной ткани происходит уменьшение ее частоты [17]. По данным О.Н. Подоровской, общая

распространенность указанного синдрома в городской популяции детей и подростков от 4 до 15 лет составляет 22,1% с преобладанием легких форм (51,6%) [14]. По мнению Т.И. Кадуриной, ГМС у детей 5–12 лет наблюдается с частотой 27,3–35,5% и снижается к 13–15 годам до 18,2% [12], т.е. исследователи едины во мнении, что с возрастом ГМС уменьшается [6, 12, 17, 18].

По данным отдельных авторов ГМС не имеет гендерных различий [7,8,14], но большинство исследователей считает, что повышенная подвижность в суставах, особенно выраженная, в большей степени характерна для женского пола. Так, соотношение мальчиков и девочек с ГМС в возрасте 2–7 лет составило 1,5:1 [16]; в группе с выраженной ГМС девочки встречались почти в 3 раза чаще, чем мальчики [10]. Есть мнение, что у маленьких детей этот синдром встречается с равной частотой у мальчиков и девочек, а в пубертатном периоде – чаще у девочек [17]. В исследованиях у взрослых также преобладали женщины в различном соотношении с мужчинами – 6:1 и даже 8:1 [5, 19–21].

Гипермобильность может быть приобретенной, поскольку объем движений в суставах может быть значительно увеличен в результате тренировок. Балетным танцорам или кремлевским курсантам, которые не обладают наследственной высокой растяжимостью связок, приходится целенаправленно развивать гипермобильность определенных суставов. При этом изначально неизменные околосуставные ткани защищают их от травм [22].

Распространенность СГМС трудно поддается оценке. С одной стороны, по результатам опроса ревматологов в Великобритании, каждый из них встречается с 25–50 пациентами с СГМС в год [20]. При оценке причин госпитализации в крупные ревматологические клиники диагноз СГМС был установлен в 2–5,7% случаев [2]. По отечественным данным, распространенность СГМС во взрослой популяции составляет в среднем 2%, в детской – 5,7% [12]. Однако эти цифры могут неточно отражать истинное положение дел, так как правильный диагноз ставится не всем. Обязательным условием для постановки диагноза СГМС является отсутствие лабораторных признаков воспаления, исключение ревматических заболеваний и наличие повышенного объема движений в суставах.

ГМС очень часто воспринимается как обязательный признак дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Иногда между ними ставится знак равенства. Нередко выявление повышенной

подвижности суставов у детей расценивается врачами как главный признак, подтверждающий и определяющий наличие недифференцированных форм ДСТ. По нашему мнению, это не идентичные понятия, для постановки диагноза ДСТ требуется выявление ряда других фенотипических и висцеральных маркеров нарушений соединительной ткани.

### Заключение

По нашим данным, частота встречаемости ГМС значительно отличается в разных возрастных группах детей. Она характерна практически для всех детей 3–4 лет и большинства детей 5–7 лет. Это говорит о том, что повышенная гибкость является физиологической нормой для данного возраста, а способ Бейтона не позволяет точно выявить патологию соединительной ткани у дошкольников. В целом ГМС встречается у 71% детей дошкольного возраста и 31% школьников г. Твери. Она составляет 35–40% у детей младшего школьного возраста, встречается у каждого четвертого ребенка 13–15 лет и каждого десятого 16–17-летнего подростка. ГМС встречается у девочек в среднем на 20% чаще, чем у мальчиков. Выраженная ГМС характерна для высоких и худых подростков; в младших возрастных категориях более гибкими являются дети, которые, по сравнению со сверстниками, меньше по росту и массе.

Наличие синдрома ГМС у ребенка, по данным многих исследователей, свидетельствует о повышенном риске возникновения нарушений со стороны костно-суставной системы. Таким детям необходимы регулярные осмотры ортопеда, педиатра для диагностики патологических состояний на ранних стадиях.

### Литература

1. *Keer, R.* Hypermobility Syndrome – recognition and management for physiotherapists / R. Keer, R. Grahame // Butterworth Heinemann. 2003. – P. 68.
2. *Beighton, P.H.* Hypermobility of joints, edn. 3. / P.H. Beighton, R. Grahame, H.A. Bird. – London : Springer-Verlag, 1999. – 218 p.
3. *Grahame, R.* The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) / R. Grahame, H.A. Bird, A. Child // Journal of Rheumatology. – 2000. – № 27(7). – P. 1777–1779.
4. *Gazit, Y.* Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome / Y. Gazit [et al.] // Am. J. Med. – 2003. – №15. – P. 33–40.

5. *Simpson, M.R.* Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis, and management / M.R. Simpson // J. Am. Osteopath. Assoc. – 2006. – № 106 (9). – P. 531.
6. *Беленький, А.Г.* Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространённость и клиничко-инструментальная характеристика : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / А.Г. Беленький. – М. : Институт ревматологии РАМН, 2004. – 51 с.
7. *Калаева, Г.Ю.* Клиничко-функциональные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков / Г.Ю. Калаева [и др.] // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 135–139.
8. *Ондрашик, М.* Суставная гипермобильность в Словацкой популяции / М. Ондрашик [и др.] // Ревматология. – 1986. – № 2. – С. 24–26.
9. *Куликов, А.М.* Роль семейного врача в охране здоровья подростка: VI. Дисплазии соединительной ткани у подростков и их распознавание / А.М. Куликов, В.П. Медведев // Росс. семейный врач. – 2000. – № 4. – С. 37–51.
10. *Беленький, А.Г.* Распространённость гипермобильности суставов среди лиц 16–17 лет / Беленький А.Г., Шпорникова Н.С. // Юбил. конф., посвященная 70-летию ассоциации ревматологов России : тез. докл. – М., 2000. – С. 24–26.
11. *Дедова, В.О.* Распространённость дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) [Электронный ресурс] / В.О. Дедова [и др.] // Журнал «Медицина и образование Сибири». – 2011. – № 2. URL: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=478](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=478) (дата обращения: 29.07.2013).
12. *Кадурина, Т.И.* Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб. : Элби. 2009. – 714 с.
13. *Наследственные нарушения соединительной ткани: российские рекомендации ВНОК.* 2012. – 78 с.
14. *Подоровская, О.Н.* Клиничко-эпидемиологическая характеристика синдрома гипермобильности суставов в детском возрасте : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / О.Н. Подоровская. – Ярославль, 1998. – 31 с.
15. *Adib, H.* Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder / H. Adib [et al.] // Rheumatology. – 2005. – V. 44, № 6. – P. 703–704.
16. *Чемоданов, В.В.* Дисплазии соединительной ткани у детей / В.В. Чемоданов, И.С. Горнаков, Е.В. Буланкина. – Иваново : Иван. гос. мед. акад., 2004. – 199 с.
17. *Шиляев, Р.Р.* Дисплазия соединительной ткани и её связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых / Р.Р. Шиляев, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 5. – С. 61–67.
18. *Аббакумова, Л.Н.* Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей : пособие для врачей / Л.Н. Аббакумова. – СПб., 2006. – 52 с.
19. *Викторова, И.А.* Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / И.А. Викторова. – Омск : ОмГМА, 2004. – 41 с.
20. *Grahame, R.* Heritable disorders of connective tissue / R. Grahame // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2000. – № 14. – P. 345–361.
21. *Simmondsa, J.V., Keer R.J.* Hypermobility and the hypermobility syndrome / J.V. Simmondsa, R.J. Keer // Manual Therapy. – 2007. – № 12. – P. 298–309.
22. *McCormack, M.* Joint laxity and the benign Joint Hypermobility Syndrome in Students and professional Ballet Dancers / M. McCormack [et al.] // Journal Rheumatol. – 2004. – № 31. – P. 173–178.

---

*И.И. Иванова*  
e-mail: [drabador@yandex.ru](mailto:drabador@yandex.ru)

**ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ***А.Н. Богданов<sup>1</sup>, В.И. Мазуров<sup>2</sup>*<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия**PULMONARY HYPERTENSION IN RHEUMATIC DISEASES***A.N. Bogdanov<sup>1</sup>, V.I. Mazurov<sup>2</sup>*<sup>1</sup> Saint-Petersburg State University, Medical faculty, Saint-Petersburg, Russia<sup>2</sup> North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© А.Н. Богданов, В.И. Мазуров, 2013

В лекции представлены определение и диагностические критерии легочной гипертензии, данные о частоте ее выявления при ревматических заболеваниях, современные методы диагностики и лечения легочной гипертензии при заболеваниях соединительной ткани.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, ревматические заболевания.

The lecture presents a definition and diagnostic criteria of pulmonary hypertension, its incidence in rheumatic diseases, modern methods of diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in connective tissue diseases.

**Key words:** pulmonary hypertension, rheumatic diseases.

Легочная гипертензия (ЛГ) – группа заболеваний и синдромов, которые характеризуются прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, что приводит к правожелудочковой недостаточности. Критериями ЛГ является выявленное при катетеризации правых отделов сердца повышение среднего давления в легочной артерии в покое > 25 мм рт. ст. при давлении заклинивания в легочных капиллярах ≤ 15 мм рт. ст. и легочном сосудистом сопротивлении > 3 мм рт. ст. [1; 2].

Выделяют 5 видов ЛГ [3].

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ): 1) идиопатическая; 2) семейная; 3) индуцированная медикаментами и токсическими воздействиями; 4) ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца, шистозоматозом, хронической гемолитической анемией; 5) персистирующая ЛАГ новорожденных.

I. Веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангиоматоз.

II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (систолическая или диастолическая дисфункция, поражение клапанов).

III. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксии: 1) хроническая обструктивная болезнь легких; 2) интерстициальные заболевания легких; 3) другие заболевания легких со

смешанным рестриктивным и обструктивным компонентами; 4) обструктивное апноэ сна; 5) альвеолярная гиповентиляция; 6) высокогорная ЛАГ; 7) пороки развития дыхательной системы.

IV. ЛГ, вызванная хроническими тромбозами и/или эмболиями.

V. ЛГ вследствие других причин:

1) заболевания системы крови (миелопролиферативные заболевания, после спленэктомии); 2) системные заболевания (саркоидоз, гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулит); 3) метаболические заболевания (болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы); 4) прочие (опухоль, фиброзирующий медиастинит, гемодиализ).

Следует подчеркнуть, что ЛАГ (группа I в классификации легочной гипертензии) – наиболее частый, но не единственный вид ЛГ. В клинической картине может преобладать симптоматика патологии левых отделов сердца (группа II), легких (группа III), тромбозов и эмболий легочных сосудов (группа IV), других заболеваний (группа V).

Данные о частоте ЛГ противоречивы, однако не вызывает сомнений постепенное увеличение количества пациентов, отчасти обусловленное улучшением ранней диагностики. Заболеваемость ЛГ в Западной Европе достигает 15–30 на

миллион населения, общее количество больных в США превышает 100 тысяч человек [4].

Наиболее распространенным видом ЛГ является идиопатическая ЛАГ – ИЛАГ (более 40% случаев), ревматические заболевания (РЗ) – вторая по частоте причина ЛГ, на долю которой приходится 15–20% пациентов [5]. Патогенетические механизмы ЛГ при РЗ различны, поэтому больные могут относиться к любому виду гипертензии: ЛАГ, веноокклюзионной болезни легких, патологии левых отделов сердца, ЛГ вследствие патологии легких, хронической тромбоэмболической болезни [6].

Развитие ЛГ отмечается у 20–40% больных системной склеродермией (ССД) и смешанным заболеванием соединительной ткани, при CREST-синдроме – в 50% случаев [7]. При системной красной волчанке (СКВ) частота ЛГ составляет 5–10%, еще реже этот синдром развивается при ревматоидном артрите, полимиозите/дерматомиозите, синдроме Шегрена, антифосфолипидном синдроме [8]. Возможно развитие ЛГ в сочетании с интерстициальной болезнью легких (ИБЛ), что наиболее часто встречается при ССД и значительно ухудшает прогноз [9].

Повышение давления в малом круге кровообращения обусловлено преимущественно поражением артерий малого калибра, которые имеют основное значение в регуляции кровотока и определяют уровень давления в сосудах легких. Независимо от нозологической формы РЗ, основной причиной ЛГ является ремоделирование сосудистой стенки вследствие различных причин: эндотелиальной дисфункции, избыточной пролиферации клеток, гиперплазии интимы, гипертрофии мышечного слоя, нарушений апоптоза, воспаления и фиброза сосудистой стенки, тромбозов [10].

В генезе васкулопатии большую роль играют изменения уровня ангиогенных факторов (трансформирующего ростового фактора  $\beta$ , фактора роста тромбоцитов, эндотелиального ростового фактора), что способствует вазоконстрикции, ухудшению кровотока и повышению сосудистого сопротивления. В развитии различных видов поражений легких имеет значение профиль экспрессии генов, который различается при ЛГ и ИБЛ: в первом случае он сходен с ИЛАГ, во втором – с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. В то же время мутация гена BMPR, характерная для семейной ЛГ, при РЗ встречается редко.

В патогенезе ЛГ при различных РЗ имеют значение и другие факторы: у больных СКВ –

иммунный васкулит, при антифосфолипидном синдроме – тромбоэмболии сосудов легких [11].

Независимо от причины повышение сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения приводит к увеличению нагрузки на правый желудочек, его гипертрофии, дилатации и в конечном итоге – развитию нарастающей правожелудочковой сердечной недостаточности.

Наибольшее значение ЛГ имеет при ССД: в настоящее время смертность, обусловленная ЛГ, сравнялась с ИБЛ и составляет около 30% в структуре летальных исходов [12]. Количество больных ЛГ, ассоциированной с ССД, постоянно увеличивается, и в США в 4 раза выше частоты ИЛА. В зависимости от методов обследования (прежде всего – проведения катетеризации правых отделов сердца) и структуры пациентов данные о частоте ЛГ при ССД варьируют более чем в 10 раз: от 5 до 60%.

Характер патологии легких у больных ССД зависит от формы заболевания: при диффузной ССД с антителами Scl-70 чаще возникает ИБЛ, при лимитированной кожной форме с антицентромерными антителами – ЛГ. Женщины чаще страдают лимитированной кожной формой ССД и в 2 раза чаще серопозитивны по антицентромерным антителам, поэтому риск развития ЛГ у них в 6,5 раз выше, чем у мужчин [13]. Кроме того, установлена высокая частота ЛГ у больных CREST-синдромом.

Обычно ЛГ возникает через 20 и более лет после начала ССД, но у части пациентов – значительно раньше. Предикторами развития ЛГ являются женский пол, начало ССД в постменопаузе, множественные телеангиэктазии, длительный синдром Рейно, наличие язв на пальцах, уменьшение плотности капилляров ногтевых лож, снижение диффузионной способности легких и повышение уровня мозгового пронатрийуретического пептида [14].

