

ВЕСТНИК

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

Научно-практический журнал

Том 5 • № 3 • 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.)	С.Л. Плавинский (д-р мед. наук, проф.)
Н.И. Глушков (д-р мед. наук, проф.)	Ф.П. Романюк (д-р мед. наук, проф.)
А.М. Зайчик (д-р мед. наук, проф.)	М.М. Сафронова (д-р мед. наук, проф.)
В.П. Земляной (д-р мед. наук, проф.)	С.А. Сайганов (д-р мед. наук)
О.Ю. Кузнецова (д-р мед. наук, проф.)	С.В. Столов (отв. секретарь, д-р мед. наук)
А.М. Лиля (д-р мед. наук, проф.)	Э.Э. Топузов (д-р мед. наук, проф.)
С.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)	А.И. Тюкавин (д-р мед. наук, проф.)
Ю.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф., акад. РАМН)	В.Н. Филатов (д-р мед. наук, проф.)
В.П. Медведев (д-р мед. наук, проф.)	А.В. Цимбалитов (д-р мед. наук, проф.)
Е.С. Мишин (д-р мед. наук, проф.)	С.Б. Шустов (д-р мед. наук, проф.)
В.И. Новиков (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

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

Телефоны: 273-93-98 Факс: 273-93-98

E-mail: vestnik@spbmaro.ru

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

Тираж: 1000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>А.Б. Смолянинов, А.В. Четчин, И.А. Пирожков, Д.А. Иволгин, А.С. Хрутина</i> ПЕРСПЕКТИВЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	7
<i>Г.А. Дорошенко, В.А. Мазурок, А.Н. Санкин, А.Л. Красс</i> АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ ВЫБОР НАЧАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ: ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ	14
<i>А.И. Шугаев, В.П. Земляной, А.Л. Луговой, Ю.В. Гребцов, Е.А. Ярцева</i> ТОТАЛЬНЫЙ ОРТОГРАДНЫЙ СОРБЦИОННЫЙ ЛАВАЖ КИШЕЧНИКА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА.....	20
<i>В.П. Земляной, А.Б. Сингаевский, Ю.В. Летина, Р.И. Ярулин</i> ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ УЩЕМЛЕННЫХ ГРЫЖ У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	26
<i>М.А. Иванов, Н.С. Коплярова, В.В. Зайцев, П.Б. Бондаренко</i> ПРЕДИКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ИТОГИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ АНГИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ.....	31
<i>И.Р. Ужахов, Ю.А. Шнейдер, Г.Н. Горбунов</i> НАШ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АНЕВРИЗМОЙ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ	38
<i>А.Л. Титова, С.А. Сайганов</i> ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ И СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ ПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ.....	45
<i>С.В. Столов, Е.В. Слепенюк</i> УЧАСТИЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ФОРМИРОВАНИИ КАЛЬЦИНИРОВАННОГО АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА.....	51
<i>В.И. Шальнев, В.И. Мазуров</i> ВЛИЯНИЕ РАННЕЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ И СИМВАСТАТИНОМ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА	57
<i>И.Ю. Лукьянова</i> СЕЛЕКТИВНАЯ УРЕЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ХРОНОТРОПНЫХ И ДРОМОТРОПНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НИЖНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА	63
<i>В.И. Мазуров, М.А. Карачевцева, А.Г. Максимов, О.В. Барцевич</i> НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБОВ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРУДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ СТАЦИОНАРОВ	71
<i>Т.Н. Соловьева, Н.В. Козлова, А.В. Елькин, А.О. Барнаулов</i> ДИАГНОСТИКА ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ	79
<i>А.Н. Барينوва, С.Л. Плавинский, Ю.В. Янчук, Т. А. Половинкина</i> СКРИНИНГ НА ПРИЗНАКИ ОПАСНОГО И ВРЕДНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ У ЛИЦ, НАХОДЯЩИХСЯ В МЕСТАХ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ	84

<i>М.И. Корешкина, Т.Н. Трофимова, Ю.В. Назинкина, А.Д. Халиков</i> СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МИГРЕНИ.....	92
<i>Л.Э. Кокаева, Е.Б. Троиц, И.В. Сергеева, Т.В. Шнейдер</i> ОЦЕНКА УРОВНЯ АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА У ПАЦИЕНТОК С ЛИМФОМАМИ ХОДЖКИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ	101
<i>Л.Ю. Долинина, А.Н. Делиева, О.В. Галкина, В.И. Трофимов</i> ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МЕСТНОГО И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ	107

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>А.Г. Мирошниченко, С.Ф. Багненко, В.Е. Парфенов, Р.Р. Алимов, В.В. Стожаров, Ю.П. Линец, И.П. Миннуллин, И.М. Барсукова, Н.В. Разумный</i> РЕШЕНИЕ ЗАДАЧ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРОГРАММЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ «РАЗВИТИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ» ЗА СЧЕТ РЕОРГАНИЗАЦИИ ГОСПИТАЛЬНОГО ЭТАПА СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ	113
---	-----

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

<i>В.А. Мазурок, В.Л. Беликов, О.А. Сливин, С.М. Лобач</i> ВНЕЛЕГОЧНАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРЫЕ ИДЕИ	119
<i>В.И. Мазуров, Е.С. Жугрова, Е.С. Бутерус</i> ГОЛИМУМАБ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА	128
<i>В.И. Мазуров, Р.Р. Самигуллина, Я.А. Лейнеман</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГОЛИМУМАБА В ЛЕЧЕНИИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА.....	136

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Т.И. Белоусова, М.А. Убелс, Э.В. Земцовский</i> ОСТЕОПОРОЗ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА	145
---	-----

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ.....	152
---------------------------------	-----

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

<i>A.B. Smolyaninov, A.V. Chechetkin, I. A. Pirozhkov, D.A. Ivolgin, A.S. Khrupina</i> PERSPECTIVES OF UMBILICAL CORD BLOOD HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR CURE OF HIV INFECTION	7
<i>G.A. Doroshenko, V.A. Mazurok, A.N. Sankin, A.L. Krass</i> AUTOMATED CHOICE OF INITIAL MECHANICAL VENTILATION PARAMETERS: DEVELOPMENT PERSPECTIVES	14
<i>A.I. Shugaev, V.P. Zemlyanoy, A.L. Lugovoy, Y.V. Grebtsov, E.A. Yarceva</i> TOTAL ORTHOGRADE SORPTION INTESTINAL LAVAGE IN THE COMPLEX TREATMENT OF A WIDESPREAD PERITONITIS.....	20
<i>V.P. Zemlyanoy, A.B. Singaevskiy, Yu.V. Letina, R.I. Yarulin</i> THE FEATURES OF STRANGULATED HERNIAS IN PATIENTS WITH INFECTIOUS DISEASES	26
<i>M.A. Ivanov, N.S. Kopliarova, V.V. Zaitsev, P.B. Bondarenko</i> PREDICTORS CARDIOVASCULAR INSTABILITY AND ITS IMPACT ON THE OUTCOME OF PATIENTS RECONSTRUCTIVE VASCULAR SURGERY	31
<i>I.R. Uzhakhov, Y.A. Schneider, G.N. Gorbunov</i> OUR EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH ASCENDING AORTA ANEURYSMS	38
<i>A.L. Titova, S.A. Sayganov</i> DIASTOLIC LEFT VENTRICULAR FUNCTION AND MYOCARDIAL CONTRACTILITY AFTER SURGERY DIRECT REVASCULARIZATION ON THE BEATING HEART	45
<i>S.V. Stolov, E.V. Slepennok</i> THERE IS PARTICIPATING OF THE IMMUNE INFLAMMATION FORMING OF CALCIFIC AORTIC STENOSIS	51
<i>V.I. Shalnev, V.I. Mazurov</i> THE IMPACT OF EARLY INTENSIVE THERAPY WITH ATORVASTATIN AND SIMVASTATIN ON CLINICAL COURSE OF ACUTE CORONARY SYNDROME.....	57
<i>I.Y. Loukianova</i> SELECTIVE INHIBITION THERAPY IN CORRECTING DROMOTROPIC AND CHRONOTROPIC DISTURBANCES IN PATIENTS WITH LOWER MYOCARDIAL INFARCTION	63
<i>V.I. Mazurov, M.A. Karachevceva, A.G. Maximov, O.V. Bartchevich</i> SCIENTIFIC AND PRACTICAL SUBSTANTIATION WAYS TO IMPROVE EMPLOYMENT OF NURSES HEMATOLOGICAL DEPARTMENTS OF HOSPITALS.....	71
<i>T.N. Solovyova, N.V. Kozlova, A.V. Elkin, A.O. Barnaulov</i> DIAGNOSIS OF INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS UNDER PRESENT CONDITIONS.....	79
<i>A.N. Barinova, S.L. Plavinski, Yu.V. Yanchuk, T.A. Polovinkina</i> SCREENING FOR HARMFUL AND HAZARDOUS ALCOHOL CONSUMPTION AMONG DETAINEES IN CRIMINAL JUSTICE SYSTEM	84
<i>M.I. Koreshkina, T.N. Trofimova, Y.V. nazinkina, A.D. Khalikov</i> STRUCTURAL AND FUNCTIONAL WHITE MATTER BRAIN LESIONS IN MIGRAINE CASES.....	92

L.Je. Kokaeva, E.B. Troik, I.V. Sergeeva, T.V. Shnejder

ASSESSMENT OF THE LEVEL ANTIMULLERIAN HORMONE FOR PATIENTS
WITH HODGKIN'S LYMPHOMA AFTER CYTOTOXIC THERAPY 101

L.Y. Dolinina, A.N. Delieva, O.V. Galkina, V.I. Trofimov

MECHANISMS OF LOCAL AND SYSTEMIC INFLAMMATION
IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
OF VARYING SEVERITY107

PUBLIC HEALTH ORGANIZATION

*A.G. Miroshnichenko, S.F. Bagnenko, V.E. Parfenov, R.R. Alimov, V.V. Stozharov, Y.P. Linets,
I.P. Minnullin, I.M. Barsukova, N.V. Razumnyi*

PROBLEM SOLUTION OF THE STATE PROGRAM
OF THE RUSSIAN FEDERATION «HEALTH CARE DEVELOPMENT»
THROUGH THE REORGANIZATION OF INPATIENT EMERGENCY
MEDICAL CARE113

TREATMENT

V.A. Mazurok, V.L. Belikov, O.A. Slivin, S.M. Lobach

EXTRA-PULMONARY OXYGENATION: MODERN VIEW ON THE OLD IDEAS119

V.I. Mazurov, E.S. Zhugrova, E.S. Buterus

GOLIMUMAB IN TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS128

V.I. Mazurov, R.R. Samigullina, Y.A. Leineman

EFFICACY AND SAFETY OF GOLIMUMAB IN TREATMENT
OF ANKYLOSING SPONDYLITIS136

LITERATURE REVIEW

T.I. Belousova, M.A. Ubels, E.V. Zemtsovsky

OSTEOPOROSIS AND HERITABLE CONNECTIVE TISSUE DISORDERS
AT PEOPLE OF YOUNG AGE145

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS152

ПЕРСПЕКТИВЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

А.Б. Смолянинов^{1,3}, А.В. Четкин², И.А. Пирожков³, Д.А. Иволгин^{1,3}, А.С. Хрупина^{1,3}

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

²Российский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ООО «Покровский банк стволовых клеток» Санкт-Петербург, Россия

PERSPECTIVES OF UMBILICAL CORD BLOOD HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR CURE OF HIV INFECTION

A.B. Smolyaninov^{1,3}, A.V. Chechetkin², I. A. Pirozhkov³, D.A. Ivolgin^{1,3}, A.S. Khrupina^{1,3}

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

²Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federal Medical-biological Agency,
Saint-Petersburg, Russia

³Stem cell bank «Pokrovsky», Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Вирус иммунодефицита человека проникает в клетку после связывания с двумя мембранными рецепторами – CD4 и CCR5. Существует полиморфизм CCR5 delta 32, гомозиготное носительство которого обеспечивает практически полную резистентность к инфицированию ВИЧ. Перспективы применения пуповинной крови при лечении ВИЧ-инфекции заключаются в возможности проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови ВИЧ-инфицированным пациентам от доноров, гомозиготных носителей мутации CCR5 delta 32. Целью данной работы было скрининговое обследование образцов пуповинной крови общественного регистра доноров для выявления гомозиготного носительства полиморфизма CCR5 delta 32, их HLA-типирование и характеристика по количеству ядродержащих клеток для организации общественного регистра CCR5 delta 32 / CCR5 delta 32 доноров пуповинной крови. Всего было обследовано 2120 образцов пуповинной крови. Обнаружено 24 образца, гомозиготных по мутации CCR5 delta 32.

Ключевые слова: пуповинная кровь, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, вирус иммунодефицита человека, CCR5 delta 32.

Human immunodeficiency virus enters into cell after interaction with two membrane receptors – CD4 and CCR5. There is CCR5 delta 32 polymorphism that provides resistance against HIV infection. Perspectives of using umbilical cord blood for cure of HIV infection are associated with the possibility of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation to HIV-infected patients from homozygous carriers of the CCR5 delta 32 mutation. The object of this research was the screening of cord blood samples for CCR5 delta 32 / CCR5 delta 32 polymorphism detection and HLA-typing and characterization of the number of nucleated cells of these samples to establish public inventory of such umbilical cord blood donors. It was investigated 2120 umbilical cord blood samples. We found 24 CCR5 delta 32/CCR5 delta 32 samples.

Key words: umbilical cord blood, hematopoietic stem cell transplantation, human immunodeficiency virus, CCR5 delta 32.

Вирус иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1) был впервые выделен в 1983 г. Пандемия ВИЧ-инфекции остаётся одной из наиболее значимых эпидемий в истории человечества, несмотря на то, что ведущие лаборатории мира около тридцати лет проводят масштабные научные исследования ВИЧ-инфекции. Разработаны эффективные схемы лечения, позволяю-

щие значительно увеличить продолжительность жизни больных, однако существующие терапевтические стратегии не приводят к полному выздоровлению пациента.

ВИЧ проникает в клетки посредством связывания гликопротеина вирусной оболочки gp 120 с мембранными рецепторами CD4 и CCR5. Одновременная экспрессия рецепторов CD4 и

CCR5 встречается на Т-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах и дендритных клетках. Белок CCR5 кодируется геном CCR5, расположенным на коротком плече хромосомы 3 в позиции 21 (3p21). Существует полиморфизм CCR5 delta 32, представляющий из себя делецию 32 пар нуклеотидов в кодирующей области гена CCR5. В результате экспрессии мутантного гена в гомозиготном состоянии транслируется укороченный, функционально неактивный белок CCR5. Вследствие этого гомозиготные носители данного полиморфизма обладают практически полной резистентностью к инфицированию ВИЧ [1, 2].

Гомозиготными носителями делеционного аллеля являются около 1% представителей европеоидной расы, гетерозиготами являются в среднем 10–15%, в африканской и азиатской популяциях не выявлено гомозиготное носительство полиморфизма CCR5 delta 32 [3]. Отмечается снижение распространённости носительства полиморфизма с севера на юг Европы. Так, наибольшая частота носительства делеционного аллеля обнаружена в финской и мордовской популяциях – 16%, наименьшая частота на Сардинии (4%) [4]. Также высокая распространённость полиморфизма отмечена во Франции (13,6%) и Дании (12,3%). В южных странах отмечено снижение встречаемости полиморфизма – у итальянцев 5,6%, у португальцев 5,2%, у корсиканцев 1,2% [5]. Высокая частота носительства наблюдается у российских поморов – встречаемость полиморфизма CCR5 delta 32 в гомозиготном состоянии достигает 3,1%, гетерозиготами являются 30,2%. Также высокая встречаемость отмечена у гагаузов – 2,1% гомозиготное носительство, 19,9% гетерозиготное носительство и среди западных украинцев – 2,1% гомозиготное носительство, 20,8% – гетерозиготное носительство [6].

Известен успешный случай трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) периферической крови в 2007 году в Германии ВИЧ-инфицированному пациенту с острым миелоидным лейкозом от донора, гомозиготного носителя полиморфизма CCR5 delta 32. Сразу после трансплантации была прекращена высокоактивная антиретровирусная терапия. Полный химеризм развился на 61 день после трансплантации. На 68 день после трансплантации провирусная ДНК находилась на неопределяемом уровне при исследовании периферической крови. Кроме того, при анализе периферической крови, биоптатов различных тканей, включая

кишечник, печень, мозг, лимфоузлы, наличие провирусной ДНК в течение всего периода времени, прошедшего после трансплантации, выявлено не было [7, 8]. Однако, несмотря на успешность проведённого лечения, это был лишь единичный случай и в последующем ни одной ТГСК для лечения ВИЧ-инфекции не было проведено [9]. Это связано не только с редкой встречаемостью полиморфизма CCR5 delta 32, но и необходимостью строгой совместимости донора и реципиента по системе HLA – при ТГСК костного мозга и периферической крови должны совпадать минимум 7 из 8 аллелей в четырёх локусах HLA-A, -B, -C, -DRB1 при типировании высокого разрешения [10, 11].

Эти условия создают значительные сложности для подбора соответствующего реципиента в регистре доноров гемопоэтических стволовых клеток костного мозга и периферической крови. В то же время многими исследователями показано, что при ТГСК пуповинной крови не возникает необходимости соблюдения таких строгих условий совместимости по HLA-антигенам. При ТГСК пуповинной крови достаточно совпадения 4 из 6 аллелей в локусах HLA-A, -B при типировании низкого разрешения и в локусе HLA-DRB1 при типировании высокого разрешения [12, 13]. В настоящее время пуповинная кровь считается одним из главных источников гемопоэтических стволовых клеток, наряду с костным мозгом и периферической кровью. Первая успешная ТГСК пуповинной крови была проведена в 1988 г. во Франции пятилетнему пациенту с анемией Фанкони [14]. С каждым годом растёт количество проводимых ТГСК пуповинной крови. Так, к 2011 г. в трансплантационных центрах по всему миру было проведено уже более 20000 ТГСК пуповинной крови для лечения детей и взрослых с гематологическими заболеваниями [15]. Многочисленные сравнительные исследования ТГСК костного мозга, периферической и пуповинной крови демонстрируют эквивалентные исходы трансплантаций, что позволяет рассматривать пуповинную кровь как альтернативный источник гемопоэтических стволовых клеток [16–22]. Таким образом, ТГСК пуповинной крови с большой вероятностью могла бы найти клиническое применение для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов.

Целью данной работы явилось скрининговое обследование образцов пуповинной крови общественного регистра доноров ООО «Покровский

банк стволовых клеток» для детекции полиморфизма CCR5 delta 32, их типирование по системе HLA и характеристика по количеству ядродержащих клеток.

Материалы и методы исследования

В исследовании использовалась геномная ДНК, выделенная из образцов пуповинной крови общественного регистра доноров ООО «Покровский банк стволовых клеток».

Получение пуповинной крови. Все образцы пуповинной крови были собраны как во время срочных родов, так и во время операции кесарева сечения. Забор пуповинной крови осуществлялся сразу после рождения ребенка – пуповина клеммировалась в течение 30 с после рождения ребенка, затем отсекалась между зажимами, и после обработки пуповины в месте предполагаемого прокола антисептиком производилась пункция пупочной вены. Кровь поступала в мешок самотеком. Сбор крови проводился до полного опустошения пупочной вены. По окончании сбора крови на трубку рядом с иглой накладывался зажим, игла извлекалась из вены, кровь перемешивалась с антикоагулянтом. Контейнер упаковывался в индивидуальный пластиковый пакет. При поступлении контейнера с кровью в ООО «Покровский банк стволовых клеток» после его идентификации и обработки поверхности антисептиком, пакет с кровью переносился в подготовленный ламинарный бокс, где из него перед началом выделения фракции ядродержащих клеток отбиралось по 1 мл в две микропробирки типа Эппендорф для исследования на гемоанализаторе и HLA-типирования. Микропробирки маркировались. Фракция ядродержащих клеток из пуповинной крови выделялась двумя методами: с использованием модифицированного метода двойного центрифугирования [23] в модификации Американской ассоциации банков крови [24]; с использованием автоматической системы «Seraх S100» («Biosafe», Швейцария). После получения клеточного концентрата в ламинарном боксе стерильным шприцем в криопакет вводился рассчитанный объем криопротектора (DMCO 10%, Pall, Великобритания) в мл. Замораживание концентрата осуществлялось в программируемом замораживателе Стуро 560-16 (Planer, Великобритания). Криокоробка с образцом переносилась на длительное хранение при температуре, не превышающей -150°C , в сосуд Дьюара с жидким азотом.

Определение полиморфизма CCR5 delta 32 с помощью метода полимеразная цепная реакция (ПЦР). ДНК выделялась из 0,9 мл замороженной пуповинной крови с использованием коммерческих наборов Protrans (Германия) и Ахуген (США). Скрининговое исследование образцов на CCR5 delta 32 аллель проведено с помощью метода полимеразная цепная реакция (ПЦР). Использовались следующие праймеры, фланкирующие делеционный сайт:

F: CTGTGTTTGCGTCTCTCCCA
R: CCTCTTCTTCTCATTTTCGACACCG.

ПЦР проводилась в амплификаторе Biorad My Cycler Version 1.065. Условия реакции: 94°C – 5 мин; далее 94°C – 30 с, 56°C – 40 с, 72°C – 40 с в течение 35 циклов; затем 72°C – 10 мин и 15°C – 5 мин. Детекция полиморфизма осуществлялась в 9% полиакриламидном геле с применением вертикального электрофореза. Длина ПЦР фрагментов составляла 224 п.н. при нормальном варианте гена и 192 п.н. при гомозиготном полиморфизме CCR5 delta 32.

HLA-типирование. HLA-типирование образцов пуповинной крови производилось методом SSP (sequence-specific priming). ДНК выделялась из 0,5–0,7 мл пуповинной крови с применением наборов для выделения Protrans DNA Box 500 (Protrans, Германия). Концентрация ДНК оценивалась на спектрофотометре, среднее значение концентрации при выделении данным набором равно 70 мкг/мл. Далее производилась амплификация с использованием циклерплатных систем Protrans HLA-A*, -B*, -DRB1* (Protrans, Германия). После нанесения на планшет образцов ДНК, они помещались в термоциклер (MyCycler, Biorad) для проведения реакции амплификации. По окончании термоциклирования производился электрофорез в агарозном геле. После нанесения продуктов амплификации в лунки геля электрофоретическую ячейку подключали к источнику питания и проводили электрофорез в течение 25 мин при 170V. Снимок геля производился через трансиллюминатор и заносился в компьютерную базу данных. В каждой из 96 лунок должен был получиться контрольный продукт для оценки проведения корректной амплификации, а также в некоторых лунках должна быть полоска специфического продукта, что и определяло соответствующий генотип по локусам HLA-A, HLA-B и HLA-DRB1.

Результаты и их обсуждение

При скрининговом исследовании образцов пуповинной крови для детекции полиморфизма CCR5 delta 32 с октября 2011 г. по июль 2013 г. было обследовано 2120 образцов. В результате исследования было обнаружено 24 образца, гомозиготных по мутации CCR5 delta 32, что в относительном количестве составляет 1,13%. В 417 образцах полиморфизм CCR5 delta 32 присутствовал в гетерозиготном состоянии

(19,67% в относительном количестве). Общее количество ядродержащих клеток (ОЯК) в образцах, гомозиготных по мутации CCR5 delta 32, составило $1059 \pm 124 \times 10^6$, количество CD34+ клеток составило $3,95 \pm 1,08 \times 10^6$. Результаты HLA-типирования представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, во всех CCR5 delta 32/delta 32 образцах выявлены наиболее распространённые на Северо-Западе России HLA-аллели (табл. 2).

Таблица 1

Результаты HLA-типирования образцов пуповинной крови с генотипом CCR5 delta 32/delta 32

№	HLA-A		HLA-B		HLA-DRB1	
1	2	26	15	38	7	13
2	2	3	35	58	1	14
3	2	3	41	56	13	15
4	24	68	38	44	13	13
5	2	32	44	44	11	12
6	3	3	7	27	15	16
7	1	23	8	44	3	7
8	2	25	18	57	4	7
9	2	25	27	44	1	11
10	3	33	44	47	1	13
11	2	11	8	27	3	14
12	2	2	7	18	4	11
13	1	2	8	51	3	11
14	1	3	13	35	1	7
15	29	32	7	27	4	10
16	3	29	13	40	4	13

Примечание. Серым цветом выделены наиболее часто встречающиеся в Северо-Западном регионе России HLA-аллели (по данным ООО «Покровский банк стволовых клеток»).

Таблица 2

Наиболее часто встречающиеся HLA-аллели в Северо-Западном регионе Российской Федерации

Локус	Наиболее часто встречаемый аллель	Частота, %	Средняя частота данного аллеля для европеоидной расы [25]	Диапазон частот [25]
HLA-A	*02	28,3	25,01	7,2–39,6
	*03	15,8	6,87	1,6–25,6
	*01	13,6	14,07	5,3–28,1
HLA-B	*07	13,6	8,67	1,0–16,0
	*35	12,3	10,33	5,0–18,3
	*44	8,8	11,19	4,6–21,7
HLA-DRB1	*07	15,1	13,7	5,3–28,9
	*15	14,8	10,73	5,7–25,6
	*13	13,7	11,11	4,5–26,2

Перспективы применения ТГСК при лечении ВИЧ-инфекции связаны с возможностью проведения трансплантации ВИЧ-инфицированному реципиенту от донора, являющегося гомозиготным носителем полиморфизма CCR5 delta 32. Однако условия проведения ТГСК – необходимость строгого подбора пары донор-реципиент по системе HLA и редкая встречаемость полиморфного варианта гена делают нецелесообразным поиск образцов, пригодных для трансплантации, в регистрах доноров гемопоэтических стволовых клеток костного мозга и периферической крови. В то же время для проведения успешной ТГСК пуповинной крови требуется соблюдение значительно менее строгих условий гистовместимости. В этом случае создание регистра доноров пуповинной крови, гомозиготных носителей мутации CCR5 delta 32 обеспечит большую вероятность подбора донора ВИЧ-инфицированному реципиенту, которому необходима ТГСК. Практическая возможность осуществления ТГСК пуповинной крови при ВИЧ-инфекции также подтверждается сообщениями о проведении двойной ТГСК пуповинной крови ВИЧ-негативной 34-летней пациентке с острым миелоидным лейкозом. Ретроспективно у одного из доноров пуповинной крови было выявлено гомозиготное носительство полиморфизма CCR5 delta 32. Исследование химеризма показало 100% приживление клеток CCR5 delta 32/delta 32 образца. In vitro исследования на 123 день после трансплантации показали, что мононуклеарные клетки периферической крови пациентки были резистентны к штаммам ВИЧ-1 BAL (CCR-тропный штамм) и NL4-3 (CXCR4-тропный штамм) [26]. В настоящее время использование двух образцов пуповинной крови для проведения ТГСК является перспективным подходом, позволяющим избежать лимитирующего фактора в связи с недостаточной для взрослого реципиента клеточностью образца и повышает доступность ТГСК для взрослых реципиентов [27, 28].

По данным американских исследователей, регистр доноров стволовых клеток пуповинной крови, гомозиготных носителей полиморфизма CCR5 delta 32, состоящий из 300 образцов, позволит осуществить подбор образца для трансплантации, совместимого по системе HLA и с необходимой для трансплантации клеточностью не менее $2,5 \times 10^7$ ОЯК/кг массы тела, с вероятностью 73,6% для детей и 27,9% для взрослых европеоидной расы [26]. Кроме того, появились исследования, в которых

было продемонстрировано, что для проведения успешных комбинированных ТГСК пуповинной крови и гаплоидентичных трансплантаций необходимая клеточность может составлять 1×10^7 ОЯК/кг массы тела [29–31]. В этом случае вероятность подбора соответствующего образца пуповинной крови для ТГСК будет равняться 85,6% для детей и 82,1% для взрослых пациентов европеоидной расы [26].

Подходящими кандидатами для проведения ТГСК пуповинной крови от доноров с CCR5 delta 32/delta 32 генотипом могли бы стать ВИЧ-инфицированные лица, которым показана ТГСК по поводу гематологической или другой сопутствующей патологии. Также ТГСК пуповинной крови с делеционными аллелями может быть показана пациентам со СПИД, резистентным к проводящейся антиретровирусной терапии.

Следует добавить, что для увеличения вероятности подбора пары донор-реципиент поиск донорского образца прежде всего стоит проводить в региональном регистре доноров в связи с вариабельностью географического распространения HLA-аллелей. Об этом также свидетельствуют данные по распространённости HLA-аллелей среди образцов пуповинной крови, полученные в настоящем исследовании. Во всех CCR5 delta 32/delta 32 образцах встречаются наиболее распространённые на Северо-Западе России HLA-аллели (см. табл. 1). Поэтому не возникает сомнений в необходимости создания собственного регионального общественного регистра доноров пуповинной крови, гомозиготных носителей CCR5 delta 32/delta 32 полиморфизма, для более эффективного поиска совместимых образцов пуповинной крови для проведения ТГСК ВИЧ-инфицированным пациентам. Обнаруженные в результате скрининга CCR5 delta 32/delta 32 образцы будут включены в региональный общественный регистр доноров пуповинной крови для проведения ТГСК. Эти образцы при получении результатов клинических испытаний могли бы найти применение при лечении ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и за рубежом.

Выводы

1. ТГСК пуповинной крови от доноров, гомозиготных по мутации CCR5delta32, может быть проведена ВИЧ-инфицированным пациентам с онкогематологическими заболеваниями и пациентам со СПИД, резистентным к антиретровирусной терапии.

2. Комбинирование ТГСК пуповинной крови и гаплоидентичной трансплантации и двойная ТГСК пуповинной крови позволят значительно повысить вероятность нахождения адекватного HLA-совместимого образца.

3. Существует значительно большая вероятность нахождения совместимого образца для трансплантации в региональном регистре доноров в связи с тем, что вероятность совпадения HLA-генотипа среди одной этнической популяции выше.

4. Обнаруженные в результате скрининга CCR5 delta 32/delta 32 образцы позволят организовать собственное региональное хранилище подобного рода образцов пуповинной крови.

Литература

1. *Deng, H.* Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1 / H. Deng [et al.] // *Nature*. – 1996. – Vol. 381. – P. 661–666.

2. *Dragic, T.* HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5 / T. Dragic [et al.] // *Nature*. – 1996. – Vol. 381. – P. 667–673.

3. *Samson, M.* Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene / M. Samson [et al.] // *Nature*. – 1996. – Vol. 382. – P. 722–725.

4. *Libert, F.* The *deltaccr5* mutation conferring protection against HIV-1 in Caucasian populations has a single and recent origin in Northeastern Europe / F. Libert [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1998. – Vol. 7, № 3. – P. 399–406.

5. *Lucotte, G.* Distribution of the CCR5 Gene 32-bp Deletion in Europe / G. Lucotte, G. Mercier // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* – 1998. – Vol. 19, № 2. – P. 174–177.

6. *Кофиади, И.А.* Распределение аллелей генов CCR5, CCR2 и SDF1, ассоциированных с устойчивостью к ВИЧ-инфекции, в Российских популяциях / И.А. Кофиади [и др.] // Доклады академии наук. – 2007. – Т. 415, № 6. – С. 842–845.

7. *Hutter, G.* Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation / G. Hutter, D. Nowak, M. Mossner // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 692 – 698.

8. *Allers, K.* Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation / K. Allers, G. Hütter, J. Hofmann // *Blood*. – 2011. – Vol. 117, № 10. – P. 2791–2799.

9. *Hutter, G.* Allogeneic transplantation of CCR5-deficient progenitor cells in a patient with HIV infection: an update after 3 years and the search for patient no. 2 / G. Hutter, E. Thiel // *AIDS*. – 2011. – Vol. 25. – P. 273–274.

10. *Bray, R.A.* National marrow donor program HLA matching guidelines for unrelated adult donor hematopoietic cell transplants / R.A. Bray [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2008 – Vol. 14. – P. 45–53.

11. *Lee, S.J.* High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation / S.J. Lee [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. 110, № 13. – P. 4576–4583.

12. *Brunstein, C.G.* Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts / C.G. Brunstein [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, № 2. – P. 282–288.

13. *Spellman, S.R.* A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation / S.R. Spellman [et al.] // *Blood*. – 2012. – Vol. 120, № 2. – P. 259–265.

14. *Gluckman, E.* Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling / E. Gluckman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321, № 17. – P. 1174–1178.

15. *Gluckman, E.* Milestones in umbilical cord blood transplantation / E. Gluckman, A. Ruggeri, F. Volt // *Br. J. Haematol.* – 2011. – Vol. 154, № 4. – P. 441–447.

16. *Chen, Y.H.* Comparative outcomes between cord blood transplantation and bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in patients with hematologic malignancies: a single-institute analysis / Y.H. Chen [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2013. – Vol. 126, № 13. – P. 2499–2503.

17. *Smith, A.R.* Hematopoietic cell transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia in second complete remission: similar outcomes in recipients of unrelated marrow and umbilical cord blood versus marrow from HLA matched sibling donors / A.R. Smith [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2009. – Vol. 15, № 9. – P. 1086–1093.

18. *Tomblin, M.B.* Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome / M.B. Tomblin [et al.] // *J. Clin.*

Oncol. – 2009. – Vol. 27, № 22. – P. 3634–3641.

19. *Gutman, J.A.* Low relapse without excessive transplant-related mortality following myeloablative cord blood transplantation for acute leukemia in complete remission: a matched cohort analysis / J.A. Gutman [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2009. – Vol. 15, № 9. – P. 1122–1129.

20. *Eapen, M.* Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis / M. Eapen [et al.] // The Lancet Oncology. – 2010. – Vol. 11, № 7. – P. 653–660.

21. *Brunstein, C.G.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood / C.G. Brunstein [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 116, № 22. – P. 4693–4699.

22. *Zhang, M.J.* Comparison of Outcomes after HLA-Matched Sibling and Unrelated Donor Transplantation for Children with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia / M.J. Zhang [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2012. – Vol. 18, № 8. – P. 1204–1210.

23. *Rubinstein, P.* Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution / P. Rubinstein [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – Vol. 92, № 22. – P. 10119–10122.

24. *Umbilical cord blood* / D.H. McKenna [et al.] // Core Principles in cellular therapy / ed. by J.D. Roback [et al.] / AABB; Bethesda, 2008. – Chapter 3. – P. 47–72.

25. *Marsh, S.G.E.* The HLA FactsBook / S.G.E. Marsh, P. Parham, L.D. Barber. – London: Academic Press, 1999. – P. 416.

26. *Petz, L.D.* Hematopoietic Cell Transplantation with Cord Blood for Cure of HIV Infections / L.D. Petz [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 393–397.

27. *Stanevsky, A.* Double umbilical cord blood transplant: more than a cell dose? / A. Stanevsky [et al.] // Leuk. Lymphoma. – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 975–982.

28. *Scaradavou, A.* Double unit grafts successfully extend the application of umbilical cord blood transplantation in adults with acute leukemia / A. Scaradavou, C.G. Brunstein, M. Eapen // Blood. – 2013. – Vol. 121, № 5. – P. 752–758.

29. *Liu, H.* Reduced-intensity conditioning with combined haploidentical and cord blood transplantation results in rapid engraftment, low GVHD, and durable remissions / H. Liu [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 118, № 24. – P. 6438–6445.

30. *Magro, E.* Early hematopoietic recovery after single unit unrelated cord blood transplantation in adults supported by co-infusion of mobilized stem cells from a third party donor / E. Magro [et al.] // Haematologica. – 2006. – Vol. 91, № 5. – P. 640–648.

31. *Sebrango, A.* Haematopoietic transplants combining a single unrelated cord blood unit and mobilized haematopoietic stem cells from an adult HLA-mismatched third party donor. Comparable results to transplants from HLA-identical related donors in adults with acute leukaemia and myelodysplastic syndromes / A. Sebrango, I. Vicuña, A. de Laiglesia // Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 259–274.