У больных ЛГ на фоне ССД прогноз существенно хуже, чем при ИЛАГ, что обусловлено многокомпонентным патогенезом, в котором имеют значение не только пролиферативные изменения в сосудах, но и патология левого желудочка с диастолической дисфункцией и легочная веноокклюзионная болезнь [15].

Веноокклюзионная болезнь легких (ВОБ) характеризуется поражением артерий, вен и венул и выявляется у 5–10% больных, первоначально расцененная как изолированная ИЛАГ. В связи с отсутствием клинических различий между ВОБ и ИЛАГ поставить диагноз ВОБ можно только при гистологическом исследовании биоптата

легкого, что затрудняет оценку частоты ВОБ при РЗ. В ограниченных по количеству пациентов исследованиях частота ВОБ у больных РЗ достигает 75% (при ИЛАГ – менее 20%), и это делает гипотезу о значении поражения венозного русла в плохом прогнозе при РЗ вполне обоснованной [16].

Течение начальных этапов ЛГ часто асимптоматично, пациенты могут в течение многих лет не обращаться к врачу. Клинические признаки ЛГ неспецифичны (общая слабость, непродуктивный кашель, одышка при физической нагрузке), причем различия между больными ИЛАГ и пациентами с ЛГ и ВОБ на фоне РЗ отсутствуют. При ССД часто развиваются поражения сердца и почек, поэтому даже при отсутствии ЛГ у этих пациентов могут выявляться нарушения функции правого левого желудочка. В связи с отсутствием патогномичной симптоматики и плохим прогнозом большое значение имеет ранняя диагностика ЛГ.

Обследование больного ЛГ должно решить две основные задачи: 1) определить давление в легочной артерии; 2) исключить другие причины имеющейся у пациента клинической симптоматики (тромбоэмболию легочной артерии, ИБЛ и др.).

Катетеризация правых отделов сердца – «золотой стандарт» диагностики ИЛАГ и ЛГ любого генеза, в том числе при РЗ [17]. Оптимальным методом для скрининга и отбора больных, нуждающихся в инвазивном исследовании, при высоком риске развития ЛГ (в эту группу входят пациенты с ССД, CREST-синдромом и смешанным заболеванием соединительной ткани) является ЭхоКГ.

Для диагностики ЛГ используются также компьютерная томография легких с высоким разрешением (КТВР), исследование функции внешнего дыхания с определением диффузионной способности легких, уровня мозгового пронатрийуретического пептида, по показаниям – биопсия легкого [6]. Объем обследования обусловлен тем, что причиной ЛГ у больных РЗ может быть не только ЛАГ, но и поражение паренхимы легких, дисфункция левого и правого желудочков, тромбоэмболические осложнения.

Снижение диффузионной способности легких ниже 55% от должной (при отсутствии ИБЛ) и соотношение форсированной жизненной емкости легких с диффузионной способностью легких (ФЖЕЛ/ДСЛ)  $\geq 1,4$ –1,6 расценивается как вспомогательный критерий ЛГ [18].

Аналогична оценка роли определения мозгового пронатрийуретического пептида: его высокий уровень является дополнительным критерием диагностики и, кроме того, имеет важное прогностическое значение, так как коррелирует с выживаемостью больных с ЛГ при РЗ.

Изучается возможность использования КТВР легких в сосудистом режиме для диагностики ЛГ у больных РЗ. При КТВР было подтверждено, что выраженность ЛГ не коррелирует с наличием и степенью ИБЛ. Наиболее ранний признак ЛГ – увеличение диаметра субсегментарных ветвей легочной артерии, в дальнейшем увеличивается диаметр легочной артерии, соотношение диаметра легочной артерии к аорте и дилатация легочной артерии. Окончательно вопрос о возможности использования КТВР как маркера ЛГ не решен [19].

Для раннего выявления ЛГ полезно выделение стадии преЛГ, которая характеризуется: 1) повышением среднего давления в легочной артерии  $> 35$  мм рт. ст. по данным ЭхоКГ; 2) снижением диффузионной способности легких  $< 55\%$ ; 3) соотношением ФЖЕЛ/ДСЛ  $\geq 1,6$ .

Прогноз при ЛГ у больных РЗ неблагоприятный и существенно хуже, чем при ИЛАГ: в течение года выживаемость при РЗ составляет 30–70%, при ИЛАГ – 88%. Время от первых симптомов/постановки диагноза до смерти у больных ЛГ при РЗ составляет 2 года, до трансплантации легких – 1 год по сравнению с 5 и 3,5 годами, соответственно, при ИЛАГ.

Основными факторами, влияющими на прогноз, являются нозологическая форма (лучший прогноз отмечается при дерматомиозите и СКВ, худший – при смешанном заболевании соединительной ткани и ССД), а также сочетание ЛГ с ИБЛ или ВОБ [20]. При изолированной ЛГ трехлетняя выживаемость составляет 56–64%, при сочетании ЛГ с ИБЛ – 39%.

К другим негативным прогностическим факторам относятся III–IV функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности по NYHA, низкая переносимость физической нагрузки по данным нагрузочных проб, высокое среднее давление в легочной артерии, высокий уровень мозгового пронатрийуретического пептида и ССД как причина ЛГ. Прогноз улучшается при хорошем ответе на острый вазореактивный тест.

Главными целями лечения больных ЛГ являются уменьшение клинической симптоматики, улучшение качества и увеличение длительности жизни. Первоначально были сформулированы базисные принципы терапии ЛГ [1, 2],

позднее появились международные и российские клинические рекомендации по лечению ЛГ у больных РЗ [3, 17].

Пациентам с ЛГ необходимо избегать факторов, провоцирующих прогрессирование болезни и усугубление гипоксемии (чрезмерные физические нагрузки, авиаперелеты, интеркуррентные инфекции). Женщинам детородного возраста показана контрацепция для предупреждения беременности, которая сопряжена с высокой вероятностью летального исхода. В связи с частыми депрессивными нарушениями необходима психосоциальная реабилитация.

Основой лечения ЛГ является фармакотерапия. Ни один из базисных препаратов (метотрексат, Д-пеницилламин, циклофосфан и др.) не доказал свою эффективность при ЛГ в контролируемых исследованиях, поэтому пациентам назначаются препараты с преимущественно вазодилаторным действием: блокаторы кальциевых каналов, простаноиды, антагонисты эндотелиновых рецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 [6, 14].

Блокаторы кальциевых каналов (препаратами выбора являются ретардированные формы нифедипина, дилтиазема и амлодипина) при хорошем ответе на терапию приводят к пятилетней выживаемости у 95% пациентов. Назначение этих препаратов целесообразно при положительном ответе на острый вазореактивный тест, сердечном индексе  $>2,1$  л/мин/м<sup>2</sup>, смешанной венозной сатурации кислорода  $>63\%$  и давлении в левом предсердии  $<10$  мм рт. ст. [17]. Для вазодилатирующего теста используются внутривенные инфузии эпопростенола (2 нг/мл в течение 10–15 минут), аденозина (50 мкг/кг/мин в течение 2 минут) и ингаляции NO<sub>2</sub>. В связи с тем, что положительный тест отмечается лишь у 10–15% больных РЗ, в большинстве случаев лечение блокаторами кальция не показано [21].

При неэффективности кальциевых блокаторов или противопоказаниях к их назначению рекомендуется лечение простаноидами, антагонистами эндотелиновых рецепторов и ингибиторами фосфодиэстеразы-5 [21].

Наиболее мощным эффектом обладают простаноиды (эпопростенол, трепростинил, илопрост), которые сочетают вазодилатирующее действие, дезагрегантный и антипролиферативный эффект, улучшают функциональные возможности пациентов, препятствуют ремоделированию сосудов легких и тромбообразованию. Базисным препаратом этой группы является илопрост, назначаемый в ингаляциях

при помощи портативных ультразвуковых небулайзеров. Длительность действия илопроста составляет 60–120 минут, поэтому в течение суток необходимо 6–9 ингаляций (суточная доза – 50–200 мг). Продолжительность лечения – не менее 12 недель [22].

Применение антагонистов рецепторов эндотелина (бозентан, синтаксентан, амбрисентан) основано на экспрессии в легких эндотелина-1, который вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффекты и играет существенную роль в патогенезе ЛГ. Антагонисты эндотелиновых рецепторов уменьшают скорость прогрессирования ЛГ, улучшают гемодинамику и функциональные возможности пациентов. Основным препаратом – бозентан – в начальной дозе 62,5 мг дважды в день. Через 4 недели доза увеличивается до 125 мг дважды в день, минимальная продолжительность лечения – 12–24 недели [21, 22].

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа-5 снижают легочное сосудистое сопротивление, улучшают гемодинамику и переносимость физической нагрузки. Чаще всего применяют силденафил в дозе 25 мг три раза в сутки (максимальная одноразовая дозировка – 50 мг). Продолжительность лечения составляет не менее 12 недель [21, 22].

Общепринятый алгоритм лечения ЛГ при РЗ: препаратами первой линии являются бозентан и силденафил, при сердечной недостаточности III–IV ФК назначается илопрост. При сердечной недостаточности IV ФК показана комбинированная терапия: бозентан в сочетании с силденафилом и/или илопростом [17, 21, 22].

Важную роль при лечении больных ЛГ при РЗ играет вспомогательная терапия. При сердечной недостаточности используют диуретики (петлевые диуретики в сочетании с антагонистами альдостерона) под контролем АД, ОЦК и уровня электролитов [17]. Антикоагулянты (варфарин под контролем МНО), в отличие от ИЛАГ, при РЗ применяют только при тромботических осложнениях. При сочетании сердечной недостаточности с наджелудочковыми нарушениями ритма используются сердечные гликозиды, при лечении парентеральными простаноидами с нестабильной гемодинамикой и в терминальной стадии – инотропные препараты [17, 22].

Большое значение в лечении больных с тяжелой дыхательной недостаточностью имеет длительная кислородотерапия. При выраженной гипоксемии (PaO<sub>2</sub>  $<55$  мм рт. ст.) проведение длительной кислородотерапии в течение не

менее 15 часов в сутки с перерывами не более 2-х часов подряд снижает летальность [23]. Для проведения длительной кислородотерапии в домашних условиях используются автономные источники кислорода, наиболее удобными из которых являются концентраторы кислорода с использованием носовых канюль, позволяющих создавать кислородно-воздушную смесь с содержанием кислорода до 24–40% при потоке  $O_2$  до 5 литров в минуту [23]. При выраженной гиперкапнии показана длительная вентиляция легких портативными респираторами, регулируемые по объему и давлению, через носовую или лицевую маску. Это дает возможность уменьшить длительность пребывания больных в стационаре, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни.

Большие сложности возникают при лечении ВОБ. При развитии ВОБ на фоне смешанного заболевания соединительной ткани и СКВ (но не при ССД) могут быть эффективны иммуносупрессивные препараты [24]. Антикоагулянтная терапия больным ВОБ не показана, так как при этом увеличивается частота инфарктов легкого, при лечении вазодилататорами нередко возникает отек легких. В этой связи при возможности проведения методом выбора является трансплантация легких [25].

Контроль эффективности лечения проводится на основании клинических, лабораторных и инструментальных методов: выраженности и динамики симптомов правожелудочковой недостаточности и ЛГ, дистанции теста 6-минутной ходьбы, уровня биомаркеров, ЭхоКГ-признаков и гемодинамических показателей [17, 21].

Мониторинг эффективности лечения проводится каждые 3–4 месяца. Наиболее чувствительным неинвазивным методом является тест 6-минутной ходьбы: уменьшение дистанции более 15% от исходной расценивается как клиническое ухудшение. Катетеризация правых отделов сердца показана при ухудшении и нестабильном течении заболевания.

При клиническом ухудшении показано проведение комбинированной терапии (если она не проводилась ранее) с оценкой динамики через 3–4 месяца, причем наиболее важными тестами в этом случае являются тест 6-минутной ходьбы и инвазивная оценка гемодинамики при катетеризации правых отделов сердца [17, 21, 22].

Если через 3–4 месяца лечения положительная динамика отсутствует, необходимо обследование для исключения других причин ЛГ: ВОБ, поражения легких и патологии левых отделов

сердца, при которых терапия специфическими легочными вазодилататорами неэффективна [17, 21, 22].

В случае неэффективности комбинированной терапии препаратами трех классов (прогностические, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты эндотелиновых рецепторов) и прогрессировании ЛГ показана трансплантация легких или комплекса сердца – легкие [26]. Это обеспечивает 5-летнюю выживаемость у 50% пациентов, однако в связи с тяжелыми органами поражениями трансплантация может быть выполнена не всегда.

Диагностика и лечение ЛГ, ассоциированной с РЗ, остается важной проблемой, но в настоящее время эту патологию уже нельзя считать incurable [27]. Современная терапия уменьшила потребность в трансплантации легких и комплекса сердца-легкие, хотя внедрение новых препаратов носит пока ограниченный характер в связи с небольшим количеством клинических исследований и высокой стоимостью лечения. Использование высокотехнологичных методов дает основание надеяться на дальнейший прогресс в этом сложном разделе ревматологии.

## Литература

1. *Galie, N.* The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension / N. Galie [et al.] // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 2243–2278.
2. *Simonneau, G.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54 (Suppl.). – P. 43–54.
3. *Nakanishi, N.* 2009 ERC/ERS pulmonary hypertension guidelines and connective tissue diseases / N. Nakanishi // Allergology Int. – 2011. – Vol. 60, N 4. – P. 419–424.
4. *Mathai, S.C.* Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis / S.C. Mathai, P.M. Hassoun // Expert Rev. Respir. Med. – 2011. – Vol. 5, N 2. – P. 267–279.
5. *Grosse, C.* CT findings in diseases associated with pulmonary hypertension: a current review / C. Grosse, A. Grosse // Radiographics – 2010. – Vol. 30. – P. 1753–1777.
6. *Sweiss, N.J.* Diagnosis and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis / N.J. Sweiss // Curr. Rheumatol. Rep. – 2010. – Vol. 12, N 1. – P. 8–18.

7. *Hooper, M.M.* Pulmonary hypertension in collagen vascular diseases / M.M. Hooper // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol.19, N 3. – P. 571–576.
8. *Crestani, B.* The respiratory system in connective tissue disorders / B. Crestani // *Allergy* – 2005. – Vol. 60, N 6. – P. 715–734.
9. *Мазуров, В.И.* Поражения легких при диффузных болезнях соединительной ткани / В.И. Мазуров, А.Н. Богданов. – СПб. : РДК-Принт, 2002. – 120 с.
10. *Abraham, D.J.* Overview of pathogenesis of systemic sclerosis / D.J. Abraham, T. Krieg, J. Distler // *Rheumatology*. – 2009. – Vol. 48, Suppl. 3. – P. 3–7.
11. *Capobianco, J.* Thoracic manifestations of collagen vascular diseases / J. Capobianco [et al.] // *Radiographics*. – 2012. – Vol. 32. – P. 33–50.
12. *Steen, V.D.* Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002 / V.D. Steen, T.A. Medsger // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66, N 3. – P. 940–944.
13. *Walker, U.A.* Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database / U.A. Walker [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 754–763.
14. *Hassoun, P.M.* Lung involvement in systemic sclerosis / P.M. Hassoun // *Presse Med.* – 2011. – Vol. 40, N1. – P. 3–17.
15. *Khanna, D.* Evidence-based management of rapidly progressing systemic sclerosis / D. Khanna, Ch.P. Denton // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 24, N 3. – P. 387–400.
16. *Dorfmueller, P.* Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases / P. Dorfmueller [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2007. – Vol. 38. – P. 893–902.
17. *Волков, А.В.* Рекомендации по лечению легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. По поручению группы экспертов АРР и ВНОК / А.В. Волков, Т.В. Мартынюк // [rheumatolog.ru/files/natrec](http://rheumatolog.ru/files/natrec). 2013. – 10 с.
18. *Hinchliff, M.* Pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population / M. Hinchliff [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38, N 10. – P. 2172–2179.
19. *Wells, A.* CT detection of pulmonary hypertension in interstitial lung disease: the glass is half full / A. Wells // *Radiology* – 2011. – Vol. 260. – P. 628–631.
20. *Condliffe, R.* Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era / R. Condliffe [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179. – P. 151–157.
21. *Galie, N.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galie [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2493–2537.
22. *Rosenkranz, S.* Kölner Konsensus-Konferenz zur pulmonalen Hypertonie 2010 / S. Rosenkranz [et al.] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2010. – Bd. 135. – S. 64–130.
23. *Авдеев, С.Н.* Хроническая дыхательная недостаточность / С.Н. Авдеев // *Consil. Med.* – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 16–32.
24. *Sanchez, O.* Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension / O. Sanchez [et al.] // *Chest* – 2006. – Vol. 130. – P. 182–89.
25. *Thabut, G.* Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data / G. Thabut [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 744–751.
26. *Orens, J.B.* Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update- a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation / J.B. Orens [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.* – 2006. – Vol.25. – P. 745–755.
27. *Gaine, S.* Gombert-Maitland M. What's new in pulmonary hypertension? / S. Gaine // *Int. J. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 61 (Suppl. 156). – P. 3–4.

## СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ У ДЕТЕЙ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

*М.Г. Соколова, Н.Ю. Александров, С.В. Лобзин*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

## SPINAL MUSCULAR ATROPHY IN CHILDREN: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT GUIDELINES

*M.G. Sokolova, N.Yu. Aleksandrov, S.V. Lobzin,*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© М.Г. Соколова, Н.Ю. Александров, С.В. Лобзин, 2013

В лекции представлены данные об этиологии и патогенезе наследственной спинальной мышечной атрофии (СМА). Спинальная мышечная атрофия – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся процессом дегенерации альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга, с частотой носительства мутантного гена 1/40–1/50 и частотой встречаемости 1 на 6000–10 000 новорожденных. Приводится классификация проксимальной (СМА) I–III типов. Заболевание проявляется слабостью проксимальной мускулатуры, парезами и дыхательной недостаточностью. В лекции затронуты вопросы консервативного и хирургического корригирующего лечения спинальной мышечной атрофии.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, клинические варианты СМА, лечение.

In lecture are submitted data on an etiology and pathogenesis of spinal muscular atrophy (SMA). Spinal muscular atrophy is autosomal recessive disorder, characterized by progressive degeneration of alfa-motor neurons of spinal cord. With an incidence of 1 in 6000–10 000 live births and a carrier frequency of 1 in 40-50, SMA is the most frequent genetic cause of early infantile death. Classification of proximal spinal muscular atrophy types I–III is given. The question of corrective treatment of spinal muscular atrophy are discussed.

**Key words:** spinal muscular atrophy, SMA variants, SMA treatment.

Спинальная мышечная атрофия (СМА) – клинически и генетически гетерогенная группа нейромышечных заболеваний. Выделяют проксимальные и дистальные спинальные мышечные атрофии, самой распространенной группой являются проксимальные СМА I, II и III типа [1, 2]. Это одно из наиболее часто встречающихся аутосомно-рецессивных заболеваний. В основе заболевания лежит прогрессирующая дегенерация альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга, приводящая к формированию симметричного вялого пареза поперечно-полосатых мышц с их перерождением [3,4]. Установлено, что генетической основой болезни является мутация гена, картированного в области длинного плеча хромосомы 5 в сегменте 5q11.2-13.3, который получил название НСА-локуса [5]. В этом локусе локализован «ген жизнеспособности моторного нейрона» (survival motor neuron – SMN) [6]. Установлен характер мутации в виде микроделеции в 7-м и/или 8-м (теломерном) экзонах SMN-гена [7,8]. Спинальная мышечная атрофия I типа – наиболее

тяжело протекающее заболевание, что связано не только с гомозиготной делецией SMN-гена, но и с дефектами «соседнего» NAIP-гена (neuronal apoptosis inhibitor protein, ген белка-ингибитора гибели нейрона) [9, 10]. Локус СМА представляет собой большой инвертированный повтор размером 500 т.п.н., содержащий 4 гена, мутации, в которых могут приводить к развитию СМА: SMN, NAIP, SERF1A (H4F5) и GTF2H2(BTF2p44). Локус 5q13, состоящий из большого числа повторяющихся последовательностей, является крайне нестабильной областью и часто подвергается неравным перестройкам между высокомолекулярными элементами, результатом чего являются делеции, дубликации и генные конверсии. У 95% больных с СМА выявляют делецию экзонов 7 и/или 8 гена SMNt (теломерная копия) в гомозиготном состоянии. Оставшиеся 5% имеют внутригенные точечные мутации как минимум в одном из аллелей. Такие больные, как правило, являются компаунд-гетерозиготами, т.е. имеют одну хромосому 5 с делецией гена SMNt и другую –

с точечной мутацией в гене SMNt [3, 6]. Продуктом гена SMN является белок, состоящий из 294 аминокислот, с молекулярным весом 38 кДа. Экспрессия белка осуществляется как в ядрах, так и в цитоплазме. В ядрах белок SMN локализуется в сфероподобных структурах, называемых темами, ассоциированных с тельцами Кахала и участвующих в метаболизме РНК. Белок SMN участвует в сплайсинге пре-рРНК и биогенезе малых ядрышковых рибонуклеопротеинов (мя-РНП), в генной экспрессии на уровне транскрипции [11]. Ряд авторов полагает, что развитие спинальной мышечной атрофии является прямым следствием нарушения роли гена SMN в биогенезе мя-РНП и сплайсинге пре-мРНК [12]. Другие авторы полагают, что заболевание ассоциировано с нарушением функции белка SMN, специфичной именно для двигательных нейронов передних рогов спинного мозга [3, 10]. Низкий уровень белка SMN недостаточен для выживания мотонейронов, что отражается на фенотипе больного [13]. При аутопсии ткани спинного мозга выявлено уменьшение количества и признаки дегенерации альфа-мотонейронов передних рогов с участками глиоза. В периферических нервах выявляются признаки дегенерации осевых цилиндров. При патоморфологическом исследовании мышечных биоптатов у детей первого года жизни с установленным диагнозом СМА обнаруживаются признаки типичной нейрогенной атрофии с мозаичным поражением мышечных волокон: атрофированные волокна чередуются с «пучками» сохранных волокон, имеющих правильную структуру. Картина атрофических волокон напоминает волокна эмбрионального типа, которые содержат большие пузырчатые центрально расположенные ядра. При длительном течении процесса наблюдается медленное разрастание интерстициальной соединительной ткани [14].

В зависимости от времени начала и типа клинического течения заболевания СМА подразделяют на 4 типа [1,2,4]. Спинальная мышечная атрофия I типа, или болезнь Верднига – Гоффмана (В–Г), возникает в возрасте до 6 мес. и характеризуется мышечной слабостью. Заболевание описано А. Werdnig в 1891 г., и J. Hoffmann в 1893 г. Клиническая манифестация отмечается в детском возрасте: начало болезни в 5–6 месяцев. Частота болезни В–Г оценивается как 1:13 000 новорожденных, гетерозиготное носительство встречается с частотой 1:80. Большинство детей со СМА I типа погибает в возрасте до двух лет. Типичный кли-

нический симптомокомплекс при СМА I типа формируется до 6-месячного возраста, когда наблюдаются двигательные нарушения в виде периферического паралича скелетной мускулатуры. Очень рано угасают сухожильные и периостальные рефлексы, выявляется диффузная мышечная гипотония. У больных с СМА I типа до 6 месяцев от рождения выявляется «синдром вялого ребенка». Родители отмечают у детей недостаточную двигательную активность, в ряде случаев избыточную массу тела, характерную пассивную позу ребенка с отведением и наружной ротацией бедер («поза лягушки»). Мышечные атрофии носят выраженный характер, но выявление их затруднено на первом году жизни вследствие хорошо развитой жировой клетчатки. Заболевание имеет характерную форму вовлечения скелетной мускулатуры в патологический процесс – первоначально поражаются проксимальные отделы ног, затем патологический процесс распространяется на мышцы туловища, рук, шеи. Параллельно с мышечной атрофией нарастают и периферические парезы. Дети не могут вставать, перестают брать в руки игрушки, не могут сидеть и держать голову. Определяется характерный мелкий тремор пальцев вытянутых рук. Быстро формируются костные деформации грудной клетки в виде кифоза. Бульбарные симптомы представлены атрофией мышц языка с фибриллярными подергиваниями, парезом мягкого неба со снижением глоточного рефлекса и затруднением глотания. Вследствие поражения ядер лицевого нерва развивается гипомимия. Атрофии и слабость межреберных мышц приводит к недостаточной экскурсии легких и способствует развитию бронхита, пневмонии и ателектазов легких. Любая интеркуррентная инфекция резко ослабляет организм больного ребенка и ухудшает течение основного заболевания. Нарушения чувствительности, координации, а также задержки психического развития у детей со СМА I типа не отмечается. Часто выявляются вегетативные нарушения в виде умеренного дистального гипергидроза. Спинальная мышечная атрофия II типа имеет более позднее начало в возрасте 6–18 мес. и менее тяжелое течение. Дети сохраняют способность сидеть самостоятельно. Продолжительность жизни таких пациентов в среднем составляет 10–14 лет. Начало СМА III типа (юношеская форма), или болезнь Кугельберга – Веландер, варьирует в возрасте между 18 мес. и первым-вторым десятилетием жизни. Больные со СМА III типа сохраняют

способность передвигаться самостоятельно, но могут часто падать или испытывать трудности при подъеме и спуске по лестнице, беге, наклоне, подъеме из положения сидя. Нижние конечности при данном типе заболевания поражены сильнее, чем верхние. У детей со СМА II и III типа клиническая картина представлена вялыми параличами рук и ног, с преобладанием процесса в проксимальных отделах, активные движения сохраняются лишь в дистальных отделах рук, мышцах шеи, мимической и дыхательной мускулатуры. Наблюдаются генерализованные фибрилляции и фасцикуляции мышц, выраженная диффузная мышечная гипотония. У 85% детей имеют место выраженные атрофии межреберных мышц с дыхательной недостаточностью и негрубыми бульбарными расстройствами. Изменения в костно-суставной системе представлены выраженными контрактурами крупных суставов конечностей и кифосколиозом. Функции тазовых органов сохранены. Выявляются нарушения вегетативной нервной системы: дистальный гипергидроз, красный дермографизм. Нарушений чувствительности и интеллекта не отмечено. Также выделяют СМА IV типа. Данное заболевание возникает в третьей декаде жизни и характеризуется скрытым началом и медленно прогрессирующим течением. Дифференциальный диагноз СМА I и II типов у детей проводится с различными вариантами врожденных миопатий, митохондриальными энцефаломиопатиями, врожденными невропатиями, артрогриппозом, атонически-астатической формой детского церебрального паралича. Диагностика в этих случаях базируется не только на клинических критериях, но и на результатах электронейромиографических исследований, ДНК-анализе и изучении мышечных биоптатов. Существенную помощь в оценке степени прогрессирования СМА оказывает электронейромиографическое исследование. В мышцах больных СМА регистрируются множественные потенциалы фибрилляций (ПФ), позитивные острые волны (ПОВ). Степень выраженности ПФ и ПОВ зависит от формы и длительности течения заболевания. Снижение рекрутирования двигательных единиц и увеличение частоты их импульсации указывает на утрату мотонейронов передних рогов спинного мозга. У больных на поздних стадиях СМА сохранившиеся двигательные единицы при максимальном мышечном напряжении работают с частотой импульсации в десятки герц (до 40–50 Гц). Как известно, параллельно с процессом

утраты мотонейронов запускаются процессы реиннервации, которые приводят к изменению параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), коллатеральный спрутинг от сохранных аксонов приводит к формированию потенциалов увеличенной длительности и амплитуды, в то же время как результатом аксональной регенерации является возникновение низкоамплитудных нестабильных полифазных ПДЕ сниженной длительности. При грубом поражении в мышце отсутствуют нормальные ПДЕ, а регистрируются только потенциалы увеличенной или сниженной амплитуды и длительности. При стимуляционной электронейромиографии скорости проведения по моторным волокнам нервов находятся в пределах нормы или незначительно снижены вследствие утраты наиболее высокоскоростных аксонов. Снижение амплитуд М-ответов у больных СМА от умеренного до грубого отражает степень снижения количества функционирующих двигательных единиц. Результаты исследования сенсорного проведения – амплитуды ПД нервов и скорости проведения не нарушены.