И.А. Пирожков
e-mail: ipir@mail.ru

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ ВЫБОР НАЧАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ: ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Г.А. Дорошенко¹, В.А. Мазурок¹, А.Н. Санкин², А.Л. Красс²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

² ЗАО «Завод «Электромедоборудование», Санкт-Петербург

AUTOMATED CHOICE OF INITIAL MECHANICAL VENTILATION PARAMETERS: DEVELOPMENT PERSPECTIVES

G.A. Doroshenko¹, V.A. Mazurok¹, A.N. Sankin², A.L. Krass²

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

² ZAO «Zavod «Elektromedoborudovanie», Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

На основании анализа литературы, с учетом патофизиологии дыхания и кровообращения выделены ситуации, требующие различных подходов при установке параметров респираторной поддержки. Для каждой выделенной клинической ситуации предложены начальные параметры вентиляции, а также их допустимые границы.

Создан и подтвержден в ходе стендовых и клинических испытаний автоматизированный алгоритм, обеспечивающий информационную поддержку специалисту в процессе установки начальных параметров респираторной поддержки, – экспертная система.

Ключевые слова: начальные параметры респираторной поддержки, автоматизация вентиляции, экспертные системы.

On the basis of scientific data, in accordance with pathology of the respiratory and circulation systems, different situations, demanding different approaches to ventilator settings, were assigned. For each group of situations the initial ventilator settings and their acceptable limits were suggested.

In the course of clinical trial and bench-test the knowledge-based system was designed and proved. The knowledge-based system provides informational support in the process of initial ventilator setting.

Key words: initial ventilation settings, automation of mechanical ventilation, knowledge-based systems.

Введение

Анестезиология – одна из наиболее стрессовых медицинских специальностей, что в значительной степени стало результатом развития и успехов хирургии, сделавших возможным выполнение больших оперативных вмешательств у пациентов с выраженной сопутствующей патологией, и таким образом предопределивших возрастание риска и усложнение анестезиологического пособия [1]. В силу таких факторов нагрузка на анестезиолога-реаниматолога зачастую становится предельной, а несвоевременная диагностика им неотложных состояний и врачебные ошибки – все более вероятными.

Понятие «информационного стресса анестезиолога-реаниматолога», широко распространенное в последнее время, возникло в связи со все возрастающей информационной нагрузкой:

необходимостью осмысления и обработки большого количества (порядка 40–60) параметров оценки состояния пациента, выдаваемых современным монитором жизненных функций, необходимостью учета других, не менее важных, факторов при принятии решений, высокой ценой ошибки [2, 3]. В итоге, по данным академика А.А. Бунятына с соавторами [2], в структуре причин анестезиологических осложнений доминирует человеческий фактор (до 83%), причем практически в каждом четвертом случае (23%) причиной тому является незнание, в 16% – пренебрежение опасностью, а 13% – отсутствие должного внимания.

С учетом вышеизложенного, разработка надежной информационной поддержки врача в процессе принятия столь ответственного решения как выбор начальных параметров вентиля-

ции становится важной и приобретает особое значение.

На сегодняшний день автоматизированный выбор параметров вентиляции по антропометрическим и биомеханическим (но не по анамнестическим) данным реализован в нескольких интеллектуальных режимах вентиляции:

1. В режиме подстраивающейся вспомогательной вентиляции (Adaptive Support Ventilation, ASV), представленной в линейке респираторов швейцарской фирмы Hamilton.

2. В технологии IntelliVent[®], являющейся результатом дальнейшего развития инженерами компании вышеуказанного режима ASV.

3. В режиме пропорциональной поддержки давлением (Proportional Pressure Support, PPS), представленном в наиболее сложных респираторах (Evita 4, Evita Excel) фирмы Dräger (Германия) [4].

4. В режиме пропорциональной вспомогательной вентиляции (Proportional Assist Ventilation, PAV) в респираторе Puritan Bennett-840 (Covidien, США), во многом схожем с вышеописанным режимом PPS.

Кроме того, не так давно на рынке дыхательного оборудования появился респиратор Bellavista немецкой фирмы Westfalia, обладающий функцией «Ventilation Assist», которая позволяет осуществлять автоматическую предустановку параметров респираторной поддержки пользователем на основе базовых данных о пациенте, таких как рост, возраст и наличие легочной патологии (<http://westfalia.ru/index.html?page=catalog.narcoz.ivl&id=718>). Помимо этого, ведутся разработки компьютеризированных систем настройки параметров вентиляции на основе биомеханики дыхания, предназначенные для использования с различными режимами вентиляции и требующие для своей работы дополнительного оборудования [5].

Таким образом, на данный момент лишь наиболее совершенные и немногочисленные образцы дыхательной техники ведущих фирм оснащены технологиями автоматизированного выбора и настройки параметров вентиляции на основе антропометрических и биомеханических данных пациента. Возможностью установки параметров вентиляции с учетом патологии дыхания обладают единичные респираторы, тогда как дыхательных аппаратов, предлагающих автоматизированный выбор параметров вентиляции с учетом нарушений систем дыхания и кровообращения, на сегодняшний день не существует. Опираясь на руководства по ис-

кусственной вентиляции легких [4, 6] и общую направленность развития дыхательного оборудования, разработка такого рода технологии представляется целесообразной.

Цель исследования: разработка технологии автоматизированного выбора начальных параметров вентиляции легких с учетом антропометрических и анамнестических данных пациента.

Материалы и методы

В качестве модельного примера был выбран режим CMV (VC) (controlled mechanical ventilation, принудительная вентиляция, контролируемая по объему), при котором все параметры дыхания полностью задаются аппаратом. К этим параметрам относятся: ДО (дыхательный объем, мл/кг), I:E (отношение длительности вдоха к длительности выдоха), ЧД (частота дыхания, мин⁻¹), ПДКВ (положительное давление в конце выдоха, PEEP, см вод. ст.), FiO₂ (фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси, в долях единицы).

На основании практического опыта и анализа литературы [4, 7] были выделены ситуации, требующие, с учетом особенностей нарушений биомеханики дыхания и параметров гемодинамики, различных подходов при выборе начальных параметров респираторной поддержки. Эти ситуации были разделены на однородные группы (кластеры) в зависимости от состояния вышеуказанных жизненно важных систем: кровообращения и дыхания [7].

Для системы кровообращения выделили 5 кластеров: вариант нормы, малый сердечный выброс, гиповолемия, остановка кровообращения, воздушная эмболия.

Для респираторной системы выделили 4 кластера: вариант нормы, обструктивный синдром, рестриктивный синдром, исходная гиперкапния.

Необходимо отметить, что терминальные состояния – остановка кровообращения и воздушная эмболия в дальнейшем были объединены в один кластер.

Результаты и их обсуждение

В результате экспертной оценки, выполненной несколькими специалистами, были определены значения начальных установок параметров вентиляции для режима CMV (VC), а также их граничные значения для различных состояний систем кровообращения и дыхания – так называемая «экспертная система» (ЭС) (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Начальные параметры искусственной вентиляции легких для режима CMV (VC)

Респираторная система	Вариант нормы	Обструкция	Рестрикция	Исходная гиперкапния
Система кровообращения				
Вариант нормы	ДО = 10 I:E = 1:2 ЧД = 10 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,8	ДО = 12 I:E = 1:5 ЧД = 8 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,8	ДО = 6 I:E = 1:1 ЧД = 12 P _{exp} = 8 FiO ₂ = 0,8 0,8	ДО = 10–12 10 I:E = 1:2 1:2 ЧД = 18 18 P _{exp} = 0 0 FiO ₂ = 0,6 0,6
Малый сердечный выброс	ДО = 7 I:E = 1:2 ЧД = 10 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,8	ДО = 9 I:E = 1:5 ЧД = 8 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,8	ДО = 6 I:E = 1:1 ЧД = 12 P _{exp} = 6 FiO ₂ = 0,8	ДО = 10 I:E = 1:2 ЧД = 18 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,6
Гиповолемия	ДО = 10 I:E = 1:2 ЧД = 10 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,8	ДО = 12 I:E = 1:5 ЧД = 8 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,8	ДО = 6 I:E = 1:1 ЧД = 12 P _{exp} = 4 FiO ₂ = 0,8	ДО = 10 I:E = 1:2 ЧД = 18 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,6
Воздушная эмболия, остановка кровообращения	ДО = 10 I:E = 1:2 ЧД = 12 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 1:0			

Таблица 2

Границы допустимых значений параметров искусственной вентиляции легких для режима CMV (VC)

Респираторная система	Вариант нормы	Обструкция	Рестрикция	Исходная гиперкапния
Система кровообращения				
Вариант нормы	ДО = 10–15 I:E = 1:2 ЧД = 8–12 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,8	ДО = 12–15 I:E = 1:3–1:5 ЧД = 8–12 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,8	ДО < 10 I:E = 1:1–5:1 ЧД = 12–20 P _{exp} = 5–8 FiO ₂ = 0,8	ДО = 10–12 I:E = 1:2 ЧД = 18 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,6
Малый сердечный выброс	ДО < 10 I:E = 1:2 ЧД = 8–12 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,8	ДО < 12 I:E = 1:3–1:5 ЧД = 8–12 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,8	ДО < 10 I:E = 1:1–3:1 ЧД = 12–20 P _{exp} = 5–8 FiO ₂ = 0,8	ДО < 12 I:E = 1:2 ЧД = 12–20 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,6
Гиповолемия	ДО = 10–15 I:E = 1:2 ЧД = 8–12 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,8	ДО = 12–15 I:E = 1:3–1:5 ЧД = 8–12 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,8	ДО < 10 I:E = 1:1–3:1 ЧД = 12–20 P _{exp} = 0–5 FiO ₂ = 0,8	ДО = 10–15 I:E = 1:2 ЧД = 12–20 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 0,6
Воздушная эмболия, остановка кровообращения	ДО = 10–15 I:E = 1:2 ЧД = 8–12 P _{exp} = 0 FiO ₂ = 1:0			

Экспертная система

Система кровообращения

Вариант нормы	Малый сердечный выброс	Гиповолемия	Воздушная эмболия, остановка кровообращения
---------------	------------------------	-------------	---

Респираторная система

Вариант нормы	Обструкция	Рестрикция	Исходная гиперкапния
---------------	------------	------------	----------------------

Параметры вентиляции:

D_O (мл) (мл/кг)	1020 12	ЧД (дых/мин)	8
FiO_2	0.8	$\text{P}_{\text{еexр}}$ см вод. ст.	0
I:E	1:5	<input type="button" value="Установить"/> <input type="button" value="Сбросить"/> <input type="button" value="Самостоятельно"/> <input type="button" value="Отмена"/>	

Интерфейс автоматизированного выбора параметров вентиляции

Макет разработанного пользовательского интерфейса автоматизированного выбора параметров вентиляции по антропометрическим и анамнестическим данным пациента в режиме CMV (VC) приведен на рис.

Для начала работы с ЭС специалисту необходимо внести в память компьютера данные о состоянии респираторной системы и системы кровообращения пациента, для чего необходимо активировать одну клавишу в верхней линейке и одну клавишу в нижней линейке (см. рис.). После этого в соответствующих окнах появятся начальные параметры вентиляции, предлагаемые автоматизированным алгоритмом. Врачу предоставляются три варианта дальнейших действий: установить предложенные параметры вентиля-

ции, откорректировать их согласно своим представлениям о ситуации, отклонить предложенные параметры и установить их самостоятельно.

В первом случае для начала вентиляции легких врачу необходимо нажать появившуюся на экране модуля управления комплексом клавишу «Установить».

Во втором случае врач имеет возможность откорректировать значения тех или иных параметров, для чего ему требуется активизировать клавишу «Корректировать».

В третьем случае врач самостоятельно устанавливает параметры вентиляции при помощи выпадающего меню.

Если выбор начальных параметров вентиляции осуществляется самостоятельно (т.е.

без использования предустановок, рекомендуемых ЭС), то их значения могут выходить за рекомендуемые пределы. В таком случае должен сработать сигнал тревоги, после чего специалисту требуется либо скорректировать устанавливаемые параметры, чтобы их значения не выходили за рекомендуемые границы, либо подтвердить, что данные установки являются результатом его осознанного выбора, а не результатом невнимательности или ошибки.

С учетом вышеизложенного, очевидны функции экспертной системы – интеллектуальной системы-советчика, построенной на базе знаний о предметной области, а также опыта и знаний экспертов. Принципиальным отличием ЭС от других программ является то, что она является «компетентным партнером» – экспертом-консультантом в какой-либо предметной области. Реальные экспертные системы могут иметь сложную систему модулей, но для любой экспертной системы необходимо наличие следующих блоков [13, 14]: базы знаний, представляющей совокупность знаний в предметной области, машины вывода, моделирующей ход рассуждений эксперта, редактора базы знаний и интерфейса пользователя.

Преимуществом использования ЭС является возможность расширения сферы применения знаний авторитетных специалистов. Кроме того, знания, аккумулированные в ЭС, прекрасно документированы, а значит, и аргументированы, при многократном решении одной и той же задачи ЭС выдают одно и то же решение в отличие от человека, который подвержен эмоциональным факторам [14].

В разработанной нами экспертной системе в качестве формы отображения данных были выбраны двухвходовые таблицы вида $A[n \times m]$, где n – количество состояний системы кровообращения; m – количество состояний респираторной системы. Работоспособность предложенной системы была подтверждена в ходе стендовых и клинических испытаний в апреле 2011 г. в СПбМАПО, НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова и СПКК ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», а также посредством анкетирования врачей и медсестер, работавших на созданном наркозно-дыхательном комплексе (Рег. удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития №ФСР 2011/11765 от 25 августа 2011 г.).

Заключение

Разработана технология интерактивного выбора параметров респираторной поддержки, позволяющая осуществлять автоматическую установку начальных параметров вентиляции легких по предварительно введенным антропометрическим и анамнестическим данным пациента и клинической ситуации, контролировать и корректировать начальные параметры вентиляции легких, формировать тревоги при установке недопустимых или несовместимых параметров вентиляции легких.

Решение данной задачи (создание алгоритма автоматизированного выбора параметров вентиляции) было осуществлено посредством построения экспертной системы, что позволило структурировать и формализовать врачебные знания.

Дальнейшее совершенствование системы информационной поддержки связано с решением следующих задач:

1) определением возможных ситуаций при проведении респираторной поддержки и их кластеризацией;

2) разработкой автоматизированной системы рекомендаций для каждой из выделенных групп ситуаций, которые будут включать рекомендации по изменению параметров вентиляции легких, на основании легочно-защитной стратегии, а также рекомендации по проведению различных диагностических процедур.

Работа выполнялась при финансовой поддержке министерства образования и науки (Госконтракт от 10.10.2011 г. № 16.522.12.2016).

Литература

1. *Toung, T.J.K.* The Stress of Giving Anesthesia on Electrocardiogram (ECG) of Anesthesiologist / T.J.K. Toung, R.T. Donham, M.C. Rogers // *Anesth.* – 1984. – Vol. 61. – P. A465.
2. *Баклаев, А.В.* Информационный стресс анестезиолога-реаниматолога. / А.В. Баклаев [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* – 2002. – № 2. – С. 4–8.
3. *Москвин, А.В.* Человеческий фактор и его влияние на профессиональную эффективность / А.В. Москвин [и др.] // Сб. «Проблема безопасности в медицине»: материалы международной конференции. – М., 2005.
4. *Лебединский, К.М.* Основы респираторной поддержки: руководство / К.М. Лебединский, В.А. Мазурок, А.В. Нефедов. – СПб.: Человек, 2008. – 220 с.

5. *Tehrani, F.T.* Flex: a new computerized system for mechanical ventilation. / F.T. Tehrani, J.H. Roum // J. Clin. Monit. Comput. – 2008. – Vol. 22. – P. 121–130.

6. *Кассиль, В.Л.* Механическая вентиляция легких в анестезиологии и интенсивной терапии : руководство / В.Л. Кассиль, М.А. Выжигина, Х.Х. Хапий. – МЕДпресс-информ, 2009. – 640 с.

7. *Otis, A.B.* Mechanics of breathing in man. / A.B. Otis, W.O. Fenn, H. Rahn // J. Appl. Physiol. – 1950. – Vol. 2. – P. 592–607.

8. *Linton, D.M.* Adaptive Support Ventilation as the Sole Mode of Ventilatory Support in Chronically Ventilated Patients / D.M. Linton [et al.] // Critical Care and Resuscitation. – 2006. – Vol. 8. – P. 11–14.

9. *Petter, A.H.* Automatic «Respirator/Weaning» with Adaptive Support Ventilation: The

Effect on Duration of Endotracheal Intubation and Patient Management / A.H. Petter [et al.] // Anesth. Analg. – 2003. – Vol. 97. – P. 1743–1750.

10. *Younes, M.* Proportional Assist Ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory. / M. Younes // Am Rev Respir Dis. – 1992. – Vol. 145. – I. 1. – P. 114–120.

11. *Горячев, А.С.* Основы ИВЛ / А.С. Горячев, И.А. Савин. – М. : Медиздат, 2009. – 207 с.

12. *Осуги, О.* Приобретение знаний / О. Осуги, Ю. Саэки. – М. : Мир, 1990. – 304 с.

13. *Уотермен, Д.* Руководство по экспертным системам / Д. Уотермен – М. : Мир, 1989. – 388 с.

14. *Муромцев, Д.И.* Введение в технологию экспертных систем : учебное пособие / Д.И. Муромцев – СПб. : СПб ГУ ИТМО, 2005. – 97 с.

В.А.Мазурок

e-mail: vmazurok@mail.ru

ТОТАЛЬНЫЙ ОРТОГРАДНЫЙ СОРБЦИОННЫЙ ЛАВАЖ КИШЕЧНИКА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА

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

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

TOTAL ORTHOGRADE SORPTION INTESTINAL LAVAGE IN THE COMPLEX TREATMENT OF A WIDESPREAD PERITONITIS

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

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

© Коллектив авторов, 2013

У больных с распространенным перитонитом различной этиологии оценивалась эффективность лечения с использованием ортоградного сорбционного лаважа кишечника по динамике внутрибрюшного давления, моторно-эвакуаторной функции кишечника, уровня эндогенной интоксикации, частоте осложнений и летальности в двух группах больных. В контрольной группе из 32 человек применялось традиционное лечение, в основной группе из 30 человек в комплексной терапии использовался лаваж кишечника. Установлено, что в основной группе быстрее купируются явления эндотоксикоза, раньше наступает снижение внутрибрюшного давления и нормализуется абдоминальное перфузионное давление. При развившемся синдроме интраабдоминальной гипертензии лаваж кишечника не оказывал положительного влияния на интраабдоминальную гипертензию. В этих случаях его следует сочетать с методами хирургической декомпрессии брюшной полости.

Ключевые слова: распространенный перитонит, лаваж кишечника, внутрибрюшное давление, синдром интраабдоминальной гипертензии, абдоминальное перфузионное давление.

In patients with widespread peritonitis different etiology evaluated the effectiveness of the treatment with the use of orthograde intestinal lavage sorption on the dynamics of intra-abdominal pressure, the motility and peristalsis of the intestines, the level of endogenous intoxication, the frequency of complications and case-fatality rate in the two groups of patients. In the control group of 32 people used traditional treatment, in the main group of 30 people used in the treatment the complex therapy has been used intestinal lavage. It is established, that in the main group quickly respond to the phenomenon of endotoxemia, before there comes a reduction of intra-abdominal pressure and normalize abdominal perfusion pressure. In developed intra-abdominal hypertension syndrome intestinal lavage not have a positive impact on intra-abdominal hypertension. In these cases, it should be combined with the methods of surgical decompression of the abdominal cavity.

Key words: widespread peritonitis, intestinal lavage, abdominal pressure, intra-abdominal hypertension syndrome, abdominal perfusion pressure.

Введение

Распространённый перитонит (РП) является одним из наиболее грозных осложнений в абдоминальной хирургии. Свидетельством тому служит сохраняющаяся высокая летальность, которая, по оценкам разных авторов, колеблется от 11% до 83% [1–3]. В большинстве случаев данная патология сопровождается повышением внутрибрюшного давления (ВБД) за счёт нарушения моторно-эвакуационной функции кишечника и, как следствие, увеличения количества внутрикишечного содержимого, отёка брюшины и органов, рефлекторного напряжения мышц передней брюшной стенки. Повышение

ВБД может оказывать сильное воздействие на моторику тонкой кишки за счёт угнетения интрамурального и мезентериального кровотока [4]. Стойкое повышение ВБД, называемое интраабдоминальной гипертензией (ИАГ), является пусковым механизмом нарушения функции различных органов и систем. Несвоевременная коррекция ИАГ ведет к возникновению синдрома интраабдоминальной гипертензии (СИАГ), клиническими проявлениями которого является устойчивое повышение ВБД в сочетании с полиорганной недостаточностью. При прогрессировании энтеральной недостаточности и внутрибрюшной гипертензии оптимальными

методами лечения являются зондовая декомпрессия кишечника и наложение лапаростомы с постепенным закрытием брюшной стенки. Без проведения декомпрессии летальность при СИАГ достигает 100%, а при ее использовании колеблется от 20% до 62,5% [5–7].

Цель исследования: оценить возможность использования тотального ортоградного сорбционного лаважа кишечника для коррекции интраабдоминальной гипертензии и эндогенной интоксикации при РП.

Материалы и методы

Основу исследования составили материалы обследования и лечения 62 пациентов с РП, оперированных в СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» с 2010 по 2012 г. Возраст больных колебался от 20 до 89 лет ($58,5 \pm 18,5$). Мужчин было – 35 (56,4%), женщин 27 (43,6%). Сопутствующие заболевания имелись у 40 больных (64,5%). В исследование были включены только случаи верифицированного во время операции РП, сопровождаемого развитием интраабдоминальной гипертензии. Этиология перитонита была обусловлена в 18 наблюдениях перфоративной язвой желудка и 12-перстной кишки (29,1%); в 11 (17,7%) – послеоперационным перитонитом; в 10 (16,1%) – гангренозно-перфоративным аппендицитом; в 9 (14,5%) – острой обтурационной кишечной непроходимостью; в 4 (6,5%) – дивертикулярной болезнью, осложнённой перфорацией; в 3 (4,9%) – острой спаечной кишечной непроходимостью; в 2 (3,2%) – панкреонекрозом; в 2 (3,2%) – сегментарным мезентериальным тромбозом с некрозом кишки; в 1 (1,6%) – перфорацией опухоли тонкой кишки; в 1 (1,6%) – отрывом колостомы от передней брюшной стенки; в 1 (1,6%) – ущемлённой грыжей с некрозом тонкой кишки.

Все пациенты подвергались стандартному клинико-лабораторному обследованию. Инструментальное обследование включало выполнение рентгенографии органов брюшной полости и грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопию, компьютерную томографию органов брюшной полости по показаниям.

Всем пациентам производили измерение ВБД до операции, а также каждые 6 часов после оперативного вмешательства непрямым методом через уретральный катетер по М. Cheatham et al. (1998) путем измерения давления в мочевом пузыре с использованием закрытой си-

стемы фирмы UnoMeter™ Abdo-Pressure™. В опорожненный мочевой пузырь вводили 25 мл теплого стерильного изотонического раствора хлорида натрия с помощью шприца без иглы. Нулевое значение устанавливали на уровне лонного сочленения и по градуированной шкале проводили измерение внутрибрюшного давления. Мониторирование ВБД прекращали в тех случаях, когда уровень ВБД в трёх стандартных измерениях, сделанных подряд, не превышал нормальных значений. Одновременно больным определяли показатели абдоминального перфузионного давления (АПД) по разнице между средним артериальным давлением (СрАД) и внутрибрюшным давлением (АПД = СрАД – ВБД). Среднее артериальное давление рассчитывается по формуле $\text{СрАД} = \text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД})/3$, где ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление. Индекс АПД является наиболее точным индикатором состояния висцеральной перфузии и служит одним из параметров прекращения массивной инфузионной терапии у тяжелых больных [5–12]. В норме АПД выше 60 мм рт. ст., более низкие его значения напрямую коррелируют с выживаемостью пациентов с ИАГ и СИАГ [13].

ИАГ диагностировали в случаях устойчивого повышения ВБД более 12 мм рт. ст., которое регистрировалось, как минимум, при трех стандартных измерениях с интервалом в 6 ч. СИАГ диагностировали при стойком повышении ВБД и при наличии полиорганной недостаточности [5]. Для оценки степени внутрибрюшной гипертензии использовалась классификация J.M. Burch et al. (1996), согласно которой: I степень 12–15 мм рт. ст.; II степень 16–20 мм рт. ст.; III степень 21–25 мм рт. ст.; IV степень >25 мм рт. ст. [14, и 15].

С целью коррекции ИАГ и стимуляции кишечника использовали модифицированную методику тотального ортоградного сорбционного лаважа кишечника (ТОСЛК), которая первоначально была предложена для лечения эндогенной интоксикации у больных с острым панкреатитом [16].

Эффективность лечения в ближайшем послеоперационном периоде оценивали по динамике ВБД, моторно-эвакуаторной функции кишечника, снижению уровня эндогенной интоксикации, частоте осложнений и летальности. Для оценки выраженности эндотоксикоза определяли динамику лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) [17] и индекса эндогенной

интоксикации (ИЭИ), представляющего собой отношение общего белка в крови к сумме значений мочевины и креатинина. Нормальные значения ИЭИ – $0,9 \pm 0,1$ условных единиц (УЕ). Снижение значений ИЭИ говорит о нарастании уровня эндогенной интоксикации [16]. Состояние моторно-эвакуаторной функции кишечника оценивалось по объёму желудочного отделяемого, времени восстановления перистальтики, отхождения газов, наличия стула.

Все больные были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и исходной тяжести состояния. Тридцать два пациента, лечившихся по традиционной методике, составили первую (контрольную) группу. Тридцать человек, которым выполняли ТОСЛК, составили вторую (основную) группу. Методика ТОСЛК заключается в следующем: интраоперационно пациенту выполняли назоинтестинальную интубацию тонкой кишки либо дренировали дуоденальным зондом начальные отделы тощей кишки, через которые во время операции выполнялась аспирация кишечного содержимого. В ближайшем послеопераци-

онном периоде по зонду с помощью роликового насоса вводился энтеросгель из расчёта 1 мл на 1 кг массы больного в охлаждённом 1,2% растворе NaCl, из расчёта 10 мл на кг массы больного со скоростью 25 мл в минуту.

Статистический анализ данных проводился с использованием программ «Microsoft Excel 2003» (Microsoft Corp.) и «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc.). Анализ межгрупповых различий проводили с использованием t-теста для связанных выборок. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Причины перитонита в анализируемых группах представлены в таблице 1. На первом месте по частоте развития перитонита в обеих группах больных были перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки, на втором и третьем различные послеоперационные осложнения и деструктивный аппендицит соответственно.

По степени ИАГ распределение пациентов в сравниваемых группах представлено в таблице 2.

Таблица 1

Распределение больных по этиологии перитонита

Причины перитонита	Контрольная группа, n = 32		Основная группа, n = 30	
	абс.	%	абс.	%
Перфорация язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	11	34,4%	7	23,3%
Послеоперационный перитонит	6	18,8%	5	16,7%
Деструктивный аппендицит	5	15,6%	5	16,7%
Острая обтурационная кишечная непроходимость (опухолевого генеза)	5	15,6%	4	13,3%
Дивертикулярная болезнь	1	3,1%	3	10,0%
Острая спаечная кишечная непроходимость	1	3,1%	2	6,7%
Сегментарный тромбоз мезентериальных сосудов с некрозом кишки	2	6,3%	0	0
Отрыв колостомы от передней брюшной стенки	0	0	1	3,3%
Панкреонекроз	0	0	2	6,7%
Опухоль тонкой кишки с перфорацией	0	0	1	3,3%
Ущемлённая грыжа с некрозом кишки	1	3,1%	0	0

Таблица 2

Распределение пациентов по степени ИАГ

Степень ИАГ	Основная группа, n = 30		Контрольная группа, n = 32	
	абс.	%	абс.	%
1-я степень	6	20	9	28,1
2-я степень	7	23,3	7	21,9
3-я степень	11	36,7	11	34,4
4-я степень	6	20	5	15,6

Из 62 пациентов у 8 был диагностирован СИАГ ещё до операции. В послеоперационном периоде у 7 из них не отмечалось снижение ВБД, в том числе у трёх пациентов основной группы, где применялась методика ТОСЛК.

Результаты мониторинга ВБД и АПД в до- и послеоперационном периодах представлены на рисунках 1 и 2.

В сравниваемых группах в первые сутки после лапаротомии отмечается снижение ВБД и увеличение АПД по отношению к дооперационным значениям. В первые сутки после ТОСЛК в основной группе отмечается снижение ВБД до $16,6 \pm 5,1$ мм рт. ст. по сравнению с контрольной группой $18,4 \pm 3,8$ мм рт. ст. а также повышение АПД, соответственно, в контрольной группе до $67 \pm 11,2$ мм рт. ст. и в основной – до $74,9 \pm 9,4$ мм рт. ст. В основной группе уже на четвёртые сутки послеоперационного периода отмечается снижение внутрибрюшного давления до

уровня $11,8 \pm 5,11$ мм рт. ст., что является пороговым значением развития интраабдоминальной гипертензии и может говорить о разрешении ИАГ и восстановлении нормального ВБД. В контрольной группе снижение ВБД до уровня $11,9 \pm 6,2$ мм рт. ст. наблюдается только к седьмым суткам.

Динамика показателей эндотоксикоза в сравниваемых группах представлена в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что в обеих группах до оперативного лечения и в ближайшем послеоперационном периоде, наблюдались явления выраженного эндотоксикоза. При этом статистически достоверное снижение ЛИИ наблюдалось на 3-и сут в основной группе, в то время как в контрольной – только на 7-е. Статистически достоверное повышение ИЭИ, свидетельствующее о снижении интоксикации, в основной группе зарегистрировано на 5-е сут, в то время как в контрольной – на 7-е.

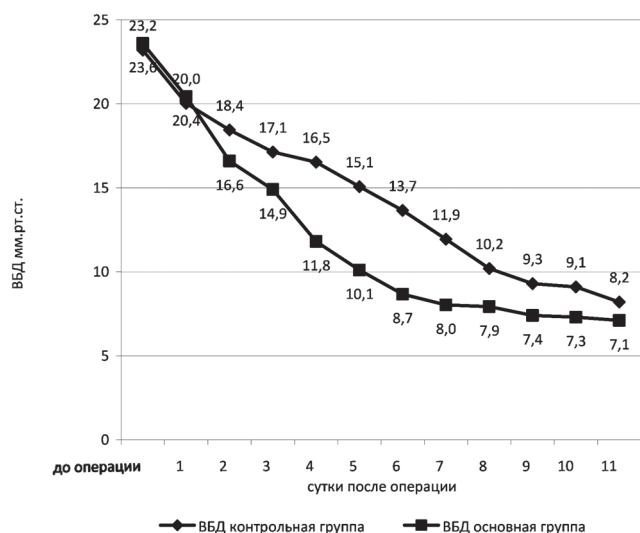


Рис. 1. Динамика внутрибрюшного давления в сравниваемых группах больных

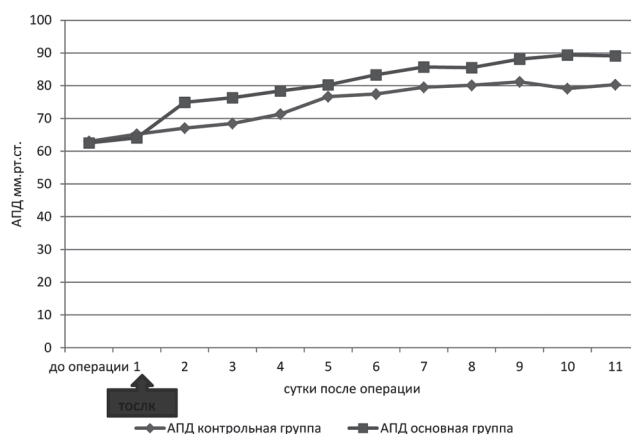


Рис. 2. Динамика абдоминального перфузионного давления в сравниваемых группах больных

Таблица 2

Динамика показателей эндогенной интоксикации у больных в послеоперационном периоде

Показатель	Группы больных	До операции	Послеоперационный период			
			1 сут.	3 сут.	5 сут.	7 сут.
ЛИИ (уе)	Контрольная	$6,04 \pm 1,13$	$6,54 \pm 0,58$	$5,43 \pm 1,10$	$4,08 \pm 1,22$	$3,15 \pm 0,92^*$
	Основная	$6,54 \pm 1,69$	$4,04 \pm 1,06$	$3,12 \pm 1,22^*$	$2,66 \pm 0,95^*$	$2,54 \pm 0,78^*$
ИЭИ (уе)	Контрольная	$0,49 \pm 0,21$	$0,51 \pm 0,18$	$0,52 \pm 0,19$	$0,59 \pm 0,18$	$0,63 \pm 0,21^*$
	Основная	$0,53 \pm 0,18$	$0,59 \pm 0,21$	$0,63 \pm 0,26$	$0,71 \pm 0,22^*$	$0,77 \pm 0,21^*$

* – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с дооперационными значениями.

В основной группе у 24 пациентов (80%) больных уже через 1–3 ч после проведения одной процедуры ГОСЛК отмечалось появление перистальтических шумов, у 9 (30%) – жидкого стула, либо отделяемого по колостоме. Из таблицы 2 видно, что у этой группы пациентов

быстрее купируются явления эндотоксикоза, а также раньше происходит снижение ВБД и нормализация АПД (см. рис. 1, 2).

Частота послеоперационных осложнений и летальность у больных с распространённым перитонитом представлена в таблице 3.

Таблица 3

Осложнения и летальность в послеоперационном периоде в сравниваемых группах больных

Осложнения	Контрольная группа, n = 32		Основная группа, n = 30	
	абс.	%	абс.	%
Нагноение раны	8	25	7	23,3
Пневмония	5	15,6	5	16,6
Эвентрация	3	9,4	1	3,3
Кишечные свищи	2	6,3	1	3,3
ТЭЛА	1	3,1	0	0
Летальность	4	12,5	3	10
В с е г о	19	59,4	14*	46,7*

* – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

В контрольной группе осложнения зарегистрированы у 19 (59,4%), а в основной – у 14 (46,7%) пациентов, что является статистически достоверным ($p < 0,05$). У пациентов основной группы наблюдалось снижение эвентраций, кишечных свищей и более низкая послеоперационная летальность.

Таким образом, в результате проведённых исследований доказано, что применение в ближайшем послеоперационном периоде предложенного способа лечения интраабдоминальной гипертензии у больных с распространённым перитонитом вызывает более быстрое снижение уровня эндогенной интоксикации, восстановление моторно-эвакуаторной функции кишечника, нормализацию уровня внутрибрюшного давления и абдоминального перфузионного давления. Предложенный метод не вызывает специфических осложнений и способствует снижению количества послеоперационных осложнений и летальности больных.

Выводы

1. Лечение интраабдоминальной гипертензии у больных с распространённым перитонитом путём проведения в послеоперационном периоде тотального ортоградного сорбционного лаважа кишечника патогенетически обосновано и не вызывает специфических осложнений.

2. Применение тотального ортоградного сорбционного лаважа кишечника у больных

с распространённым перитонитом и интраабдоминальной гипертензией позволяет в ближайшем послеоперационном периоде снизить уровень эндогенной интоксикации, улучшить моторно-эвакуаторную функцию кишечника, ускорить снижение уровня внутрибрюшного давления и увеличение абдоминального перфузионного давления, что приводит к уменьшению осложнений и снижению летальности.

3. При наличии синдрома интраабдоминальной гипертензии у больных с распространённым перитонитом тотальный ортоградный сорбционный лаваж кишечника не оказывает положительного эффекта на интраабдоминальную гипертензию и в этом случае его необходимо сочетать с хирургической декомпрессией брюшной полости.

Литература

1. *Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антибактериальная терапия: Практическое руководство* / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: Литтерра, 2006. – 168 с.

2. *Савельев, В.С.* Хирургическое лечение перитонита / В.С. Савельев [и др.] // *Инфекции в хирургии.* – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 7–10.