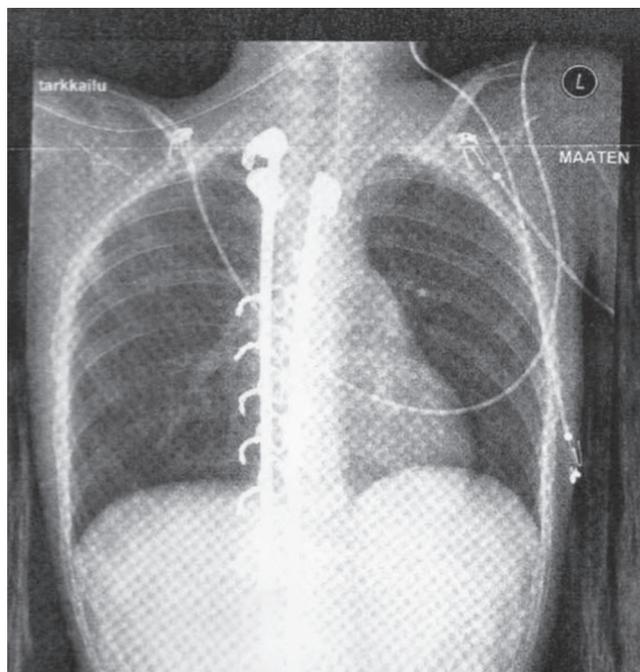
Поскольку в патогенезе спинальных мышечных атрофий до сих пор не определены первичные биохимические продукты патологических генов, принимающих участие в активации механизмов дегенерации альфа-мотонейронов, это обстоятельство по-прежнему препятствует разработке путей эффективной терапии детей с заболеваниями этой группы. Под корригирующей терапией можно понимать обширную группу мероприятий, направленных на восстановление утраченных или сниженных функций отдельных органов или части органа, а также мероприятия, способствующие уменьшению силы воздействующего патологического фактора. В ГУАЗ «Хоспис (детский)» в Санкт-Петербурге ведется динамическое наблюдение детей со СМА I, II и III типов, которые обслуживаются как на дому выездной службой, так и получают стационарное лечение. Программа динамического наблюдения включает в себя плановое посещение семьи тяжелобольного ребенка бригадой в составе медицинской сестры и педиатра и/или невролога и стационарного лечения сроком на 21 день, 3–4 раза в год. Стационарное корригирующее лечение состоит из трех блоков: педагогическо-психологическое сопровождение, медикаментозная терапия и нефармакологическое воздействие на организм ребенка. Медикаментозная терапия имеет два направления: во-первых, постоянная терапия препаратами вальпроевой кислоты,

дозировка которой рассчитывается индивидуально с учетом массы тела ребенка и корректирующая медикаментозная терапия целью, которой является поддержание оптимальных условий для функционирования нейронов ЦНС (витамины, вазоактивные препараты, ноотропные и антиоксидантные средства). В 2003 г. появились данные о влиянии вальпроевой кислоты на РНК мутантного белка у детей с аутосомно-рецессивной формой спинальной мышечной атрофии [15]. По данным мировой литературы, вальпроевая кислота воздействует именно на ядерные белки и рибонуклеопротеиды 7-го экзона [16]. Это в конечном итоге приводит к увеличению концентрации нейротрофического белка [17] и оказывает положительное влияние на течение СМА II и III типа [18]. Препараты вальпроевой кислоты (конвулекс, депакин, конвульсофин) активно применяются с 60-х годов прошлого столетия в качестве противосудорожных, противозпилептических препаратов и антидепрессантов. Несмотря на хорошую переносимость, нужно учитывать и побочные их действия (сонливость, тремор, выпадение волос на голове, увеличение массы тела, анорексия, тошнота, рвота, тромбоцитопения, аллергические реакции, острый панкреатит, гепатотоксичность). Учитывая длительное время применения вальпроевой кислоты и возможные побочные эффекты, необходимо осуществлять динамическое наблюдение за детьми с обязательным проведением биохимического, клинического анализа крови и определением концентрации вальпроевой кислоты в крови. С момента установления диагноза СМА II и III типа рекомендовано принимать препараты вальпроевой кислоты в дозе 15–30 мг/кг массы тела. Концентрация вальпроевой кислоты в крови должна находиться, по нашим наблюдениям, на уровне 50–70 мкг/мл, эта доза является оптимальной, чтобы уменьшить риск развития побочных явлений, и в то же время сохранять терапевтический эффект от применения вальпроатов. Всем больным со спинальной мышечной атрофией, находящимся на постоянной терапии препаратами вальпроевой кислоты, рекомендовано 2 раза в год проводить плановые неврологические осмотры с исследованием крови (клинический и биохимический анализ), включающим подсчет числа тромбоцитов, а также исследовать активность аминотрансфераз, глутамил-трансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, амилазы, определение концентрации содержания вальпроевой кислоты в крови. Побочные эффекты

вальпроатов в значительной мере могут быть купированы карнитином, который обладает антиоксидантной активностью, способствуя удалению из организма токсичных продуктов обмена. При стационарном лечении больных применялся элькарнитин в виде инъекций (в/м), а при выписке назначалась жидкая форма препарата (перорально) в течение 2 месяцев. Улучшить психоэмоциональное состояние больного ребенка можно, используя методы коррекционной педагогики и психотерапии. Эти методы в стационарных условиях реализуются через программу педагогическо-психологического сопровождения больного ребенка, к ним относятся: арт-терапия – метод психотерапии, использующий для лечения и психокоррекции художественные приемы и творчество (рисование, лепка, музыка, игровая арт-терапия), юнгианская песочная терапия и сказкотерапия. В процессе творчества уменьшается действие механизмов психологической самозащиты, и у ребенка появляется возможность укрепить свои позиции в окружающем мире. Сеансы в сенсорной комнате приводят к релаксации, снимается эмоциональное напряжение ребенка, активизируется сенсорная – афферентная – система, происходит стимулирование психической активности ребенка за счет возникновения положительных эмоциональных реакций. Ежедневно дети получают по 2 занятия арт-терапии (по 45 мин) и 1 сеанс в сенсорной комнате (45 мин). Нефармакологическое воздействие на организм ребенка включает в себя: массаж, ЛФК, дыхательную гимнастику и процедуры физиотерапевтической направленности. Массаж при СМА должен выполняться с минимальной силой воздействия, направленный на улучшение трофики кожных покровов и сохраненных мышц, используется щадящее растягивание укороченных сухожилий, поглаживание суставов и паравертебрально-точечный гармонизирующий массаж. Длительность сеанса – до 10 мин. Курс № 10 через день. При наличии симптоматики слабости дыхательной мускулатуры выполняется массаж грудной клетки для облегчения дыхательных движений. Дозированная лечебная физкультура с элементами stretch-гимнастики, направленная на поддержание и максимальное сохранение функциональной способности не вовлеченных в патологический процесс мышц. Нагрузка распределяется следующим образом: чередуются (через день) комплексы – занятия ЛФК и процедуры в спакapsule по тонизирующей или расслабляющей методике с массажем и занятием в бассейне.

Седьмой день каждой недели – отдых от всех процедур. У 40% детей выявлено нарушение биомеханики дыхания по рестриктивному типу с нарушением структуры общей емкости легких. В комплекс лечения пневмопатий включена ингаляция с минеральной водой для активации клеточного метаболизма, уменьшения гипоксии тканей, восстановления слизистой бронхов, нормализации функции внешнего дыхания, улучшения дренажной функции бронхов. Используется следующая схема: 1-й день – 100 мл воды, 5 минут ингаляции, 2–3-й день – 150 мл воды, 9 минут ингаляции, 4-й и последующие дни – 200 мл воды, 14 минут ингаляции. Дети и родители обучаются дыхательной гимнастике, вокалотерапии, в основе которой лежит произношение звуков во время активного выдоха с акцентом на гласные звуки. В домашних условиях рекомендуется надувание резиновых шаров. Процедуры ФТО включают в себя следующие методики: светолечение, ультразвук, магнитотерапию, проводятся они через день. Отдельно необходимо остановиться на корригирующих ортопедических операциях, которые стали проводиться в последнее время для коррекции вторичного груднопоясничного кифосколиоза у детей с диагнозом спинальная мышечная атрофия II и III типа. Вследствие прогрессирующего дегенеративного процесса в альфа-мотонейронах спинного мозга на шейно-грудном уровне нарастает атрофия в мышцах туловища, что приводит к формированию патологического искривления позвоночного столба. Выраженный кифосколиоз становится причиной изменения нормального биомеханизма дыхательного акта, снижения экскурсии легких на 25–30% от физиологической нормы, возникновения болевого корешкового синдрома у ребенка, утяжеляет состояние больного и затрудняет уход за ним. Под нашим наблюдением находились 3 детей с диагнозом СМА II и III типа в возрасте 10–12 лет, которым была проведена коррекция вторичного груднопоясничного кифосколиоза с помощью универсальной спинальной системы и системы Люке (USS/Luque), спондилодез TII-LV, трансплантация костной ткани. Использовалась компьютерная ортопедическая хирургия (CAOS). Операция проводилась в Финляндии в отделении спинальной и детской ортопедии. У больного В. 10 лет на предоперационной томографии груднопоясничный кифоз составлял 102°, а левосторонний груднопоясничный сколиоз – 28°. Пациент прибавил 20 см в росте в сидячем положении, послеоперационная томография пока-

зала величину грудного кифоза 32° и грудного лордоза – 11°, сколиоз составил – 25° (рис. ). По данным спирометрии, объем активного вдоха увеличился на 23,7% от исходных данных. Детям с установленным диагнозом СМА I типа рекомендовано курсовое ежедневное поддержание дыхательной функции легких с применением портативных устройств искусственной вентиляции легких. На начальной стадии заболевания рекомендовано использовать неинвазивную вентиляцию, ребенку подается комнатный воздух под давлением через маску или мундштук. Для детей с тяжелым поражением дыхательной мускулатуры рекомендуется искусственная вентиляция легких через трахеостому смесью обогащенной кислородом.



Больной В., 10 лет, с диагнозом спинальная мышечная атрофия II типа, томография груднопоясничного отдела позвоночника после проведения ортопедической операции, с целью коррекции выраженного вторичного кифосколиоза

### Заключение

Проблема поиска эффективной патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии остается актуальной. Динамическое наблюдение и лечение детей со спинальной мышечной атрофией позволяет проводить вторичную профилактику развития сопутствующих заболеваний со стороны дыхательной системы и улучшает психоэмоциональное состояние больного ребенка.

## Литература

1. *Russman, B.S.* Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease Heterogeneity / B.S. Russman // Journal of child neurology. – 2007. – Vol. 22(8). – P. 946–951.
2. *Thomas, O. Crawford.* Spinal Muscular Atrophies. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence. A Clinician's Approach by H. Royden Jones, Jr., Darryl C. De Vivo and Basil T. Darras. – 2003. – Chpt. 8. – P. 145–166.
3. *Ogino, S.* Spinal muscular atrophy: molecular genetics and Diagnostics / S. Ogino, R.B. Wilson // Expert Rev. Mol. Diagn. – 2004. – Jan. – Vol. 4. – P. 15–29.
4. *Яхно, Н.Н.* Болезни нервной системы / Н.Н. Яхно [и др.]. – М. : Медицина, 2001. – Т. 1. – 743 с.
5. *Lefebvre, S.* Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene / S. Lefebvre [et al.] // Cell. – 1995. – Vol. 80. – P. 155–165.
6. *Buhler, D.* Essential role for the tudor domain of SMN in spliceosomal RNP assembly: implications for spinal muscular atrophy / D. Buhler [et al.] // Hum. Molec. Genet. – 1999 – Vol. 8 – P. 2351–2357.
7. *Sanchez, G.* A novel function for the survival motoneuron protein as a translational regulator / G. Sanchez [et al.] // Hum. Molec. Genet. – 2013 – Vol. 22 – P. 668–684.
8. *Mailman, M.D.* Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2 / M.D. Mailman [et al.] // Genet. Med. – 2002. – Vol. 4. – P. 20–25.
9. *Novelli, G.* A possible role of NAIP gene deletions in sex-related spinal muscular atrophy phenotype variation / G. Novelli [et al.] // Neurogenetics. – 1997. – Vol. 1. – P. 29–30.
10. *Jedrzejowska, M.* Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease / M. Jedrzejowska [et al.] // Acta Biochimica Polonica. – 2009. – Vol. 56. – P. 103–108.
11. *Sumner, C.J.* Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy / C.J. Sumner // J. Child Neurol. – 2007. – Vol. 22. – P. 979.
12. *Farooq, F.* p38 mitogen-activated protein kinase stabilizes SMN mRNA through RNA binding protein / F. Farooq [et al.] // HuR.Hum. Molec. Genet. – 2009. – Vol. 18 – P. 4035–4045.
13. *Feldkotter, M.* Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-Time Light Cycler PCR: Fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy / M. Feldkotter [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 70. – P. 358–368.
14. *Tsurusaki, Y.* A DYNC1H1 mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance / Y. Tsurusaki, [et al.] // Neurogenetics. – 2012. – Vol. 13. – P. 327–332.
15. *Brichta, L.* Valproic acid increases SMN2 protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy / L. Brichta [et al.] // Human Molecular Genetics. – 2003. – Vol. 12. – P. 2481–2489.
16. *Sumner, C.Y.* Valproic acid increases SMN levels in spinal muscular atrophy patient cells / C.Y. Sumner [et al.] // Annals of Neurology. – 2003. – Vol. 54, № 5. – P. 647–654.
17. *Brichta, L.* Pilot study of in vivo effects of valproic acid on SMN gene expression in SMA carries / L. Brichta [et al.] // European Congress of Human Genetics Conference. – 2004. – June 12. – Vol. 15. – P. 65.
18. *Баранов, В.С.* Первый клинический опыт лечения вальпроевой кислотой больных аутосомно-рецессивной спинальной мышечной атрофией / В.С. Баранов [и др.] // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 119–122.

---

*М.Г. Соколова*

*Тел.: 921- 913-73-35*

*e-mail: sokolova.m08@mail.ru*

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА

*Д.В. Протащик, Н.В. Ворохобина, З.Р. Шафигуллина, А.А. Лисицын*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

## CLINICAL ASPECTS OF PRIMARY ALDOSTERONISM

*D.V. Protashchik, N.V. Vorokhobina, Z.R. Shafigullina, A.A. Lisitsin*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Первичный гиперальдостеронизм считается самой частой причиной вторичной артериальной гипертензии. Считалось, что клинические проявления первичного гиперальдостеронизма обусловлены наличием артериальной гипертензии и носят неспецифический характер. Однако в последнее время появилось большое количество публикаций о более высокой распространенности и раннем развитии поражений органов-мишеней и осложнений со стороны различных систем по сравнению с больными эссенциальной артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия, клиническая картина.

Primary aldosteronism is considered to be the most common cause of secondary hypertension. Clinical presentation of primary aldosteronism due to hypertension was thought to be nonspecific. Recently lots of reports were published that patients with primary aldosteronism are more prone to comorbidities than patients with essential hypertension.

**Key words:** primary aldosteronism, arterial hypertension, clinical course.

Низкорениновый гиперальдостеронизм (первичный гиперальдостеронизм (ПГА)) – клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона в корковом слое надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе [1].

### Распространенность

Впервые ПГА был описан Джеромом Конном в 1955 г. [2]. Он предположил, что распространенность данного синдрома среди больных с АГ составляет около 20%, вследствие чего рекомендовал проводить соответствующее обследование всех пациентов с эссенциальной АГ для исключения наличия у них альдостерон-продуцирующей аденомы надпочечника [3]. Однако его взгляды не нашли поддержки среди современников. С тех пор на протяжении более 30 лет считалось, что это редкий вид патологии, встречающийся лишь у 1% пациентов с АГ [4, 5]. Только в начале 1990-х годов появились сообщения о более высокой распространенности данного заболевания, составляющей 8,5–12% среди всех больных АГ [6].