3. *Шеянов, С.Д.* Синдром интраабдоминальной гипертензии у пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости / С.Д. Шеянов, Я.Н. Кравчук,

Е.А. Харитоновна // Вестник С.-Петербургского ун-та. – 2009. – Сер. 11, Вып. 3. – С. 151–163.

4. *Чадаев, А.П.* Перитонит и внутрибрюшное давление / А.П. Чадаев, А.И. Хрипун. – М., 2003. – 147 с.

5. *Eddy, V.* Abdominal compartment syndrome. The Nashville experience / V. Eddy, C. Nunn, J.A. Morris Jr. // Surg Clin North Am. – 1997. – Aug. Vol 77, № 4. – P. 801–812.

6. *Гаин, Ю.М.* Абдоминальный компартмент-синдром / Ю.М. Гаин, В.Г. Богдан, О.В. Попков // Хирургия. – 2009. – № 3. – С. 168–182.

7. *Белобородова, В.А.* Абдоминальный компартмент-синдром: эпидемиология, этиология, патофизиология / В.А. Белобородова, А.А. Белобородов, Д.С. Бердников // Сиб. мед. обозрение. – 2009. – № 2. – С. 100–104.

8. Cheatham, M.L. Is the evolving management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome improving survival? / M.L. Cheatham, K. Safcsak // Crit Care Med. – 2010. – Vol. 38. – P.402–407.

9. *Deeren, D.* Correlation between intra-abdominal and intracranial pressure in nontraumatic brain injury / D. Deeren, H. Dits, M.L.N.G. Malbrain // Intensive Care Med. – 2005. – P. 1577–1581.

10. *Malbrain, M.* Intra-abdominal hypertension: evolving concepts / M. Malbrain, I.E. De Jaet // Clin. Chest Med. – 2009. – Vol. 30. – P. 45–70.

11. *Ravishankar, N.* Measurement of intra-abdominal pressure in intensive care units in the United Kingdom: a national postal questionnaire study / N. Ravishankar, J. Hunter // Br. J. Anaesth. – 2005. – Vol. 94. – P. 763–766.

12. *Scheppach, W.* Abdominal compartment syndrome/ W. Scheppach // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. – 2009. – Vol. 23. – P. 25–33.

13. *Wittmann, D.H.* Etappenlavage infections introduction / D.H. Wittmann, C. Aprahamian, J.M. Bergstein // World. Journ. Surgery. – 1990. – Vol. 14, № 2. – P. 1193–1199.

14. *Ivatury Rao, R.* Abdominal compartment syndrome / R. Ivatury Rao, M.L.N.G. Malbrain, M. Sugrae // Landes Bioscience. – 2006. – 308 p.

15. *Malbrain, M.L.N.G.* Abdominal pressure in the critically ill Curr / M.L.N.G. Malbrain // Opinion Crit. Care. – 2000. – Vol. 6. – P. 17–29.

16. *Шугаев, А.И.* Эндогенная интоксикация при остром панкреатите и методы ее тестирования / А.И. Шугаев, А.С. Абдулхаликов // Эфферентная терапия. – 1998. – Т. 4, № 4. – С. 10–14.

17. *Кальф-Калиф, Я.Я.* О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я.Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–35.

Ю.В. Гребцов

Тел.: 8-911-934-05-51

e-mail: Grebcov_dok@mail.ru тел.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ УЩЕМЛЕННЫХ ГРЫЖ У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.П. Земляной, А.Б. Сингаевский, Ю.В. Летина, Р.И. Ярулин

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

THE FEATURES OF STRANGULATED HERNIAS IN PATIENTS WITH INFECTIOUS DISEASES

V.P. Zemlyanoy, A.B. Singaevskiy, Yu.V. Letina, R.I. Yarulin

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

© Коллектив авторов, 2013

Исследованы результаты лечения ущемленных наружных грыж живота у 104 больных. В основную группу вошли 64 пациента с наличием инфекционного заболевания. Из них прооперировано 60 больных, осложнения ущемленных грыж отмечались у 7 пациентов, летальный исход наступил в 3 случаях. В контрольную группу вошли 40 больных без инфекционной патологии. Из них прооперированы все больные, осложнения ущемленных грыж отмечались у 8 пациентов, летальный исход наступил в 1 случае. Выявлены особенности течения заболевания, наличие и характер осложнений в зависимости от сроков выполнения оперативного вмешательства, проанализированы причины повторных операций и летальных исходов.

Ключевые слова: ущемленная грыжа, внутрибрюшное давление, инфекционные заболевания, кишечная инфекция, респираторная инфекция, хронический гепатит.

The study is based on the results of treatment of strangulated external abdominal hernias in 104 patients. The basic group included 64 patients with infectious diseases. Of these, 60 patients underwent surgery, complications of strangulated hernias were observed in 7 patients, death occurred in 3 cases. The control group included 40 patients without infectious diseases. Of these, all patients underwent surgery, complications of strangulated hernia occurred in 8 patients, death occurred in 1 case. The features of the disease, the presence and characteristics of complications depending on the time of surgery were identified. The reasons of reoperations and fatal outcomes, hospital admission results were analyzed.

Key words: strangulated hernia, intraabdominal pressure, infectious diseases, enteric infection, respiratory infection, chronic hepatitis.

Введение

Несмотря на бурное развитие герниологии, результаты лечения ущемленных грыж живота в нашей стране далеки от удовлетворительных. До сих пор около 30–40% грыженосителей оперируется в экстренном порядке [1], а соотношение плановых операций к экстренным составляет 4:1–5:1, что приводит к возрастанию смертности в 16,2 раза [2]. Послеоперационные осложнения достигают 50% [2], летальность колеблется от 4 до 21% [3], а при осложненных ущемленных грыжах – до 59% [4], при этом не наблюдается значительной тенденции к ее снижению [5]. Ведущая роль в развитии ущемления отводится повышению внутрибрюшного давления [6], что, как и при других экстренных заболеваниях и травмах органов брюшной полости, в 16,8% приводит к развитию синдрома внутрибрюшной гипертензии [7].

Существенное значение в клиническом течении ущемленных грыж имеет наличие сопутствующей патологии, которая выявляется у 56,7–77,4% грыженосителей [8]. Данная проблема особенно актуальна по отношению к больным с кишечными инфекциями и инфекциями дыхательных путей, а также с обострением хронического вирусного гепатита, основные симптомы которых – рвота, кашель и наличие асцита – приводят как к образованию, так и ущемлению грыж передней брюшной стенки в результате повышения внутрибрюшного давления [9–13]. С учетом того, что инфекционная патология традиционно занимает высокое место в структуре первичной заболеваемости – пятое в 2000 и восьмое в 2009 г. [14] – необходимо детальное изучение вопроса сочетания этих патологий.

Целью исследования являлось изучение клинического течения ущемленных грыж в инфекционном стационаре.

Материалы и методы

В основу работы положен анализ историй болезни 104 пациентов с ущемленными наружными грыжами живота, разделенных на 2 группы. Основная группа представлена 64 больными, находящимися на стационарном лечении в 2001–2010 гг. в хирургическом отделении клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина по поводу ущемленных грыж и наличия инфекционного заболевания, средний возраст составил $54,4 \pm 14,2$ лет, большинством обследованных являлись мужчины (62,5%). В контрольную группу вошли 40 пациентов с ущемленными грыжами без наличия инфекционной патологии, пролеченных в 5-м хирургическом отделении Городской больницы № 15 в 2010 г., средний возраст больных составил $56,6 \pm 17,4$ лет, большинством обследованных являлись женщины (55,0%).

Для оценки тяжести состояния больных при госпитализации использовалась модифицированная шкала M-SAPS, предложенная И.Е. Соловьевым, адаптированная применительно к оценке тяжести состояния пациентов с острой кишечной непроходимостью при раке толстой кишки (2000) [15]. Для выделения репрезентативных групп по типу инфекционного заболевания использовалась эпидемиологическая классификация Б.Л. Черкасского (1994) [16]. Для верификации возбудителей использовались результаты специфических (бактериологический, вирусологический, серологический) методов исследования.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием программы StatPlus® Professional Version 2009 for Windows с использованием непараметрических методов

с расчетом показателей теста Манна – Уитни, статистически значимыми различия считались при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Состояние больных исследуемых групп при поступлении приведено в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, пациенты основной группы госпитализированы в более тяжелом состоянии, что связано как с наличием инфекционной патологии, так и сопутствующими соматическими заболеваниями. Из них с клинической картиной кишечной инфекции госпитализировано 13 (20,3%), респираторной инфекции – 29 (45,3%), с обострением хронического вирусного гепатита – 22 (34,4%) больных. После дообследования выявлено, что среди кишечных инфекций недифференцированный гастроэнтерит, гастроэнтероколит и энтероколит встречались в 10 (76,9%), дизентерия – в 2 (15,4%) и ротавирусная инфекция в 1 (7,7%) наблюдении. В группе инфекций дыхательных путей диагностированы обострение хронического тонзиллита в 12 (41,4%), недифференцированные ОРЗ в 10 (34,5%), грипп в 6 (20,7%) и обострение хронического бронхита в 1 (3,4%) случае. Среди больных с обострением хронического вирусного гепатита тип В отмечен в 8 (36,4%), С в 5 (22,7%), смешанный в 4 (18,2%) и неverified – в 5 наблюдениях (22,7%), при этом преобладали больные в декомпенсированной стадии заболевания – 14 человек (63,6%). У 4 больных (6,3%), помимо основного, имелось наличие сопутствующих инфекционных заболеваний (микст-инфекция). У 31 (48,4%) и 28 (70,0%) больных основной и контрольной групп имелась соматическая патология, в большинстве случаев сочетанная.

По виду ущемленных грыж больные распределялись следующим образом (табл. 2).

Таблица 1

Тяжесть состояния больных при госпитализации согласно модифицированной шкале M-SAPS

Степень тяжести состояния больных при госпитализации	Группа 1 (n = 64) абс. (%)	Группа 2 (n = 40) абс. (%)	Всего (n = 104) абс. (%)
Легкая	13 (20,3%)*	23 (57,5%)*	36 (34,6%)
Средняя	46 (71,9%)*	15 (37,5%)*	61 (58,7%)
Тяжелая	5 (7,8%)*	2 (5,0%)*	7 (6,7%)
Крайне тяжелая	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* – для сравниваемых групп $p < 0,05$.

Распределение больных в зависимости от вида ущемленной грыжи

Вид ущемленной грыжи	Группа 1 (n = 64) абс. (%)	Группа 2 (n = 40) абс. (%)	Всего (n = 104) абс. (%)
Белой линии живота	2 (3,1%)	0 (0,0%)	2 (1,9%)
Пупочная	14 (21,9%)*	18 (45,0%)*	32 (30,8%)
Паховая	26 (40,6%)*	12 (30,0%)*	38 (36,6%)
Пахово-мошоночная	4 (6,3%)*	4 (10,0%)*	8 (7,7%)
Бедренная	3 (4,7%)*	4 (10,0%)*	7 (6,7%)
Послеоперационная вентральная	15 (23,4%)*	2 (5,0%)*	17 (16,3%)

* – для сравниваемых групп $p > 0,05$.

Как показано в таблице 2, существенных различий по виду ущемленных грыж между сравниваемыми группами не было.

Одним из важнейших факторов, влияющих на клиническое течение ущемленных грыж, является срок госпитализации от начала заболевания. В основной группе ущемление до одних суток до поступления произошло у 8 (12,5%), свыше одних суток – у 1 (1,6%) больного, у остальных 55 пациентов (85,9%) ущемление развилось во время стационарного лечения преимущественно в сроки на 1–6 и свыше 10 суток. Напротив, в контрольной группе в

сроки до одних суток от начала заболевания госпитализировано 26 (65,0%), свыше одних суток – 10 (25,0%) пациентов, и лишь у 4 человек (10,0%) ущемление произошло во время стационарного лечения преимущественно на 1–3 сутки.

Основные клинические симптомы ущемленных грыж у больных исследуемых групп приведены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, у большинства пациентов основной группы ущемление грыж протекало атипично – отсутствовали характерные для ущемления симптомы.

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от наличия основных симптомов ущемленных грыж при первичном осмотре

Симптомы	Группа 1 (n = 64) абс. (%)	Группа 2 (n = 40) абс. (%)	Всего (n = 104) абс. (%)
Отсутствие болевого синдрома	20 (32,3%)*	2 (5,0%)*	22 (21,2%)
Периодические/схваткообразные боли в животе	44 (68,7%)*	38 (95,0%)*	82 (78,8%)
Наличие вправимого грыжевого выпячивания	57 (89,1%)*	4 (10,0%)*	61 (58,7%)
Наличие невправимого грыжевого выпячивания	7 (10,9%)*	36 (90,0%)*	43 (41,3%)
Наличие положительного симптома «кашлевого толчка»	57 (89,1%)*	5 (12,5%)*	62 (59,6%)
Наличие отрицательного симптома «кашлевого толчка»	7 (10,9%)*	35 (87,5%)*	42 (40,4%)

* – для сравниваемых групп $p < 0,05$.

Оперативное лечение выполнено у 60 (93,8%) больных основной группы, в 4 случаях (6,2%) произошло самостоятельное разущемление грыжи. В подавляющем большинстве случаев использовались эндотрахеальный наркоз (63,3%) и эпидуральная анестезия (26,7%), операции выполнялись преимущественно в сроки менее до суток с момента

ущемления (93,4%). В контрольной группе прооперированы 100% больных преимущественно в сроки до одних суток от начала заболевания (62,5%), большинство под местной анестезией и эндотрахеальным наркозом (52,5% и 37,5% соответственно). Объем выполненных оперативных вмешательств приведен в таблице 4.

**Распределение больных в зависимости от объема выполненного
оперативного вмешательства**

Объем выполненного оперативного вмешательства	Группа 1 (n = 60) абс. (%)	Группа 2 (n = 40) абс. (%)	Всего (n = 104) абс. (%)
Устранение ущемления, пластика местными тканями	41 (64,1%)	36 (90,0%)	77 (74,0%)
Устранение ущемления, аллопластика	19 (29,7%)	4 (10,0%)	23 (22,1%)

У подавляющего большинства пациентов основной и контрольной групп выполнено устранение ущемления с герниопластикой местными тканями (64,1% и 90,0% соответственно), но при этом отмечено значительное преобладание использования аллопластического метода закрытия грыжевых ворот у пациентов основной группы (29,7% против 10,0%).

Осложнения ущемленных грыж у пациентов основной группы встречались в 7 наблюдениях (11,0%), из них флегмона грыжевого мешка и острая тонкокишечная непроходимость встречались, соответственно, по 1 случаю, в 5 случаях отмечалось сочетание нескольких осложнений (некроз и перфорация тонкой кишки с развитием перитонита, флегмона грыжевого мешка с развитием перитонита и тонкокишечной непроходимости). В послеоперационном периоде осложнения отмечены у 3 пациентов (4,7%), из них перфорация тонкой кишки с развитием перитонита – у 1, а местные осложнения (лигатурный свищ и серома послеоперационной раны) – у 2 пациентов, что потребовало выполнения повторных операций. Продолжительность нахождения в хирургическом стационаре составила 21 ± 13 суток, при этом 4 пациентов (6,3%) в последующем были переведены для лечения основной патологии в профильные инфекционные отделения. В 3 случаях (4,7%) наступил летальный исход в результате прогрессирования полиорганной недостаточности на фоне декомпенсации хронического вирусного гепатита.

В контрольной группе ущемление грыжи осложнилось в 8 случаях (20,0%): острой тонкокишечной непроходимостью – в 1, некрозом ущемленного органа – в 5 и сочетанием нескольких осложнений – в 2 наблюдениях. Послеоперационными осложнениями являлись кровотечение из области послеоперационной раны и водянка яичка, соответственно – у 2 больных.

Средняя длительность стационарного лечения составила 9 ± 5 суток, летальный исход

наступил в одном наблюдении (2,5%) в результате нарастающей эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности.

Выводы

1. Для ущемленных грыж у больных с инфекционными заболеваниями характерно более тяжелое клиническое течение в результате развития синдрома взаимоотношения.

2. Наличие инфекционной патологии не оказывает влияния на количество послеоперационных осложнений у больных с ущемленными грыжами.

3. Основной причиной летальных исходов у больных с инфекционной патологией является развитие полиорганной недостаточности при декомпенсированной стадии основного инфекционного заболевания.

Литература

1. Борисов, А.Е. Проблемы современной герниологии / А.Е. Борисов, С.Е. Митин // Актуальные вопросы герниологии : матер. конф. – М. : РАМН РНЦХ, 2002. – С. 6–7.

2. Ермолов, А.С. Общие принципы хирургического лечения ущемленных грыж брюшной стенки / А.С. Ермолов [и др.] // Медицинский альманах. – 2009. – № 3. – С. 23–28.

3. Томнюк, Н.Д. Анализ причин неудовлетворительных результатов хирургического лечения ущемленных грыж и пути их улучшения / Н.Д. Томнюк, И.А. Рябков, А.Н. Черных // Современные проблемы науки и образования. – 2009. – № 6. – С. 88–90.

4. Нестеренко, Ю.А. Ущемленная грыжа – пути улучшения результатов хирургического лечения / Ю.А. Нестеренко, А.А. Гринберг, А.В. Приказчиков // Росс. мед. журн. – 2000. – № 4. – С. 17–21.

5. Муравьев, К.А. Причины летальных исходов от болезней органов пищеварения в стационарах хирургического профиля в Российской Федерации, Северо-Кавказском федеральном округе и Ставропольском крае в динамике за

- 10 лет / К.А. Муравьев, Д.Н. Сергеев // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2011. – № 3. [url: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/318/30/>].
6. *Милица, Н.Н.* Грыжа и грыжевая болезнь: новый взгляд на патогенез заболеваний / Н.Н. Милица, Ю.Д. Торопов, К.Н. Милица // Клінічна хірургія. – 2009. – № 1. – С. 35–37.
7. *Забелин, М.В.* Синдром внутрибрюшной гипертензии в неотложной абдоминальной хирургии : автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук / М.В. Забелин. – М., 2010. – 46 с.
8. *Нурмуханов, Б.М.* Факторы, влияющие на исход операций у больных с ущемленными грыжами / Б.М. Нурмуханов // Вестник Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан. – 2010. – № 2. – С. 79–84.
9. *Scorza, K.* Evaluation of Nausea and Vomiting / K. Scorza [et al.] // American Family Physician. – 2007. – Vol. 76, No. 1. – P. 76–84.
10. *Iqbal, A.* A study of intragastric and intravesicular pressure changes during rest, coughing, weight lifting, retching, and vomiting / A. Iqbal [et al.] // Surgical Endoscopy. – 2008. – Vol. 22, No. 12. – P. 2571–2575.
11. *Овчаренко, С.* Кашель: симптом легочных и внелегочных заболеваний / С. Овчаренко // Врач. – 2012. – № 2. – С. 2–5.
12. *Douard, R.* Operative risks of digestive surgery in cirrhotic patients / R. Douard [et al.] // Gastroenterologie Clinique et Biologique. – 2009. – Vol. 33, No. 6/7. – P. 555–564.
13. *Triantos, C.K.* Incarcerated Umbilical Hernia after Large Volume Paracentesis for Refractory Ascites / C.K. Triantos [et al.] // Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. – 2010. – Vol. 19, No. 3. – P. 245–245.
14. *Иванова, А.Е.* Тенденции и региональные особенности здоровья взрослого населения России // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2011. – № 3. [url: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/323/30/lang,ru/>].
15. *Соловьев, И.Е.* Модифицированная система SAPS в оценке состояния больных с острой кишечной непроходимостью при раке толстой кишки / И.Е. Соловьев // Онкология, 2000. – Т. 2, № 3. – С. 204–206.
16. *Инфекционные болезни и эпидемиология* : учебник / В.И. Покровский [и др.]. – 2-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 816 с.

Р.И. Ярулин

Тел.: +7(981)-739-45-21

e-mail: romsurg81@gmail.com

ПРЕДИКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ИТОГИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ АНГИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

М.А. Иванов, Н.С. Коплярова, В.В. Зайцев, П.Б. Бондаренко

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

PREDICTORS CARDIOVASCULAR INSTABILITY AND ITS IMPACT ON THE OUTCOME OF PATIENTS RECONSTRUCTIVE VASCULAR SURGERY

M.A. Ivanov, N.S. Kopliarova, V.V. Zaitsev, P.B. Bondarenko

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

© Коллектив авторов, 2013

Обследовано 130 больных, подвергшихся оперативным вмешательствам на магистральных артериях. Критерием включения в исследуемую группу ($n=69$) служило наличие гемодинамически значимых отклонений частоты сердечных сокращений (ЧСС) и среднего артериального давления (СрАД) от рабочих цифр данных показателей в периоперационном периоде.

Результаты. Выявлена предрасположенность к колебаниям гемодинамики у пожилых больных, а также пациентов с критической ишемией и неконтролируемой артериальной гипертензией ($p<0,05$). Отмечено влияние на гемодинамические сдвиги длительных операций, сопровождающихся кровопотерей более 500 мл ($p<0,05$).

Выводы. Отклонения СрАД на 20 мм рт. ст. и более а также ЧСС по сравнению с предоперационными значениями, ассоциируется с высоким риском интраоперационных и послеоперационных осложнений. Факторы риска кардиоваскулярной нестабильности: критическая ишемия, возраст старше 70 лет, хроническая сердечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия, кровопотеря более 500 мл, длительность оперативного вмешательства более 4 ч.

Ключевые слова: кардиоваскулярная нестабильность, сосудистая хирургия, колебания среднего артериального давления.

The study involved 130 patients who underwent surgical intervention on the main arteries. Hemodynamic significant variations in heart rate (HR) and mean arterial pressure (rejoiced) in the perioperative period were criterion for inclusion in the study group ($n = 69$). Results. Identified susceptibility to fluctuations in hemodynamics in elderly patients and patients with critical ischemia and uncontrolled hypertension ($p<0.05$). We noted the influence on hemodynamic changes long operations involving blood loss greater than 500 ml ($p<0.05$). Conclusions. Deviations rejoiced at 20 mm Hg or more as well as heart rate compared with preoperative values, associated with a high risk of intraoperative and postoperative complications. Risk factors for cardiovascular instability are: a critical ischemia, age over 70 years, chronic heart failure, uncontrolled hypertension, blood loss greater than 500 ml, duration of surgery more than 4 hours.

Key words: cardiovascular instability, vascular surgery, mean arterial pressure fluctuation.

Введение

Ежегодно увеличивается количество операций, выполняемых по поводу атеросклеротического поражения брюшного отдела аорты и её ветвей. Оперативным вмешательствам подвергаются пациенты, страдающие артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и мозга, сердечной недостаточностью, что повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и, следовательно, повышает летальность в по-

слеоперационном периоде [1]. Недостаточный анализ факторов риска развития тех или иных осложнений в предоперационном периоде приводит к неблагоприятным исходам оперативного вмешательства. Одним из известных предикторов осложнений в периоперационном периоде является кардиоваскулярная нестабильность [2, 3]. Причины возникновения колебаний гемодинамики сегодняшний день изучены недостаточно полно [2, 3].

Целью настоящего исследования явилось изучение основных факторов риска развития периоперационной кардиоваскулярной нестабильности, а так же влияния отклонений гемодинамики на развитие потенциально опасных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных атеросклерозом.

Материалы и методы

Обследовано 130 больных, подвергшихся оперативным вмешательствам по поводу атеросклеротического поражения магистральных артерий. Средний возраст больных составил $63,6 \pm 9,2$ лет.

Критерием включения в основную клиническую группу ($n = 69$) служило наличие гемодинамически значимых отклонений частоты сердечных сокращений (ЧСС) и среднего артериального давления (СрАД) в периоперационном периоде от рабочих цифр данных показателей перед выполнением оперативного вмешательства. Гемодинамически значимыми колебаниями в данной работе мы считали отклонения СрАД в периоперационном периоде от значений рабочего СрАД на 20 мм рт. ст. и более. Среднее артериальное давление (СрАД, мм рт. ст.) рассчитывалось по формуле Вецлера и Богера:

$$АД_{ср} = АД_{д} + 0,427 \times ПД,$$

где, АД_д – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое давление. Контрольную группу составил 61 пациент без гемодинамически значимых колебаний СрАД и пульса в периоперационном периоде.

Для получения значений рабочего СрАД артериальное давление измерялось на обеих руках 3 раза. Оценка особенностей сердечного ритма пациентам до оперативного вмешательства выполнялась посредством электрокардиографии (ЭКГ). Интраоперационно показатели гемодинамического профиля регистрировались с помощью аппаратуры для инвазивного и неинвазивного мониторинга. При проведении каротидной эндалтерэктомии интраоперационно выполнялась электроэнцефалография и манометрия ретроградного давления при пережатии сонной артерии. Интраоперационно коррекция артериального давления проводилась посредством изменения объема инфузии, введения кардиотонических или вазодилатирующих средств. Определение степени выраженности хронической сердечной недостаточности осуществлялось в соответствии с классификацией NYHA.

За первичную конечную точку исследования принимались периоперационные колебания СрАД и ЧСС в периоперационном периоде. Вторичной конечной точкой исследования считали развитие осложнений по итогам оперативных вмешательств.

Таблица 1

Характеристика оперированных больных

Показатели	n	Основная группа (n = 69)		Контрольная группа (n = 61)		P Различий между основной и контрольной группой
		абс.	%	абс.	%	
Возраст > 70 лет	40	27	67	13	33	P < 0,05
Степень ишемии нижних конечностей (по А.В. Покровскому)						
ПБ	17	3	18	14	82	P < 0,05
III–IV	87	58	67	29	33	P < 0,05
Ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения I–II функционального класса)	109	59	54	50	46	P > 0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе	21	12	57	9	43	P > 0,05
Неконтролируемая артериальная гипертензия	63	39	62	24	38	P < 0,05
Мерцательная аритмия	18	12	67	6	33	P < 0,05
Хроническая сердечная недостаточность (I–II функционального класса по NYHA)	25	16	64	9	36	P < 0,05

Характер выполняемого оперативного вмешательства

Вид оперативного вмешательства	n	Основная группа (n = 69)		Контрольная группа (n = 61)		P Различий между основной и контрольной группой
		абс.	%	абс.	%	
Каротидная эндартерэктомия	26	15	58%	11	42%	P > 0,05
Бедренно-подколенное шунтирование	28	13	49%	15	51%	P > 0,05
Эндартерэктомия из бедренно-подколенного сегмента	57	25	44%	32	56%	P > 0,05
Аорто-бифуркационное шунтирование (АББШ)	19	16	83%	3	17%	P < 0,05

Статистическая обработка собранной информации проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel, в соответствии с требованиями, предъявляемыми к хранению, систематизации и обработке результатов медико-биологических исследований. При этом решались следующие задачи: 1) формирование базы данных с результатами проведенного предметного наблюдения; 2) статистическое описание распределений численных значений полученных характеристик и их аналитическая группировка; 3) статистическая проверка выдвигавшихся в ходе анализа рабочих гипотез путем численного описания закономерностей и условий, связывающих факторные и результативные учетные признаки.

Вся полученная в ходе наблюдения информация систематизировалась в виде статистических таблиц и подверглась обязательной оценке репрезентативности с помощью непараметрического критерия согласия Пирсона χ^2 . В качестве статистической меры связи использовался скорректированный коэффициент сопряженности Пирсона, вычислявшийся на основе указанных значений χ^2 , служивших, кроме того, основой оценки статистической значимости выявленных взаимосвязей с помощью встроенной функции Microsoft Excel. Итоговые показатели представлены в виде среднего значения (M) \pm стандартного отклонения (σ).

Результаты исследования

В ходе исследования было обнаружено, что доля больных с колебаниями гемодинамических параметров, таких как СрАД и ЧСС, была значительно выше среди пациентов с критической ишемией и составила 67% в исследуемой группе с колебаниями СрАД (рис. 1); ($p < 0,05$, $OR > 1$, $c = 0,38$).

Изучение роли различных вариантов нарушений коронарного кровотока показало, что в исследуемой группе отмечалась высокая встречаемость стенокардии I–II функционального класса и постинфарктного кардиосклероза (54% и 57%, соответственно) у больных с периперационными колебаниями СрАД ($p < 0,05$, $c = 0,45$) (рис. 2).

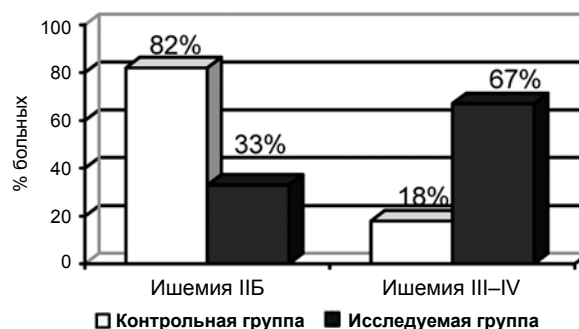


Рис. 1. Влияние степени ишемии на изменения СрАД

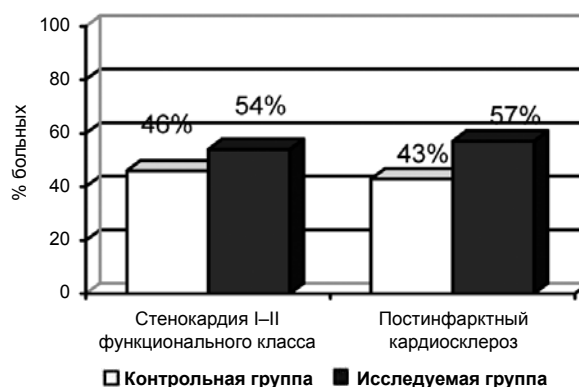


Рис. 2. Влияние изменений коронарного кровотока на гемодинамическую нестабильность в периперационном периоде

В ходе исследования было обнаружено, что у пациентов с колебаниями гемодинамических параметров в периоперационном периоде до выполнения оперативного вмешательства чаще регистрировалась неконтролируемая гипертензия: она выявлялась у 62% больных с колебаниями СрАД ($OR > 1$, $s = 0,29$) (рис. 3).

Некоторая тенденция изменений параметров гемодинамики регистрировалась при наличии ХСН I-II функционального класса по NYHA: у 64% больных с колебаниями СрАД ($p = 0,56$, $OR > 1$) (рис. 4).

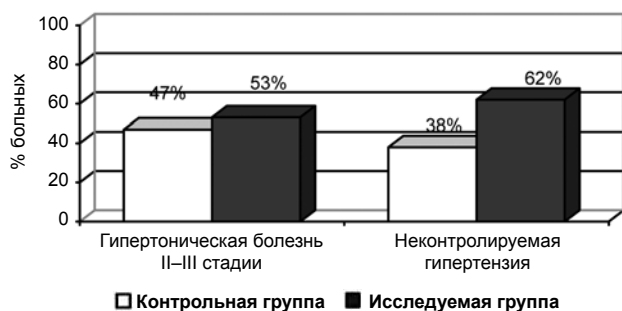


Рис. 3. Влияние течения гипертонической болезни на периоперационные колебания СрАД

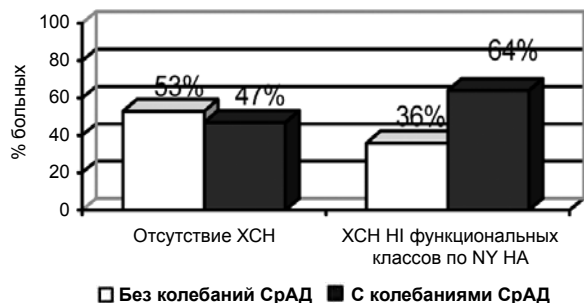


Рис. 4. Наличие ХСН у больных с колебаниями и без колебаний гемодинамических показателей

Изучение влияния длительности оперативного вмешательства на состояние сердечной деятельности показало, что с увеличением продолжительности операции частота развития кардиоваскулярной нестабильности возрастает. В случае продолжительности операции более 4 ч 42% пациентов сталкивались с отклонениями ЧСС ($p < 0,05$; $s = 0,33$) (рис. 5).

Критические значения гемодинамических показателей наблюдаются на фоне клампирования и деклампирования аорты в ходе вмешательств реконструктивного характера. У больных без значимых колебаний гемодинамики длительность пережатия аорты (табл. 3, рис. 6) не превышала 30 мин ($22,5 \pm 6,5$ мин). В основной клинической группе при длительности пережатия аорты более 40 мин. (средние значения составили $60,7 \pm 19,2$ мин.) порой возникали осложнения ($p < 0,05$).

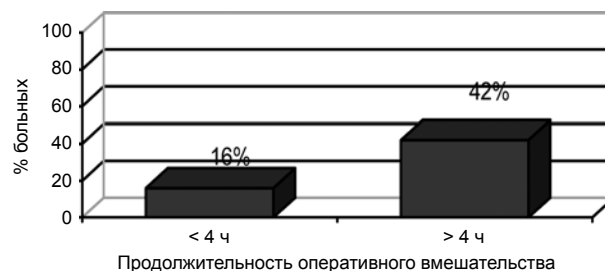


Рис. 5. Влияние длительности оперативного вмешательства у пациентов основной группы на отклонения ЧСС



Рис. 6. Продолжительность пережатия аорты в изучаемых группах больных

Таблица 3

Средние значения показателей исследуемых групп больных

Показатели	Основная группа (n = 69)	Контрольная группа (n = 61)	P различий между основной и контрольной группой
Возраст (лет)	64,6±10,1	62,7±8,6	P > 0,05
СрАД рабочее (мм рт. ст.)	96,0±12,1	99,9±10,8	P > 0,05
Длительность оперативного вмешательства (в мин)	207±65	202±72	P > 0,05
Объем интраоперационной кровопотери (в мл)	308±219	280±151	P > 0,05
Длительность пережатия аорты (мин) при выполнении АБШ	60,7±19,2	22,5±6,5	P < 0,05

Кровопотеря традиционно рассматривается как основной фактор, влияющий на гемодинамические параметры. При этом кровопотеря легкой степени не всегда подвергается анализу с точки зрения причины изменений сердечной деятельности. Было обнаружено, что при кровопотере более 250 мл во время операции у 41% больных наблюдаются колебания ЧСС, а свыше 500 мл – отклонения СрАД (преимущественно, гипотония) у 79% пациентов ($p < 0,05$, $OR > 1$) (рис. 7).

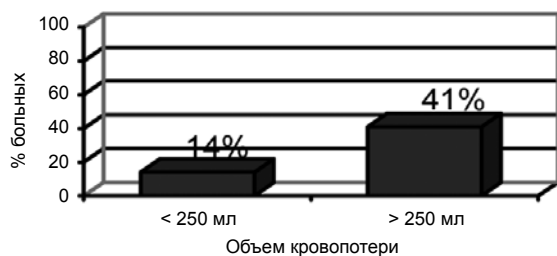


Рис. 7. Влияние объема интраоперационной кровопотери у больных основной группы на колебания ЧСС

В результате проведенного анализа были выделены основные факторы риска изменений гемодинамики: возраст старше 70 лет, критическая ишемия при периферическом атеросклерозе, неконтролируемая артериальная гипертензия, выраженные нарушения коронарного кровотока, длительные оперативные вмешательства, кровопотеря.

Осложнения, возникшие в раннем послеоперационном периоде в изучаемых группах больных

У больных ангиохирургического профиля нередко приходится констатировать опасные в отношении неблагоприятных исходов осложнения в раннем послеоперационном периоде. Среди анализируемых клинических наблюдений был отмечен ряд неблагоприятных событий, преимущественно кардиоваскулярного профиля (табл. 4).

Таблица 4

Виды осложнений, возникших у больных в раннем послеоперационном периоде.