На настоящий момент единого мнения о распространенности ПГА нет. По данным разных авторов, встречаемость заболевания составляет 7–15% среди лиц с эссенциальной АГ [7–9] и 20–30% – среди лиц с вторичными (симптоматическими) формами АГ [9–11]. Среди пациентов с инциденталомиями надпочечника автономная гиперсекреция альдостерона выявляется в 1–6% случаев, тогда как при наличии сочетания АГ и образования надпочечника распространенность ПГА превышает 24% [12].

Важное клиническое значение имеют две формы заболевания, встречающиеся чаще всего (до 95% всех случаев ПГА): солитарная альдостерон-продуцирующая аденома (АПА) и идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) [11, 13].

### Клиническая картина

Первым описанным клиническим случаем ПГА была 34-летняя пациентка, которая в течение 7 лет страдала от мышечного спазма, парезов, тетании и мышечной слабости, в течение четырех лет у нее отмечалась АГ. При первичном осмотре Дж. Конна ее артериальное давление составляло 176/104 мм рт. ст., у нее была выявлена тяжелая гипокалиемия (1,6–2,5 ммоль/л),

умеренная гипернатриемия (146–151 ммоль/л) и алкалоз (рН крови 7,62) [2]. У данной пациентки была выявлена аденома надпочечника. Конн был первым, кто установил связь между АПА, АГ и гипокалиемией [11], вследствие чего данный вид ПГА также носит название синдром Конна.

Однако согласно последним данным, гипокалиемия не является обязательным признаком ПГА [11, 14–16]. Пациенты с гипокалиемией могут предъявлять жалобы на мышечную слабость и судороги, головную боль [17, 18], сердцебиение, полидипсию, полиурию, никтурию. Полиурия и никтурия являются результатом нарушения концентрационной способности почек вследствие длительной гипокалиемии, данные нарушения у мужчин часто расценивают как простатит [11]. В случаях с гипокалиемией показаны значимо более высокие уровни систолического и диастолического артериального давления (АД) по сравнению с пациентами с нормокалиемией [15].

Спорным на настоящий момент является мнение о существовании нормотензивного варианта ПГА. Т. Kono et al. описали случай АПА с нормальным уровнем АД в 1981 г. [19], но были подвергнуты критике и сомнениям в достоверности поставленного диагноза. В недавнем исследовании А. Markou et al. были обследованы пациенты с нормальным АД и было установлено, что в группе с отсутствием подавления альдостерона и патологическим альдостерон-рениновым соотношением после теста с флудрокортизоном АГ в течение 5 лет развивается чаще, чем при нормальных показателях в начале наблюдения. А. Markou et al. предположили наличие у них субклинической формы ПГА [20].

Большинство авторов все же придерживается традиционных взглядов, расценивая АГ как обязательный признак ПГА. Однако данные о тяжести АГ варьируют. Описано, что степень АГ у пациентов с ПГА чаще всего вторая – третья, она может быть резистентной к антигипертензивной терапии [7, 21]. В исследовании J.D. Blumenfeld et al. уровень АД в группе с АПА надпочечника был значимо выше по сравнению с группой с ИГА [22]. В 3–7% случаев встречаются гипертонические кризы [23]. Но не связано ли это с поздней диагностикой заболевания? Так, J.S. Williams et al. выявили 3,2% больных ПГА среди пациентов с нормокалиемией и умеренным повышением АД (АГ 1–2 степени) [24]. Хотя до настоящего времени в ре-

комендациях Международного общества эндокринологов АГ первой степени при отсутствии гипокалиемии или образования надпочечника не является основанием для проведения скрининга на ПГА [14].

### **Влияние на сердечно-сосудистую систему**

Долгое время считалось, что ключевую роль в поражении органов-мишеней и развитии осложнений со стороны различных систем играет АГ. Однако в исследовании С. Catena et al. гиперсекреция альдостерона вызывала развитие гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции независимо от уровня АД [25]. В сопоставимых по возрасту, уровню АД и длительности АГ группах пациентов с синдромом Иценко – Кушинга, феохромоцитомой, ПГА и эссенциальной АГ была выявлена более выраженная гипертрофия левого желудочка в группе больных ПГА [26]. Y. Shigematsu et al. показали, что гипертрофия левого желудочка у больных ПГА предшествует ретинопатии по гипертоническому типу и гипертоническому поражению почек [27].

Исследования продемонстрировали более высокую распространенность сердечно-сосудистых событий у больных ПГА, по сравнению с пациентами с эссенциальной АГ [31, 32]. Как это ни странно, в части исследований осложнения со стороны сердца (инфаркт миокарда и аритмии) у больных ПГА описывались редко [33, 34]. Так, M. Nishimura et al. выявили только одного пациента с поражением коронарных артерий [35]. Первыми внимание на значительно повышенный риск сердечно-сосудистых событий обратили P. Milliez et al. В их исследовании инфаркт миокарда встречался у 4% больных с ПГА, тогда как в группе пациентов с АГ – только у 0,6%, фибрилляция предсердий – у 7,3% и 0,6% соответственно, хотя уровень АД в обеих группах был сопоставим [36]. Схожие данные опубликованы E. Born-Frontsberg et al.: у 3,8% больных ПГА выявлен инфаркт миокарда и у 7,1% – фибрилляция предсердий [15]. Исследование С. Catena et al. выявило в три раза большую распространенность сердечно-сосудистых событий (включая инфаркт миокарда, все виды реваскуляризирующих операций на сердце, аритмии) при ПГА по сравнению с пациентами с эссенциальной АГ (35% и 11% соответственно) [31]. По данным German Conn's Registry, из более 500 больных ПГА сердечно-сосудистые события (стенокардия, инфаркт миокарда,

хроническая сердечная недостаточность, ангиопластика коронарных артерий) встречались в 16,3% случаев [15].

В настоящее время нет единого мнения о причинах относительно независимых от уровня АД альдостерон-обусловленных кардиологических осложнений. В. Strauch et al. связывают повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений с повышением ригидности стенок артерий, которая в их исследовании была значимо выше по сравнению с пациентами с эссенциальной АГ, подобранными по уровню АД, возрасту, индексу массы тела, уровням холестерина, триглицеридов и глюкозы крови [28]. М. Stowasser предполагает, что ключевую роль играет увеличение толщины слоя интима-медиа сонных артерий и снижение функции эндотелия, что подтверждается в исследовании В.Л. Баранова и А.В. Бариновой [29, 30]. Одни авторы связывают это с гипертрофией левого желудочка и фиброзом миокарда левого предсердия [29, 36], другие – с гипокалиемией [15]. Также существует мнение, что гиперсекреция альдостерона вызывает внутрисосудистое воспаление и фиброз мелких артерий мозга и сердца [37, 38], что способствует развитию ишемической болезни сердца, повышению риска инфарктов и инсультов.

Рядом авторов опубликованы данные о более высокой распространенности метаболического синдрома при ПГА [39, 40], поэтому в части случаев сердечно-сосудистая патология может рассматриваться как его проявление [29]. Однако в исследовании G. Iacobellis et al. выявлена более выраженная гипертрофия левого желудочка и левого предсердия у пациентов с ПГА по сравнению с больными эссенциальной АГ, независимо от наличия метаболического синдрома и уровня АД [40].

В отношении распределения по группам данные противоречивы. В одних исследованиях встречаемость сердечно-сосудистых осложнений не отличалась между пациентами с альдостеромой и с ИГА [36], в других было отмечено их преобладание в группе пациентов с АПА (вероятно, за счет большего количества пациентов с гипокалиемией в данной группе). Распространенность стенокардии и хронической сердечной недостаточности выше у пациентов с гипокалиемией [15].

Более высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии у больных ПГА, по сравнению с пациентами с эссенциальной АГ, является основным аргументом при обосновании

необходимости обширного скрининга на ПГА [11, 29, 41].

### **Цереброваскулярные осложнения**

Помимо сердечно-сосудистых событий, показано, что у больных ПГА чаще встречаются цереброваскулярные осложнения, в том числе острые нарушения мозгового кровообращения [31, 36] и транзиторные ишемические атаки [15], а также выявлена большая распространенность стеноза мозговых артерий и фиброза мелких артерий организма. Существует предположение, что развитие цереброваскулярных осложнений при ПГА не связано с уровнем АД, а является результатом избытка альдостерона. Обсуждаемые в литературе патофизиологические механизмы возникновения цереброваскулярных осложнений схожи с таковыми при поражении сердечно-сосудистой системы [15, 32].

### **Влияние на функцию почек**

Во многих исследованиях проводилась оценка почечной функции у больных ПГА. Так, по данным М. Nishimura et al., в группе пациентов с альдостеромой были выявлены протеинурия – у 24% больных, а у 7% – хроническая почечная недостаточность, что позволило предположить патологическую роль гиперпродукции альдостерона на фильтрационную способность почек [35]. В исследовании группы ученых из Италии было установлено, что пациенты с ПГА имеют более выраженную альбуминурию по сравнению с больными с эссенциальной АГ, причем статистически значимых различий между группами с АПА надпочечника и ИГА выявлено не было [16]. Однако в исследовании L.A. Sechi et al. было показано, что нарушение почечной функции носит обратимый характер, а альбуминурия, по мнению авторов, является маркером функциональных, а не структурных, изменений в почках. При изучении отдаленных результатов лечения пациентов с ПГА и АГ, у которых на момент постановки диагноза отмечалась микроальбуминурия, было выявлено, что в первой группе чаще наблюдалось восстановление нормальной экскреции альбумина с мочой, хотя уровни достигнутого АД были сопоставимы в обеих группах [42].

Противоположным мнением обладает группа ученых German Conn's Registry, в исследовании которой были выявлены более высокие уровни креатинина плазмы у больных ПГА по сравнению с больными АГ до назначения лечения, хотя при этом микроальбуминурия

отмечалась лишь у небольшой группы обследованных. Данные их исследования позволили предположить, что высокий уровень альдостерона и гипокалиемия являются независимыми факторами поражения почек у больных ПГА [43]. При этом ни в одном из исследований данных за влияние гиперсекреции альдостерона на скорость клубочковой фильтрации получено не было [42, 43].

### Влияние на метаболические процессы

Как уже было упомянуто ранее, в настоящее время опубликованы результаты ряда исследований, свидетельствующих о более высокой распространенности метаболического синдрома при ПГА [39, 40]. Помимо этого существует предположение о влиянии альдостерона на нарушения углеводного обмена и дислипидемию, хотя механизм данной взаимосвязи в настоящее время не ясен [44]. J.R. Sowers et al. сообщили о связи избыточной продукции альдостерона с нарушением функции бета-клеток поджелудочной железы, снижением чувствительности к инсулину скелетных мышц, повышенной продукцией провоспалительных адипокинов жировой ткани, что приводит к системному воспалению и нарушению толерантности к глюкозе [45]. Однако в исследовании G. Iacobellis et al. убедительных данных за повышенную продукцию адипокинов получено не было [40]. Не исключается отрицательное влияние гипокалиемии на функцию бета-клеток поджелудочной железы [15].

### Заключение

ПГА является потенциально излечимым заболеванием. Современные данные о высокой распространенности ПГА, развитии относительно независимых от уровня АД поражений органов и систем обуславливают необходимость ранней диагностики ПГА. Отсутствие специфичности клинической картины, исключение гипокалиемии из обязательных критериев постановки диагноза оставляют открытой дискуссию о проведении широкомасштабного скрининга на ПГА среди пациентов с АГ.

### Литература

1. *Панькин, В.И.* Гиперальдостеронизм: определение, этиология, классификация, клинические признаки и синдромы, диагностика, лечение [Электронный ресурс] / В.И. Панькин // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – Т. 39. – № 7. URL: [http://www.mif-](http://www.mif-ua.com/archive/article/23012)

[ua.com/archive/article/23012](http://www.mif-ua.com/archive/article/23012) (дата обращения: 02.06.2013).

2. *Conn, J.W.* Primary aldosteronism, a new clinical syndrome / J.W. Conn // J. Lab. Clin. Med. – 1955. – Vol. 45. – P. 3–17.

3. *Nishikawa, T.* Is primary aldosteronism rare or common among hypertensive patients? / T. Nishikawa, J. Saito, M. Omura // Hypertens. Res. – 2007. – Vol. 30. – P. 103–104.

4. *Greco, F.* Association of accelerated (malignant) hypertension in a patient with primary aldosteronism / F. Greco [et al.] // J. Clin. Endocr. – 1966. – Vol. 26. – P. 808–814.

5. *Kaplan, N.M.* Commentary on incidence of primary aldosteronism / N.M. Kaplan // Arch. Intern. Med. – 1969. – Vol. 123. – P. 152–154.

6. *Gordon, R.D.* Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug volunteers / R.D. Gordon [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1993. – Vol. 20. – P. 296–298.

7. *Hannemann, A.* Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies / A. Hannemann [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2012. – Vol. 167. – P. 7–15.

8. *Rossi, G.P.* A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients / G.P. Rossi [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 2293–2300.

9. *Calhoun, D.A.* Aldosteronism and hypertension / D.A. Calhoun // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 1. – P. 1039–1045.

10. *Рогаль, Е.Ю.* Диагностика первичного гиперальдостеронизма / Е.Ю. Рогаль [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 2. – С. 47–52.

11. *Young, W.F.* Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome / W.F. Young // Clinical Endocrinology. – 2007. – Vol. 66. – P. 607–618.

12. *Pappa, T.* Pattern of adrenal hormonal secretion in patients with adrenal adenomas: the relevance of aldosterone in arterial hypertension / T. Pappa [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. – N. 4. – P. 537–545.

13. *Шустов, С.Б.* Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии / С.Б. Шустов, Ю.Ш. Халимов, Г.Е. Труфанов – СПб. : ЭЛБИ, 2010. – 296 с.

14. *Funder, J.W.* Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline / J.W. Funder [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 3266–3281.