Виды осложнений	Количество осложнений в исследуемой группе (n = 69)			Количество осложнений в контрольной группе (n = 61)		Различия (p) между основной и контрольной группой
	n	%	летальность (n)	n	%	
Нарушения ритма, опасные для жизни (фибрилляция желудочков)	1	2	1	1	100	p<0,05
Острый инфаркт миокарда	8	12	7	0	0	
ТЭЛА	2	3	1	0	0	
Острая почечная недостаточность	1	2	1	0	0	
Ишемический инсульт	2	3	1	0	0	
Транзиторные ишемические атаки	1	2	0	0	0	
Мезентериальный тромбоз	1	2	1	0	0	
Итого	16	23	–	1	2	
Из них летальные	12	17	–	0	0	

Обсуждение результатов

Нередко в ходе операции наблюдаются выраженные сдвиги СрАД и ЧСС, свидетельствующие об избыточной активации и напряжении регуляторных механизмов, вызывающих в рамках операционного стресса значительные сдвиги метаболизма, перераспределение сосудистого тонуса и другие нежелательные реакции [2]. Отклонения параметров СрАД и ЧСС предрас-

полагают к развитию миокардиальной ишемии, ишемическим повреждениям головного мозга, что было подтверждено в настоящем исследовании [4–9].

Поводом для обращения за ангиохирургической помощью при периферическом атеросклерозе зачастую является клиника критической ишемии с выраженным болевым синдромом, что может влиять на гемодинамические пара-

метры [5, 8, 10]. Обследование больных, поступивших на отделение сосудистой хирургии для выполнения реконструктивных оперативных вмешательств по поводу атеросклеротического поражения магистральных артерий нижних конечностей, показало, что у пациентов с критической ишемией чаще наблюдаются эпизоды колебания СрАД в периоперационном периоде (ОР = 1,4; $p < 0,05$).

Наибольшее число потенциально опасных периоперационных осложнений связано с кардиоваскулярной патологией. Среди больных с поражением магистральных артерий распространенность атеросклероза коронарных артерий чрезвычайно высока, что является основной причиной развития инфаркта миокарда (ИМ) и смерти в ближайшем и отдаленном периоде после реконструктивных вмешательств на сосудах [11–13]. Eagle и соавт. отметили, что стенокардия, наличие патологического зубца Q на ЭКГ являются важными предикторами послеоперационных кардиоваскулярных осложнений [5]. В нашем исследовании встречаемость стенокардии I–II функционального класса и постинфарктного кардиосклероза составила в основной группе 54% и 57%, соответственно. Среди указанной категории больных отмечалось достоверное увеличение риска возникновения колебаний СрАД и ЧСС (ОР = 1,5).

Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией имеют более высокий риск развития послеоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Для этой группы больных характерна большая лабильность АД во время операции, чаще наблюдаются аритмии, инфаркт миокарда, почечная недостаточность и послеоперационная артериальная гипертензия [3, 14, 15]. Нами была выявлена тенденция к увеличению частоты развития кардиоваскулярной нестабильности в периоперационном периоде у лиц с неконтролируемой артериальной гипертензией (ОР = 1,6).

Хроническая сердечная недостаточность является известным фактором периоперационного риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий [16]. Выявлена некоторая тенденция к возрастанию риска изменения показателей гемодинамического профиля в периоперационном периоде у пациентов с ХСН I–II функциональных классов по NYHA на (ОР = 1,9; $p = 0,56$).

Возникновение гемодинамических изменений нередко связано с длительностью операции: если операция длится менее 4 ч – риск меньше,

и более выражен, когда операция длится дольше [3, 14]. В настоящем исследовании обнаружено достоверное повышение риска кардиоваскулярной нестабильности у больных, длительность операций у которых составила более 4 ч (см. рис. 5) ($p < 0,05$, $s = 0,33$, ОР=1,3). Для больных, оперированных по поводу синдрома Лериша и аневризмы брюшного отдела аорты, важным прогностическим фактором является также длительность пережатия аорты [17]. Мы установили, что при пережатии аорты более 40 мин (см. табл. 3, рис. 6) у двух третей больных возникают значимые изменения гемодинамических показателей, таких как ЧСС и СрАД ($p < 0,05$).

Принято считать, что кровопотеря менее 500 мл не приводит к отклонениям параметров гемодинамики [7]. Проанализировав данный фактор риска (см. рис. 7), мы выявили влияние кровопотери в объеме более 250 мл на возникновение эпизодов кардиоваскулярной нестабильности (в т.ч. отклонений ЧСС) в периоперационном периоде. Изменения СрАД наблюдались на фоне потери крови в объеме более 500 мл (ОР = 3,8; $p < 0,05$).

Общая летальность в раннем послеоперационном периоде в основной группе составила 17,4% ($n = 12$). Летальными оказались следующие осложнения (см. табл. 4): нарушения ритма (фибрилляция желудочков), острый инфаркт миокарда, ТЭЛА, острая почечная недостаточность, мезентериальный тромбоз. Подобные результаты резко отличаются от последствий вмешательств в контрольной группе, где не имели место летальные исходы, а из кардиоваскулярных событий отмечалось одно наблюдение фибрилляции желудочков.

Выводы

Изменение СрАД на 20 мм рт. ст. и более по сравнению с предоперационными значениями, а также ЧСС ассоциируется с высоким риском интраоперационных и послеоперационных осложнений. К факторам риска кардиоваскулярной нестабильности в периоперационном периоде необходимо отнести: значительную кровопотерю (более 500 мл), критическую ишемию при периферическом атеросклерозе, хроническую сердечную недостаточность I–II степени, неконтролируемую артериальную гипертензию, выраженные нарушения коронарного кровотока (постинфарктный кардиосклероз), продолжительность оперативного вмешательства более 4 ч.

Литература

1. *Fluvastatin* and bisoprolol for the reduction of perioperative cardiac mortality and morbidity in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery: rationale and design of the DECREASE-IV study / O. Schouten [et al.] // *American Heart Journal*. – 2004. – V. 148(6). – P. 1047–1052.
2. Лебединский, К.М. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии / К.М. Лебединский. – СПб.: Человек, 2000. – 200 с.
3. *Intraoperative* blood pressure what patterns indentify patients at risk for postoperative complications? / M.E. Charlson [et al.] // *Ann. Surg.* – 1990. – V. 219. – P. 567–580.
4. *High* heart rate: a cardiovascular risk factor? / S. Cook [et al.] // *European Heart Journal*. – 2006. V. 27. – P. 2387–2393.
5. *ACC/AHA guideline* update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery – executive summary / K.A. Eagle [et al.] // *A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery)*. *Circulation*. – 2002. – V. 105. – P. 1257–1267.
6. *Joint* National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Archives of Internal Medicine*. – 1997. – V. 157. – P. 2413–2446.
7. *Analysis* of risk factors for myocardial infarction and cardiac mortality after major vascular surgery. / J. Sprung [et al.] // *Anesthesiology*. – 2000. – V. 93. – P. 129–140.
8. *Schouten, O.* Cardiac troponins as a risk stratification tool for patients with chronic critical limb ischemia/ O. Schouten, J.J. Bax, D. Poldermans // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2007. – V. 33(6). – P. 708–709.
9. *The dilemma* of immediate preoperative hypertension: to treat and operate, or to postpone surgery? / N. Weksler [et al.] // *J Clin Anesth*. – 2003. – V. 15. – P. 179–183.
10. *A clinical* randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study / H.H.H. Feringa [et al.] // *J Am Coll Card*. – 2007. – V. 50(14). – P. 1399.
11. *Диастолическая* дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко [и др.] // *Сердечная недостаточность*. – 2000. – Т.1, №2. – С. 61–65.
12. *Perioperative* cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. / E. Boersma [et al.] // *Am J Med*. – 2005. – V. 118(10). – P. 1134–1141.
13. *Defining* intra-operative hypotension – a pilot comparison of blood pressure during sleep and general anaesthesia / J.C.L. Soo [et al.] // *Anaesthesia*. – 2011. – V. 66. – P. 354–360.
14. *Preoperative* characteristics predicting intraoperative hypotension and hypertension among hypertensives and diabetics undergoing noncardiac surgery / M.E. Charlson [et al.] // *Ann Surg*. – 1990. – V. 212. – P. 66–81.
15. *Frequency* of analgesic use and risk of hypertension in younger woman / G. Curhan [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2002. – V. 162. – P. 2204–2208.
16. *Mangano, D.T.* Perioperative cardiac morbidity / D.T. Mangano // *Anesthesiology*. – 1990. – V. 72. – P. 153–184.
17. *Winkel, T.* Long term risk prediction in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: the ultimate stress test of open repair / T. Winkel, O. Schouten, D. Poldermans // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2008. – V. 35(4). – P. 420–421.

М.А. Иванов

Тел.: 8-921-325-98-14

e-mail: iv_michail@mail.ru

НАШ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АНЕВРИЗМОЙ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ

И.Р. Ужахов, Ю.А. Шнейдер, Г.Н. Горбунов

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

OUR EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH ASCENDING AORTA ANEURYSMS

I.R. Uzhakhov, Y.A. Schneider, G.N. Gorbunov

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

© И.Р. Ужахов, Ю.А. Шнейдер, Г.Н. Горбунов, 2013

Изучены непосредственные результаты хирургического лечения 152 больных с аневризмой восходящего отдела аорты. Пациенты были разделены на три группы. Первая группа – 90 больных, перенесших операцию протезирования восходящего отдела грудной аорты и аортального клапана; вторая – 30 пациентов, оперированных методом пластики и бандажирования восходящей аорты; третья – 32 человека, подвергшихся одномоментному хирургическому вмешательству на восходящей аорте, и коррекции другой интракардиальной патологии.

В раннем послеоперационном периоде возник ряд госпитальных осложнений: острая сердечная недостаточность – 15 (9,9%), кровотечение – 11 (7,2%), нарушения ритма и проводимости – 8 (5,3%), раневая инфекция – 7 (4,6%), неврологическая патология – 3 (2%), пневмония – 2 (1,3%), медиастинит – 1 (0,7%), тромбоэмболия легочной артерии – 1 (0,7%). Общая летальность составила 7,2% – 11 больных. К летальным исходам привели острая сердечная недостаточность – 6 (3,9%), кровотечение – 3 (2%), пневмония – 1 (0,7%), тромбоэмболия легочной артерии – 1 (0,7%).

Ключевые слова: аневризма восходящего отдела аорты, протезирование.

To examine the results of surgical treatment of 152 patients with aneurysm of the ascending aorta. Patients were divided into three groups. The first group – 90 patients who had undergone surgery prosthetic ascending thoracic aorta and aortic valve, the second – 30 patients operated on by the plastics and banding of the ascending aorta and the third – 32 people who underwent one-stage surgery of the ascending aorta and the correction of other intracardiac pathology.

In the early postoperative period, there was a number of in-hospital complications: acute heart failure – 15 (9.9%), bleeding – 11 (7.2%), arrhythmias and conduction – 8 (5.3%), wound infection – 7 (4, 6%), neurological pathology – 3 (2%), pneumonia – 2 (1.3%), mediastinitis – 1 (0.7%), pulmonary embolism – 1 (0.7%). Overall mortality was 7.2% – 11 patients. Resulted in death acute heart failure – 6 (3.9%), bleeding – 3 (2%), pneumonia – 1 (0.7%), pulmonary embolism – 1 (0.7%).

Key words: aneurysm of the ascending aorta, prosthesis.

Введение

Среди больных, оперируемых по поводу приобретенных пороков сердца, протезирование восходящей аорты и аортального клапана выполняется у 8–12% пациентов [1–3]. По данным аутопсий, частота аневризм грудной аорты колеблется от 0,9 до 1,1%, из них аневризмы восходящей аорты составляют 45% [4]. По данным большинства сосудистых центров, летальность при плановой хирургии аневризм восходящей аорты составляет 1,8–6%. В общей структуре осложнений у данной категории больных кардиальные причины занимают от 2,5 до 13%, в структуре причин смертности – от 2 до 15%.

Основной причиной летальных исходов и послеоперационных осложнений является длительная гипотония в связи с массивной интраоперационной кровопотерей [5, 6].

По данным Научного совета по сердечно-сосудистой хирургии России за период с 2009 по 2011 гг., число пациентов, оперированных на восходящем отделе аорты в нашей стране, увеличилось с 699 до 963 человек, при этом средний уровень летальности уменьшился с 14,7% до 11,4%. Среди методик операций преобладали резекция с протезированием – 55,4%, операции надкоронарной резекции составили 21,2%. Одновременные вмешательства на дуге и вос-

ходящем отделе аорты выполнены у 15,5% оперированных больных, на аортальном клапане в 71% случаев (из них 88,7% протезирований) [6].

Существуют различные варианты реконструкции восходящего отдела аорты при аневризме в зависимости от размеров аневризмы, ее протяженности и степени поражения аортального клапана: изолированное протезирование аорты, протезирование аорты и одновременное вмешательство на аортальном клапане (протезирование или пластика), бандажирование аорты, сочетанные операции с реконструкцией других структур (АВ-клапанов, коронарных артерий) [7]. Эти операции успешно выполняются более 40 лет, однако частота осложнений и летальность после них остаются пока еще значимыми [8–10].

При изолированном поражении восходящей аорты и аортального клапана, особенно у больных с дегенеративным поражением стенки аорты, используется метод протезирования восходящей аорты клапаносодержащим кондуитом по методу Bentall – De Vono или Cabrol с применением различных модификаций [11–17]. Если створки аортального клапана не изменены, как правило, выполняется клапаносберегающая операция – ремоделирование аортального клапана (методика М. Yacoub) или реимплантирование аортального клапана в протез аорты (методика David T.E.) в различных модификациях. Клапаносберегающие операции, даже в случаях острого расслоения аорты, обеспечивают хорошие ближайшие и отдаленные результаты [18, 19].

При реконструкции восходящей аорты с аневризматическим расширением диаметром 4,5–5,5 см, с поражением и без поражения аортального клапана, применяется методика, предложенная F. Robicsek [20].

Материал и методы исследования

Изучены результаты лечения 152 пациентов с аневризмой восходящей аорты различной этиологии, оперированных в клинике сердечно-сосудистой хирургии СПб МАПО и кардиохирургическом отделении Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ), за пять лет.

Пациенты были разделены на три группы. Первую из них составили 90 больных, перенесших операцию протезирования восходящего отдела грудной аорты и аортального клапана; вторую – 30 пациентов, которым была выполнена пластика и бандажирование восходящей аорты; третью – 32 человека, подвергшихся одномоментному хирургическому вмешательству на

восходящей аорте и коррекции другой интракардиальной патологии (АКШ и/или хирургическое лечение патологии А-В клапанов).

В каждой группе мужчин было большинство – 66 (73,3%), 23 (71,9%) и 23 (76,7%) соответственно по группам, $p > 0,05$. Возраст больных колебался по группам от 26 до 75 лет и составлял в среднем $54,7 \pm 16,4$, $44,7 \pm 15,3$ и $55,7 \pm 12,8$ лет, соответственно, в I, II и III группах, $p < 0,001$.

Диагноз основывался на данных рентгенографии грудной клетки, ЭКГ, трансторакальной и чреспищеводной Эхо-КГ, спиральной компьютерной томографии с контрастированием и трехмерным разрешением, а также аортографией с коронарографией по показаниям. Дополнительно выполняли УЗДГ брахиоцефальных сосудов и УЗИ брюшной полости.

Диаметр аневризмы восходящего отдела аорты колебался от 45 мм до 95 мм и составлял в среднем 70 ± 5 мм в первой группе, 49 ± 4 мм во второй группе и 68 ± 5 мм в третьей, ($p < 0,001$). Расслоение восходящей аорты выявлено у 45 (29,6%) больных, различная степень регургитации на аортальном клапане была зарегистрирована у всех 152 пациентов.

Основываясь на данных отечественной и мировой литературы [11, 13, 14, 21–25], а также на собственном клиническом опыте, нами были выработаны принципы выбора методов хирургического лечения аневризм восходящей аорты: при диаметре восходящей аорты 4,5–5,5 см использовали пластику и бандажирование восходящей аорты по Robicsek (пластика расширенного участка аорты, с последующим окутыванием зоны реконструкции сосудистым протезом), модифицированную с 2008 г. в бандажирование цельным сосудистым протезом аневризмы восходящей аорты после ее поперечного рассечения на уровне синотубулярного отдела аорты; если диаметр аневризмы корня и восходящей аорты составлял от 4,5 см и более при неизмененных створках аортального клапана – считали показанным к применению метод по типу Florida Sleeve (резекция аневризмы восходящей аорты на уровне синотубулярного гребня и протезирование восходящего отдела аорты с окутыванием корня аорты проксимальным концом сосудистого протеза); при диаметре аневризмы корня и восходящей аорты от 4,5 см и выше и при измененных створках аортального клапана использовали операцию Bentall – De Vono в модификации Kouchoukos, применяя с 2008 года «технику с воротничком» – модифи-

кацию операции Bentall – De Bono (резекция дистальной, аневризматически измененной аорты на уровне синотубулярного гребня и выполнение классической операции Bentall – De Bono с реимплантацией устьев коронарных артерий, не выделяя их из стенки оставленного бортика аорты, край которого фиксируется к стенке сосудистого протеза).

У 79 (87,8%) больных в первой группе выполнена операция по методике Bentall – De Bono. 71 больному выполнено протезирование восходящей аорты (ВА) и аортального клапана (АК) с реимплантацией устьев коронарных артерий (КА) в бок протеза по методике Kouchoukos в виде «кнопок». 8 пациентам выполнена операция Bentall – De Bono в модификации с воротничком. Раздельное протезирование АК и ВА было в 6 (6,7%) случаях. Операция по методу Florida Sleeve выполнена 5 (5,5%) больным.

Во второй группе пациентов с небольшими аневризмами без расслоений в 23 случаях (76,7%) была выполнена интимосохраняющая дозированная резекция восходящей аорты с экзопротезированием синтетическим протезом. Из них у 19 (82,6%) больных одновременно с резекцией аорты выполнялось протезирование аортального клапана, 4 (17,4%) пациентам пластика клапана аорты, 3 (13%) больным выполнено аортокоронарное шунтирование. При недостаточности митрального клапана без расширения фиброзного кольца у одного пациента выполнили пластику его по Alfieri. Экзопротезирование восходящей аорты цельным протезом выполнено 7 (23,3%) пациентам этой группы. Из них 5 больных перенесли протезирование аортального клапана, двое пластику клапана аорты, одному из которых шунтировали бассейн огибающей артерии аутовеной.

В третьей группе пациентов со сложными сочетанными операциями у 25 (78,1%) больных была выполнена операция Bentall – De Bono в модификации Kouchoukos: 9 (36%) в сочетании с протезированием митрального клапана, из них 2 пациентам выполнили пластику трикуспидального клапана по De Vega (впервые в клинической практике для пластики МК нами была использована синтетическая полоска из политетрафторэтилена (ПТФЭ) отечественного производства – в данной группе 2 (8%) больным в сочетании с операцией Bentall – De Bono в модификации Kouchoukos); 10(40%) больным параллельно выполнили аортокоронарное шунтирование (АКШ) и 5 (20%) маммарокоронарное шунтирование (МКШ). 4(12,5%) пациен-

та этой группы оперировали методом Florida Sleeve, из них 3 больным выполнили аортокоронарное шунтирование, а в одном случае протезировали митральный клапан с пластикой трикуспидального клапана по De Vega. В 2 (6,3%) случаях выполнили надкоронарное протезирование восходящей аорты, из них у одного пациента провели пластику митрального клапана синтетической полоской из ПТФЭ, в другом в сочетании с АКШ. Операцию Bentall – De Bono в модификации с воротничком и пластикой митрального клапана синтетической полоской из ПТФЭ выполнили одному больному.

При протезировании восходящего отдела аорты у 56 (36,8%) оперированных больных (37 человек (41,1%) в первой группе, 5 (16,7%) во второй и 14 (43,8%) в третьей группе) впервые в клинической практике мы применили отечественный синтетический сосудистый протез из политетрафторэтилена (ПТФЭ) «Экофлон».

Результаты и их обсуждение

Изучение ближайших послеоперационных результатов у рассматриваемой категории больных еще раз показало, что хирургическое лечение пациентов с аневризмой восходящей аорты остается одним из самых сложных разделов кардиохирургии и связано с высоким риском развития различных госпитальных осложнений.

Основные изменения параметрических данных и показателей сердечной гемодинамики в раннем послеоперационном периоде у пациентов разных групп были следующими.

У 137 пациентов максимальный градиент на АК после протезирования при диаметре протеза 23 мм составил 21 ± 2 мм рт. ст., 25 мм – 18 ± 2 мм рт. ст., 27 мм – 16 ± 3 мм рт. ст. У 15 пациентов после пластических операций на АК регургитация уменьшилась в среднем с $2,33 \pm 0,5$ до $1,22 \pm 0,6$, $p < 0,01$. Из 13 пациентов со 2 степенью недостаточности у 8 больных она уменьшилась до 1 степени, у 5 не определялась. У 2 пациентов с 3 степенью недостаточности она уменьшилась до 1 степени.

После протезирования МК у 10 больных максимальный градиент при диаметре протеза 31 мм составил 12 ± 2 мм рт. ст. После пластики синтетической полоской протеза «Экофлон» у 5 пациентов регургитация на МК уменьшилась в среднем с $2,09 \pm 0,7$ до $1,02 \pm 0,5$, $p < 0,01$.

Увеличение количества пластических операций на АК с 5 (3,3%) до 2008 г. до 10 (6,6%) после, связано с использованием метода по типу Florida Sleeve, а на МК с 1 (0,7%) до 2008 г.

до 4 (2,6%) после, с использованием синтетической полоски из ПТФЭ.

Диаметр восходящего отдела аорты после протезирования уменьшился в среднем с 70 ± 5 мм до 34 ± 2 мм в первой группе, с 49 ± 4 мм до 32 ± 2 мм в группе пластики и бандажирования и с 68 ± 5 мм до 33 ± 3 мм в третьей ($p < 0,01$).

Конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) сердца уменьшился в среднем с $6,8 \pm 0,6$ см до $6,0 \pm 0,5$ см в первой, с $5,9 \pm 0,5$ см до $5,3 \pm 0,4$ см во второй и с $6,3 \pm 0,7$ см до $5,9 \pm 0,3$ см – в третьей группе ($p < 0,05$).

23 (15,1%) пациентам, которые совместно с вмешательством на ВА перенесли коронарное шунтирование (4 больных из второй группы – 3 АКШ и 1 МКШ, 19 пациентов из третьей группы – 14 АКШ и 5 МКШ) послеоперационно проводили неоднократные исследования ЭКГ. У ряда больных, перенесших инфаркт миокарда в прошлом, в зоне рубцового поля отмечалась динамика изменений процессов реполяризации. Подтверждением этому были данные Эхо-КГ больных, показывающие восстановление регионарной механической функции миокарда, в области, схожей с областью изменений при ЭКГ.

Время пребывания в отделении реанимации, дни госпитализации, данные показателей ИК, длительность инотропной терапии, объем кровопотери и гемотрансфузии среди сравниваемых групп больных представлены в таблице.

Из данных таблицы видно, что группа пациентов, перенесших пластику и бандажирование восходящей аорты, имела лучшие послеоперационные показатели, что обусловлено меньшим объемом вмешательства, чем при стандартном протезировании ВА и исходно удовлетворительным состоянием пациентов. Учитывая исходную тяжесть пациентов в третьей группе, у которых наряду с протезированием ВА выполнены сочетанные вмешательства на митральном

клапане и/или АКШ, рассматриваемые показатели оказались, тем не менее, немногим хуже, чем в группе изолированного протезирования восходящей аорты и АК.

Эффективность использования для протезирования восходящей аорты отечественного сосудистого протеза «Экофлон» оценивали по объему послеоперационной кровопотери и состоянию анастомозов по данным контрольного обследования.

Из 56 (36,8%) больных, оперированных с использованием сосудистого протеза «Экофлон», 4 (2,6%) погибли от осложнений, не связанных с применением протеза «Экофлон». Среди 56 пациентов с применением сосудистого протеза «Экофлон» средняя кровопотеря составила 439 ± 60 мл, тогда как у пациентов с зарубежными сосудистыми протезами она была 415 ± 40 мл, $p > 0,05$. Каких-либо специфических осложнений, связанных с применением сосудистого протеза «Экофлон» и с его эксплуатационными качествами, отмечено не было, что подтверждается исследованиями и других авторов [26, 27]. Применение сосудистого протеза «Экофлон» обусловлено экономическими соображениями и отсутствием существенной разницы с зарубежными аналогами в объемах кровопотери.

В течение нашего 15-летнего клинического наблюдения в раннем послеоперационном периоде наблюдался ряд госпитальных осложнений: острая сердечная недостаточность – 15 (9,9%), кровотечение – 11 (7,2%), нарушения ритма и проводимости – 8 (5,3%), раневая инфекция – 7 (4,6%), неврологическая патология – 3 (2%), пневмония – 2 (1,3%), медиастинит – 1 (0,7%), тромбоэмболия легочной артерии – 1 (0,7%). В связи с успешным применением модификаций хирургического лечения и дополнительных технических приемов для герметизации

Основные характеристики течения интра- и послеоперационного периода

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	p
Госпитализация (дни)	$21 \pm 0,8$	$16 \pm 1,2$	$24 \pm 2,2$	$< 0,01$
Дни в реанимации	$1,9 \pm 0,9$	$1,1 \pm 0,6$	$2,5 \pm 0,8$	$< 0,01$
Кровопотеря (мл)	465 ± 130	335 ± 60	517 ± 90	$< 0,001$
Гемотрансфузия (мл)	415 ± 80	260 ± 50	480 ± 60	$< 0,001$
Длительность ИК (мин)	$132,3 \pm 25$	100 ± 20	$159,5 \pm 25$	$< 0,001$
Ишемия миокарда (мин)	$95,8 \pm 25$	$57,5 \pm 15$	$118,4 \pm 25$	$< 0,001$
Инотропная поддержка (дни)	$1,1 \pm 0,5$	$0,5 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,7$	$< 0,001$

анастомозов в последние годы значительно уменьшился процент осложнений от послеоперационных кровотечений. Уменьшилось и число осложнений от сердечной недостаточности вследствие применения антеретроградной кардиopleгии и новых модификаций хирургического лечения, которые уменьшают время пережатия аорты и операции в целом. Данная тенденция прослеживается и в работах других авторов [7, 11, 12, 18, 21–24].

Нами отмечено, что по мере накопления опыта в хирургии грудной аорты, особенно после внедрения в практику некоторых модификаций хирургического устранения аневризм восходящей аорты и отдачи предпочтения клапаносберегающим операциям, частота развития осложнений у оперированных нами больных уменьшалась, а летальность сокращалась. Основные изменения и дополнения в хирургической тактике и технике выполнения операций включали: изолированное экзопротезирование цельным протезом аневризм восходящей аорты диаметром 4,5–5,5 см, модификация техники Bentall – De Vono «техника с воротничком», применение сосудистого протеза «Экофлон», использование синтетической полоски из ПТФЭ при пластике митрального клапана, применение Т-образного сосудистого протеза «Экофлон» для канюляции брахиоцефального ствола при операциях на расслаивающей аневризме восходящей аорты, что в совокупности позволило существенно улучшить результаты хирургического лечения столь сложного контингента больных. Так, в период с 1995 по 2000 гг. на 42 оперированных больных было зарегистрировано 23 осложнения (54,7%) при летальности 14,3%; с 2000 по 2005 гг. было прооперировано 50 пациентов с 16 (32%) случаями осложнений и летальностью 4 (8%); в период с 2005 по 2010 гг. было выполнено 60 операций с 9 (15%) случаями осложнений и одним летальным исходом.

В общем числе погибших больных (11 человек) причинами смерти послужили следующие осложнения: острая сердечная недостаточность – 6 случаев (3,9%), кровотечение – 3 (2%), пневмония – 1 (0,7%), тромбоэмболия легочной артерии – 1 больной (0,7%).

В итоге в последние годы нам удалось сократить общее число осложнений до 15%, а летальность – до 1,7%. Учитывая данные мировой статистики, можно констатировать, что достигнутые нами непосредственные результаты хирургического лечения больных с аневризмой восходящей аорты сопоставимы с результатами

ведущих зарубежных центров, а по ряду показателей положительно отличаются от них [2, 7, 11, 12, 14, 22–24, 28, 29].

Выводы

1. При аневризме восходящей аорты небольших размеров целесообразно выполнять дозированную резекцию с экзопротезированием синтетическим протезом по методу Robicsek, сопровождающимся малым количеством послеоперационных осложнений и низкой летальностью в ближайшем послеоперационном периоде.

2. Бандажирование аорты цельным протезом при аневризме восходящей аорты небольших размеров является альтернативой методу Robicsek, при которой уменьшается время ИК и ишемии миокарда. Отсутствие осложнений и летальности в госпитальном периоде у таких больных составляет 100%.

3. При незначительном расширении корня аорты и отсутствии выраженных изменений створок аортального клапана целесообразно выполнение клапаносберегающей операции. При отсутствии значительной недостаточности митрального клапана и выраженного поражения створок следует выполнять не протезирование, а пластику митрального клапана. У таких пациентов в отдаленные сроки наблюдения регургитация более второй степени и необходимость выполнения повторных операций не наблюдаются.

4. С целью уменьшения кровопотери в области коронарных анастомозов можно с успехом применять операцию Bentall – De Vono в модификации с воротничком, которая характеризуется отсутствием осложнений и госпитальной летальности (ДИ составляет 89,6–100%).

5. При аневризме восходящего отдела и корня аорты с неизменными створками аортального клапана с успехом может применяться клапаносберегающая операция по методу Florida Sleeve, с благоприятными результатами в непосредственном периоде наблюдений (ДИ составляет 89,6–100%).

6. Используя современные методы хирургической техники, искусственного кровообращения и защиты миокарда при сочетанных операциях на аневризме восходящей аорты, снижается летальность и число осложнений не отличающихся от результатов изолированного лечения аневризм восходящей аорты и составляет 61,1% (50,9–70,9%) и 91,1% (84,4–96,1%) против 65,6% (48,5–80,8%) и 90,6% (78,3–98,1%).

7. Результаты применения отечественного синтетического сосудистого протеза «Экофлон» по основным показателям не отличаются от результатов использования зарубежных аналогов (ДИ 98,3–100%).

Литература

1. Цукерман, Г.И. Хирургия аневризм восходящей аорты: ретроспективная оценка / Г.И. Цукерман [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1996. – №3. – С. 68–72.
2. Borst, H.G. Surgical treatment of aortic dissection / H.G. Borst, M.K. Heineman, C.D. Stone // Churchill Livingstone Inc. – 1996. – P. 357.
3. Zehr, K.J. Surgery for aneurysms of the aortic root: a 30-year experience / K.J. Zehr [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1364 – 1371.
4. Мовсесян, Р.А. Хирургия аневризм восходящей аорты // Анналы хирургии. – 1998. – № 3. – С. 7–13.
5. Radu, N.C. Embolic and bleeding events after modified Bentall procedure in selected patients / N.C. Radu [et al.] // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 107–112.
6. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2011. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. – М. : НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012. – 162 с.
7. Svensson, L.G. Cardiovascular and Vascular Disease of Aorta / L.G. Svensson, E.S. Crawford // Philadelphia : W.B Saunders Company. – 1997. – P. 472.
8. Bentall, H. A technique for complete replacement of the ascending aorta / H. Bentall, A. De Bono // Thorax. – 1968. – Vol. 23. – P. 338–339.
9. Pacini, D. Aortic root replacement with composite valve graft / D. Pacini [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2003. – Vol. 76. – P. 90–98.
10. Cabrol, C. Long-term results with total replacement of the ascending aorta and reimplantation of the coronary arteries / C. Cabrol [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1986. – Vol. 91. – P. 17–25.
11. Белов, Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии с атласом оперативной техники / Ю.В. Белов. – М. : Де Ново, 2000. – 448 с.
12. Константинов, Б.А. Аневризма аорты с аортальной недостаточностью: патоморфология и хирургическая тактика / Б.А. Константинов, Ю.В. Белов, М.А. Соборов // Кардиология. – 1999. – № 11. – P. 4–8.
13. Петровский, Б.В. Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела аорты / Б.В. Петровский // Хирургия. – 1965. – № 7. – С. 94–100.
14. Baumgartner, W.A. Operative management of Marfan syndrome: The Johns Hopkins experience / W.A. Baumgartner [et al.] // Ann Thorac Surg. – 1999. – Vol. 67. – P. 1859–1860; discussion P. 1868–1870.
15. Fleischer, K.J. Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissues in Marfan's syndrome / K.J. Fleischer [et al.] // Ann Thorac Surg. – 1997. – Vol. 63. – P. 1012–1017.
16. Gott, V.L. Composite graft repair of Marfan aneurysm of the ascending aorta: results in 150 patients / V.L. Gott [et al.] // J. Card. Surg. – 1994. – Vol. 9. – P. 482–489.
17. Svensson, L.G. Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observations, experimental investigations and statistical analyses. Part II / L.G. Svensson, E.S. Crawford // Cur Probl Surg. – 1992. – Vol. 29. – P. 913–1057.
18. David, T.E. Aortic valve-sparing operations in patients with aneurysms of the aortic root or ascending aorta / T.E. David [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2002. – Vol. 74. – P. 1758–1761.
19. Yacoub, M.H. Late results of a valve-preserving operations in patients with aneurysms of the ascending aorta and root / M.H. Yacoub [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1998. – Vol. 115. – P. 1080–1090.
20. Robicsek, F. Role of sinus wall compliance in aortic leaflet function / F. Robicsek, M.J. Thubrikar // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 84. – P. 944–946.
21. Hess, P.J. Jr. Early outcomes using the Florida sleeve repair for correction of aortic insufficiency due to root aneurysms / P.J. Hess Jr. [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2009. – Vol. 87. – P. 1161–1168; discussion P. 1168–1169.
22. Kouchoukos, N.T. Surgery of the thoracic aorta / N.T. Kouchoukos, D. Dougenis // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 1876–1888.
23. Nezcic, D. Modified Bentall procedure – ‘a collar technique’ to control bleeding from coronary ostia anastomoses / D. Nezcic [et al.] // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2008. – Vol. 7. – P. 709–711.
24. Oqus, N.T. Selective management of high risk patients with ascending aortic dilatation during aortic valve replacement / N.T. Oqus, S. Cicek, O. Isik // J Cardiovasc Surg. – 2002. – Vol. 43. – P. 609–615.

25. Шнейдер, Ю.А. Новые модификации в хирургическом лечении больных с аневризмой восходящей аорты / Ю.А. Шнейдер [и др.] // Вестник СПбМАПО. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 14–19.

26. Абдулгасанов, Р.А. Эксплантаты в реконструктивной ангиохирургии: аспекты истории / Р.А. Абдулгасанов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2002. – № 4. – С. 67–71.

27. Шнейдер, Ю.А. Применение отечественного сосудистого протеза из политетрафторэтилена «ЭКОФЛОН» при операциях по поводу аневризмы грудной аорты / Ю.А. Шнейдер

[и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2002. – Т. 161, № 1. – С. 109–110.

28. Белов, Ю.В. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения аневризм и расслоений восходящего отдела и дуги аорты / Ю.В. Белов, А.Б. Степаненко, Ф.В. Кузнецовский // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 5. – С. 5–16.

29. Шнейдер, Ю.А. Метод пластики и бандажирования в лечении аневризм восходящей аорты / Ю.А. Шнейдер [и др.] // Вестник СПбМАПО. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 29–32.

И.Р. Ужахов

e-mail: ibram1578@mail.ru

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ И СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ ПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

А.Л. Титова, С.А. Сайганов

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

DIASTOLIC LEFT VENTRICULAR FUNCTION AND MYOCARDIAL CONTRACTILITY AFTER SURGERY DIRECT REVASCULARIZATION ON THE BEATING HEART

A.L. Titova, S.A. Sayganov

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

© А.Л. Титова, С.А. Сайганов, 2013

Целью нашего исследования явилась оценка диастолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) после операции прямой реваскуляризации миокарда на работающем сердце и установление возможной связи динамики диастолических свойств с изменениями глобальной и сегментарной сократимости. Обследован 31 пациент, которым в течение месяца после операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце, была выполнена эхокардиографическая оценка показателей функции ЛЖ. По результатам было установлено, что к реперфузии наиболее чувствительна диастолическая функция миокарда. Улучшение процессов релаксации и растяжимости происходит быстрее восстановления сократительной функции.