15. *Born-Frontsberg, E.* Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's registry / E. Born-Frontsberg [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – № 4. – P. 1125–1130.
16. *Rossi, G.P.* Renal damage in primary aldosteronism. Results of the PAPY study / G.P. Rossi [et al.] // *Hypertension* – 2006. – Vol. 48. – P. 232–238.
17. *Жижина, О.Л.* Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения больных с первичным гиперальдостеронизмом : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 22 с.
18. *Ворохобина, Н.В.* Заболевания надпочечников // под ред. проф. Н.В. Ворохобиной и проф. П.А. Сильницкого. – СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2009. – 330 с.
19. *Kono, T.* Normotensive primary aldosteronism: report of a case / T. Kono [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1981. – Vol. 52. – № 5. – P. 1009–1013.
20. *Markou, A.* Evidence of primary aldosteronism in a predominantly female cohort of normotensive individuals: a very high odds ratio for progression into arterial hypertension / A. Markou [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98. – № 1. – P. 1–8.
21. *Жижина, О.Л.* Первичный гиперальдостеронизм в общей врачебной практике / О.Л. Жижина, Н.В. Ворохобина, Л.И. Великанова // *Российский семейный врач.* – 2004. – Т. 8. – №2. – С. 76–79.
22. *Blumenfeld, J.D.* Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism / J.D. Blumenfeld [et al.] // *Annals of Internal Medicine.* – 1994. – Vol. 121. – P. 877–885.
23. *Labinson, P.T.* Primary aldosteronism associated with hypertensive emergencies / P.T. Labinson [et al.] // *American Journal of Hypertension.* – 2006. – Vol. 19. – P. 623–627.
24. *Williams, J.S.* Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia / J.S. Williams [et al.] // *Journal of Human Hypertension.* – 2006. – Vol. 20. – P. 129–136.
25. *Catena, C.* Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism / C. Catena [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50. – P. 911–918.
26. *Tanabe, A.* Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients with primary aldosteronism than in patients with other types of secondary hypertension / A. Tanabe [et al.] // *Hypertension Research.* – 1997. – Vol. 20. – P. 85–90.
27. *Shigematsu Y.* Left ventricular hypertrophy precedes other target-organ damage in primary aldosteronism / Y. Shigematsu [et al.] // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 29. – P. 723–727.
28. *Strauch, B.* Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension / B. Strauch [et al.] // *American Journal of Hypertension.* – 2006. – Vol. 19. – P. 909–914.
29. *Stowasser, M.* Update in primary aldosteronism / M. Stowasser // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – № 10. – P. 3623–3630.
30. *Баранов, В.Л.* Состояние функции эндотелия у больных первичным гиперальдостеронизмом / В.Л. Баранов, А.В. Баринаева // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* – 2011. – № 2 (34). – С. 27–30.
31. *Catena, C.* Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment / C. Catena [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 80–85.
32. *Quinkler, M.* Comorbidities in primary aldosteronism / M. Quinkler, E. Born-Frontsberg, V.G. Fourkiotis // *Hormone and Metabolic Research.* – 2010. – Vol. 42. – P. 429–434.
33. *Abdo, A.* Ventricular fibrillation: an extreme presentation of primary aldosteronism / A. Abdo, R.A. Bebb, G.E. Wilkins // *Can. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 15. – P. 347–348.
34. *Podorko, M.* Conn's syndrome and atrial fibrillation / M. Podorko, J. Auer, B. Eber // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 1293–1294.
35. *Nishimura, M.* Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism / M. Nishimura [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – Vol. 33. – P. 261–266.
36. *Milliez, P.* Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism / P. Milliez [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1243–1248.
37. *Rossi, G.P.* Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications / G.P. Rossi [et al.] // *Trends. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 19. – P. 88–90.
38. *Шустов, С.Б.* Минералокортикоидный эксцесс и гипертрофия левого желудочка / С.Б. Шустов [и др.] // *Артериальная гипертензия.* – 2008. – Т.14. – № 3. – С.211–219.
39. *Rossi, G.P.* Body mass index predicts plasma aldosterone concentrations in overweight-

obese primary hypertensive patients / G.P. Rossi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – № 7. – P. 2566–2571.

40. *Iacobellis, G.* Adipokines and cardiometabolic profile in primary hyperaldosteronism / G. Iacobellis [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – № 5. – P. 2391–2398.

41. *Шустов, С.Б.* Состояние сердечной мышцы у больных, прооперированных по поводу синдрома Конна / С.Б. Шустов, В.Л. Баранов, Д.В. Кадин // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2000. – №1. – С. 40–44.

42. *Sechi, L.A.* Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism / L.A. Sechi [et al.] // The Journal of the American Medical Association. – 2006. – Vol. 295. – № 22. – P. 2638–

2645.

43. *Reincke, M.* Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism / M. Reincke [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. – № 3. – P. 869–875.

44. *Hannemann, A.* Association of plasma aldosterone with the metabolic syndrome in two German populations / A. Hannemann [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2011. – Vol. 164. – P. 751–758.

45. *Sowers, J.R.* The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension / J.R. Sowers, A. Whaley-Connell, M. Epstein // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 776–783.

---

Тел.: 8-911-239-22-09

e-mail: endocrinology@list.ru

**ГОЛИМУМАБ В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА***В.И. Мазуров, И.Б. Беляева*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия**GOLIMUMAB IN THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS***V.I. Mazurov, I.B. Belyaeva*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© В.И. Мазуров, И.Б. Беляева, 2013

В статье представлены основные вопросы терапии псориатического артрита. Особое внимание уделено проблемам терапии данного заболевания с применением генно-инженерных биологических препаратов. Приведены результаты исследования GO-REVEAL по эффективности и безопасности голимумаба при псориатическом артрите.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, голимумаб, безопасность биологической терапии.

The treatment of psoriatic arthritis are present. Particular attention is paid to the problems of therapy of this disease with the use of biological agents. Some results of the efficacy and safety study GO-REVEAL of using Golimumab are present.

**Key words:** psoriatic arthritis, biological agents, Golimumab, safety of biological therapy.

Псориатический артрит (ПсА) является хроническим воспалительным заболеванием суставов, ассоциированным с псориазом. Псориатический артрит входит в группу серонегативных спондилоартропатий наряду с анкилозирующим спондилитом, реактивными артритами, ювенильным хроническим артритом и артропатиями на фоне хронических воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона). Среди пациентов с псориазом общая распространенность ПсА составляет от 11% до 24%. Прогноз течения ПсА зависит от адекватно проводимой терапии.

Основными препаратами для лечения больных серонегативными спондилоартритами являются нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды и базисные противовоспалительные препараты (сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид, циклоспорин и препараты золота) [1–4]. Изучение патогенеза серонегативных спондилоартропатий способствовало идентификации фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в качестве основного воспалительного медиатора [5–6]. В настоящее время в РФ для лечения анкилозирующего спондилита и ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНО- $\alpha$ : инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, этанерцепт – ЭТЦ и голимумаб – ГЛМ [7].

Применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  рекомендуется у больных с активным ПсА, не достигших ремиссии или минимальной активности заболевания на фоне лечения метотрексатом (или при невозможности его использования – другим БПВП) в максимально допустимых (адекватных) дозах в течение  $\geq 3$ –6 месяцев, а также при наличии эрозий суставов, несмотря на прием БПВП. Ингибиторы ФНО- $\alpha$  следует назначать у больных с активным энтезитом и/или дактилитом и недостаточным ответом на фоне приема НПВП и внутрисуставного введения глюкокортикостероидов [8–11].

Эффект ИНФ при ПсА доказан в двойном слепом плацебо-контролируемом международном исследовании *IMPACT* (The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial), в котором принимали участие 104 пациента с активным псориатическим артритом (более 5 пораженных суставов), несмотря на лечение хотя бы одним БПВП [12]. Было установлено, что при назначении этим больным ИНФ положительный результат лечения достигался в 7 раз чаще, чем при назначении плацебо. Особенно значительное (70%) улучшение зафиксировано у 27% больных, лечившихся ИНФ и лишь у 2% пациентов в группе плацебо. В результате применения ИНФ псориатические изменения кожи уменьшились более чем на 90% практически у половины

больных (40%) и полностью исчезли у 21% пациентов. Помимо значительного уменьшения кожных и суставных проявлений ПсА на фоне терапии ИНФ отмечено выраженное уменьшение симптомов энтезопатий и дактилитов [13–17].

Наиболее крупным исследованием по оценке эффективности АДА в лечении пациентов с умеренным и активным ПсА является ADEPT (Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis), которое показало, что АДА эффективно подавляет клинические симптомы ПсА как в режиме монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом, достоверно ингибирует рентгенологическую деструкцию суставов, улучшает качество жизни больных ПсА и хорошо переносится [18].

Значительное улучшение как суставных, так и кожных проявлений ПсА в результате назначения ЭТЦ было отмечено в двойном слепом исследовании [11].

Прямого сравнения ингибиторов ФНО- $\alpha$  в РКИ не проводилось. При непрямом сравнении трех ингибиторов ФНО- $\alpha$  (ИНФ, ЭТЦ, АДА) было показано, что они не отличаются между собой по эффективности и безопасности, однако ЭТЦ продемонстрировал лучший ответ по ACR20 по сравнению с плацебо через 3 и 6 месяцев терапии. В то же время выявлено, что при длительном применении этих препаратов (5 лет) ответ на терапию по основным критериям (PsARC, PASI) значимо не различался [15].

Перспективным направлением в лечении больных ПсА является применение нового ингибитора ФНО- $\alpha$  голимумаба (ГЛМ), представляющего собой полностью человеческие моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$  [19].

Эффективность и безопасность ГЛМ была оценена у больных ПсА в многоцентровом исследовании GO-REVEAL (Golimumab-A Randomized Evaluation of Safety and Efficace in Subject With Psoriatic Arthritis Using A Human Anti-TNF Monoclonal Antybody) – двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании (РКИ) по оценке его безопасности и эффективности у пациентов с ПсА (фаза III) в долгосрочном периоде 5-летнего наблюдения. В рамках этого исследования изучалось влияние ГЛМ на выраженность периферического артрита, энтезита, дактилита и псориатического поражения кожи и ногтей у больных ПсА [20, 21].

### **Результаты клинического исследования оценки эффективности и безопасности ГЛМ у больных псориатическим артритом**

В исследование GO-REVEAL были включены пациенты с активным течением ПсА, несмотря на лечение БПВП или НПВП. Активным считали ПсА при наличии не менее трёх припухших и трёх болезненных суставов. У всех пациентов, включённых в исследование, отсутствовал ревматоидный фактор, ПсА классифицировался в рамках какой-либо клинической формы, а также выявлялся псориаз по крайней мере в виде одной псориатической бляшки диаметром не менее 2 см. Не включались в исследование пациенты, которых ранее лечили с использованием анти-ФНО-препаратов. Было разрешено включать пациентов, в лечении которых использовались стабильные дозы метотрексата (МТ), НПВП и глюкокортикостероидов (преднизолон в дозе 10 мг/сут).

Из 555 скринированных пациентов 405 больных активным ПсА были рандомизированы в три группы: больным первой группы проводилась подкожная инъекция плацебо ( $n = 113$ ), второй – ГЛМ 50 мг ( $n = 146$ ), третьей – ГЛМ 100 мг ( $n = 146$ ), вводящийся каждые 4 недели совместно или без метотрексата.

На 16-й неделе пациентов, достигших критериев раннего выведения из исследования: изменение числа болезненных (ЧБС) и числа припухших суставов (ЧПС) менее чем на 10% от первоначального уровня, переводили из группы плацебо в группу, получающую ГЛМ в дозе 50 мг; из группы, получающей ГЛМ в дозе 50 мг, в группу, получающую ГЛМ в дозе 100 мг, а пациентам третьей группы продолжали вводить ГЛМ в прежней дозе – 100 мг. Начиная с 24-й недели все пациенты получали ГЛМ. После 52-й недели доза ГЛМ могла быть 50 мг или 100 мг по усмотрению лечащего врача. До включения в исследование у больных определяли величину BSA (Body Surface Area – общая площадь псориатического поражения кожи) а при уровне  $BSA > 3\%$  – индекс тяжести псориаза кожи PASI (Psoriasis Area Severity Index, от 0 до 72 баллов) (29). Тяжесть псориатического поражения ногтей оценивали по индексу NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) (30) на основании общей оценки врачом в баллах отсутствие 0 до 5 (очень тяжёлое). На 14-й и 24-й неделях оценивали динамику указанных показателей по PASI 50/70/90 – уменьшение на 50% и более величины PASI по сравнению с исходным значением.

Ответ на терапию ГЛМ у больных ПсА оценивали с помощью критериев Ps ARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) (31) и динамики DAS 28, а также по концентрации СРБ (DAS 28 – СРБ). Кроме того, проводилась оценка выраженности дактилита (0 – нет дактилита, 3 – очень тяжёлый), энтезита с использованием индекса MASES (32) и продолжительности утренней скованности. Качество жизни оценивалось с помощью опросников HAQ и SF-36 [3]. На 24-й и 52-й неделях терапии ГЛМ оценивалась динамика рентгенологического прогрессирования изменений в суставах с использованием индекса Шарпа, модифицированного для ПсА (Ps-A-modified SHS) от 0 до 528. В качестве первичной конечной точки оценивали долю пациентов, достигших ответа ACR20 на 14-й неделе. Основными вторичными конечными точками оценки эффекта лечения были число пациентов с ответом ACR 20 на 24-й неделе, с 75% улучшением PASI на 14-й неделе, а также динамика HAQ на 24-й неделе и SF-36 на 14-й неделе. Также определяли различие ответа на терапию между группами в зависимости от приёма пациентами МТ (при уровне значимости 0,05).

Оценка безопасности включала регистрацию неблагоприятных явлений, лабораторных показателей и выявления наличия антител к ГЛМ [15]. Кроме того, определяли заболеваемость злокачественными новообразованиями в расчёте на 100 пациенто-лет.

### Результаты исследования

Всего было скринировано в исследование 555 взрослых пациентов, 405 их которых были рандомизированы и получили исследуемый препарат и плацебо. Оценка показателей улучшения по ACR и BSA в начале исследования показала, что 11% группы плацебо и 4% группы, получавшей ГЛМ, должны были прекратить лечение. Наблюдение за этими пациентами было продолжено, и данные этих пациентов были включены в анализ первичных и основных вторичных конечных точек. Оценка эффективности терапии голимумабом у больных ПсА представлена в таблице 1.

**Ответ по ACR.** Оценка первичной конечной точки (14-я неделя) показала, что ответ по критерию ACR 20 в группе больных, получавших ГЛМ, был достигнут у 51% пациентов, в то время как в группе плацебо – у 9% пациентов ( $p < 0,001$ ). Положительный эффект на 14-й неделе был отмечен как у тех пациентов, которые получали исследуемый препарат в дозе 50 мг, так и у тех, кто получал ГЛМ в дозе 100 мг (51 и 45% соответственно). К 24-й неделе у 52% пациентов в группе ГЛМ 50 мг и у 61% больных, принимавших ГЛМ в дозе 100 мг наблюдался ответ, соответствующий показателю ACR 20, по сравнению с 12% пациентов в группе плацебо ( $p < 0,001$  для обоих сравнений).