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда на работающем сердце, диастолическая функция левого желудочка, локальная сократимость миокарда, ишемия миокарда

The aim of the study was to assess diastolic function of the left ventricle (LV) after direct myocardial revascularization on the beating heart and to identify a possible connection with the dynamics of the diastolic properties and the changes of the global and segmental contractility. The study included 31 patients after coronary artery bypass in off-pump. Echocardiographic assessment of LV function parameters was performed a month after surgery.

Our results showed that the most sensitive to reperfusion was diastolic myocardial function. Improvement of relaxation and elongation come faster than the recovery of contractile function after revascularisation.

Key words: myocardial revascularization on the beating heart, left ventricular diastolic function, local myocardial contractility, myocardial ischemia.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из главных причин смертности среди населения индустриальной цивилизации. Аортокоронарное шунтирование (АКШ) – наиболее часто выполняемая операция в мире, считающаяся золотым стандартом для лечения пациентов с коронарной болезнью. В условиях искусственного кровообращения (ИК) в настоящее время выполняется приблизительно 80% первичных операций АКШ [1, 2]. В то же время появление новых технологических устройств и робототехники сделали возможным выполнение таких операций на работающем сердце.

Не вызывает сомнений, что АКШ оказывает позитивное влияние на процессы ремоделирования сердца, в патогенезе которых лежит

недостаточное кровоснабжение. Известно, что нарушение регионарной сократимости миокарда и изменение его диастолических свойств при ишемии возникают раньше изменений на электрокардиограмме [3, 4]. Данные о влиянии прямой реваскуляризации миокарда на открытом сердце на диастолическую функцию миокарда несколько противоречивы. Ряд авторов отмечает улучшение показателей диастолы в течение уже первого часа после операции [5–9]. В работах других авторов сообщалось об отсутствии положительного влияния реваскуляризации на диастолическую функцию левого желудочка, кроме того, описано даже увеличение жесткости миокарда и кратковременная диастолическая дисфункция сразу после операции [10–12]. Это объясняют интраоперационным повреждением

с появлением участков стенированного миокарда, сохранившего нарушение сократимости после реваскуляризации [13]. В доступной литературе мало данных о синхронности восстановления процессов расслабления и сокращения миокарда после реваскуляризации. В связи с этим актуальным представляется оценить изменение диастолической функции левого желудочка после АКШ и установить ее возможную взаимосвязь с динамикой глобальной и локальной сократимости. Наряду с этим особое значение имеет анализ результатов операции АКШ в зависимости от бассейна реваскуляризации миокарда.

Целью нашего исследования была оценка диастолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) после операции прямой реваскуляризации миокарда на работающем сердце и установление возможной связи динамики диастолических свойств с изменениями глобальной и сегментарной сократимости.

Материалы и методы

В исследование включен 31 пациент с ИБС, средний возраст – $62,8 \pm 8,4$ лет, из них 24 мужчины и 7 женщин. Всем больным было выполнено АКШ на работающем сердце. Все пациенты были без значимого снижения глобальной сократимости ЛЖ ($ФВ\ ЛЖ > 40\%$). До и после оперативного лечения проводили эхокардиографическую оценку показателей функции ЛЖ. Исследование выполняли до операции, через 3 дня, 2 и 4 недели после оперативного вмешательства. Во время исследования измеряли конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, его фракцию выброса (ФВ) и EPSS. Допплерэхокардиографию проводили в импульсном режиме. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по максимальной скорости кровотока раннего диастолического наполнения (E) и максимальной скорости кровотока предсердного диастолического наполнения (A), а также по отношению E/A . Определяли период изоволюмической релаксации ($IVRT$) и время замедления раннего диастолического кровотока – ($Tdec$). Первым типом диастолической дисфункции, характерным для замедления процессов релаксации считали снижение E/A менее 1 при увеличении $Tdec$. Псевдонормальным типом кровотока считали нормализацию трансмитрального кровотока при повышении давления в левом предсердии. Рестриктивным типом трансмитрального кровотока считали

увеличение E/A более 2 и сокращение $Tdec$ менее 120 мс.

Индекс локальной сократимости (ИЛС) рассчитывался согласно рекомендованной ASE схеме, основанной на 16-сегментарном делении ЛЖ. Каждый сегмент в зависимости от степени нарушения кинетики оценивали с присвоением баллов: 0 – сегмент не оценен, 1 – без нарушений кинетики, 2 – гипокинезия, 3 – акинезия, 4 – дискинезия. ИЛС рассчитывали как отношение суммы баллов к числу оцененных сегментов. Показатель, равный 1, рассматривался как показатель нормальной сократимости сегментов ЛЖ. ИЛС более 1 рассматривался как нарушение локальной сократимости одного или более сегментов.

Оценивали количество пораженных коронарных артерий (КА), состояние левой, правой КА, передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), основного ствола и огибающей ветвей левой КА.

В исследование не включали пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий, митральной и/или аортальной регургитацией более чем II степени, тахикардией с частотой сердечных сокращений >90 ударов в минуту, стенозом митрального клапана, постинфарктной аневризмой ЛЖ.

Статистическую обработку проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики. Статистические характеристики: выборочная средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (σ), коэффициент корреляции (r). Для сравнения величин применяли t-тест Стьюдента. Достоверными считались различия, если полученное значение p для данного критерия (теста) ниже критического уровня значимости $\alpha = 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Наиболее частым клиническим проявлением ИБС была стенокардия напряжения (табл. 1). При этом большинство больных были со стенокардией напряжения II и III ФК по канадской классификации, только у 4 была диагностирована стенокардия покоя и минимальных нагрузок – IV ФК (см. табл. 1). 25 (80,6%) пациентов перенесли ИМ различной локализации и распространенности. Течение ИБС у большинства включенных в исследование больных осложнялось умеренными проявлениями ХСН (I и II ФК по NYHA). Значимые симптомы ХСН, соответствующие III ФК, наблюдали лишь у 4 человек (табл. 1).

Таблица 1
Клиническая характеристика больных до
оперативного лечения

Показатель	Кол-во пациентов (n), %
Стенокардия напряжения (Канадская классификация)	n (%)
I ФК	0
II ФК	12 (38,7%)
III ФК	12 (38,7%)
IV ФК	3 (9,6%)
Сердечная недостаточность (по классификации NYHA)	
I ФК	3 (9,6%)
II ФК	24 (77,4%)
III ФК	4 (12,9%)

На фоне артериальной гипертензии ИБС протекала у 26(83,8%) человек. Распространенный атеросклероз с поражением артерий головного мозга и периферических артерий встречался у 13 (41,9%) пациентов, а сахарный диабет (СД) и нарушение толерантности к углеводам – у 13 (41,9%).

Таблица 2
Количество шунтов

Шунтируемые артерии	Кол-во пациентов (n), %
1 шунт	4 (12,9%)
2 шунта	14(45,1%)
3 шунта	13 (41,9%)

По данным коронарной ангиографии у большинства пациентов выявлено многососудистое поражение коронарных артерий. Две коронарные артерии были поражены у 14 (45,1%) пациентов, три ветви были поражены у 13 (41,1%) пациентов. У всех больных выявляли поражение ПМЖА. У половины (17 чел., 54%) находили изменения в системе правой коронарной артерии (ПКА). Реже всего присутствовали стенозы ствола левой коронарной артерии – 3 чел. (9,6%).

При анализе данных эхокардиографии до оперативного лечения установлено, что у большинства пациентов были нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ. Средние значения ИЛС составили $1,24 \pm 0,2$. Показана зависимость степени повреждения миокарда ЛЖ (ИЛС) от количества шунтируемых артерий ($R = 0,3$).

Диастолическая дисфункция сердца различной степени тяжести была выявлена в 90%. Для пациентов без перенесенного в прошлом инфаркта был характерен «ригидный» тип трансмитрального кровотока, а у 9 больных с постинфарктным кардиосклерозом присутствовал более тяжелый – «псевдонормальный» тип. После реваскуляризации миокарда в течение первого месяца диастолическая дисфункция сохранялась, но её степень уменьшилась. Так, у больных с «псевдонормальным» типом трансмитрального кровотока происходило уменьшение отношения VE/VA с тенденцией к увеличению Tdec. Более того, у 3 пациентов «псевдонормальный» тип кровотока перешел в «ригидный», что свидетельствовало о нормализации КДД левого желудочка (табл. 4).

Таблица 3
Данные эхокардиографии до и после операции реваскуляризации ($M \pm \sigma$)

Параметры	До операции	После операции (через 4 нед.)	p
КДО, мл	$116,6 \pm 30,5$	$133,7 \pm 25,6$	$p > 0,05$
КСО, мл	$47,1 \pm 22,6$	$42,5 \pm 15,3$	$p < 0,05$
ФВ, %	$62,1 \pm 9,1$	$65,9 \pm 7,2$	$p < 0,05$
VE/VA, мк*	$0,79 \pm 0,1$	$0,97 \pm 0,2$	$p < 0,05$
VE/VA, мк**	$1,32 \pm 0,2$	$1,01 \pm 0,3$	$p < 0,01$
Tdec., мс*	$249,1 \pm 15,7$	$221,3 \pm 7,8$	$p < 0,05$
Tdec., мс**	$201,2 \pm 11,2$	$216 \pm 9,5$	$p > 0,05$
IVRT, мс*	$133,7 \pm 9,3$	$125 \pm 10,4$	$p > 0,05$
IVRT, мс**	$109,6 \pm 11,1$	$115 \pm 9,2$	$p > 0,05$
ИЛС	$1,3 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$p > 0,05$

* – пациенты с ригидным типом трансмитрального кровотока; ** – пациенты с псевдонормальным типом трансмитрального кровотока.

Динамика трансмитрального кровотока после реваскуляризации

Тип трансмитрального кровотока	Исходно	3 дня	2 недели	4 недели
Нормальный тип	3	2	2	3
Ригидный (нарушение релаксации)	19 (61%)	19 (61%)	18 (58%)	22 (71%)
Псевдонормальный тип	9 (29%)	10 (32%)	11(35%)	6 (19%)

У больных с ригидным типом трансмитрального кровотока происходило увеличение отношения VE/VA и сокращение времени замедления кровотока в фазу быстрого заполнения (см. табл. 3).

Улучшение диастолической функции левого желудочка у большинства пациентов происходило без значимой динамики со стороны ИЛС. Если локальная сократимость в среднем менялась незначительно, то глобальная после оперативного лечения улучшалась. Наблюдался достоверный прирост ФВ левого желудочка. Обычно усиление контрактильности ЛЖ после реваскуляризации связывают с улучшением сократимости участков миокарда, перфузия которых была нарушена [14–20]. В нашем исследовании в сроки до 1 месяца такой закономерности выявлено не было.

Исходно у 18 (58%) пациентов наблюдали участки нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ. Поражение переднеперегородочных сегментов и верхушки присутствовало у 12 (39%), боковых сегментов – у 13 (41,9%) и сегментов нижней стенки – у 14 (45,1%) больных. Через 3 дня после операции реваскуляризации у 5 (16%) пациентов были обнаружены новые зоны нарушения локальной сократимости. В раннем послеоперационном периоде, преимущественно на 3-й день обследования, было выявлено появление новых зон нарушения локальной со-

кратимости у 5 (16%) пациентов. Появление новых участков гипокинезии сопровождалось незначительным снижением ФВ и ухудшением диастолической функции: среди больных с «псевдонормальным» типом трансмитрального кровотока у одного больного появился «рестриктивный» тип, у четверых пациентов с «ригидным типом» снижались соотношения E/A и увеличивалось Tdec. (табл. 5). Зависимости между появлением новых зон локальной сократимости и количеством перенесенных ИМ шунтируемыми коронарными артериями выявлено не было. У 4 из 5 пациентов появление дополнительных зон миокарда с нарушенной кинетикой было нестойким. Уже к 3-й неделе заболевания они исчезали. Транзиторный характер этих изменений мог быть проявлением станнинга после ишемии, появляющейся во время оперативного лечения, что неоднократно описано в литературе [21, 22].

Уменьшение зон нарушения локальной сократимости было выявлено у 5 (16,1%) прооперированных больных. Позитивная динамика локальной сократимости сопровождалась незначительным увеличением ФВ и улучшением показателей диастолической функции. Улучшение сегментарной сократимости у этих пациентов ЛЖ, вероятно, было результатом более быстрого восстановления функции гибернированного миокарда после реперфузии.

Появление новых зон нарушения регионарной сократимости после операции АКШ (n = 5)

№ п/п	Шунтируемые артерии	ФВ, %		E/A		Дополнительное число сегментов с дисфункцией
		исходно	через 3 дня	исходно	через 3 дня	
1	ПМЖА, ОА, ПКА	67	63	0,8	1	3
2	ПМЖА	65	62	0,7	0,6	2
3	ПМЖА, ПКА	72	67	1,4	1,2	1
4	ПМЖА,	59	44	0,6	0,7	2
5	ПМЖА, ПКА	60	59	0,8	0,9	2

ПМЖА – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии; ОА – огибающая ветвь левой коронарной артерии; ПКА – правая коронарная артерия.

Заключение

Анализ полученных данных позволил сделать вывод о том, что после реперфузии происходит одновременное улучшение диастолической функции миокарда и глобальной сократимости. Восстановление локальной сократимости может несколько запаздывать по отношению к положительной динамике релаксации и растяжимости. Вместе с тем, в ранний послеоперационный период у пациентов после операций реваскуляризации на работающем сердце возможно ухудшение показателей диастолической функции на фоне станнирования миокарда после преходящей ишемии во время оперативного вмешательства.

Литература

1. *Sellke, F.W.* Comparing On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: Numerous Studies but Few Conclusions A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia in Collaboration With the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research / F.W. Sellke [et al.] // *Circulation*. – 2005 – Vol. 111. – P. 2858–2864.
2. *Selvanayagam, J.B.* Effects of Off-Pump Versus On-Pump Coronary Surgery on Reversible and Irreversible Myocardial Injury / J.B. Selvanayagam [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 10 – P. 345–350.
3. *Poulsen, S.H.* Clinical aspects of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography following acute myocardial infarction / S.H. Poulsen // *Dan. Med. Bull.* – 2001. – Vol. 48. – P. 199–210.
4. *European Study Group on Diastolic Heart Failure.* How to diagnostic heart failure // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 990–1003.
5. *Шевченко, Ю.Л.* Некоторые гемодинамические эффекты коррекции ишемии миокарда методом хирургической реваскуляризации. / Ю.Л. Шевченко [и др.] // *Кардиология*. – 2001. – № 7. – С. 20–23.
6. *Biswas, S.* Changes in systolic and diastolic function during multivessel off-pump coronary bypass grafting / S. Biswas [et al.] // *Eu. J. of cardio-Thoracic surgery*. – 2001. – Vol. 20, № 5. – P. 913–917.
7. *Kadoi, Y.* Diastolic function in patients with coronary artery disease before and after CABG / Y. Kadoi, F. Kawahara, N. Fujita // *Masui*. – 1997. – Vol. 1. – P. 1316–1320.
8. *Houltz, E.* Early effects of coronary artery bypass surgery and cold cardioplegic ischemia on left ventricular diastolic function: evaluation by computer-assisted transesophageal echocardiography / E. Houltz [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 1996. – Vol. 6. – P. 728–33.
9. *Бузиашвили, Ю.И.* Диастолическая функция левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда в анамнезе до и после операции аорто-коронарного шунтирования / Ю.И. Бузиашвили [и др.] // *Кардиология*. – 2011. – Т. 12, № 41. – С. 62–66.
10. *Баталина, М.В.* Динамика диастолической функции левого желудочка после реваскуляризации миокарда / М.В. Баталина [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика : материалы 3-го Национального съезда кардиологов*. – 2003. – Т. 2 (приложение 3). – С. 157.
11. *McKenney, P.A.* Increased left ventricular diastolic chamber stiffness immediately after coronary artery bypass surgery / P.A. McKenney [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – № 24. – P. 1189–1194.
12. *Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective* // *J. Am. Col. Cardiol.* – 1995. – Vol. 7. – P. 1565–1574.
13. *Обрезан, А.Г.* Хроническая сердечная недостаточность / А.Г. Обрезан, И.В. Вологодина. – СПб. : Вита Нова, 2002. – 248 с.
14. *Ito, B.R.* Gradual onset of myocardial ischemia results in reduced myocardial infarction. Association with reduced contractile function and metabolic downregulation / B.R. Ito // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 2058–2070.
15. *St. Louis, J.D.* An experimental model of chronic myocardial hibernation / J.D. St. Louis [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69. – P. 1351–1357.
16. *Wijns, W.* Hibernating myocardium / W. Wijns, S.F. Vatner, P.G. Camici // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 173–181.
17. *Bondarenko, O.* Time course of functional recovery after revascularization of hibernating myocardium: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study / O. Bondarenko [et al.] // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29. – P. 2000–2005.
18. *Braunwald, E.* Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the «hibernating myocardium» / E. Braunwald,

J.D. Rutherford // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1986. – Vol. 8. – P. 1467–1470.

19. *Meluzin, J.* Prognosis of patients with chronic coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. The importance of myocardial viability. Eur. / J. Meluzin [et al.] // J. Heart Fail. – 2003. – Vol. 5, № 1. – P. 85–93.

20. *Шнейдер, Ю.С.* Хирургическое лечение ИБС на работающем сердце / Ю.С. Шнейдер [и др.] // Вестник СПбМАПО. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 6–10.

21. *Braunwald, E.* The stunned myocardium—prolonged, postischemic ventricular dysfunction / E. Braunwald, R.A. Kloner // Circulation. – 1982. – Vol. 66. – P. 1146–1149.

22. *Barilla, F.* Low-dose dobutamine in patients with acute myocardial infarction identifies viable but not contractile myocardium and predicts the magnitude of improvement in wall motion abnormalities in response to coronary revascularization / F. Barilla [et al.] // Am. Heart J. – 1991. – Vol. 122. – P. 1522–1531.

С.А.Сайганов

e-mail: Sergey.Sayganov@spbmapo.ru

УЧАСТИЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ФОРМИРОВАНИИ КАЛЬЦИНИРОВАННОГО АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА

С.В. Столов, Е.В. Слепенюк

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

THERE IS PARTICIPATING OF THE IMMUNE INFLAMMATION FORMING OF CALCIFIC AORTIC STENOSIS

S.V. Stolon, E.V. Slepenuk

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

© С.В. Столов, Е.В. Слепенюк, 2013

В исследовании изучено участие цитокинового звена воспаления (IL-1b, IL-6, IL-10, INF- γ , FGF, GM-CSF, MCP-1, PDGF-BB, TNF- α , VEGF, ICAM-1, VCAM-1) в генезе кальцифицирующего аортального стеноза у лиц пожилого возраста, поступивших в клинику для протезирования аортального клапана. Выявлено достоверное изменение содержания в крови уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с критическим стенозом аортального клапана в дооперационном и послеоперационном периодах. Вместе с тем, достоверного увеличения воспалительного ответа в послеоперационном периоде у наблюдаемых больных не выявлено.

Ключевые слова: кальцинированный аортальный стеноз, провоспалительные и противовоспалительные цитокины, узкое и нормального кольцо аортального клапана.

In research, participating of cytokine link of inflammation (IL-1b, IL-6, IL-10, INF- γ , FGF, GM-CSF, PDGF-BB, VEGF, MCP-1, TNF- α , ICAM-1, VCAM-1) is studied in genesis of calcific of aortic stenosis at the persons of superannuated, entering clinic for aortic valve replacement. The reliable change of maintenance in blood of level of proinflammatory and anti-inflammatory of cytokines is edused for patients with critical stenosis of aortic valve in the preoperated and postoperated period. As a result of the conducted analysis of reliable increase of inflammatory it is not educed in a postoperative period.

Key words: calcific aortic valve stenosis, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, narrow and normal aortic annulus.

Введение

Кальцифицирующий аортальный стеноз (КАС) является наиболее распространенным видом клапанной патологии у лиц пожилого и старческого возраста. Глобальное постарение населения приводит к неуклонному росту данной патологии. Так, среди лиц старше 80 лет АС диагностируют более чем в 15% случаев [1, 3, 5]. В основе формирования КАС лежит кальцификация аортального клапана, причины которой остаются до конца не изученными [5, 15, 16]. Существует несколько концепций развития данного порока сердца: атеросклеротическая, дегенеративно-дистрофическая, инфекционная, а также иммуновоспалительная. Последнее время получены многочисленные данные об активном участии иммунной системы в патогенезе АС [3, 4, 9–14, 17–19, 22, 24]. Все они в той или иной степени указывают на значительную роль в этом процессе основных элементов иммунной системы: мононуклеаров и продуктов их коопе-

рации – цитокинов, уровень которых находится в зависимости от выраженности клапанной патологии и иммунореактивности организма в целом. Согласно имеющимся литературным данным, в сыворотке крови больных КАС выявляется значимое повышение содержания ряда провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), и снижение противовоспалительных (в частности, IL-10) [14, 17, 18, 22, 23]. Вместе с тем, корреляционные связи между цитокиновой активностью крови и клиническим течением КАС не установлены. Дискуссионными остаются и вопросы принадлежности данных интермедиаторов основному патологическому процессу, поскольку продукция цитокинов во многом опосредуется дополнительным коморбидным фоном, характерным для пожилых пациентов.

Целью данной работы явилась оценка роли иммунного воспаления в патогенезе КАС, клиническом течении заболевания, а также выявление

взаимосвязи между цитокиновой активностью крови, параметрами гемодинамики порока и степенью сужения аортального кольца.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кардиохирургического отделения СПбМАПО в период 2010–2011 гг. Под наблюдением находились 18 человек, имеющих критическую форму аортального стеноза (максимальный градиент давления более 75 мм рт. ст, средний градиент давления на клапане более 50 мм рт. ст., площадь отверстия менее 1,0 см², скорость кровотока на клапане более 4,0 м/с). Из них 10 мужчин и 8 женщин. Средний возраст – 64±2 года. У всех пациентов наблюдалась хроническая сердечная недостаточность II (45%), III (55%) ФК (NYHA), у 27,8% (5) – сочетание с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, у 50% (9) – с атеросклеротическим поражением церебральных и/или экстракраниальных сосудов, у 97% – с артериальной гипертензией. Критерии исключения пациентов из исследования: хроническая ревматическая болезнь сердца, системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, наличие острых и хронических воспалительных заболеваний, онкологическая патология, хроническая почечная недостаточность. Всем пациентам было проведено оперативное лечение: протезирование аортального клапана (имплантация механического протеза в условиях искусственного кровообращения и холодной фармакокардиоopleгии). В качестве контрольной группы были отобраны пациенты (20 человек) с неизменным аортальным клапаном без признаков кальцификации его створок, сопоставимые по возрасту, поступившие для реваскуляризации миокарда в связи с декомпенсированным коронарным атеросклерозом.

В дооперационном и раннем послеоперационном периодах (5–14-е сутки) методом иммуно-

ферментного мультиплексорного анализа было исследовано содержание в сыворотке крови интерлейкинов (IL-1b, IL-6, IL-10), γ -интерферона (INF- γ), ростовых факторов (FGF, GM-CSF, PDGF-BB, VEGF), хемоаттрактанта макрофагов (MCP-1), фактора некроза опухоли α (TNF- α) и адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1). Основные параметры гемодинамики: размеры и объемы левого желудочка и левого предсердия, масса миокарда и индекс массы миокарда, максимальный и средний градиента давления на аортальном клапане, площадь аортального кольца, скорость кровотока на аортальном клапане, изучались на ультразвуковом аппарате Acuson Sequoia 512. Полученные результаты обработаны с помощью пакета статистических программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft, США). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что в дооперационном периоде в сыворотке крови всех пациентов с КАС наблюдалось достоверное повышение ряда провоспалительных маркеров: IL-1b, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1 относительно показателей лиц контрольной группы ($p < 0,01$). Данные с учетом ряда параметров вариационной статистики представлены в таблице 1.

Одновременно установлено достоверное снижение некоторых показателей крови, включающих фактор роста фибробластов ($p < 0,01$) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Также была выявлена тенденция к более чем двукратному снижению уровня IL-10 у пациентов с КАС в дооперационном периоде по сравнению с контрольной группой (0,387 и 0,84 пг/мл соответственно).

Таблица 1

Содержание провоспалительных маркеров у пациентов с КАС до операции

Показатели	Пациенты с КАС (n = 18) медиана (нижн.-верхн. кварт) пг/мл	Контрольная группа (n = 19) медиана (нижн.-верхн. кварт) пг/мл
IL-1b	0,7 (0,4–3,2)**	0,2 (0–0,8)
MCP-1	7,9 (0,8–30,2)**	0,069 (0–0,2)
ICAM-1	60059,9 (30921,5 – 79693,2)**	44467,9 (41248,1–48357,4)
VCAM-1	57213,3 (39674,8–76178,8)**	45525,1 (41957,9–48666,4)

** – $p < 0,01$ (различия достоверны между основной и контрольной группами).

Содержание FGF, GM-CSF у пациентов с КАС до оперативного лечения

Показатели	Пациенты с КАС (n = 18) медиана (нижн.-верхн. кварт) пг/мл	Контрольная группа (n = 19) медиана (нижн.-верхн. кварт) пг/мл
FGF	2,2 (0,01–16,2)**	11,95 (0–55,6)
GM-CSF	2,5 (0,74–20,7)*	7,95 (0–31,9)

** – $p < 0,01$; * – $p < 0,05$; (различия достоверны между основной и контрольной группами).

В раннем послеоперационном периоде не установлено достоверных отличий в содержании провоспалительных и противовоспалительных маркеров по сравнению с дооперационным периодом (табл. 3).

Наблюдалась тенденция к повышению некоторых провоспалительных маркеров в раннем послеоперационном периоде: IL-6 пг/мл (1,9 пг/мл против 4,04 пг/мл), INF- γ (6,6 и 7,3 пг/мл соответственно), PDGF-BB (676,2 и 736 пг/мл), TNF- α (9,69 и 10,6 пг/мл), VEGF (5,37 и 6,78 пг/мл), MCP-1 (7,86 и 11,04 пг/мл), а «противовоспалительный» IL10 в раннем послеоперационном периоде имел тенденцию к снижению (0,6 пг/мл против 6,97 пг/мл).

В зависимости от размера имплантируемого протеза клапана все наблюдаемые пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 13

человек с «узким» кольцом аортального клапана – размером протеза (до № 23 включительно), 2-я – 5 пациентов с размером протеза (№ 24–28).

У пациентов с узким кольцом аортального клапана в дооперационном периоде отмечался более высокий уровень таких провоспалительных маркеров, как IL-1b, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1 в сравнении с их содержанием в контрольной группе (табл. 4). В послеоперационном периоде сохранялось повышенная концентрация IL-1b и MCP-1. В послеоперационном периоде было отмечено повышение уровня IL-10 с 0,52 пг/мл до 0,83 пг/мл ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным, у пациентов с узким кольцом АК выявлена тенденция к более значимому повышению провоспалительных цитокинов (IL-1b, MCP-1) по сравнению с размерами протеза № 24–28.

Содержание провоспалительных и противовоспалительных маркеров до операции и в раннем послеоперационном периоде

Показатели	Пациенты с КАС до операции (n = 18) медиана (нижн.-верхн. кварт) пг/мл	Пациенты после протезирования АК (n = 18) медиана (нижн.-верхн. кварт) пг/мл
IL-1b	0,74 (0,4–3,16)	0,77 (0,3–4,07)
IL-6	1,9 (0,02–15,96)	4,04 (0,02–20,9)
IL-10	6,97 (0,02–2,9)	0,6 (0,02–3,6)
INF- γ	6,6 (1,47–67,1)	7,3 (1,1–83,3)
TNF- α	9,7 (4,7–47,2)	10,6 (2,95–63,1)
PDGF-BB	676,2 (37,7–4252,8)	736 (76,5–3886,3)
VEGF	5,4 (1,7–44,3)	6,8 (1,7–27,6)
FGF	2,2 (0,01–16,2)	2,89 (0,04–23,8)
GM-CSF	2,5 (0,74–20,7)	2,5 (0,3–21,6)
MCP-1	7,9 (0,8–30,2)	11,04 (0,6–58,7)
ICAM-1	60059,9 (30921,5 – 79693,2)	55655,71 (308,9–86270,3)
VCAM-1	57213,3 (39679,8–76178,8)	52315,9 (196,6–73103,6)

Содержание провоспалительных маркеров у пациентов с узким и нормальным кольцом АК до и после операции

Показатели	Пациенты с узким кольцом АК до операции (n = 13) медиана (нижн.-верхн. кварт) пг/мл	Пациенты с нормальным кольцом КАС до операции (n = 5) медиана (нижн.-верхн. кварт) пг/мл	Пациенты с узким кольцом АК после протезирования аортального клапана (n = 5) медиана (нижн.-верхн. кварт) пг/мл	Пациенты с нормальным кольцом АК после протезирования аортального клапана (n = 5) медиана (нижн.-верхн. кварт) пг/мл
FGF	2,7 (0,04–16,2)*	0,966 (0,01–2,5)**	3,31 (0,04–23,75)*	1,81 (0,04–4,5)**
VCAM-1	56011,2 (39674,8–70676,91)**	60338 (50466,8–76178,8)*	50130,9 (196,6–73103,6)	57996,89 (49355,1–66904,98)*
IL-1b	0,8 (0,4–3,15)*	0,51 (0,46–0,53)**	0,85 (0,30–4,07)*	0,57 (0,42–0,97)**
MCP-1	30,2 (0,6–30,2)*	4,3 (0,6–11,97)	12,29 (0,63–58,73)*	7,76 (0,6–12,7)*
ICAM-1	58086,3 (30921,5–79693,2)**	65191,4 (54909,5–75202,7)**	53691,6 (308,9–86270,3)	60762,4 (49411,4–68886,4)**

** – p<0,01 при сравнении с контрольной группой; * – p<0,05 при сравнении с контрольной группой.

Результатами нашего исследования установлено, что у пациентов с декомпенсированным кальцифицирующим аортальным стенозом, поступивших для хирургической коррекции данного порока сердца, наблюдается достоверное повышение в сыворотке крови ряда провоспалительных маркеров, таких как: IL-1b, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1, по сравнению с группой больных коронарным атеросклерозом, не имеющих признаков кальциноза клапанного аппарата. При этом необходимо отметить, что для других провоспалительных факторов (IL-6, TNF- α , INF- γ) подобной закономерности не выявлено. Исследованиями, проведенными ранее, было установлено, что развитие сердечно-сосудистой патологии сопровождается повышенной выработкой провоспалительных факторов крови, включающих цитокины, адгезивные молекулы, интерфероны, ростовые факторы и др. Причём появление в крови данных реактантов характерно для большинства сердечно-сосудистых заболеваний независимо от этиологии, включающих ИБС, кардиопатии, ревматическую болезнь сердца и др. При всех этих заболеваниях происходит активация клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, негативно влияющая на течение основного патологического процесса. Вместе с тем, выраженность иммуноопосредованного воспаления при сердечно-сосудистой патологии не достигает значений, характерных для системных аутоиммунных заболеваний, но его степень может

значимо увеличиваться в раннем послеоперационном периоде при протезировании аортального клапана.

В нашем исследовании установлена обратная зависимость между уровнем провоспалительных медиаторов и размерами имплантируемого протеза клапана. Меньший размер протеза, по-видимому, увеличивает гемодинамическую нагрузку на миокард и подклапанный аппарат, увеличивая тем самым сроки репарации и повышая активность иммунокомпетентных клеток в раннем послеоперационном периоде. Дополнительная гемодинамическая нагрузка также может приводить к дисфункции эндотелия, вследствие чего повышается экспрессия молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) и хемоаттрактантов (MCP-1). Вместе с тем, отсутствие достоверного увеличения провоспалительных факторов в послеоперационном периоде у больных аортальным стенозом может быть связано с активной противовоспалительной терапией, назначаемой в этот период, а также может свидетельствовать о низкой степени травматизации тканей сердца при проведении операции протезирования аортального клапана.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об активном участии иммунологических механизмов в формировании критического кальцифицирующего стеноза аортального клапана. Степень их выраженности превышает значения, выявляемые у больных коронарным

атеросклерозом. Протезирование аортального стеноза протезами большого размера способствует ограничению иммуновоспалительного ответа, проявляющегося не столь значимым повышением продукции провоспалительных цитокинов.

Выводы

1. У пациентов с критическим аортальным стенозом выявлено повышение содержания в крови ряда провоспалительных факторов: IL-1b, MCP-1, ICAM-1 по сравнению с группой больных коронарным атеросклерозом, что свидетельствует об активном участии цитокинового звена воспаления в патогенезе данного порока сердца.

2. В послеоперационном периоде протезирования аортального клапана различий в содержании провоспалительных маркеров по сравнению с дооперационным периодом не установлено, что может свидетельствовать о низкой травматичности операции, а также о влиянии противовоспалительной терапии, используемой в этот период.

3. У пациентов с узким кольцом аортального клапана отмечена тенденция к большему повышению провоспалительных реактантов (IL1b, MCP-1) по сравнению с размерами протеза № 24-28, что может быть связано с увеличением гемодинамической нагрузки на миокард и подклапанные структуры в послеоперационном периоде, приводящей к нарастанию иммуновоспалительного ответа.

Литература

1. Андропова, О.В. Факторы, способствующие развитию дегенеративного аортального клапанного стеноза / О.В. Андропова, Е.И. Полубенцева, В.Н. Анохин // Клиническая медицина. – № 6. – 2005. – С. 51–55.
2. Андропова, О.В. Атеросклероз, остеопороз и дегенеративный аортальный стеноз: клинические параллели / О.В. Андропова // Клинист. – 2006. – № 1. – С. 5–7.
3. Андропова, О.В. Дегенеративный аортальный стеноз: особенности патогенеза и принципы терапии / О.В. Андропова, В.Н. Анохин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – № 1. – С. 31–36.
4. Лекции по кардиологии : В 3-х т., / Под ред. Л.А. Бокерия, Е.З. Голоуховой. – М. : НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2001. – Т. 2. – С. 262–275.
5. Пискунов, Д.В. Кальцинированный аортальный стеноз дегенеративного генеза: клинико-инструментальная характеристика : дисс. ... канд. мед. наук / Д.В. Пискунов. – М., 2006. – С. 79–89.
6. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М. : Медиа-софт, 2002. – 312 с.
7. ACC/AHA 2006 Practice Guidelines for the management of patients with valvular heart disease // JACC. 2006. – 48 (3). – P. 598–675.
8. Anker, S.D. Elevated soluble CD14 receptors and-altered cytokines in chronic heart failure / S.D. Ankerx [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1997. – № 79. – P. 1426–1430.
9. Antonini-Canterin, F. Progression of aortic valve sclerosis and aortic valve stenosis: what is the role of statin treatment / F. Antonini-Canterin [et al.] // Heart J. 2005. – № 6 (2). – P. 119–124.
10. Arstall, M.A. Cytokine-mediated apoptosis in cardiac myocytes: the role of inducible nitric oxide synthase induction and peroxynitrite generation / M.A. Arstall [et al.] // Circ. Res. 1999. – № 85. – P. 829–40.
11. Bahler, R.C. Factors leading to progression of valvular aortic stenosis / R.C. Bahler [et al.] // Amer. J. Cardiol. 2001. – № 88. – P. 693–695.
12. Baumgarten, G. Load-dependent and independent regulation of proinflammatory cytokine and cytokine receptor gene expression in the adult mammalian heart / G. Baumgarten [et al.] // Circulation. – 2002. – № 105. – P. 2192–2197.
13. Beharka, A.A. Interleukin-6 production does not increase with age / A.A. Beharka [et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sei. Med. Sei. – 2001. – № 56. – B81–B88.
14. Birks, E.J. Quantitative myocardial cytokine expression and activation of the apoptotic pathway in patients who require left ventricular assist devices / E.J. Birks [et al.] // Circulation. – 2001. – № 104. – P. 1233–1240.
15. Boon, A. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve / A. Boon [et al.] // Heart. – 1997. – № 78. – 472–474.
16. Bossé, Y. Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis / Y. Bossé, P. Mathieu, P. Pibarot // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Apr 8; 51(14). – P. 1327–1336.
17. Bruunsgaard, H. A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians / H. Bruunsgaard [et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sei. – 1999. – № 54. – P. M357–M364.

18. *Bruunsgaard, H.* Impaired production of proinflammatory cytokines in response to lipopolysaccharide (LPS) stimulation in elderly humans / H. Bruunsgaard [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – №118. – P. 235–241.
19. *Bruunsgaard, H.* Age-related inflammatory cytokines and disease / H. Bruunsgaard, B.K. Pedersen // *Immunol. Allergy. Clin. North Am.* – 2003. – № 23. – P. 15–39.
20. *Carabello, B.* Aortic stenosis / B. Carabello // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – № 346. – № 9. – P. 677–682.
21. *Chan, K.L.* Is aortic stenosis a preventable disease? / K.L. Chan // *JACC.* 2003. – Vol. 42. – № 4. – P. 593–599.
22. *Clark, A.L.* Ventricular assist device in severe heart failure: effects on cytokines, complement and body weight / A.L. Clark [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2001. – № 22. – P. 75–83.
23. *Clark-Greuel, J.N.* Transforming growth factor-beta 1 mechanisms in aortic valve calcification: increased alkaline phosphatase and related events / J.N. Clark-Greuel [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – № 83(3). – P. 946–953.
24. *Baumgartner, H.* Aortic stenosis: medical and surgical management / H. Baumgartner // *Heart.* – 2005. – 91. – P. 1483–1488.
25. *Iung, B.* Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease / B. Iung [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2002. – № 23. – P. 1253–1266.
26. *Vahanian, A.* Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology / A. Vahanian [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – № 28. – P. 230–268.

С.В. Столов

e-mail: sergey.stolov@spbmapo.ru

ВЛИЯНИЕ РАННЕЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ И СИМВАСТАТИНОМ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

В.И. Шальнев, В.И. Мазуров

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

THE IMPACT OF EARLY INTENSIVE THERAPY WITH ATORVASTATIN AND SIMVASTATIN ON CLINICAL COURSE OF ACUTE CORONARY SYNDROME

V.I. Shalnev, V.I. Mazurov

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

© В.И. Шальнев, В.И. Мазуров, 2013

В статье анализируется влияние раннего назначения различных доз статинов на клиническое течение острого коронарного синдрома. В исследование включены 303 больных, госпитализированных с диагнозом ОКС. Методом случайной выборки больные разделены на две группы. 156 больных были включены в основную группу, получавших с первых суток заболевания дополнительно к стандартной терапии аторвастатин в дозе 80 мг в сутки или симвастатин в дозе 40 мг в сутки. 147 больных составили контрольную группу, получавших стандартную терапию. Клиническое течение оценивалось на госпитальном этапе лечения и в последующие 6 месяцев. Более благоприятное клиническое течение отмечено в группе больных, получавших статины. Отмечены статистически достоверные различия в частоте ранней постинфарктной стенокардии, повторных госпитализаций в связи с ИБС и частоте развития застойной сердечной недостаточности. Обсуждаются механизмы плеотропных эффектов статинов при остром коронарном синдроме.

Ключевые слова: атеротромбоз, острый коронарный синдром, статины.

The article highlights the impact of early statin therapy on clinical course and outcomes of acute coronary syndrome. 303 patients with ACS were enrolled in the study. All patients were randomized into two groups. 156 of them received early statin therapy by simvastatin (40 mg/day) or atorvastatin (80 mg/day) starting from the first day of hospitalization. 147 patients received standard therapy of ACS (the control group). The clinical course of disease was assessed during hospital stay and 6 month of follow-up period. The clinical course of disease was more favorable in statin group. The study revealed statistically significant difference in the rate of such ACS complications as post-AMI angina, re-hospitalizations due to ACS and congestive heart failure appearance. The possible pleotropic effects of early statin therapy are also being discussed.

Key words: atherothrombosis, acute coronary syndrome, statins.

В ряде крупных клинических исследований показана способность статинов значительно снижать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, количество повторных инфарктов миокарда, инсультов, операций реваскуляризации, обострений ИБС и госпитализаций у больных с самыми различными формами атеросклеротических поражений сосудов [1–4]. Многочисленные плеотропные эффекты статинов вызывают закономерный интерес к использованию их не только как профилактических, но и как активно действующих средств в лечении острого коронарного синдрома. В двух больших многоцентровых исследованиях (MIRACL,

PROVE IT) получены данные о снижении количества осложнений при использовании агрессивной липидоснижающей терапии высокими дозами аторвастатина (80 мг в сутки) в ранние сроки развития острого коронарного синдрома [3, 4]. В то же время имеются сообщения об отчетливо выраженных эффектах статинов при использовании средних и даже малых доз препаратов данной группы. В некоторых исследованиях не выявлено преимуществ агрессивной терапии статинами по сравнению со стандартными дозировками [5–7]. Оптимальные дозы и сроки назначения статинов при ОКС являются предметом интенсивного изучения, дискус-

сий и окончательно не определены. Ранее нами сообщалось о влиянии раннего применения симвастина на клиническое течение ОКС и активность медиаторов воспаления [8, 9].

Целью исследования являлось изучение влияния ранней терапии статинами в различных дозах на клиническое течение и исходы острого коронарного синдрома.

Материалы и методы

В исследование включены 303 больных острым коронарным синдромом. Критериями включения в исследование были признаки острого коронарного синдрома по определению ВНОК. Больные методом случайной выборки были разделены на две группы: основную (156 больных) – получавших с первых суток заболевания 40 мг симвастина или 80 мг аторвастатина, и контрольную (147 больных), получавших стандартную терапию. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей патологии и другим показателям. После выписки из стационара больные наблюдались в течение 6 мес.

В последующем в основной и контрольной группах были выделены подгруппы больных с различными формами острого коронарного синдрома и различными вариантами клинического течения заболевания. Группы были идентичны по количеству больных с различными формами острого коронарного синдрома. В основной группе было 67 (43%) больных, имевших ОКС с подъемом сегмента ST и 89 больных (57%) имели ОКС без подъема сегмента ST. В контрольной группе у 68 больных (46,2 %) был диагностирован ОКС с подъемом сегмента ST и у 79 (53,8 %) отмечен ОКС без подъема сегмента ST. Из 156 больных основной группы 107 получали симвастин, 49 – аторвастатин.

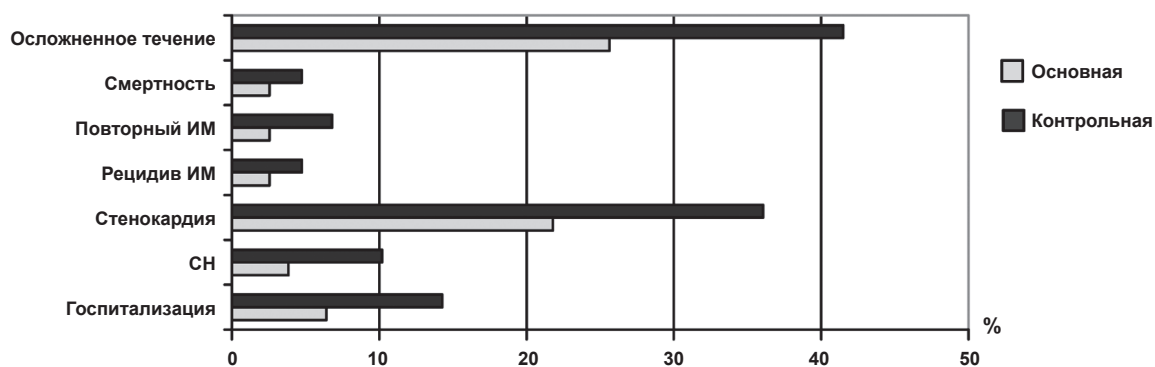
На основании анализа клинического течения за весь период наблюдения были выделены подгруппы больных с неосложненным и осложненным течением острого коронарного синдрома. Осложненное течение заболевания включало раннюю постинфарктную стенокардию, рецидив инфаркта миокарда в течение первых четырех недель от исходного события и повторный инфаркт миокарда за период клинического наблюдения, смерть больного от сердечно-сосудистых причин, госпитализацию в стационар в связи с обострением ИБС, развитие клинически выраженной сердечной недостаточности, потребовавшей назначения диуретиков. Эти осложнения составили комбинированную конечную точку исследования, которая использовалась при статистическом анализе. У всех больных определялись в динамике содержание в крови широкого спектра цитокинов, С-реактивного белка, липиды крови (не анализируются в данном сообщении).

Статистическая обработка данных проводилась параметрическими и непараметрическими методами с помощью пакета программ Statistica 6,0 for Windows, достоверными считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Клиническое течение ОКС на момент госпитализации не отличалось в исследуемых группах. Исходно группы были сопоставимы по тяжести клинических проявлений, сопутствующей патологии, уровню маркеров некротического поражения миокарда и другим критериям.

В течение госпитального периода и при последующем наблюдении в течение шести месяцев более благоприятное клиническое течение отмечено в группе больных, получавших раннюю терапию статинами (рис., табл.).



Клиническое течение ОКС в основной и контрольной группах

Клиническое течение ОКС в изучаемых группах

Осложнения, количество случаев	Группы		Достоверность различий
	основная, n = 156	контрольная, n = 147	
Осложненное течение	40	61	P = 0,03
Ранняя стенокардия	33	53	P = 0,02
Рецидив ИМ	4	7	P = 0,31
Повторный ИМ	4	10	P = 0,09
Повторная госпитализация	10	21	P = 0,04
Появление застойной СН	6	15	P = 0,04
Смерть от ИБС	5	7	P = 0,64

Осложненное течение заболевания отмечено у 61 (41,4%) больного контрольной группы и 40 (25,6%) больных основной группы. Различие между группами по этому показателю было статистически достоверным ($p = 0,03$).

У больных основной группы значительно реже отмечалось возникновение ранней постинфарктной стенокардии (развитие стенокардии в первые 14 суток после перенесенного ИМ). Ранняя стенокардия отмечена у 33 из 156 (21,1%) больных основной группы и у 53 из 147 (36%) больных контрольной группы, различие статистически достоверно ($p = 0,02$).

К шестому месяцу наблюдения стенокардия напряжения развилась еще у 10 больных основной и 16 больных контрольной группы, составив, соответственно, 43 и 69 случаев в каждой из групп. Различие между группами по общему количеству больных с синдромом стенокардии к 6-му месяцу наблюдения было также статистически высоко достоверным ($p = 0,01$). Рецидив ИМ в течение первых 4 недель от развития исходного ОИМ реже отмечался у больных, получавших раннюю терапию статинами – соответственно у 4 больных основной и 7 больных контрольной группы, но различие между группами по числу рецидивов ИМ было недостоверно ($p = 0,31$). При последующем наблюдении в течение шести месяцев повторный ИМ развился еще у 4 больных основной и 10 больных контрольной группы. Общее количество рецидивов ОИМ и повторных инфарктов составило в сумме, соответственно, 8 и 17 случаев каждой из групп. Различие между группами по этому показателю было весьма значительным, однако не достигало степени статистической достоверности ($p = 0,06$).

Достоверное различие между группам выявлено по количеству госпитализаций в стационаре

в связи с повторными эпизодами острой коронарной недостаточности. В основной группе отмечено 10 госпитализаций, в контрольной – 21 ($p = 0,04$). Группы также достоверно отличались по количеству случаев сердечной недостаточности, развившейся после включения в исследование. Учитывались случаи развития СН, потребовавшей назначения диуретиков. В основной группе отмечено 6 новых случаев, в контрольной группе 15 случаев ($p = 0,04$).

По количеству умерших больных достоверного отличия между группами не отмечено.

В основной группе отмечено 5 летальных исходов за период наблюдения, в контрольной группе – 7 ($p = 0,64$). В основной группе 2 больных умерли в стационаре, трое умерли в течение последующих 6 месяцев. В основной группе причиной смерти в стационаре являлись у одной больной формирование острой аневризмы левого желудочка, осложнившейся разрывом миокарда с тампонадой на 13 сут пребывания в стационаре. У одного больного на 9 сут внезапно развилась фибрилляция желудочков.

В контрольной группе в госпитальном периоде умерло 4 больных. У одного больного произошел разрыв миокарда на 3 сут ИМ, у одного больного произошел рецидив ИМ на 5-е сут пребывания в стационаре с развитием кардиогенного шока, 2 больных умерли на 5-е и 11-е сут от фибрилляции желудочков. После выписки из стационара умерли 3 больных в основной и 3 больных в контрольной группе. Причиной смерти стало развитие повторного ИМ осложнившегося кардиогенным шоком и отеком легких у 1 больного основной группы, у 2 больных основной и 3 больных контрольной группы развилась внезапная остановка сердца. Другим значимым отличием между группами была частота возникновения мерцательной

аритмии. Это осложнение отмечено чаще в контрольной группе, соответственно, у 3 больных основной группы и 7 – контрольной. Различия между группами, однако, не достигало степени статистической достоверности ($p = 0,18$).

При сравнении частоты осложнений в подгруппах больных, получавших различные виды и дозировки статинов, отмечено меньшее их количество в подгруппе больных, получавших 80 мг аторвастатина, по сравнению с больными, получавшими 40 мг симвастатина. Общее количество осложнений, входящих в конечную точку исследования составило, соответственно, 12 и 50 в подгруппах аторвастатина и симвастатина, различие было весьма близко к порогу статистической достоверности ($p = 0,06$). В целом отмечено более благоприятное течение заболевания в подгруппе аторвастатина, но различия по частоте всех отмеченных осложнений не достигали степени статистической достоверности.

В частности, отмечено меньшее количество эпизодов ранней стенокардии – 6 (12,2%) и 26 случаев (24,0%) соответственно, повторных ИМ – 4 случая в группе симвастатина и отсутствие повторных ИМ в группе аторвастатина.

При сравнении суммарной частоты рецидивов и повторных ИМ за шесть месяцев наблюдения отмечено, соответственно, 1 (2%) и 7 случаев (6,5%) для подгрупп аторвастатина и симвастатина ($p = 0,27$). Из приведенных 5 летальных исходов в основной группе два произошли у больных, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, 3 – у больных, получавших симвастатин в дозе 40 мг в сутки. Из 10 случаев госпитализации больных основной группы 8 (7,4%) отмечены в подгруппе симвастатина, 2 (4%) – в подгруппе больных, получавших аторвастатин. Из 6 случаев развития СН в основной группе 1 случай отмечен в подгруппе аторвастатина, 5 – в подгруппе симвастатина. Различия между указанными подгруппами по частоте летальных исходов, повторных госпитализаций и развития СН также не достигало статистической достоверности в связи с относительно небольшим количеством случаев.

Из изложенных данных следует, что ранняя терапия статинами приводит к более благоприятному клиническому течению острого коронарного синдрома, достоверному снижению количества осложнений по сравнению с контрольной группой. Это объясняется воздействием плеотропных эффектов статинов, отмеченных в ряде исследований. В частности,

антиангинальные, противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты статинов имеют многочисленные подтверждения в экспериментальных и клинических работах [10–12]. Механизм этих эффектов очень сложен и до сих пор окончательно не изучен. Однако ряд фактов признается большинством исследователей. Одним из таких фактов является снижение синтеза провоспалительных цитокинов, клеточных молекул адгезии и металлопротеиназ, отмеченное как *in vitro*, так и *in vivo*. Было доказано, что флувастатин и симвастатин подавляют индуцированную ангиотензином-II продукцию ИЛ-6 клетками гладкой мускулатуры сосудов. Это сопровождалось снижением уровня С-реактивного белка, общепризнанного маркера воспаления [10]. Другим установленным фактом является способность статинов снижать секрецию провоспалительных Th-1 цитокинов и стимулировать секрецию Th-2 цитокинов, обладающих противовоспалительными и антиатерогенными свойствами [12]. Показано, что статины подавляют экспрессию и активность ряда провоспалительных цитокинов, выделяемых макрофагами непосредственно в атероме – фактора некроза опухоли, интерлейкина-6, интерферона-гамма. Статины снижают активность Т-лимфоцитов за счет ингибиции экспрессии антигена класса II главного комплекса гистосовместимости [11, 12]. Статины способны влиять на активность другого класса цитокинов, вовлеченных в воспалительный процесс при атеротромбозе – хемокинов. Показано, что аторвастатин и симвастатин *in vitro* снижают экспрессию ИЛ-8 и белка-хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1) клетками гладкой мускулатуры сосудов, эндотелия и непосредственно в экспериментальной атероме, одновременно снижая количество макрофагов [13, 14]. В ряде исследований доказана способность статинов ингибировать синтез матричных металлопротеиназ (ММП) – основных протеолитических ферментов, выделяемых макрофагами, ведущих к дестабилизации и разрыву атеросклеротической бляшки. Ряд провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, TNF-а, CD40L регулируют выделение ММП. Рядом исследований подтверждено, что статины снижают синтез различных форм ММП – интерстициальных коллагеназ (ММП-1, ММП-13), желатиназ (ММП-2, ММП-9), стромелизина (ММП-3) практически во всех клетках, включенных в процесс атеротромбоза и прежде всего – в макрофагах. Помимо подавления синтеза ММП, статины стимулируют синтез

эндогенных тканевых ингибиторов ММП [15]. Окончательный механизм влияния статинов на синтез ММП и тканевых ингибиторов ММП неизвестен, но есть данные об участии в этом процессе ядерного фактора транскрипции NF- κ B и сигнальных Rho-протеинов [11, 15]. Результатом перечисленных эффектов является уменьшение количества активированных макрофагов в атероме, снижение синтеза провоспалительных цитокинов и ММП, что приводит к укреплению фиброзного покрытия атеромы, уменьшению рыхлого липидного ядра, ее большей стабильности и меньшей вероятности разрыва. Этим может объясняться отмеченное нами снижение частоты стенокардии, рецидивов и повторных ИМ в группе больных, получавших статины. Возможно, статины воздействуют на процесс атеротромбоза посредством влияния на ряд факторов свертывания крови. Антитромботический эффект статинов связывают с угнетением синтеза тканевого фактора, фактора Виллебранда, Va и VII факторов свертывания, снижением уровня фибриногена и агрегации тромбоцитов [16].

Одним из плеотропных эффектов статинов является их влияние на функцию эндотелия. Как известно, характерным проявлением дисфункции эндотелия является снижение синтеза оксида азота (NO) и нарушение баланса между вазоконстрикторными и вазодилатирующими факторами, в частности между эндотелином, тромбоксаном и ангиотензином-II с одной стороны, и оксидом азота и простациклином (PGI-2) – с другой.

Статины влияют на этот процесс путем сложного воздействия, в частности, через активацию протеин-киназы В. В результате этого эндотелиальная NO-синтетаза (eNOS) под влиянием статинов увеличивает синтез оксида азота [17]. Выяснилось, что статины оказывают этот эффект гораздо быстрее, чем предполагалось ранее. Показано, что уже через 3 сут после начала терапии ингибиторы ГмГ-КоА-редуктазы увеличивают синтез оксида азота клетками эндотелия, чем может объясняться их ранний антиангинальный эффект [18]. Этим фактом, в частности, можно объяснить отмеченное нами значительное различие в частоте ранней постинфарктной стенокардии у больных в основной и контрольной группах. Установлено, что иммуномодулирующий эффект статинов также может проявляться значительно быстрее, чем предполагалось ранее. Статины уже через 12 ч от начала терапии снижают экспрессию генов

ряда провоспалительных цитокинов, приводящих к расширению зоны некроза в миокарде и обладающих кардиодепрессивными эффектами [19]. Показано, что это приводит к подавлению синтеза Th-1 цитокинов и снижению их содержания в плазме крови уже через 48–72 ч после начала терапии статинами [20]. Этот факт также объясняет полученный нами положительный клинический эффект и безусловно указывает на целесообразность раннего применения статинов при ОКС. В недавно завершеном клиническом исследовании ARMIDA-ACS однократное назначение аторвастатина в дозе 80 мг за 12 ч перед проведением чрескожной ангиопластики у больных острым коронарным синдромом снижало количество осложнений, достоверно уменьшало подъем в крови уровня тропонина I, MB фракции КФК и С-реактивного белка, связанных с проведением инвазивной реваскуляризации [21]. Это также свидетельствует о быстром противовоспалительном и иммуномодулирующем эффекте статинов и согласуется с полученными нами результатами.

Заключение

Ранняя интенсивная терапия статинами достоверно снижает количество осложнений у больных острым коронарным синдромом как в госпитальном периоде, так и при последующем наблюдении в течение шести месяцев.

Литература

1. *Диагностика* и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // ВНОК. – 2009. – С. 5–36.
2. *Аронов, Д.М.* Широкое применение статинов-основа вторичной профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний / Д.М. Аронов // *Болезни сердца и сосудов.* – 2008. – № 4. – С. 40–45.
3. *Ray, K.K.* PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial / K.K. Ray [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – Vol. 118. – P. 1405–1410.
4. *Kinlay, S.* High-Dose Atorvastatin Enhances the Decline in Inflammatory Markers in Patients With Acute Coronary Syndromes in the MIRACL Study / S. Kinlay [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 1560–1566.

5. *Nissen, S.E.* Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / S.E. Nissen [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 1071–1080.
6. *Pedersen, T.R.* The Incremental Decrease in Events through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial / T.R. Pedersen [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – P. 2437–2445.
7. *Stone, H.P.* The Vascular Basis for the Treatment of Myocardial Ischemia Study / H.P. Stone [et al.] for the Vascular Basis Study Group Effect of Intensive Lipid Lowering, With or Without Antioxidant Vitamins, Compared With Moderate Lipid Lowering on Myocardial Ischemia in Patients With Stable Coronary Artery Disease: // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1747–1755.
8. *Shalnev, V.I.* The Early Start of Statin Therapy Reduces the Level of CRP and Post-AMI Angina Rate/ V.I. Shalnev, V.I. Mazurov, A.G. Miroshnichenko // Acute Cardiac Care. – 2006. – Vol. 8 (Suppl. 2). – P. 139.
9. *Шальнев, В.И.* Влияние раннего применения симвастатина на уровень С-реактивного белка, липиды крови и клиническое течение при остром коронарном синдроме / В.И. Шальнев // Клиническая медицина. – 2007. – № 11. – С. 46–50.
10. *Ray, K.K.* Pathological changes in acute coronary syndromes: the role of statin therapy in the modulation of inflammation, endothelial function and coagulation / K.K. Ray, C.P. Cannon // J Thromb. Thrombolysis. – 2004. – Vol. 89. – P. 101–110.
11. *Robinson, J.G.* Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis / J.G. Robinson [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 118. – P. 1855–62.
12. *Shimada, K.* T helper 1/T helper 2 balance and HMG-CoA reductase inhibitors in acute coronary syndrome: statins as immunomodulatory agents? / K. Shimada, J. Park, H. Daida // Europe Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2916–2918.
13. *Patel, T.* A review of high-dose statin therapy: targeting cholesterol and inflammation in atherosclerosis / T. Patel, M. Shishehbor, D. Bhatt // Europe Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 445–451.
14. *Kwak, B.* Statins as a newly recognized type of immunomodulator / B. Kwak [et al.] // Nat. Med. – 2000. – Vol. 6. – P. 1399–1402.
15. *Porter, K.* Tumor necrosis factor induces myoblast proliferation, invasion and MMP-9 secretion: inhibition by simvastatin / K. Porter [et al.] // Cardiovasc. Research. – 2004. – Vol. 64. – P. 507–515.
16. *Violi, F.* Statins as antithrombotic drugs / F. Violi [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 127. – P. 251–257.
17. *Wassmann, S.* Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on coronary endothelial function / S. Wassmann [et al.] // Circulation Res. – 2003. – Vol. 62 – P. 98–103.
18. *Stephan, J.* Lipid – independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxid in hypercholesterolemic patients / J. Stephan [et al.] // Am. Heart J. – 2005. – Vol. 149. – P. 473–480.
19. *Randi, A.* Statins reduce inflammatory gene expression within 12 hours / A. Randi // J. Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 3. – P. 677–685.
20. *Link, A.* Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome / A. Link [et al.] // Europe Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2945–2955.
21. *Patti, G.* Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Early Percutaneous Coronary Revascularization / G. Patti [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 1272–1278.

В.И. Шальнев

e-mail: vshalnev@gmail.com

СЕЛЕКТИВНАЯ УРЕЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ХРОНОТРОПНЫХ И ДРОМОТРОПНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НИЖНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

И.Ю. Лукьянова

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

SELECTIVE INHIBITION THERAPY IN CORRECTING DROMOTROPIC AND CHRONOTROPIC DISTURBANCES IN PATIENTS WITH LOWER MYOCARDIAL INFARCTION

I.Y. Loukianova

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

© И.Ю. Лукьянова, 2013

С целью оценки влияния селективной урежающей терапии на восстановление атриовентрикулярного (АВ) проведения обследованы пациенты с инфарктом миокарда (ИМ) нижней локализации и стойкими АВ блокадами II–III степени. Пациенты были разделены на три группы: первая группа получала в дополнение к базовой терапии ингибитор ионных токов If ивабрадин, в дозе 10 мг/сутки; вторая группа получала базовую терапию; третья группа получала в дополнение к базовой терапии ингибитор ионных токов If ивабрадин, в дозе 15 мг/сутки. Действие препарата оценивалось по снижению частоты активности синусового узла (АСУ). Средний возраст пациентов составил 68,27 лет (10,73). У всех пациентов к концу первой недели от начала ИМ имелась устойчивая АВ-блокада II–III степени и повышенная АСУ: медиана степени АВ-блокады на день включения в исследование (АВ/СР-1) составила 2 (2;2), медиана частоты синусовой активности (ЧСА-1) на день включения была равна 90 (82;100) импульсов/мин., среднее частоты желудочкового ритма (ЧЖР) составило 47,07 (8,31) уд/мин. Данные по общей характеристике больных, включенных в исследование, показывают, что устойчивость АВ-блокад II–III степени при сохраненной функции синоаурикулярного узла у больных с нижним инфарктом миокарда поддерживается сердечной недостаточностью. Результаты наблюдения за больными контрольной группы демонстрируют, что восстановление синусового ритма с АВ-проведением 1:1 у пациентов происходит при уменьшении ЧСА. При этом селективное подавление синусовой активности ивабрадином приводит к восстановлению АВ-проведения у большего числа пациентов в более короткие сроки. Применение максимальной дозировки в 15 мг/сутки быстрее приводит к выравнивающей корреляции между индуцирующими и принимающими элементами системы ритма и проводимости сердца. Таким образом, селективная урежающая терапия может быть использована, как одно из возможных лечебных направлений при нарушении АВ-проведения.

Ключевые слова: нижний инфаркт миокарда, частота синусовой активности, атриовентрикулярное проведение, селективная урежающая терапия.

This study is concerned with the effect of selective inhibition therapy on the restoration of AV-conduction in patients with lower myocardial infarction and permanent 2nd and 3rd degree AV blocks. The patients were divided into three groups: the first group received Ivabradine in the dose of 10mg daily in addition to standard medications; the second group received only standard therapy; the third group received Ivabradine in the dose of 15mg daily in addition to standard medications. The effectiveness of Ivabradine was evaluated with the reference to the decrease in the electrical activity of the sinus node. All patients in this study developed permanent 2nd and 3rd degree AV blocks and increased electrical activity of the sinus node. Observations of the patients in the control group showed that the restoration of the 1:1 relation between the sinus rhythm and AV conduction occurred when the electrical activity of the sinus node went down. Selective inhibition of the sinus node activity in experimental groups caused a faster restoration of AV conduction in a larger number of patients, leading to the “balancing” of inducing and receiving elements of the cardiac rhythm and conduction system. The dose of 15 mg of Ivabradine was shown to produce a faster effect than the dose of 10mg of Ivabradine. Therefore, selective inhibition therapy can be used as one of the possible medication strategies in patients with AV conduction disturbances.

Key words: lower myocardial infarction, electrical sinus node activity, AV conduction, selective inhibition therapy.

Введение

Последние два-три десятилетия отмечается значительное углубление понимания патогенеза и лечения самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Не теряют своей актуальности вопросы терапии нарушений ритма и проводимости у больных острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца [1–4]. Так, нарушения атриовентрикулярного проведения (АВ) при инфаркте миокарда (ИМ) нижней стенки сердца отличаются полиморфизмом клинических проявлений и различной прогностической значимостью [4–7]. В большинстве случаев ИМ нижней стенки сердца является результатом атеросклеротического поражения правой коронарной артерии, так как правый тип кровоснабжения сердца встречается у 62% в популяции и в зависимости от уровня поражения сопровождается включением в зону поражения различной площади миокарда правого и/или левого желудочка [8–10]. Данные экспериментальных исследований показывают, что при малых объемах ишемического поражения миокарда развивающиеся нарушения АВ-проведения быстропроходящи, но при увеличении объема ишемического поражения миокарда их устойчивость возрастает [6].

В дебюте ИМ нижней локализации нарушения АВ-проведения с высокой частотой синусовой активности (ЧСА) без признаков левожелудочковой недостаточности, как правило, поддерживаются правожелудочковой недостаточностью. Коррекция нарушений гемодинамики в этом случае может быть проведена объем-восполняющей терапией, в результате чего снижается ЧСА и увеличивается сердечный выброс, что в свою очередь приводит к восстановлению АВ-проведения 1:1 при достижении ЧСА ниже точки Венкебаха АВ-соединения пациента [7, 11].

В отдельную группу следует выделять больных ИМ нижней стенки с нарушениями АВ-проведения II–III степени, высокой ЧСА и признаками левожелудочковой недостаточности. Нарушения проведения в этой группе свидетельствуют о большой площади поражения миокарда с вовлечением левого желудочка [12].

Общепринятая лечебная тактика у больных ОИМ нижней локализации с АВ-блокадами реализуется по трем направлениям: наблюдение, медикаментозная коррекция и электротерапевтическое лечение. Выбор направления зависит от состояния гемодинамики, уровня нарушения

АВ-проведения, частоты желудочкового ритма и прогноза [13–16].

Под наблюдением, как правило, остаются больные без нарушений гемодинамики, с адекватной частотой желудочкового ритма (ЧЖР) и благоприятным прогнозом в плане прогрессирования нарушений ритма и проводимости.

Медикаментозная «учащающая» терапия, применяется при снижении частоты сердечных сокращений менее 40 в мин и признаками сердечной недостаточности. «Учащающая» терапия, как правило, проводится как экстренная помощь и является временной мерой до начала электротерапевтического лечения. Из препаратов применяется атропин, аминафиллин и редко – адреналин. Рекомендуется начинать с внутривенного введения атропина (по 0,75–1,0 мг), при отсутствии эффекта препарат вводится повторно до достижения максимальной дозы 2–3 мг или 0,04 мг/кг. При неэффективности атропина применяется аминафиллин (эуфиллина) в дозе 240–480 мг внутривенно [14, 15].

Атропин является неселективным м-холиноблокатором, усиливает как положительный хронотропный (увеличение автоматической активности) так и дромотропный эффект (ускорение проведения). Улучшение АВ-проведения при введении атропина чаще наблюдается при блокаде «проксимального типа», в остальных случаях он является недостаточно эффективным и безопасным (Чазов Е.И., 1975, Kimura K. et al., 1999). Атропин может вызвать утяжеление степени АВ-блокады с последующим уменьшением частоты желудочковых ответов. В литературе этот эффект описывался как «патологическая» или «парадоксальная» реакция на атропин [17]. Долгое время его объясняли дозозависимым действием атропина, при котором малые дозы препарата (неполные терапевтические) могут вызывать первичную блокаду пресинаптических М2-холинорецепторов и оказывать холинолитическое действие. В дальнейшем этот эффект был объяснен отставанием дромотропной реакции (ускорение проведения) АВ-соединения от хронотропной реакции (увеличение автоматической активности) синусового узла (СУ) при применении атропина [18, 19].

В 90-х годах прошлого столетия появились сообщения об эффективности применения аминафиллина (эуфиллина) при АВ-блокадах, резистентных к атропину [20]. Эффективность эуфиллина объяснялась улучшением адренергической передачи за счет конкурентной блокады аденозиновых рецепторов [20]. Идея являлась

привлекательной, так как за счет этого механизма можно объяснить транзиторность некоторых АВ-блокад в период острой ишемии миокарда. Однако в рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании по изучению эффективности аминофиллина при проведении сердечно-легочной реанимации у пациентов с бради- и асистолией не получено доказательств его эффективности [21].

Нередко оказание медицинской помощи пациентам с нарушениями ритма и проводимости как в специализированных отделениях, так и в отделениях многопрофильных стационаров осуществляется в соответствии со сложившимися в них традициями. Например, больным с инфарктом миокарда, осложненным АВ-блокадами, в состав терапии иногда включают эуфиллин или преднизолон.

Электротерапевтическое лечение применяется к стойким АВ-блокадам продолжительностью более 8–10 дней с учетом уровня нарушения проведения и клинической симптоматики. Однако оптимальные сроки и клинические показания для электротерапии у больных с брадиаритмиями полностью не разработаны [16, 22–24]. Трудность в формировании четких критериев для проведения электротерапии объясняется полиморфизмом патогенетических механизмов, запускающих и поддерживающих нарушения АВ-проведения у больных ИМ нижней локализации. С учетом экспериментальных исследований и клинических наблюдений можно выделить несколько патогенетических механизмов развития дисбаланса между индуцирующими и принимающими элементами системы ритма и проводимости.

В одном случае это сочетание высокой ЧСА и пониженного проведения в АВ-соединении [19]. Данный механизм дисбаланса может развиваться при ишемии миокарда, на фоне которой меняются электрофизиологические свойства АВ-соединения, что приводит к снижению точки Венкебаха, а, с другой стороны, есть причины для повышения автоматической активности синусового узла (боль, правожелудочковая сердечная недостаточность). Так, возникшие в дебюте ИМ нарушения АВ-проведения с высокой ЧСА могут быть устранены адекватным обезболиванием и коррекцией гемодинамических нарушений, вызванных правожелудочковой недостаточностью [7].

Еще одной причиной повышения ЧСА является левожелудочковая недостаточность, которая поддерживает нарушения АВ-проведения.

У этой группы больных для коррекции нарушений ритма и гемодинамики чаще всего применяется электротерапевтическое лечение [1, 14, 15]. Однако есть основания полагать, что электротерапевтическое лечение – не единственный возможный подход к данной патологии. Исходя из понимания механизма нарушения АВ-проведения, для устранения АВ-блокады или уменьшения ее степени необходимо уменьшить частоту синусового ритма до уровня ниже точки Венкебаха АВ-соединения. Решение этой задачи может быть достигнуто селективной блокадой синусового узла при помощи ингибитора ионных токов If ивабрадина [25]. Блокада токов If приводит к замедлению частоты синусового ритма, не влияя на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также сократительную способность миокарда.

Цель исследования: изучить возможность устранения нарушений АВ-проведения II–III степени за счет селективной блокады автоматической активности СУ.

Материалы и методы

В клиническое исследование включено 33 пациента с нижним ИМ и стойкими АВ-блокадами II–III степени. Исследование проводилось на базе кардиологических отделений СПб ГУЗ № 17 «Городская Александровская больница». Протокол исследования был одобрен этическим комитетом СПб ГУЗ № 17 «Городская Александровская больница».

Критерии включения в исследование:

1. Больные с установленным ИМ I типа по критериям ESC/ACC/ANA/WHF 2007 [26].
2. Больные нижним ИМ со стойкими (более 7 дней) нарушениями АВ-проведения (II–III степени) и АСУ не менее 70 импульсов в мин.
3. Информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Больные нижним ИМ со стойкими АВ-блокадами II–III степени и сердечной недостаточностью (Killip III–IV).
2. Больные нижним ИМ со стойкими АВ-блокадами II–III степени и тромбоэмболическими осложнениями.
3. Больные нижним ИМ со стойкими АВ-блокадами II–III степени и сопутствующими заболеваниями или состояниями вызывающими повышение АСУ (лихорадка, анемии, пневмония, длительное введение нитропрепаратов).