Таблица 1

#### Оценка эффективности голимумаба у пациентов с ПсА через 14, 24 и 52 недели лечения

Недели лечения	Клинические показатели	Плацебо	Голимумаб 50 мг	Голимумаб 100 мг
14-я неделя	ACR 20	9%	51%	45%
	Ps ARC	12%	73%	73%
	PASI 75%	3%	40%	58%
24-я неделя	ACR 20	12%	52%	61%
	$\Delta$ HAQ	$-0,01 \pm 0,49$	$0,33 \pm 0,55$	$0,39 \pm 0,50$
	Ps ARC	12%	73%	85%
	Изменение счёта Шарпа	$0,27 \pm 1,26$	$-0,16 \pm 1,31$	$-0,18 \pm 1,09$
52-я неделя	ACR 20	66%	67%	71%
	$\Delta$ HAQ	$0,34 \pm 0,51$	$0,34 \pm 0,55$	$0,39 \pm 0,56$
	Ps ARC	46%	100%	100%
	Низкая и средняя степени активности по DAS 28 СРБ	81%	82%	83%
	PASI 75%	48%	62%	69%
	Изменение счёта Шарпа	$0,28 \pm 1,36$	$-0,18 \pm 1,32$	$-0,19 \pm 1,17$

Результаты анализа на 52-й неделе исследования показали, что среди пациентов, рандомизированных в группу плацебо (в том числе тех, кто получал ГЛМ 50 мг на 16-й неделе или перешёл на ГЛМ 50 мг на 24-й неделе согласно протоколу, а также в группу, получавшую ГЛМ в дозе 100 мг, были достигнуты уровни ACR 20 у 66, 67 и 71%, ACR 50 – у 39, 49 и 51%, а ACR 70 – у 20,36 и 30% пациентов соответственно. Оценка DAS 28 – СРБ на 52-й неделе показала благоприятные изменения, характеризовавшиеся как «хорошие» и «умеренные» у 81, 82 и 83% пациентов, рандомизированных в группы плацебо, ГЛМ 50 мг и ГЛМ 100 мг.

**Функциональные индексы качества жизни.** У пациентов обеих групп, получавших ГЛМ, отмечено значительное улучшение показателя HAQ на 24-й неделе со средним отклонением уровня на  $0,33 \pm 0,55$  и  $0,39 \pm 0,50$ , соответственно, в группах больных, получавших ГЛМ в дозах 50 мг и 100 мг, тогда как в группах плацебо среднее изменение этого показателя составило  $-0,01 \pm 0,49$  ( $p < 0,001$  для обоих сравнений). На 52-й неделе у 51, 50 и 56% пациентов, рандомизированных первоначально в группы плацебо, ГЛМ 50 и ГЛМ 100 было отмечено значимое клиническое улучшение ( $\geq 0.3$  единицы) по показателю HAQ по сравнению с исходным уровнем.

У пациентов с ПсА, получавших ГЛМ в дозах 50 и 100 мг, отмечалось значительное улучшение показателей качества жизни, оцененных по опроснику SF-36 на 14-й и 24-й неделе по сравнению с показателями группы плацебо. При длительном наблюдении, т.е. к 52-й неделе, средние изменения компонентов SF-36 практически не различались с исходными значениями во всех исследуемых группах.

**Показатели активности артрита, дактилита, энтезита.** К 14-й неделе терапии ответ по Ps ARC наблюдался у 73% пациентов, получавших препарат в обеих группах, и лишь у 12% пациентов, получавших плацебо. К 24-й неделе наблюдения у пациентов, получавших ГЛМ 100 мг, ответ на лечение был выше и наблюдался у 85%, а у больных, лечившихся ГЛМ 50 мг и плацебо, результат терапии был прежним. К 52-й неделе терапии улучшение счёта дактилита составило 100% у пациентов с ПсА, получавших обе дозы исследуемого препарата, в то время как в группе плацебо улучшение счёта дактилита у обследованных больных составило 46%. Следует отметить, что уменьшение тяжести дактилита было более выраженным при лечении ГЛМ в дозе 100 мг уже на 14-й неделе терапии. На 14-й

и 24-й неделях исследования в группах больных, получавших ГЛМ независимо от дозы, по сравнению с группой плацебо, отмечалось более значимое изменение индекса MASES, отражающего функциональную активность пациентов с проявлениями энтезитов. Так, к 14-й и 24-й неделям терапии индекс MASES повысился на 50 и 67% в обеих группах пациентов с ПсА, получавших ГЛМ, а в группе плацебо его повышение составило только 12%. Через 52 недели лечения у пациентов, получавших ГЛМ, сохранялось снижение выраженности энтезита по показателю MASES на 54%.

**Состояние кожи и ногтей.** На 14-й неделе терапии улучшение PASI на 75% наблюдалось у 40% больных, получавших ГЛМ в дозе 50 мг и у 58% пациентов, получавших ГЛМ в дозе 100 мг, тогда как в группе плацебо улучшение PASI на 75% отмечено только у 3% пациентов ( $p < 0,001$  для обоих сравнений). Положительный эффект ГЛМ на 14-й неделе наблюдался независимо от приёма МТ. К 52-й неделе терапии достигли эффекта по критерию PASI 75, соответственно, 48,62 и 69% больных. При оценке состояния ногтей по параметру NASPI было отмечено выраженное улучшение относительно исходных значений этого показателя в сроки 14-й и 24-й недель в каждой группе ГЛМ по сравнению с плацебо.

**Рентгенологическая оценка прогрессирования изменений в суставах.** К 24-й неделе терапии среднее изменение от исходного счёта Шарпа ванн дер Хейд было меньше у пациентов, принимавших исследуемый препарат в дозе 50 мг ( $0,16 \pm 1,31$ ), и в дозе 100 мг ( $-0,18 \pm 1,09$ ), чем в группе плацебо ( $0,27 \pm 1,26$ ), ( $p = 0.011$ ). Результаты рентгенологических исследований подтвердили уменьшение структурных повреждений суставов у больных ПсА, получавших ГЛМ. Так, у пациентов, получавших ГЛМ в дозах 50 и 100 мг, отмечено уменьшение размеров эрозий в суставах кистей и стоп по сравнению с исходными параметрами, кроме того в этих группах, по сравнению с плацебо, выявлено значительно большее число пациентов, у которых не было выявлено новых эрозий. Похожие данные сохранялись к 52-й неделе.

**Результаты безопасности ГЛМ у больных ПсА.** Через 24 недели у 65% больных, принимавших ГЛМ, и у 59% пациентов, получавших плацебо, были отмечены нежелательные явления (НЯ). Наиболее частыми в группах больных, принимавших ГЛМ, были назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей, кото-

рые выявлялись у 33% пациентов, получавших 50 мг ГЛМ и у 41% пациентов, получавших 100 мг ГЛМ. Серьёзные нежелательные явления были зарегистрированы у 2% пациентов, получавших ГЛМ, и отмечались реже, чем в группе пациентов, лечившихся плацебо – у 6%. В группе пациентов, получавших ГЛМ 50 мг, был отмечен один случай абсцесса, а у получавших ГЛМ 100 мг – один случай сепсиса вследствие холецистита. Сообщается о трёх злокачественных опухолях в группе ГЛМ 100 мг: два случая базально-клеточной карциномы и один случай рака предстательной железы. После 14-й недели у больных, принимавших ГЛМ в дозе 100 мг, регистрировались сиалоаденит и мышечная слабость. Реакция в месте инъекции препарата, чаще всего эритема, была отмечена у 3% пациентов, получавших ГЛМ. Среди НЯ, отмеченных после 24-й недели исследования, следует отметить два случая смерти (оба в группе больных, принимавших ГЛМ в дозе 50 мг, – один несчастный случай и один мелкоклеточный рак лёгкого), один случай рака толстой кишки, один случай мелкоклеточного рака лёгкого, два случая базально-клеточной карциномы и случай гистоплазмоза печени в группе ГЛМ 100 мг. Ни у одного из пациентов, участвующих в исследовании в течение 52 недель, не отмечалось случаев активного туберкулёза лёгких и оппортунистических инфекций.

**Лабораторные показатели.** Повышение активности АЛТ было отмечено у 24% пациентов, получавших ГЛМ 50 мг, у 35% пациентов в группе ГЛМ 100 мг и у 18% пациентов, принимавших плацебо. Сопутствующее лечение МТ не влияло на уровни трансаминаз.

**Фармакокинетика ГЛМ и уровни антител к исследуемому препарату у пациентов с ПсА.** Частота выявления антител к ГЛМ была низкой – у 4,6 % больных, получавших исследуемый препарат; при этом высокий титр (1:2560) был отмечен у пациентов, получавших 50 или 100 мг препарата, которым требовалось раннее исключение из исследования. Ни у одного пациента, получающего в начале исследования МТ, не было выявлено антител к ГЛМ.

Таким образом, назначение голимумаба для лечения больных ПсА в дозе 50 или 100 мг подкожно 1 раз в 4 недели без или совместно с метотрексатом приводит к уменьшению проявлений периферического артрита, энтезита, дактилита и псориазического поражения кожи и ногтей, улучшению физического функционирования и качества жизни, а также к замедлению струк-

турных повреждений суставов при благоприятном профиле его безопасности. Достоверных различий в эффекте 50 мг и 100 мг голимумаба при лечении больных ПсА получено не было. Данное улучшение сохранялось к 104-й неделе наблюдения.

## Литература

1. *Бунчук, Н.В.* Псориатический артрит / Н.В. Бунчук, В.В. Бадокин, Т.В. Коротаева ; под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой // Ревматология : национальное руководство. – М. : ГЭОТАР-МЕДИА. – 2008. – С. 355–366.
2. *Мазуров, В.И.* Псориатический артрит / В.И. Мазуров, И.Б. Беляева ; под ред. В.И. Мазурова // Болезни суставов. – СПб. : СпецЛит. – 2008. – С. 188–205.
3. *Мазуров, В.И.* Методы диагностики ревматических заболеваний : учебное пособие / В.И. Мазуров, И.А. Онущенко. – СПб. : СПбМАПО. – 2010. – 56 с.
4. *Мазуров, В.И.* Врачебная тактика при псориатическом артрите : учебное пособие / В.И. Мазуров, М.С. Петрова. – СПб. : СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2012. – 24 с.
5. *Veale, D.* Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis / D. Veale, C. Ritchlin, O. FitzGerald // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – № 64 (Suppl. II). – P. 26–29.
6. *McHugh, N.* Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis / N. McHugh, C. Balakrishnan, S. Jones // Rheumatology. – 2003. – № 42. – P.778–783.
7. *Сигидин, Я.С.* Биологическая терапия в ревматологии / Я.С. Сигидин, Г.В. Лукина. – М., 2007. – С. 28–52.
8. *Бадокин, В.В.* Перспективы применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  при псориазе и псориатическом артрите / В.В. Бадокин // Клин. фармакол. и тер. – 2005. – Т. 1, № 14. – С. 76–79.
9. *Мазуров, В.И.* Генно-инженерная биологическая терапия ревматических заболеваний : учебное пособие / В.И. Мазуров, С.В. Долгих. – СПб. : СПбМАПО. – 2010. – 44 с.
10. *Мазуров, В.И.* Развитие инновационных технологий в ревматологии // В.И. Мазуров, С.В. Долгих // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 19–29.
11. *Van Vollehoven, R.F.* Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumor necrosis

factor alpha blockers can make sense / R.F. Van Vollenhoven [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2003. – № 62. – P. 1195–1198.

12. *Antoni, C.* Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial / C. Antoni [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – № 24. – P. 77–83.

13. *Antony, C.* Successful treatment of severe psoriatic arthritis with infliximab / C. Antoni [et al.] // Arthritis Rheum. – 1999. – № 42 (Suppl.). – S. 371.

14. *Dechant, C.* One year outcome of patients with severe psoriatic arthritis treated with infliximab / C. Dechant [et al.] // Arthritis Rheum. – 2000. – № 43(Suppl.). – S. 102.

15. *Чебышева, С.Н.* Блокаторы фактора некроза опухолей- $\alpha$  при псориатическом артрите у детей / С.Н. Чебышева [и др.] // Рач. – 2010. – № 1. – С. 27–28

16. *Kane, D.* Tumour necrosis factor alpha in psoriasis and psoriatic arthritis: a clinical, genetic, and histopathologic perspective / D. Kane, O. FitzGerald // Curr. Rheumatol. Rep. – 2004. – № 6. – P. 198–202.

17. *Balding, J.* Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity / J. Balding [et al.] // Arthritis Rheum. – 2003. – № 48. – P. 1408–1413.

18. *Breedveld, F.C.* The PREMIER study A multicenter randomized double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patient with early aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment / F.C. Breedveld [et al.] // Arthr. Rheum. – 2006. – № 54. – P. 26–37.

19. *Коротяева, Т.В.* Результаты оценки эффективности и безопасности нового ингибитора фактора некроза опухоли  $\alpha$  – голимумаба в лечении псориатического артрита / Т.В. Коротяева // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 3. – Прил. 3. – С. 17–22.

20. *Амирджанова, В.Н.* Мнение пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями суставов и позвоночника о лечении голимумабом / В.Н. Амирджанова, Е.Ю. Погожаева, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 3. – Прил. 3. – С. 23–29.

21. *Kavanaugh, A.* Golimumab a human TNF-alpha antibody, administered every 4 week as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 1 year of randomized placebo-controlled, GO-REVEAL study / A. Kavanaugh [et al.] // Arthr. Rheum. – 2012. – № 29 (Epub, ahead of print).

---

*И.Б. Беляева*  
e-mail: belib@mail.ru

**К ВОПРОСУ ОБ ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ  
ПРОФЕССОРСКО-ПРЕПОДАВАТЕЛЬСКОГО СОСТАВА  
(НА ПРИМЕРЕ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА)**

*А.В. Силин, М.В. Кондрашова, Е.Б. Авалуева, С.В. Иванов*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

**ABOUT THE EVALUATING THE QUALITY OF THE RESEARCH ACTIVITIES  
OF THE HIGHER-EDUCATION TEACHING PERSONNEL  
(THE CASE OF A MEDICAL UNIVERSITY)**

*A.V. Silin, M.V. Kondrashova, E.B. Avalueva, S.V. Ivanov*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Научно-исследовательская работа (НИР) в медицинском вузе проводится в соответствии с актуальными направлениями развития медико-биологических наук и современными тенденциями высшего образования. Качество НИР профессорско-преподавательского состава медицинского вуза определяется эффективным внедрением результатов фундаментальной и прикладной научной деятельности в клиническую и образовательную деятельность. Разработка и внедрение системы рейтинговой оценки качества научной деятельности профессорско-преподавательского состава, основанной на критериях аккредитации университета, является стимулом профессионального роста и успешной самореализации. Мониторинг качества научной деятельности профессорско-преподавательского состава способствует выявлению центров лидерства, стимулированию научной деятельности и организации грантового финансирования НИР.

**Ключевые слова:** научно-исследовательская работа, профессорско-преподавательский состав, медицинский университет, оценка качества.

Research activities in the Medical University is carried out in accordance with current directions of development of Biomedical Sciences and modern trends of higher education. Quality of research activities is defined by the effective implementation of results of fundamental and applied research activities in clinical work and the educational process. Development and introduction of the system of rating estimation of quality of research activity of the higher-education teaching personnel is based on the criteria of accreditation of the University. It is the guarantee of the professional growth of the higher-education teaching personnel. Monitoring of the quality of research activity leads to the identification of centers of leadership, promotion of scientific activity and organization of grant funding.