В исследование включены 33 пациента, которые были разделены на три группы: первая группа в (7 человек) получала в дополнение к базовой терапии ингибитор ионных токов If ивабрадин, в дозе 10 мг/сут; вторая группа

(контроль) получала базовую терапию (10 чел.); третья группа (16 чел.) получала в дополнение к базовой терапии ингибитор ионных токов If ивабрадин, в дозе 15 мг/сутки. Действие препарата оценивалось по снижению ЧСА (рис. 1).

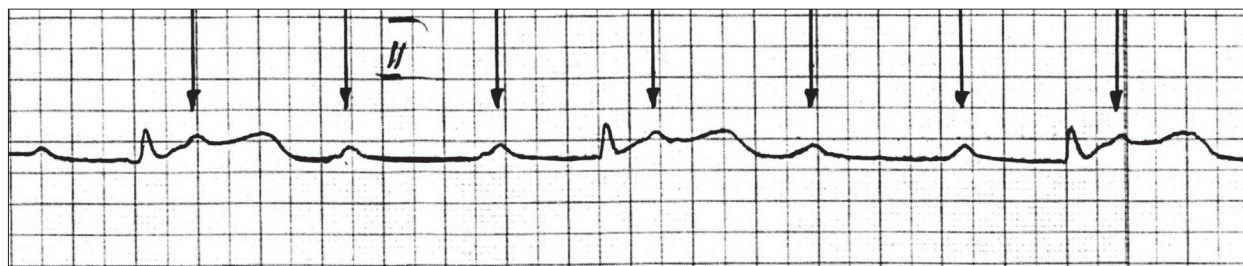


Рис. 1. Подсчет частоты синусовой активности

Решение сформировать третью группу пациентов с назначением им максимальной дозировки ивабрадина 15 мг/сутки было обусловлено результатами, полученными при наблюдении за пациентами первой группы, которые показали, что ивабрадин оказывает прогнозируемый дозозависимый отрицательный хронотропный эффект. Всем больным проводился ЭКГ-анализ в 12 общепринятых отведениях и в дополнительных правых грудных (при включении в исследование), с оценкой ЧСА, путем подсчета предсердных зубцов, степени АВ-блокады, частоты желудочкового ритма и топике поражения, в дальнейшем ЭКГ-мониторирование. Все больные получали терапию согласно рекомендациям ВНОК «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» 2007 г. [14].

Статистическая обработка. Определение распределения больных по величинам показателей проводилось с помощью критерия Шапиро – Уилка (W). Если распределение признавалось нормальным – рассчитывались среднее и стандартное отклонения. Если распределение отличалось от нормального, рассчитывались медиана и 25% – 75% квартили. Для качественных признаков рассчитывалась мода и 25% – 75% квартили. Для определения значимости различий величин показателей внутри групп использовался критерий Вилкоксона, при $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась. Для сравнения разных групп по показателям использовался критерий Манна – Уитни, при $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий групп отклонялась. Качественные признаки кодировались в числовой форме

для проведения расчётов соответствующим образом: пол пациентов кодировался как «0» для мужчин, «1» для женщин; степень нарушения АВ-проведения – как «0» для отсутствия АВ-блокады, «1» для АВ-блокады II степени, «2» для АВ-блокады III степени; исход кодировался как «0» при восстановлении АВ-проведения 1:1, «1» – при отсутствии восстановления проведения (при переводе на ПЭКС); доза ивабрадина кодировалась как «0» при отсутствии терапии ивабрадином, «1» – при дозировке в 10 мг, «2» – при дозировке в 15 мг. С целью выявить зависимости исхода от показателей проводился нелинейный регрессионный анализ. Для этого использовался метод логистической регрессии, строились модели зависимости исхода от различных показателей, при $p < 0,05$ нулевая гипотеза о том, что исход не ассоциирован с показателем, отклонялась, признавалась значимая зависимость исхода от показателя.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациентов составил 68,27 лет (10,73). Мода пола составила 0 (25% квартиль – 0; 75% квартиль – 1). У всех пациентов к концу первой недели от начала ОИМ имелась устойчивая АВ-блокада II–III степени и повышенная АСУ: медиана степени АВ блокады на день включения в исследование (АВ/СР-1) составила 2 (2;2), медиана частоты синусовой активности (ЧСА-1) на день включения была равна 90 (82;100) импульсов/мин., среднее частоты желудочкового ритма (ЧЖР) составило 47,07 (8,31) уд/мин. В 63% (у 21 чел.) имелись нарушения внутрижелудочкового проведения в виде однопучковой (12 чел.) или двухпучковой (9 чел.) блокады. У всех пациентов на ЭКГ

снятых при поступлении регистрировались реципрокные изменения сегмента ST не менее чем в трех грудных отведениях. При аускультации легких у 51% (17 чел.) регистрировались влажные хрипы в нижних отделах.

В 1-й группе пациентов (7 чел.), получавших ивабрадин в дозе 10 мг, мода пола составила 1 (0;1). Средний возраст больных был равен 72, 85 (7,58) лет. Среднее ЧСА-1 было равно 96,14 (13,93) импульсов/мин. Среднее ЧСА после приема первой дозы ивабрадина во 2-й день исследования (ЧСА-2) составило 84,42 (11,05) импульсов/мин, в 3-й день (ЧСА-3) – 76,85 (13,09) импульсов/мин, в 4-й день (ЧСА-4) – 74,83 (8,45) импульсов/мин, в 5-й день (ЧСА-5) – 65,83 (3,82) импульсов/мин.

Среднее снижение ЧСА после приема первой дозы в 10 мг ивабрадина составило 12,76 (7,05) импульсов/мин, после второй дозы – 8,58 (5,45) импульсов/мин.

Среднее ЧЖР-1 было равно 43,21 (8,32) уд/мин. Среднее частоты желудочкового ритма во 2-й день исследования (ЧЖР-2) составило 41,00 (7,48) уд/мин, в 3-й день (ЧЖР-3) – 43,85 (5,70) уд/мин. Медиана частоты желудочкового ритма в 4-й день исследования (ЧЖР-4) составила 41 (40;50) уд/мин. Среднее частоты желудочкового ритма в 5-й день исследования (ЧЖР-5) было равно 65,83 (3,82) уд/мин.

Медиана АВ/СР-1 составила 2 (2;3). Медиана степени АВ-блокады на 2-й день исследования (АВ/СР-2) составила 2 (2;2), на 3-й день исследования (АВ/СР-3) – 2 (2;2), на 4-й день исследования (АВ/СР-4) – 2 (2;2), на 5-й день исследования (АВ/СР-5) – 0 (0;4).

Назначение больным 1-й группы ивабрадина в дозе 10 мг привело к увеличению частоты желудочкового ритма на 5-й день исследования до 65,83 (3,82) уд/мин по сравнению с ЧЖР-1 ($p = 0,027$), по сравнению с ЧЖР-2 ($p = 0,027$), по сравнению с ЧЖР-3 ($p = 0,027$), по сравнению с ЧЖР-4 ($p = 0,043$).

Мода исхода была равна 0 (0;1). После первых суток от начала приема препарата восстановление АВ проведения 1:1 зарегистрировано у одного пациента, после вторых суток – также у одного пациента, после третьих суток (АВ/СР-5) – у трех пациентов. Всего АВ-проведение 1:1 было восстановлено у пяти пациентов из семи. Имплантация ВЭКС с последующим переводом для постановки ПЭКС была проведена двум больным. У одного из них на фоне приема препарата развилась синоаурикулярная (СА) блокада (препарат был снят, больной выведен из исследования).

Во 2-й группе (10 чел.) мода пола составила 0 (0;1), медиана возраста была равна 68 (54;74) лет. Медиана АВ/СР-1 составила 2 (2;2), АВ/СР-2 – 2 (2;2), АВ/СР-3 – 2 (2;2), АВ/СР-4 – 2 (2;2), АВ/СР-5 – 4 (0;4).

Медиана ЧСА-1 была равна 82 (78;93) импульсов/мин. Среднее ЧСА-2 составило 82,50 (10,19) импульсов/мин, ЧСА-3 – 83,30 (8,22) импульсов/мин, ЧСА-4 – 83,22 (7,64) импульсов/мин. Медиана ЧСА-5 была равна 78 (72;78) импульсов/мин.

Среднее ЧЖР-1 было равно 44,70 (8,43) уд/мин, ЧЖР-2 составило 50,40 (11,57) уд/мин. Медиана ЧЖР-3 была равна 44,50 (40;48) уд/мин, ЧЖР-4 – 44 (42;52), ЧЖР-5 – 78 (72;78) уд/мин.

Мода исхода была равна 1 (0;1). За весь период наблюдения пациентов контрольной группы у 4-х из них на фоне снижения ЧСА восстановилось АВ проведение 1:1: у двоих пациентов на 5-е сутки, у двух других – на третьи и 4-е сутки соответственно. У одного пациента с 1-го дня регистрировалась однопучковая ВЖБ. После восстановления АВ проведения 1:1, у одного больного развилась полная блокада левого внутрижелудочкового тракта пучка Гиса. Имплантация ВЭКС с последующим переводом для постановки ПЭКС, проведена четверым больным. На момент имплантации ВЭКС у троих пациентов регистрировалась двухпучковая ВЖБ, среднее ЧСА – 85,17 (8,90), среднее ЧЖР – 44,33 (5,60).

В группе пациентов 3-й группы (16 чел.), получавших ивабрадин в дозе 15 мг, мода пола составила 0 (0;1). Среднее возраста было равно 67,43 (12,67) лет.

Среднее ЧСА-1 было равно 95,56 (14,81) импульсов/мин, ЧСА-2 – 79,00 (12,65) импульсов/мин, ЧСА-3 – 72,00 (10,94) импульсов/мин, ЧСА-4 – 68,60 (10,47) импульсов/мин, ЧСА-5 – 68,50 (7,00) импульсов/мин. Среднее снижение ЧСА после приема первой дозы в 15 мг ивабрадина составило 16,6 импульсов/мин, после второй дозы – 7 импульсов/мин.

Среднее ЧЖР-1 было равно 50,25 (7,45) уд/мин, ЧЖР-2 – 54,19 (10,70) уд/мин, ЧЖР-3 – 58,31 (15,08) уд/мин, ЧЖР-4 – 60,06 (13,43) уд/мин, ЧЖР-5 – 64,60 (12,19) уд/мин.

Медиана АВ/СР-1 составила 2 (2;2), АВ/СР-2 – 2 (2;2), АВ/СР-3 – 1 (0;2), АВ/СР-4 – 0 (0;2), АВ/СР-5 – 0 (0;0).

Назначение больным 3-й группы ивабрадина в дозе 15 мг привело к уменьшению степени АВ-блокады и возрастанию ЧЖР на 3-й

день исследования по сравнению с 1-м днём ($p = 0,003$ и $p = 0,038$ соответственно), к уменьшению степени АВ-блокады и возрастанию ЧЖР на 4-й день исследования по сравнению с 1-м днём ($p = 0,005$ и $p = 0,019$ соответственно), к уменьшению степени АВ блокады и возрастанию ЧЖР на 5-й день исследования по сравнению с 1-м днём ($p = 0,002$ и $p = 0,003$).

Мода исхода была равна 0 (0;0). После первых суток (АВ/СР-2) от начала приема препарата восстановление АВ-проведения 1:1 зарегистрировано у 8 пациентов, после вторых суток (АВ/СР-3) – у трех пациентов, после третьих суток (АВ/СР-5) – также у трех пациентов. Всего, АВ проведение 1:1 восстановилось у 87,5 % пациентов 3-й группы (14 чел.). Имплантация ВЭКС с последующей постановкой ПЭКС, проведена двум больным. На момент имплантации ВЭКС у обоих больных регистрировалась АВ-блокада 2:1 с ЧЖР 35 в 1 мин и двухпучковая ВЖБ.

При использовании логистической регрессии была найдена зависимость исхода от дозировки препарата ($p = 0,010$).

Уравнение зависимости:

$$\text{Исход} = \exp(0,372978 + (-1,1822) * \text{Доза}) / (1 + \exp(0,372978 + (-1,1822) * \text{Доза})).$$

Общая характеристика больных, включенных в исследование, демонстрирует, что устойчивые АВ-блокады II–III степени при сохраненной функции синоаурикулярного узла у больных с нижним инфарктом миокарда сочетаются с высокой ЧСА. Можно высказать предположение, что эти условия могут быть созданы сердечной недостаточностью, которая в данной группе имеет как минимум два механизма поддержания: первый – снижение инотропной функции сердца на фоне ишемического поражения миокарда, а второй – сама АВ-блокада и невозможность компенсаторного учащения сердечного ритма. Результаты наблюдения за больными контрольной группы демонстрируют, что восстановление синусового ритма с АВ-проведением 1:1 у пациентов происходило при уменьшении ЧСА. При этом селективное подавление синусовой активности ивабрадином привело к восстановлению АВ-проведения у большего числа пациентов в более короткие сроки. При использовании двух дозировок ивабрадина отмечено, что применение максимальной дозировки в 15 мг/сут. приводит к более быстрому снижению ЧСА.

В свою очередь, пациенты контрольной группы, которым был имплантирован ПЭКС, имели

одинаковые исходные данные по степени АВ-блокады, ЧСА и ЧЖР с пациентами в группах ивабрадина, и только длительное сохранение нарушений проведения явилось показанием для электротерапии. Таким образом, без дополнительных методов исследования не представляется возможным в ряде случаев определить уровень поражения, хотя известно, что прогноз при АВ-блокадах определяется прежде всего уровнем блокады и, в меньшей мере, степенью блокады. Применение ивабрадина у больных с кратной АВ-блокадой II степени, а также АВ-блокадой III степени позволило уточнить топик блокады (рис. 2).

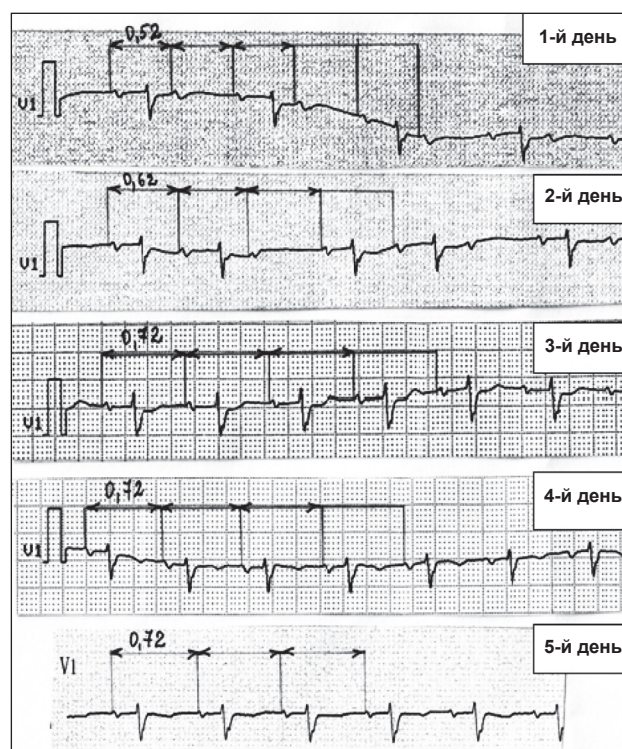


Рис. 2. Динамика ЧСА и АВ проведения на фоне приема ивабрадина (15 мг)

Пояснения к рисунку.

В день включения в исследование: ЧСА – 115', ЧЖР – 57'; после приема 15 мг ивабрадина (2-й день): ЧСА – 96', ЧЖР – 66'; на 3-й день: синусовый ритм с частотой 83'; 4-й и 5-й день: синусовый ритм с частотой 83'.

Случай развития синоаурикулярной блокады при применении препарата блокирующего токи If каналов СУ указывает на резервные возможности СУ, что может являться дополнительным критерием при рассмотрении показаний к имплантации ПЭКС и лечению данного пациента.

Выводы

1. Селективное подавление автоматизма СА узла ивабрадином у больных нижним ИМ и стойкими нарушениями АВ проведения (II–III степени) может приводить к восстановлению АВ-проведения и позволяет выявить скрытые нарушения синоатриального проведения.

2. Применение селективной урежающей терапии ивабрадином позволяет снизить потребность в ПЭКС и более корректно определить показания к проведению электротерапии.

Литература

1. Сайганов, С.А. Временная эндокардиальная стимуляция при полных АВ-блокадах у больных с инфарктом миокарда нижней локализации и острой сердечной недостаточностью / С.А. Сайганов, О.Г. Хурцилава // Скорая медицинская помощь. – 2011. – № 1. – С. 25–28.

2. Man-Hong, J. Clinical and Angiographic Findings of Complete Atrioventricular Block in Acute Inferior Myocardial Infarction / J. Man-Hong [et al.] // Annals Academy of Medicine Singapore. – 2010. – Vol. 39, № 3. – P. 185–190.

3. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова, А.М. Калинина. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 216 с.

4. Ben Ameer, Y. Prognostic significance of second and third degree atrioventricular block in acute inferior wall myocardial infarction / Y. Ben Ameer [et al.] // Annales de cardiologie et d'angéiologie. – 2003. – Vol. 52, № 1. – P. 30–33.

5. Behar, S. Complete atrioventricular block complicating inferior acute wall myocardial infarction: short- and long-term prognosis / S. Behar [et al.] // American Heart Journal. – 1993. – Vol. 125, № 6. – P. 1622–1627.

6. Лукьянова, И.Ю. Острые брадиаритмии при перевязке задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии / И.Ю. Лукьянова, В.В. Руксин, Ш. Ларби // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 131, № 3. – С. 268–271.

7. Лукьянова, И.Ю. Нарушения атриовентрикулярного проведения, как проявление сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда / И.Ю. Лукьянова [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2012. – № 4. – С. 18–23.

8. Крыжановский, В.А. Электрокардио-ангиографически параллели при инфаркте миокарда / В.А. Крыжановский, Э.Р. Пауэре // Кардиология. – 1999. – Т. III. – С. 64–74.

9. Хубулава, Г.Г. Влияние первичной коронарной баллонной ангиопластики на систолическую функцию левого желудочка у больных с острой сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда с зубцом Q нижней локализации / Г.Г. Хубулава [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2010. – № 1. – С. 33–38.

10. Сайганов, С.А. Клиническая оценка депрессии сегмента ST в грудных однополюсных отведениях у пациентов с нижним инфарктом миокарда / С.А. Сайганов, В.В. Гомонова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 4. – С. 62–68.

11. Голдбергер, Э. Лечение больных с тяжелыми заболеваниями сердца / Э. Голдбергер ; пер. с англ. А.П. Спектора. – М. : Медицина, 1979. – 541 с.

12. Лифанова, И.Е. Брадиаритмии у больных с крупноочаговым инфарктом миокарда (длительное наблюдение) : автореф. дисс. канд. мед. наук / И.Е. Лифанова. – М., 2005. – 91 с.

13. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца (Рестройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение) : руководство для врачей. – изд. 2-е, доп., расшир. и частично перераб. / М.С. Кушаковский. – СПб. : ИКФ «Фолиант», 1999. – 640 с.

14. Российские рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы // Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2007. – 6(8).

15. Рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи в Российской Федерации / Под ред. А.Г. Мирошниченко и В.В. Руксина. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб. : Невский диалект – БХВ-Петербург, 2004. – 224 с.

16. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств // Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА) 2009. Available at: <http://www.vnoa.ru/files/recomendations.pdf>

17. Dauchot, P. Effects of atropine on the ECG in different age groups / P. Dauchot, J.S. Gravenstein // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 1971. – Vol. 12. – P. 272–280.

18. Рекомендации по лечению ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ. 2007. URL: <http://www.>

infarktu.net/catalog/articles/50 (обращение 15.12.2012).

19. Лукьянова, И.Ю. Механизм развития «парадоксальной реакции» на введение атропина у животных после перевязки задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии / И.Ю. Лукьянова, Н.Р. Евдокимова, И.А. Короткевич // Вестник Новгородского государственного университета. – 2011. – № 64. – С. 12–20.

20. Belardinelli, L. Extracellular action of adenosine antagonism by aminophylline on the atrioventricular conduction of isolated perfused guinea pig and rat hearts / L. Belardinelli [et al.] // Circulation Research. – 1982. – Vol. 51. – P. 569–579.

21. Abu-Laban, R.B. Aminophylline in bradysystolic cardiac arrest : a randomised placebo-controlled trial / R.B. Abu-Laban [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367, № 9522. – P. 1577–84.

22. Искендеров, Б.Г. Острый инфаркт миокарда, осложненный атриовентрикулярной блокадой II–III степени, и эффективность

электрокардиостимуляции / Б.Г. Искендеров, Д.Б. Максимов // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 3. – С. 112–114.

23. Ардашев, В.Н. Лечение нарушений сердечного ритма / В.Н. Ардашев, А.В. Ардашев, В.И. Стеклов – изд. 2-е, исправ. и доп. – М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 228 с.

24. Бокерия, Л.А. Клинические рекомендации по применению электрокардиостимуляторов (ЭКС) / Л.А. Бокерия [и др.] // Вестник аритмологии. – 2010. – N 58. – С. 60–79.

25. Патент № 2392940, заявка № 200911661, RU⁽¹¹⁾ 2 392 940⁽¹³⁾ С1 – Способ лечения брадиаритмии, вызванной атриовентрикулярными блокадами / И.Ю. Лукьянова, заявитель и патентообладатель ГОУ ДПО СПб МАПО. – заявл. 23.03.2009, опубл. 27.06.2010, Бюл. № 18.

26. Thygesen, K. On behalf of the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28. – № 20. – P. 2525–2538.

И. Ю. Лукьянова

Тел.: 8 (921) 35-89-615

e-mail: irina.loukianova@yahoo.com

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБОВ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРУДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ СТАЦИОНАРОВ

В.И. Мазуров¹, М.А. Карачевцева¹, А.Г. Максимов¹, О.В. Барцевич²

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

²Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Россия

SCIENTIFIC AND PRACTICAL SUBSTANTIATION WAYS TO IMPROVE EMPLOYMENT OF NURSES HEMATOLOGICAL DEPARTMENTS OF HOSPITALS

V.I. Mazurov¹, M.A. Karachevtseva¹, A.G. Maximov¹, O.V. Bartchevich²

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

²V.A. Almazov Federal Centre for Heart, Blood and Endocrinology, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Внедрение новых методов диагностики и лечения заболеваний системы крови, стремительно возрастающий поток профессиональной информации, концептуальный переход к принципам доказательной медицины, требуют поиска новых путей совершенствования подготовки кадров (в частности среднего медицинского персонала) и профессиональной деятельности в гематологии.

Ключевые слова: научная организация труда, сестринская помощь, организационная модель, процесс обучения.

Implementation of new diagnostic methods and blood diseases treatment, rapidly increasing flow of professional information, the conceptual shift to the principles of evidence-based medicine, need to find new ways to improve training (particularly nurses) and professional work in hematology.

Key words: scientific organization of labor, nursing care, the organizational model, the process of learning.

Актуальность

В последнее время происходит активное введение в медицину новых технологий, связанных не только с усложнением лечебно-диагностического процесса, а зачастую и со значительным пересмотром его организационной структуры [1, 2]. Процессы оказания медицинской помощи пациентам в гематологическом отделении являются очень ярким примером высокотехнологичного лечения, требующего подчас нестандартных подходов и большой самоотверженности всех участников процесса [3]. При этом значительная часть нагрузки ложится на средний медицинский персонал и от его квалификации напрямую зависит исход лечения [4, 5].

Обеспечение высокого качества оказания сестринской помощи предполагает наличие определенного теоретического уровня профессиональных знаний медицинских сестер, выполнение высокотехнологических сестринских

манипуляций, психологической поддержки пациента и квалифицированного ухода [6–8].

Важнейшей задачей сестринского дела в гематологии является оказание высокоспециализированной, универсальной, эффективной и качественной сестринской помощи пациентам [9, 10]. Для гематологических заболеваний характерно прогрессирующее течение, неблагоприятные, нередко тягостные клинические проявления, опасные осложнения, ухудшающие состояние здоровья, снижающие качество жизни, приводящие к ранней инвалидизации и обуславливающие высокую смертность [3, 11].

Необходимо отметить недостаток научно обоснованных рекомендаций по организации деятельности сестринского персонала с учетом специфики гематологических отделений, тенденций развития гематологии и здравоохранения страны в целом [9, 12]. До настоящего времени не разработаны научно обоснованные

подходы к организации непрерывного обучения среднего медицинского персонала гематологической службы в условиях профессиональной деятельности.

Цель исследования: обоснование способов повышения эффективности трудовой деятельности среднего медицинского персонала гематологического отделения многопрофильного стационара.

Изучали особенности организации трудовой деятельности медицинских сестер в гематологическом отделении.

Объектами исследования являлись: структурные подразделения гематологического профиля ЛПУ Санкт-Петербурга; организация сестринской деятельности в отделениях гематологического профиля стационаров Санкт-Петербурга; кадровый состав среднего медицинского персонала гематологических отделений ЛПУ Санкт-Петербурга; социально-демографические и профессиональные характеристики медицинских сестер гематологических отделений стационаров; качество деятельности медицинских сестер в гематологическом отделении.

Материалами исследования послужили: результаты опроса (по специально разработанной анкете) медицинских сестер гематологической службы ЛПУ. Выборка респондентов формировалась путем типологического (стратифицированного) отбора. Так же использовались результаты опроса пациентов и их родственников о качестве сестринской помощи, оказываемой средним медицинским персоналом в гематологическом отделении; результаты измерения трудозатрат сестринской деятельности путем хронометража рабочего времени с подсчетом (в %) его распределения на выполнение различных функций; результаты микробиологических исследований предметов внутрибольничной среды методом смывов (контроль качества дезинфекции) в рамках производственного контроля 2 раза в год (СанПиН 2.1.3.1375-03); результаты выкопировки данных из медицинской (карта стационарного больного ф. 003/у) и учетно-отчетной документации (журнал учета процедур ф. 0,29/у за 2009–2012 гг.) о частоте осложнений у пациентов после проведенных манипуляций.

Базой исследования послужили 9 стационаров Санкт-Петербурга, имеющие в своем составе гематологические подразделения. Основная база исследования: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»

Минздрава России, отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний с блоком трансплантации.

В число использованных в работе методов вошли: аналитический, социологический (метод анкетирования, метод интервьюирования), метод непосредственных замеров времени трудовой деятельности, экспериментальный метод, моделирование и статистические методы.

Результаты и их обсуждение

Стационарная гематологическая служба состоит из 9 отделений ЛПУ, общая численность коечного гематологического фонда 405 коек. В целом средняя укомплектованность сестринским персоналом составляет 70%. В наибольшей степени средним медицинским персоналом укомплектованы гематологические отделения клиник федерального подчинения: ФГБУ «ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова» – 83% (40 коек) и РосНИИГТ – 80% (52 койки); в наименьшей степени – городская больница № 31 – на 50% (60 коек).

По результатам социологического опроса выявлено: средний возраст респондентов составляет $36,9 \pm 1,3$ года ($p < 0,05$); в основном гематологическую службу Санкт-Петербурга представляют опытные кадры (78,2% медицинских сестер имеют стаж работы свыше 10 лет); большинство респондентов имеют квалификационную категорию (80%) и сертификат специалиста (89,7%), без сертификата работают 10,3% респондентов, являющиеся студентами медицинских ВУЗов, допущенные к работе на основании приказа № 239н от 19.03.2012 г. МЗ РФ; среди исследуемого контингента доля респондентов с высшим сестринским образованием составила 28%, при этом среди старших медицинских сестер – 60%; проходили обучение в интернатуре и аспирантуре 13 медицинских сестер, что составило 5,1%; 55% средних медицинских работников гематологических отделений удовлетворяет выполняемая работа; более половины (57,2%) медицинских сестер указали, что идут на работу с желанием, в то же время не испытывают особого желания – 40,2% опрошенных; в качестве основной причины неудовлетворенности работой 83,7% медицинских сестер назвали низкую заработную плату.

Большинство медицинских сестер гематологических отделений (80%) хотели бы повысить свой профессиональный уровень; 68% опрошенных полагают, что необходимо существенно изменить систему повышения квалификации

медицинских сестер, при этом подавляющее большинство средних медицинских работников (82%) считает, что повышение квалификации следует проводить без отрыва от производства, с созданием внутренней системы обучения средних медицинских работников гематологических отделений в условиях постоянной производственной деятельности в пределах ЛПУ.

По полученным данным сформирован «социологический портрет» медицинской сестры гематологической службы, который показал, что исследуемую категорию медицинских сестер представляют опытные кадры, большинству сестринского персонала нравится выполняемая работа, от которой они получают моральное удовлетворение (табл.).

«Социологический портрет» медицинской сестры гематологической службы Санкт-Петербурга

Элементы «портрета»	Характеристики медицинской сестры	%
1. Социальные данные	– пол: женский	100,0
	– возрастные рамки: от 25 до 50 лет	71,7
	– не удовлетворена заработной платой	83,7
2. Опыт работника	– стаж работы: свыше 10 лет	78,2
3. Уровень квалификации	– образование: среднее специальное медицинское	72,0
	– наличие квалификационной категории	89,7
	– наличие сертификата специалиста	80,0
4. Удовлетворенность выбранной профессией	– полностью удовлетворена выбранной профессией	55,0
	– желание повысить профессиональный уровень	80,0

По итогам проводимой оценки социально-демографических и профессиональных характеристик медицинских сестер гематологического отделения ФГБУ «ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова» составлен «социологический портрет», который на 96,1% совпал с «социологическим портретом» медицинской сестры гематологической службы Санкт-Петербурга, что позволило определить образ медицинской сестры базы исследования как среднестатистический показатель.

Полученные результаты позволили предположить, что для совершенствования трудовой деятельности среднего медицинского персонала гематологического отделения необходимы меры организационного характера, а также разработка новых подходов (программ) непрерывного повышения квалификации медицинских сестер в гематологическом отделении.

Была разработана и апробирована модель организации трудовой деятельности и непрерывного повышения квалификации медицинских сестер в отделении гематологии, основной целью которой была оптимизация работы меди-

цинской сестры при организации ухода за пациентами (рис. 1).

Представленная модель включает три блока. Первый – содержит организационные нововведения, направленные на совершенствование условий для трудовой деятельности медицинских сестер гематологического отделения. Во второй блок включены стандарты сестринской помощи. В третий блок включены новые программы непрерывного повышения квалификации сестринского персонала в гематологии. Разработана программа обучения для медицинских сестер, построенная по модульному принципу и обеспечивающая непрерывный процесс повышения квалификации. Нами предложена «внутренняя» система обучения среднего медицинского персонала в пределах гематологического отделения ЛПУ.

Целью программы является повышение профессиональной квалификации среднего медицинского персонала при работе в гематологическом отделении и повышение качества сестринской помощи.

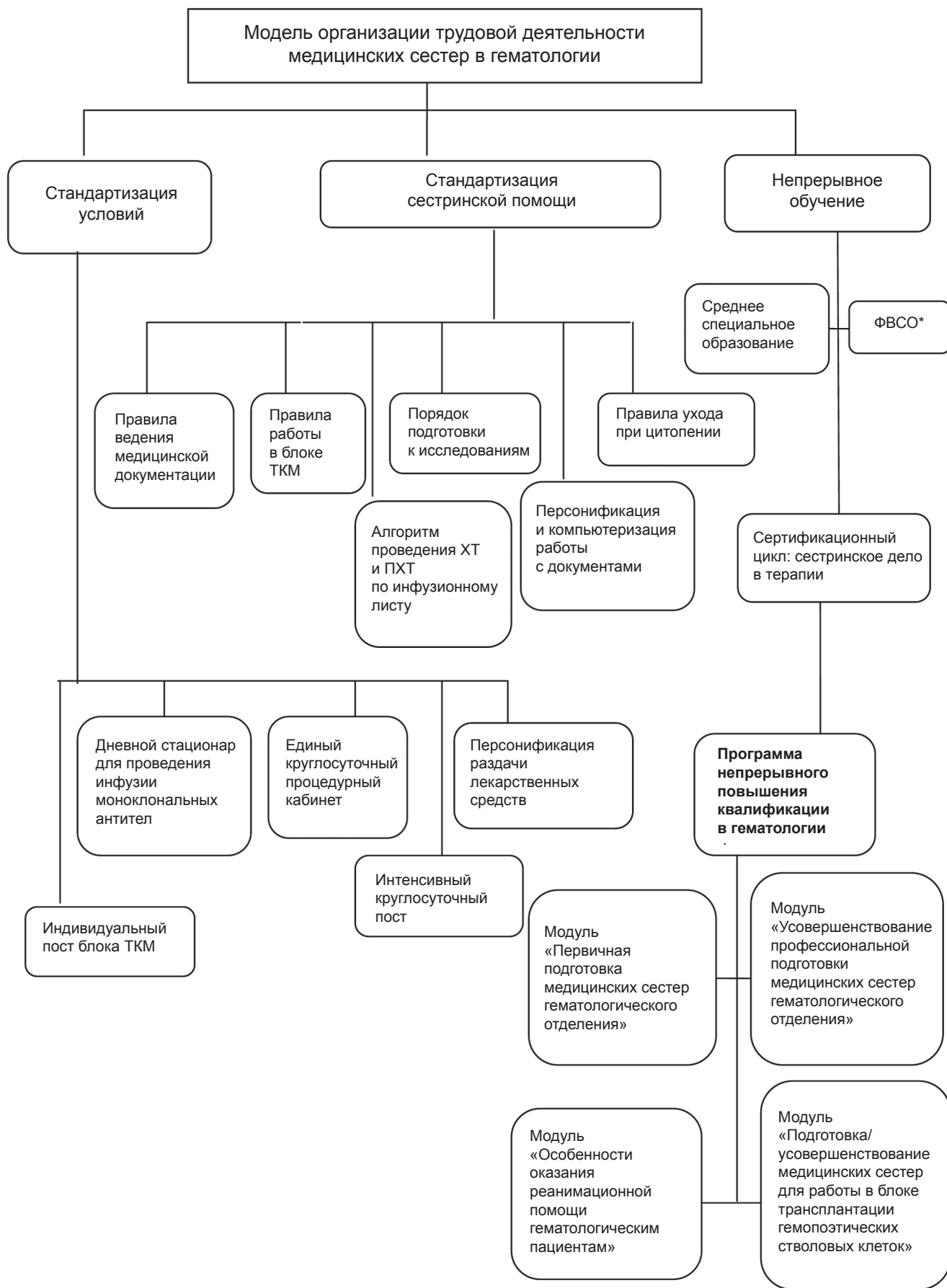


Рис. 1. Организация трудовой деятельности и непрерывного повышения квалификации медицинских сестер в гематологическом отделении (* – ФВСО – факультет высшего сестринского образования)

Программа состоит из модулей, которые разделены на блоки, включающие темы, содержание которых соответствует необходимому уровню знаний и подготовки медицинских сестер для допуска к определенному виду деятельности в отделении гематологии.

Программа включает 4 модуля:

1. Модуль «Первичная подготовка медицинских сестер гематологического отделения».
2. Модуль «Усовершенствование профессиональной подготовки медицинских сестер гематологического отделения».
3. Модуль «Особенности оказания реанимационной помощи гематологическим пациентам».
4. Модуль «Подготовка/усовершенствование медицинских сестер для работы в блоке трансплантации гемопоэтических стволовых клеток».

При работе в отделении с гематологическими пациентами является очень важным взаимозаменяемость медицинских сестер, поэтому все 4 модуля постепенно должна освоить каждая медицинская сестра отделения.

Для решения данной задачи были выбраны следующие направления оценки: оценка квалификационных характеристик и профессиональных качеств медицинских сестер; оценка хронометража рабочего времени медицинских сестер; оценка вклада работы медицинских сестер в качество результата медицинской помощи; оценка удовлетворенности пациентов и их родственников работой медицинских сестер отделения гематологии.