**Key words:** quality of research activities, higher-education teaching personnel, medical University.

Научно-исследовательская работа (НИР) в медицинском вузе осуществляется в соответствии с актуальными направлениями развития медико-биологических наук и современными тенденциями высшего образования [5].

Сегодня повышение эффективности российской науки реализуется через инструменты оценки результатов работы ученых. К таким инструментам относятся: совокупность показателей публикационной активности, патенты, годовой объем капиталовложений в научные исследования и разработки (средства, полученные на проведение научных исследований из различных государственных и негосударственных источников), система оценки резуль-

татов интеллектуальной деятельности (мониторинг).

Согласно данному положению, основными задачами научно-исследовательской деятельности медицинского университета являются:

- развитие публикационной активности научных сотрудников и профессорско-преподавательского состава;
- защита интеллектуальной собственности, развитие изобретательской активности и внедрение (реализация) продуктов интеллектуальной деятельности;
- поиск полноценных источников внешнего финансирования – государственных контрактов, грантов, хоздоговоров;

- обновление парка научно-исследовательского оборудования;
- развитие кадрового потенциала и преодоление разрыва поколений исследователей;
- общественная оценка результатов научно-интеллектуальной деятельности.

Важной для развития научно-исследовательской деятельности и поддержания научно-исследовательского потенциала становится работа со студентами и молодыми учеными и специалистами, творческое и научное сотрудничество с образовательными учреждениями в России и за рубежом с целью формирования единой системы подготовки высококвалифицированных специалистов на основе интеграции научно-исследовательской и профессионально-образовательной деятельности.

Качество НИР профессорско-преподавательского состава медицинского вуза определяется эффективным внедрением результатов фундаментальной и прикладной научной деятельности в клиническую практику и медицинское образование. В данном случае под научным результатом мы понимаем продукт научной и научно-исследовательской деятельности, содержащий новые знания или решения и зафиксированный в форме методических рекомендаций, отраженный в статьях, отчетах, монографиях и научных докладах. Научная деятельность медицинского вуза имеет отличительные особенности: затрудненная формализация и описание процесса научных исследований; отсутствие четкой связи между вкладом исследователя и конечным результатом исследования; большая зависимость исследований от объема и характера финансирования; наличие в научно-исследовательской деятельности

вуза образовательной и клинической составляющей.

Разработка и внедрение системы рейтинговой оценки качества научной деятельности творческих коллективов (проблемных комиссий, научных школ и т.п.), кафедр и научных подразделений является стимулом профессионального роста и успешной самореализации профессорско-преподавательского состава (ППС) на современном этапе развития научной деятельности. Рейтинг научной деятельности ППС, кафедр и подразделений медицинского вуза строится на основе алгоритма оценки качества научно-исследовательской деятельности Университета в соответствии с основными критериями качества НИР, необходимыми для его аккредитации [1].

Менеджмент процесса научной деятельности включает в себя планирование качества процесса, управление качеством, обеспечение качества, улучшение качества и оценку качества. Оценка качества осуществляется в виде трех различных форм: самооценка, внешняя оценка и внутренняя оценка.

Последовательность действий оценки качества научной деятельности ППС медицинского вуза представлена на рисунке.

Индикаторы, используемые при оценке качества научной деятельности Университета, и ожидаемые результаты представлены в таблице 1.

При оценке качества научно-исследовательской деятельности ППС, кафедр и подразделений медицинского вуза следует обращать особое внимание на показатели, определяющие общий научный потенциал и перспективы развития НИР вуза. В первую очередь к таким показателям можно отнести показатели публикационной активности.



Алгоритм оценки качества научной деятельности ППС медицинского вуза

**Индикаторы оценки качества научной деятельности медицинского университета  
и ожидаемые результаты**

№ п/п	Индикатор оценки	Ожидаемый результат
1.	Число отраслей науки, в рамках которых выполняются научные исследования	Не менее 5
2.	Среднегодовой объем финансирования одной из отраслей науки, по которым проводятся научные исследования	Не менее 3 млн руб.
3.	Процент профессорско-преподавательского состава с учеными степенями и (или) учеными званиями	Не менее 60%
4.	Среднегодовое количество монографий на 100 основных штатных педагогических работников с учеными степенями и (или) учеными званиями, изданных за пять лет	Не менее 2,0
5.	Количество публикаций в год в журналах, рекомендованных ВАК в расчете на 100 НПП	Не менее 25
6.	Количество публикаций в год в РИНЦ в расчете на 100 НПП	Не менее 35
7.	Количество публикаций в год в журналах, относящихся к системе Web of Science или Scopus в расчете на 100 НПП	Не менее 3
8.	Количество цитирований НПП Университета по версии РИНЦ в год	Не менее 1550
9.	Число научных журналов, в том числе электронных, издаваемых вузом в год	Не менее 4
10.	Число аспирантов на 100 студентов контингента, приведенного к очной форме обучения	Не менее 4
11.	Процент аспирантов, защитивших диссертации не позднее чем через год после окончания аспирантуры (от числа поступивших)	Не менее 25
12.	Среднегодовое число защит диссертаций на 100 человек НПП за 5 лет	Не менее 3
13.	Наличие диссертационных советов	Да
14.	Количество реализуемых в течение года научно-исследовательских программ и грантов, финансируемых не из собственных средств	Не менее 10
15.	Количество реализуемых в течение года научно-практических мероприятий	Не менее 20
16.	Количество зарегистрированных в году результатов интеллектуальной деятельности	Не менее 20

Внедрение показателей публикационной активности обусловлено необходимостью количественным образом оценить научную деятельность отдельных ученых, научных коллективов и научно-образовательных учреждений, например для материального стимулирования и поощрения отдельных наиболее результативных ученых, распределения финансирования перспективных научных исследований, для грантовой поддержки и формирования исследовательской конкуренции и эффективного мониторинга.

Наиболее часто используемыми наукометрическими показателями публикационной

активности являются индекс цитируемости и индекс Хирша. Для оценки публикационной активности ученого также используют средневзвешенный импакт-фактор журналов, в которых опубликованы его статьи [3].

Индекс цитируемости (индекс цитирования) – это число ссылок на работы определенного исследователя в соответствующей области научного знания за конкретный период. Индекс цитирования отражает эффективность и результативность деятельности отдельного ученого или научной организации.

Индекс Хирша (h-индекс) является альтернативой индексу цитирования. Данный

критерий основан на одновременном учете и числа публикаций исследователя, и числа цитирований этих публикаций, является количественной характеристикой продуктивности ученого за весь период научной деятельности. Например, если индекс Хирша автора равен 7, это означает, что ученый опубликовал не менее 7 работ, и каждая из них была процитирована 7 и более раз. При этом количество работ, процитированных меньше число раз, может быть значительно больше семи. Аналогичным образом может быть рассчитан h-индекс для научного журнала, организации и т.д.

Импакт-фактор является показателем, который позволяет оценить уровень научного журнала, в котором публикуются исследователи. Расчет импакт-фактора за трехлетний период рассчитывается как отношение числа цитирований данного журнала за текущий год к числу статей, опубликованных в данном журнале за два предыдущих года. Показателем актуальности и эффективности научной работы ученого является средневзвешенный импакт-фактор журналов, в которых он публикуется.

Основными источниками информации о наукометрических показателях деятельности ученых являются следующие [2, 4]:

- российский индекс научного цитирования (РИНЦ) – это единственная национальная информационно-аналитическая система, в которую входят более 2 млн публикаций российских авторов и информация о цитировании этих публикаций более чем из 2000 российских научных журналов.

- Web of Science – система научных знаний, которая содержит библиографические описания всех статей из обрабатываемых научных журналов и отражает в основном публикации по фундаментальным разделам науки в ведущих международных и национальных журналах. Данный ресурс не содержит полных текстов статей, а учитывает ссылки на полные тексты в первоисточниках и списки всех библиографических ссылок, встречающихся в каждой публикации. Данный ресурс разработан Институтом научной информации США (Institute of Scientific Information), компанией «Thomson Reuters» и предоставляет информацию по всем отраслям знания среди более чем 12 тыс. журналов, 120 тыс. материалов конференций и более 4 тыс. интернет-сайтов.

- Scopus – крупнейшая в мире единая реферативная база данных, которая индексирует более 15 тыс. наименований научно-технических

и медицинских журналов. Данный ресурс разработан компанией «Elsevier» и позволяет оценить частоту цитирования с разбивкой по отдельным авторским статьям, годам их публикации и проч.

В СЗГМУ им. И.И. Мечникова показатели публикационной активности были введены в систему оценки качества научной деятельности кафедр и научных подразделений в 2012 г. Мониторинг наукометрических показателей публикационной активности был начат в сентябре 2012 г. и включал оценку количества статей в журналах, включенных в базу РИНЦ, суммарный средневзвешенный импакт-фактор журналов, в которых были опубликованы статьи коллективов кафедр и научных подразделений, индекс цитирования авторов и индекс Хирша, определяемый также по данным РИНЦ.

Сведения о публикационной активности ППС и научных сотрудников были экстрагированы из данных собственной системы мониторинга Университета «Ежемесячная форма запроса информации о производственных показателях кафедры» и данных библиотеки РИНЦ (библиотека «e-library», URL: <http://elibrary.ru>). Периодичность анализа полученных данных составила 5 месяцев. На данный момент (июнь 2013 г.) проведено три оценочных процедуры (исходная (I) и две промежуточных (II и III соответственно)).

Полученные данные представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, исходную активность в ответах на вопросы о наукометрических показателях проявили 875 (49%) сотрудников Университета из числа ППС и научных работников. При повторных опросах это количество составило 1080 (61%) и 1440 (85%) сотрудников Университета соответственно.

Показатели публикационной активности были включены в «Критерии и показатели оценки эффективности деятельности кафедр Университета». Администрацией Университета между II и III оценочными процедурами были произведены стимулирующие выплаты активным сотрудникам за высокие показатели научной деятельности. Порядок формирования фонда стимулирующих выплат кафедральным коллективам осуществлялся на основе балльной системы. Следует отметить, что на уровне III оценочной процедуры возросла активность сотрудников, связанная с предоставлением сведений о своей публикационной активности.

**Показатели публикационной активности сотрудников СЗГМУ им. И.И. Мечникова за период мониторинга научной деятельности 2012–2013 гг.**

№ п/п	Показатель	I процедура оценки	II процедура оценки	III процедура оценки
1.	Общее число сотрудников профессорско-преподавательского состава, чел.	1823	1749	1680
2.	Количество сотрудников, предоставивших сведения, чел.	875	1078	1440
3.	Число авторов статей, чел.	44	815	912
4.	Количество статей в РИНЦ, ед.	7	5381	5556
5.	Индекс Хирша организации	1	14	15
6.	Суммарный индкс Хирша		518	887
7.	Суммарный средневзвешенный импакт-фактор журналов, в которых были опубликованы статьи, ед.	3,01	95,8	161,7
8.	Суммарное количество цитирований, ед.	1	3473	3786

Таким образом, внедренный в 2012 г. мониторинг качества научной деятельности ППС кафедр и научных подразделений вуза на основе рейтинговой оценки способствует:

- развитию системы стимулирования, сопровождения и поощрения научно-исследовательской деятельности научных школ, научных общественных организаций студентов, молодых ученых и специалистов;
- организации на конкурсной основе грантового финансирования фундаментальных и прикладных исследований и проектов наиболее активных и высокопрофессиональных коллективов ученых;
- выявлению центров лидерства (научных школ, научных общественных организаций студентов, молодых ученых и специалистов).

### Литература

1. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки от 25 октября 2011 г. № 2267 «Об утверждении критериев показате-

лей, необходимых для определения типа и вида образовательного учреждения высшего профессионального и среднего профессионального образования».

2. *Индекс цитирования для оценки результативности научной работы: методические рекомендации / Сост.: М.Е. Стаценко, Г.Л. Снигур, О.Ю. Демидова, В.Н. Пароваева.* – Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2011. – 30 с.

3. *Количественная оценка и основные способы повышения результативности научной работы: метод. рекомендации/ Е.Д. Савилов, В.В. Шпрах, К.В. Протасов, Д.А. Синкевич.* – Иркутск : РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012. – С. 36.

4. *Полникова, Е.М.* Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU : руководство пользователя / Е.М. Полникова, С.М. Шабанова. – Санкт-Петербургский гос. ун-т. ; М. : РУНЭБ, 2010. – 48 с.

5. *Распоряжение* Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. № 2580-р «О Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г.».

*Е.Б. Авалуева, С.В. Иванов*  
Тел.: (812) 543-93-18  
e-mail: nir@spbmapo.ru

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, учебной и учебно-методической, лечебно-профилактической и клинической работы в области медицины.

Рукописи должны соответствовать следующим требованиям.

1. Текст напечатан на одной стороне листа формата А4, междустрочный интервал 1,5. Поля слева – 3 см, справа – 1,2 см, сверху и снизу – 2,5 см; номера страниц вверху в центре (первая страница без номера).

2. Присылать следует электронный вариант в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, кегль 14, **без переносов**.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 15 стр., оригинальных исследований, исторических статей – 10 стр.

4. Текст оригинального исследования должен содержать следующие разделы:

- введение;
- материал и методы исследования;
- результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- библиографический список.

5. В начале первой страницы указывают название статьи прописными буквами (**на русском и английском языках**), инициалы и фамилию автора (авторов), наименование учреждения, где выполнена работа, **номер телефона и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией**.

6. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** не более 200 слов. В резюме излагают основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Далее приводят **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов)**.

7. Ссылки на неопубликованные работы недопустимы. Библиографический список оформляют в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008. Источники располагают в порядке их цитирования в тексте статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены. К статье обязательно прилагают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложения. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) представляют ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения РФ (аналогичного министерства в странах СНГ) или разрешение этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

8. Анатомические и гистологические термины должны соответствовать международным анатомической и гистологической номенклатурам, единицы физических величин – международной системе единиц СИ. Сокращения слов и терминов (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи, в резюме и в выводах не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными во всей статье.

9. Таблицы должны быть пронумерованы и иметь ссылки в тексте. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Показатели в таблицах приводят в единицах СИ.

10. Четкие, контрастные иллюстрации должны быть выполнены в графическом редакторе в формате .tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подписуемые подписи размещают в основном тексте.

На каждый рисунок, диаграмму или таблицу в тексте обязательно дают ссылку.

В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно указывают метод окраски и обозначают масштаб. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

11. К статье необходимо приложить:

- направление руководителя организации в редакцию журнала;

- рецензию ведущего специалиста по профилю статьи или ведущего специалиста организации;
- экспертное заключение о возможности публикации в открытой печати.

12. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или отправленных в другие редакции.

13. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

14. Рукописи, не соответствующие правилам, к публикации не принимаются.

15. По усмотрению редколлегии статьи направляются на рецензию членам редакционного совета.

16. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

---