Для оценки квалификационных характеристик и профессиональных качеств среднего медицинского персонала гематологического отделения была разработана методика балльной оценки организации трудовой деятельности, которая включает: состав параметров и показателей оценки; балльные шкалы оценки показателей; способ расчета интегрального показателя; экспертные карты оценки квалификационных характеристик и профессиональных качеств среднего медицинского персонала (отдельно для старших медицинских сестер и медицинских сестер гематологического отделения).

Для оценки квалификационных характеристик и профессиональных качеств медицинской сестры предложены коэффициенты, каждый из которых определяется количеством баллов по набору соответствующих параметров с использованием балльной шкалы: 0–0,5–1,0 балл. Значение каждого коэффициента определяется комиссионно. При оценке отдельных параме-

тров использовались отрицательные балльные значения. Максимально возможное значение интегрального показателя определяется как максимально возможное количество баллов по выбранным параметрам оценки.

Интегральный балльный показатель (ИК_{дсс} – интегральный коэффициент деятельности старшей медицинской сестры) определяется как сумма набранных баллов по набору коэффициентов (формула 1):

$$\text{ИК}_{\text{дсс}} = K_{\text{пп}} + K_{\text{кв}} + K_{\text{нз}} + K_{\text{ви}} + K_{\text{к}}, \quad (1)$$

где $K_{\text{пп}}$ – коэффициент профессиональной подготовки; $K_{\text{кв}}$ – коэффициент квалификации; $K_{\text{нз}}$ – коэффициент использования научных знаний; $K_{\text{ви}}$ – коэффициент внедрения инноваций; $K_{\text{к}}$ – коэффициент корпоративности.

Интегральный показатель (ИК_{дмс} – интегральный коэффициент деятельности медицинской сестры) определяется как сумма набранных баллов с учетом знака (формула 2):

$$\text{ИК}_{\text{дмс}} = K_{\text{пп}} + K_{\text{от}} + K_{\text{инт}} + K_{\text{уд}} + K_{\text{тд}}, \quad (2)$$

где $K_{\text{пп}}$ – коэффициент профессиональной подготовки; $K_{\text{от}}$ – коэффициент степени ответственности; $K_{\text{инт}}$ – коэффициент интенсивности труда; $K_{\text{уд}}$ – коэффициент удовлетворенности пациентов и их родственников; $K_{\text{тд}}$ – коэффициент трудовой дисциплины.

Результаты интегральной оценки квалификационных характеристик и профессиональных качеств среднего медицинского персонала позволяют осуществлять сравнительный анализ, ранжирование медицинских сестер; определять сотрудников, квалификационные характеристики и профессиональные качества которых нуждаются в первоочередном улучшении; применять различные виды материальных и нематериальных поощрений и взысканий.

На рисунке 2 представлена динамика интегральных показателей оценки квалификационных характеристик и профессиональных качеств среднего медицинского персонала гематологического отделения в период с 2009 по 2012 гг. В указанный период значение интегрального показателя возросло и составило 84,8% от максимально возможного значения для старших медицинских сестер, 76,1% – для медицинских сестер отделения.

Динамика интегрального показателя указывает на положительный результат внедрения модели организации трудовой деятельности среднего медицинского персонала в гематологическом отделении, неотъемлемым элементом которой

является «внутренняя» система непрерывного повышения квалификации медицинских сестер.

Активное внедрение модели организации трудовой деятельности и непрерывного повышения квалификации среднего медицинского персонала в отделении способствовало существенному повышению уровня квалификации медицинских сестер. Если в 2009 г. высшую квалификационную категорию имели только 42% медицинских сестер гематологического отделения, к 2010 г. их доля возросла – до 51%, то в 2012 г. средний медицинский персонал с высшей квалификационной категорией составил в гематологическом отделении 58% ($p < 0,05$).

Повышению качества сестринской помощи во многом способствовала рациональная организация труда медицинских сестер, о чем свидетельствовала динамика показателей распределения видов деятельности в течение рабочего дня. Если на первоначальном этапе (2009 г.) на выполнение основных обязанностей среднего медицинского персонала приходилась примерно половина рабочего времени (51,6%), то в 2012 г. значение этого показателя существенно возросло – до 71,0%. Значительной являлась доля затрат времени, приходившаяся на выполнение вспомогательных функций в 2009 г. – 22,8%, которая в 2012 г. составила 10,1% ($p < 0,05$).

Несколько снизились и затраты рабочего времени на работу с документами, телефонные разговоры и выполнение прочих функций. Если до начала внедрения предложенной нами модели организации трудовой деятельности в отделении значения этих показателей составляли,

соответственно 12,9; 4,6 и 5,1%, то в 2012 г. отмечено было их уменьшение, соответственно, до 8,9; 3,9 и 3,8% ($p < 0,05$). При этом доля времени, приходившаяся на отдых среднего медицинского персонала, осталась неизменной, составив 3%.

Для определения вклада сестринской помощи в общие показатели качества медицинской помощи были выбраны два показателя: *количество осложнений*, связанных с сестринским уходом, в расчете на 1 пациента в год (фиксирование осложнений осуществлялось врачом в медицинской карте стационарного больного (ф.003/у) и медицинской сестрой в журнале учета процедур ф.0.29/у); и *результаты микробиологических исследований предметов внутрибольничной среды методом смывов* (контроль качества дезинфекции). В рамках производственного контроля 2 раза в год (СанПиН 2.1.3.1375-03) оценивалась доля положительных смывов.

Количество осложнений (бактериальные, вирусные, грибковые инфекции, пролежни, постинъекционные осложнения (частота флебитов и экстравазаций), инфекции центрального венозного катетера, травмы и падения пациентов, частота случаев внутрибольничных инфекций), связанных с работой сестринского персонала, снизилась с 6,5 осложнений за 2009 г до 2,5 в 2012 г. на одного пациента ($p < 0,05$).

Значительно уменьшился и процент положительных смывов за 4 года. Если в 2009 г. значение этого показателя составляло 5,1%, в 2010 г. – 3,5%, а впоследствии, в 2012 г. наблюдалось существенное снижение частоты положительных смывов до уровня 2,4% ($p < 0,05$).

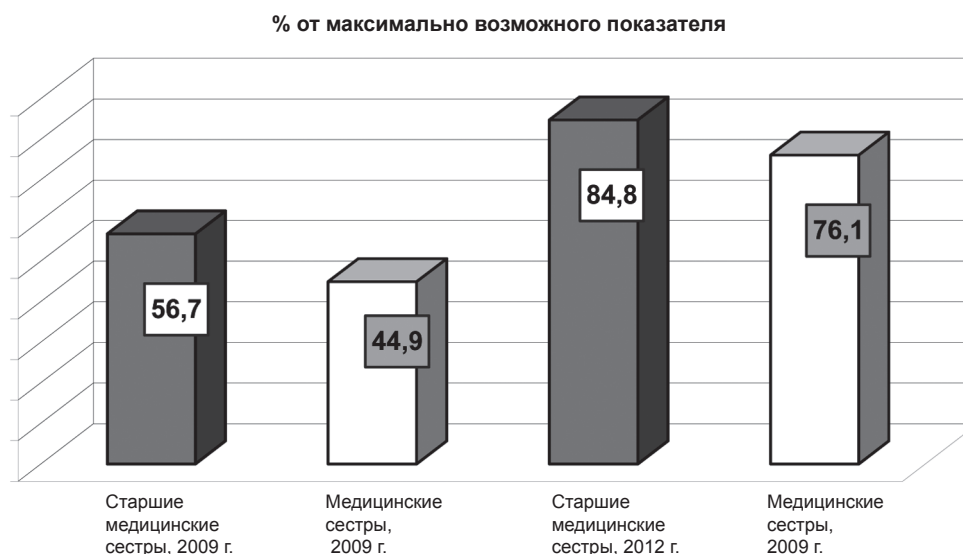


Рис. 2. Динамика интегральных показателей оценки квалификационных характеристик и профессиональных качеств медицинских сестер за 2009–2012 гг.

В рамках субъективной оценки удовлетворенности пациентов работой медицинских сестер отделения гематологии изучали мнение потребителей путем опроса групп родственников лечившихся больных в 2009 г. (n = 70) и в 2012 гг. (n = 122). В целом доля респондентов, удовлетворенных сестринским уходом за их близкими в отделении гематологии, возросла с 2009 по 2012 гг. на 40%.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что внедрение новых форм организации деятельности и программы обучения медицинских сестер гематологического отделения привело к положительной динамике показателей, характеризующих вклад сестринской помощи в качество результата медицинской помощи, что проявлялось снижением количества осложнений, связанных с работой сестринского персонала и процента положительных смывов. Было выявлено существенное перераспределение рабочего времени медицинских сестер гематологического отделения за период наблюдения.

В целом результаты проведенного исследования позволили осуществить научно-практическое обоснование способов организации трудовой деятельности и непрерывного повышения квалификации среднего медицинского персонала гематологического отделения. Показано, что предложенные мероприятия позволяют улучшить профессионализм средних медицинских работников, повысить качество медицинской помощи, что сказывается на удовлетворенности пациентов качеством оказанной им стационарной помощи. Продемонстрирована целесообразность внедрения новых форм непрерывного повышения квалификации медицинских сестер на рабочем месте.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность внедрения в сестринскую практику модели организации трудовой деятельности и непрерывного повышения квалификации медицинских сестер на базе научной организации сестринского ухода, повышения квалификации медицинских сестер, более тщательное наблюдение за пациентами в гематологическом отделении.

Наиболее важным звеном в работе с медицинским персоналом среднего звена гематологических отделений является подготовка и обучение медицинских сестер. От качества их работы в значительной степени зависит действенность оказания лечебной помощи пациентам и, соответственно, работа медицинского уч-

реждения, поэтому правильный подбор кадров, их обучение, организация и нормирование труда, обеспечение их современным оснащением очень важны в сестринском деле.

Выводы

1. Средний медицинский персонал стационарной гематологической службы Санкт-Петербурга, включающий 9 гематологических отделений, представлен женщинами (100%) в возрасте от 25 до 50 лет (71,7%), со стажем работы свыше 10 лет (78,2%), имеющими квалификационную категорию (89,7%), сертификат специалиста (80%), которые удовлетворены выбранной профессией (55%) и желают повысить свой профессиональный уровень (80%). Укомплектованность средним медицинским персоналом составляет 70%.

2. Для оптимизации и улучшения качества работы среднего медицинского персонала гематологических отделений целесообразно внедрение модели организации трудовой деятельности медицинских сестер, включающей совершенствование условий труда за счет внутренних ресурсов отделений и стандартизацию основных технологических процессов деятельности.

3. Для улучшения квалификационных характеристик и профессиональных качеств среднего медицинского персонала необходимо внедрение непрерывного обучения медицинских сестер на основе модульных программ, содержание которых соответствует необходимому уровню знаний и подготовки медицинских сестер для допуска к определенному виду деятельности в отделении гематологии. Целесообразно внедрение новых форм повышения квалификации сестринского персонала в гематологии без отрыва от работы в ЛПУ.

4. Оценку результатов внедрения модели организации трудовой деятельности и непрерывного повышения квалификации медицинских сестер отделения гематологии следует осуществлять по направлениям (оценка квалификационных характеристик и профессиональных качеств медицинских сестер; оценка хронометража рабочего времени медицинских сестер; оценка вклада работы медицинских сестер в качество результата медицинской помощи; субъективная оценка удовлетворенности пациентов работой медицинских сестер отделения гематологии) с применением предложенного состава коэффициентов и разработанных методических приемов.

5. Внедрение модели организации трудовой деятельности и непрерывного повышения квалификации среднего медицинского персонала в гематологическом отделении способствует существенному повышению уровня квалификации медицинских сестер (доля медицинских сестер с высшей квалификационной категорией увеличилась с 42% до 58% ($p < 0,05$)), привело к положительной динамике показателей, характеризующих вклад сестринской помощи в качество результата медицинской помощи, что проявлялось снижением количества осложнений, связанных с работой сестринского персонала (с 6,5 до 2,5 случаев на 1 пациента в год ($p < 0,05$)) и процента положительных смывов (с 5,1% до 3,5% ($p < 0,05$)). Внедрение модели выявляет существенное перераспределение рабочего времени медицинских сестер гематологического отделения за период наблюдения: на выполнение основных обязанностей с 51,6% до 71,0% ($p < 0,05$), на выполнение вспомогательных функций с 22,8% до 10,1% ($p < 0,05$). Апробация предложенной модели организации трудовой деятельности медицинских сестер гематологического отделения сопровождается повышением степени удовлетворенности объемом и качеством лечения, комфортом в период пребывания в стационаре, повышением уровня оценки больными качества медицинской помощи, оказанной в гематологическом отделении.

Литература

1. *Егоршин, А.П.* Организация труда персонала : учебник / А.П. Егоршин, А.К. Зайцев. – М. : ИНФРА-М, 2008. – 320 с.
2. *Корнер, Дж.* Сестринский уход в онкологии как часть терапии / Дж. Корнер // Сестринское дело. – 1999. – № 3. – С. 32–33.
3. *Клиническая онкогематология : руководство для врачей* / Под ред. М.А. Волковой. – М. : Медицина. – 2001. – 576 с.
4. *Логвинова, О.В.* Интегративная характеристика непрерывного обучения среднего медицинского персонала в лечебно-профилактическом

учреждении / О.В. Логвинова // Экономика здравоохранения. – 2009. – № 12. – С. 10–15.

5. *Косарева, Н.Н.* Управление сестринским персоналом как одна из составляющих качества сестринской медицинской помощи / Н.Н. Косарева // Медицинская сестра. – 2004. – № 2. – С. 29–36.

6. *Барцевич, О.В.* Актуальные проблемы повышения эффективности деятельности медсестринского персонала в гематологических отделениях стационаров / А.Г. Максимов, О.В. Барцевич, И.В. Поляков // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – Т. II, № 2(39). – С. 133–137.

7. *Леженкина, Т.И.* Научная организация труда персонала / Т.И. Леженкина. – М. : Маркет ДС, 2010. – 232 с.

8. *Budge, C.* Health correlates of autonomy, control and professional relationships in the nursing work environment / C. Budge, J. Carryer, S. Wood // J. Adv. Nursing. – 2003. – Vol. 42(3). – P. 260–269.

9. *Лебедева, И.В.* Инновационная программа повышения качества подготовки сестринских медицинских кадров в системе первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) населению / И.В. Лебедева, Л.И. Каспрук, А.К. Екимов // Проблемы управления здравоохранением. – 2010. – № 2. – С. 53.

10. *Barrier, A.* The nurse at the heart of promotion of occupation health and prevention of professional risks / A. Barrier // Rev. Infirm. – 2009. – Vol. 156. – P. 4–6.

11. *Finlay, E.* Do phase 1 patients have greater needs for palliative care compared with other cancer patients? / E. Finlay [et al.] // Cancer. 2009. – Vol. 115 (2). – P. 446–453.

12. *Максимов, А.Г.* Отраслевая специализация медицинских сестер как фактор повышения качества медицинской помощи (на примере гематологического отделения) / А.Г. Максимов, О.В. Барцевич // Вестник Российской Военно-медицинской академии. Приложение. – 2011. – №2 (34). – С. 25–28.

Барцевич О.В.

Тел.: 8-911-135-62-32

e-mail: olga-bartsevich@mail.ru

ДИАГНОСТИКА ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Т.Н. Соловьева, Н.В. Козлова, А.В. Елькин, А.О. Барнаулов

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

DIAGNOSIS OF INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS UNDER PRESENT CONDITIONS

T.N. Solovyova, N.V. Kozlova, A.V. Elkin, A.O. Barnaulov

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

© Коллектив авторов, 2013

Туберкулез органов дыхания в современных условиях нередко начинается остро и зачастую проявляется как «внебольничная пневмония», что обусловлено присоединением к основному патологическому процессу неспецифической бактериальной инфекции. В настоящее время в связи с продолжающимся ростом числа больных туберкулезом легких, во всех случаях поставленного диагноза «внебольничная пневмония», стандартное обследование необходимо дополнять обязательным трехкратным исследованием мокроты на МБТ на начальном этапе диагностики и через 10–14 дней от начала лечения неспецифического процесса.

В случае отсутствия убедительных данных в пользу туберкулезного поражения легких целесообразно дополнить обследование проведением Диаскинтеста, включить ПЦР-анализ для выявления ДНК МБТ и по возможности использовать квантифероновый тест.

Ключевые слова: инфильтративный туберкулез легких, внебольничная пневмония, полимеразная цепная реакция [ПЦР], противотуберкулезные антитела, микроскопическое исследование биосубстратов, бактериологическое исследование.

Pulmonary tuberculosis in modern conditions often begins acutely and often manifests itself as a «community-acquired pneumonia», which is due to the addition of the main pathological process of non-specific bacterial infections. Currently, due to the continued increase in the number of patients with pulmonary tuberculosis, in all cases, the diagnosis of «community acquired pneumonia», the standard investigation must be supplemented by three-time sputum MBT at the initial stage of diagnosis and after 10-14 days of non-specific process treatment. In the case of absence of conclusive data in favor of lung disease tuberculosis, it is advisable to supplement Diaskintest conducting investigation and to include PCR assay for the detection of DNA MBT and the ability of kvantiferonovy test using.

Key words: infiltrative pulmonary tuberculosis, community-acquired pneumonia, polymerase chain reaction [PCR], antituberculosis antibodies, microscopic examination of biological substrates, bacteriological examination.

Введение

За последние годы наряду с высокой заболеваемостью туберкулезом органов дыхания обращает внимание рост числа больных с остро текущими формами туберкулезного процесса. Последние характеризуются высоким уровнем интоксикации, обширными поражениями и разрушениями легочной ткани [1, 4]. Наибольшие трудности в диагностике этих форм возникают на первоначальных этапах, поскольку преобладающее число таких больных, как правило, госпитализируется в общесоматические стационары с диагнозом «внебольничная пневмония». Выявление туберкулеза в этих условиях оказывается несвоевременным, что создаёт допол-

нительную неблагоприятную эпидемическую обстановку в стационарах общего профиля и осложняет проведение в последующем эффективной противотуберкулезной терапии [5]. В этой связи актуальной проблемой является определение современных особенностей клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений инфильтративного туберкулеза легких, позволяющих ускорить верификацию специфического процесса с другими заболеваниями легких и прежде всего с внебольничной пневмонией [3, 6, 7].

Целью исследования явилось определение значимости выполненных диагностических

критериев в оценке тяжести течения и прогноза туберкулезного процесса в современных условиях.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 102 больных в возрасте от 19 до 64 лет, которые были разделены на две группы.

Первая группа представлена 42 пациентами, которые были госпитализированы в различные стационары с подозрением на «внебольничную пневмонию»: 30 из них – в пульмонологические, 6 – в терапевтические отделения и 6 больных выявлены на амбулаторном этапе.

Обследование больных этой группы было выполнено по стандартным клинико-рентгенологическим методикам с включением исследований биохимических показателей сыворотки крови.

Во вторую группу вошли 60 больных, которые поступили непосредственно в туберкулезные стационары с целью верификации выявленных изменений в лёгких. Помимо клинико-рентгенологического обследования, дополнительно был использован комплекс молекулярно-биологических методов исследования: определение уровня противотуберкулезных антител по реакции ИФА, реакции клеточного типа РБТЛ с ППДЛ, полимеразная цепная реакция (ПЦР) с целью выявления ДНК МБТ комплекса. Метод ПЦР основан на ферментативной амплификации выбранных специфических участков генома *Mycobacterium tuberculosis*, их дальнейшей детекции и идентификации. Аналитическая чувствительность метода, определяемая при последовательных разведениях суспензии бактериальных клеток, очень высока и составляет от 1 пг до 5 фг микобактериальной ДНК, что эквивалентно выявлению 1–10 бактериальных клеток. В большинстве случаев чувствительность варьирует от 74 до 91%, а специфичность – от 72 до 100% [2].

При обработке результатов исследования использован статистический пакет Windows Statistical 6.0, обеспечивающий анализ достоверности различия средних величин по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Несмотря на выполнение общепринятого комплекса обследования во всех лечебных учреждениях, их последовательность и оценка на этапах наблюдения были неоднозначны.

В стационарах пульмонологического и терапевтического профиля острое начало болезни и тяжесть состояния больного с наличием выраженного интоксикационного синдрома были основанием для постановки диагноза «пневмония» и начала лечения неспецифическими антибактериальными препаратами широкого спектра действия.

К консультативной помощи фтизиатров обращались уже на поздних сроках при отсутствии эффекта от проводимой терапии или ухудшении клинического состояния больного. В ряде случаев исследование мокроты на наличие МБТ впервые проводили только после назначения фтизиатра.

Оценивая анамнез заболевания, выявлено, что у 68% пациентов имел место продолжительный период болезни различной давности. В этот период большинство больных за медицинской помощью не обращались, несмотря на появление и сохранение субфебрильной температуры тела, снижение работоспособности, длительного непродуктивного кашля, слабости, потливости. У некоторых больных имело место кровохарканье.

Поводом для госпитализации с диагнозом «внебольничная пневмония» послужило более острое начало болезни с появлением лихорадки, озноба и симптомов интоксикации.

При поступлении в стационары соматического профиля у 56,1% больных состояние оценивали как тяжёлое или средней тяжести. В 12,2% случаев при поступлении регистрировали гипотонию. Выраженные симптомы интоксикации, одышка и наличие гипотонии служили основанием для госпитализации в отделение интенсивной терапии, где пациенты находились в среднем от одних до трёх суток. У пяти больных тяжёлое состояние и длительная лихорадка явились поводом для бактериологического исследования крови с целью исключения или подтверждения сепсиса. При обследовании больных выявлено: повышение температуры тела более 38°C у 60% пациентов, при этом жалобы на озноб и потливость предъявляли только 12% больных. Жалобы на значительную одышку предъявляли восемь пациентов. Все обследованные жаловались на кашель с выделением слизисто-гноющей мокроты. У половины обследованных имела место плевральная симптоматика, сопровождающаяся болями в грудной клетке и накоплением экссудата в плевральной полости. У семи пациентов обнаружено кровохарканье.

При объективном осмотре определяли укорочение перкуторного тона над лёгкими, локально выслушивали мелко- или среднепузырчатые хрипы на фоне бронхиального дыхания. У 10 пациентов обнаружены сухие свистящие хрипы и жёсткое дыхание, в 17% случаев – шум трения плевры чаще на стороне выявленной инфильтрации.

В клиническом анализе крови количество лейкоцитов составило $8,8 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ у половины больных абсолютное количество нейтрофилов превышало норму в два раза. Количество лимфоцитов при этом составило $1,78 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$, но в 20% случаев отмечали их резкое снижение до $0,69 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$.

В биохимических показателях сыворотки крови выявлено достоверное повышение уровня фибриногена до $6,7 \pm 0,6$ г/л, снижение общего количества белка сыворотки крови $42,2 \pm 1,2$ г/л.

В пульмонологическом отделении при бактериологическом исследовании мокроты у 20 больных обнаружены МБТ. Среди пациентов, находившихся на лечении в терапевтическом стационаре, МБТ выявлены только у трёх. При изучении медицинской документации кратность бактериоскопического исследования на этапах стационарного наблюдения и обследования не превышала одного, реже двух раз, а на амбулаторном этапе лечения его вообще не проводили.

У 19 больных первой группы диагностику туберкулёза органов дыхания проводили на основании клинико-рентгенологической документации, так как у них отсутствовали МБТ в исследуемом материале.

Рентгенологическая картина патологических изменений в лёгких оценена у всех 42 больных, и она имела различную степень протяжённости выявленных формирований. У подавляющего большинства (80,5%) определяли одностороннее поражение легких. У части больных отмечено вовлечение в процесс целой доли (преимущественно верхней), у 20% – нижней, у остальных (25%) – всего было поражено целое легкое. У 19,5% больных выявлен двусторонний характер изменений. Во всех случаях имели место разнообразные по характеру инфильтративно-воспалительные формирования лёгких.

У 25 пациентов (56%) множественные фокусы уплотнения лёгочной ткани различной протяжённости создавали впечатление о сливном характере инфильтрации. У остальных больных (26%) воспалительные изменения были представлены интенсивной, неоднородной

с участками расплавления инфильтрацией, преимущественно в пределах верхней доли. Томографическое обследование выявило полости распада, сопровождающиеся очагами бронхогенного обсеменения у 44% больных.

У части обследованных воспалительная инфильтрация сочеталась с фокусами ателектаза, которые обусловили объёмное уменьшение поражённой части лёгкого. Только у шести больных наблюдали объёмное увеличение в размерах доли лёгкого.

Экссудативный плеврит выявили у 16% больных, наиболее часто на стороне поражения.

На фоне проводимой терапии, включающей применение неспецифических антибактериальных препаратов широкого спектра действия, степень выраженности интоксикационного синдрома уменьшилась. В то же время при повторном рентгено-томографическом обследовании отсутствовала позитивная динамика со стороны инфильтративно-воспалительных изменений в легочной ткани, а у части больных обнаружены очаги бронхогенного обсеменения в близлежащие отделы одноименного лёгкого. Формирование деструктивных изменений на ранних этапах болезни, не подтверждённых наличием МБТ, расценивали как прогрессирование пневмонии с последующей заменой неспецифического антибиотика на более широкий по спектру антимикробного действия. При этом не учитывали видоизменение рентгенологической картины с увеличением протяжённости процесса, обусловленное появлением очагов отсева. Обратило на себя внимание отсутствие воспалительной реакции со стороны корней лёгких, особенно противоположного корня у 30 больных (41%) при выраженности лёгочных формирований. Эти рентгенологические характеристики следует учитывать, анализируя инфильтративные изменения в лёгких при проведении верификационной диагностики между пневмонией и туберкулёзом лёгочной ткани.

Таким образом, трудности при анализе клинико-рентгенологической картины лёгочных изменений на ранних этапах диагностики инфильтративного туберкулёза лёгких и пневмонии приводят, как правило, к неправильной трактовке выявленной патологии, особенно при отсутствии МБТ в исследуемом материале. Всё это указывает на необходимость выполнения комплекса дополнительных методов, позволяющих поставить правильный диагноз на более ранних сроках верификации процесса.

По результатам комплексного клинического, рентгено-томографического, лабораторного и инструментального обследования 60 больных (2 группа обследованных) у 40 из них (65,6%) было достоверно диагностировано специфическое, а у 20 (34,4%) – нетуберкулёзное поражение органов дыхания.

Бактериоскопическое исследование диагностического материала (мокрота, смывы с бронхиального дерева) позволило выявить МБТ только у трёх больных (7,5%) туберкулёзом лёгких. При этом во всех случаях были зарегистрированы единичные микобактерии. Бактериовыделение, обнаруженное методом простой бактериоскопии, отмечали у больных с острым развитием заболевания и выраженными симптомами интоксикации.

Посев диагностического материала на плотные питательные среды обнаружил бактериовыделение ещё у 14 (35,0%) больных.

Молекулярно-генетический анализ исследуемых биосубстратов (мокрота или промывные воды бронхов) проводили путём использования ПЦР с праймерами фланкирующими участок в 372 п.н. гена МРТ-70, специфического для микобактерий туберкулёзного комплекса. При использовании ПЦР у больных с бактериовыделением, обнаруженным культуральным методом, положительные результаты были получены у 12 из 14 бактериовыделителей (85,7%), что значительно и достоверно ($p < 0,05$) превышало показатели специфического клеточного и гуморального ответа. Только у двух пациентов с положительным результатом посева диагностического материала на плотные питательные среды результат ПЦР-анализа был отрицательным.

Высокая эффективность применения ПЦР-анализа в диагностике туберкулёза получена у больных инфильтративной формой специфического процесса. По мере уменьшения объёма поражения результативность ПЦР-анализа несколько снижается, однако при всех формах лёгочного туберкулёза остаётся значимой.

Анализ показателей специфического гуморального иммунитета в комплексе серологических реакций позволил выявить ПТАТ (противотуберкулёзные антитела) у 18 (45%) больных с верифицированным диагнозом туберкулёза лёгких, при этом уровень антителообразования у этих пациентов составил в среднем: по реакции ИФА $0,836 \pm 0,213$ условных единиц при норме $0,250 \pm 0,200$.

У больных, выделяющих МБТ, обнаруженные культуральным методом (14 пациентов), повышенный уровень ПТАТ был выявлен в 63,4% случаев. У девяти пациентов с отсутствием бактериовыделения по результатам серологического исследования также выявили повышение уровня противотуберкулёзных антител. При этом во всех случаях гиперпродукция ПТАТ была выявлена по реакции ИФА.

Показатели клеточного иммунитета по РБТЛ с ППДЛ позволили подтвердить туберкулёзную этиологию поражений лёгких только у 12 (30,0%) больных. Высокий специфический клеточный ответ на ППДЛ сочетался с угнетением функциональной активности Т-лимфоцитов, более выраженным у больных туберкулёзом лёгких $36,55 \pm 3,97\%$ против $43,34 \pm 2,6\%$ при нетуберкулёзном поражении лёгочной ткани ($p < 0,05$). Выявлено достоверное угнетение клеточного ответа при более распространённом туберкулёзном процессе, $5,52 \pm 0,23$ и $3,78 \pm 0,56\%$ соответственно.

Заключение

Таким образом, туберкулёз органов дыхания в современных условиях нередко начинается остро, сопровождается выраженным интоксикационным синдромом и клинически зачастую проявляет себя как «внебольничная пневмония», что обусловлено, вероятнее всего, присоединением к основному патологическому процессу неспецифической бактериальной инфекции. Это и определяет остроту интоксикационного синдрома, выраженность лабораторных показателей и способствует более быстрому прогрессирующему распространению туберкулёзных изменений по лёгочной ткани с формированием деструкций различного размера и количества.

Отсроченная противотуберкулёзная терапия в результате неправильно установленного диагноза на начальных этапах заболевания также способствует распространению специфического процесса по лёгочной ткани.

В настоящее время в связи с резким увеличением числа больных туберкулёзом органов дыхания во всех случаях поставленного диагноза «внебольничная пневмония» стандартное обследование необходимо дополнять методами, позволяющими исключить или подтвердить туберкулёзную природу болезни, включая обязательную трёхкратную микроскопию мокроты на МБТ на начальном этапе диагностики и

через 10–14 дней от начала лечения неспецифического процесса. Целесообразно использование современных диагностических методик : диаскин-теста или квантиферонового теста.

Диаскинтест — аллерген, представляет собой комбинацию двух рекомбинантных белков ESAT6/CFP10. В геноме *M. tuberculosis* присутствует область RD1, содержащая гены, кодирующие синтез белков ESAT6 и CFP10 (определяют вирулентные свойства *M. tuberculosis*).

Область RD1 отсутствует в геноме *M. bovis* BCG. Данное различие лежит в основе принципа действия препарата «Диаскинтест» и определяет его высокую чувствительность (98–100%) и специфичность (90–100%) в сравнении со стандартным туберкулином ППД-Л [1].

Квантифероновый тест основан на определении интерферона IFN- γ (цитокин ФНО- γ), высвобождаемого сенсibilизированными Т-клетками, стимулированными *in vitro* специфическими антигенами микобактерии туберкулеза. Тест дает точный ответ только у инфицированных *M. tuberculosis*. У неинфицированных или прошедших БЦЖ-вакцинацию ответ будет отрицательным. Тест лишен недостатков кожных тестов (реакция Манту) и превосходит их по чувствительности (89% против 76%) и специфичности (99,2% против 65,9%).

Таким образом, в случае отсутствия убедительных данных в пользу туберкулезного поражения лёгких целесообразно дополнить комплексное обследование путём проведения диаскин-теста, включить ПЦР-диагностику для выявления ДНК МБТ и по возможности использовать результаты квантиферонового теста, который начали использовать последние 2–3 года.

Литература

1. *Бородулина, Е.А.* Дифференциальная диагностика внебольничных пневмоний и инфильтративного туберкулеза легких Диаскинтестом / Е.А. Бородулина [и др.] // Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 89–91.
2. *Владимирский, М.А.* Эффективность системы пробоподготовки мокроты на основе иммуномагнитной сепарации для выявления микобактерий туберкулеза методом ПЦР / М.А. Владимирский [и др.] // Генодиагностика в современной медицине : материалы 3-й Всероссийской конф. – М., 2000. – С. 283–284
3. *Григорьева, Е.А.* Исходы лечения впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких, прогнозирование степени риска рецидива / Е.А. Григорьева, И.Ф. Копылова // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 9. – С. 16–19.
4. *Корецкая, Н.М.* Характеристика инфильтративного туберкулеза легких, выявленного при обращении за медицинской помощью / Н.М. Корецкая, И.Ф. Копылова // Вестник российской военно-медицинской академии. – Приложение. – Часть II. – 2009. – № 1. – С. 535.
5. *Мишин, В.Ю.* Раннее выявление и диагностика туберкулеза органов дыхания : руководство для врачей / В.Ю. Мишин, Ю.Г. Григорьев. – М., 2000. – С. 49–57.
6. *Смурова, Г.Ф.* Инфильтративный туберкулез легких / Г.Ф. Смурова // Мед. Помощь. – 2004. – № 4. – С. 26–30.
7. *Фомичева, Н.И.* Клиническая оценка модифицированной сегментарной туберкулиновой пробы при инфильтративном туберкулезе и внегоспитальной пневмонии / Н.И. Фомичева, В.Г. Полякова, В.В. Волошина // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 7. – С. 5–7.

А. Барнаулов
e-mail: barny09@rambler.ru

СКРИНИНГ НА ПРИЗНАКИ ОПАСНОГО И ВРЕДНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ У ЛИЦ, НАХОДЯЩИХСЯ В МЕСТАХ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ

А.Н. Барина ¹, *С.Л. Плавинский* ¹, *Ю.В. Янчук* ², *Т.А. Половинкина* ²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Больница № 2 ФКУЗ МСЧ № 78 ФСИН России, Санкт-Петербург, Россия

SCREENING FOR HARMFUL AND HAZARDOUS ALCOHOL CONSUMPTION AMONG DETAINEES IN CRIMINAL JUSTICE SYSTEM

A.N. Barinova ¹, *S.L. Plavinski* ¹, *Yu. V. Yanchuk* ², *T.A. Polovinkina* ²

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

² Hospital № 2, Medical-Sanitary Unit № 78 Federal Correction Service of Russia, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Проведено изучение распространенности опасного и вредного потребления алкоголя (ОВПА), а также проверена надежность опросников AUDIT и CAGE у лиц в возрасте 19–47 лет, находящихся под стражей (n = 105), в сравнении с лицами, обращающимися за помощью к врачам первичного контакта (контроль по возрасту, n = 341). Показана высокая надежность скрининговых инструментов с альфа Кронбаха для AUDIT 0,89 и для CAGE 0,71. У 52% опрошенных лиц, находящихся под стражей, есть признаки опасного и вредного потребления алкоголя, а признаки возможной алкогольной зависимости определяются у 16% опрошенных. Положительный результат по опроснику CAGE выявлен у 41,9%. В сравнении с контрольной группой, отмечается потребление алкоголя в значительно больших количествах и на протяжении большего числа дней в неделю, также чаще отмечается ударное потребление. Необходимо проводить скрининг на анамнез опасного и вредного потребления алкоголя с целью улучшения профилактики злоупотребления алкоголем и снижения частоты рецидивизма.

Ключевые слова: Опасное и вредное потребление алкоголя, AUDIT, CAGE, здоровье лиц, находящихся под стражей.

The prevalence of harmful and hazardous alcohol consumption as well as reliability of AUDIT and CAGE questionnaire was studied in 105 detainees in criminal justice system aged 19–47 in comparison with age – matched controls (n = 341). Cronbach's alpha for detainees was 0.89 for AUDIT and 0.71 for CAGE. 52% detainees classified as having harmful and hazardous alcohol consumption, probable dependence (AUDIT 20 and above) was found in 16%. Possible alcohol abuse by CAGE was found in 41.9%. Comparing to controls detainees reported heavier alcohol consumption, more drinking days in a week and more days of binge drinking. It is necessary to screen on harmful and hazardous alcohol consumption before detention to improve prevention and decreasing recidivism.

Key words: harmful and hazardous alcohol consumption, AUDIT, CAGE, prison health.

Введение

Связь между преступностью и потреблением алкоголя в Российской Федерации хорошо известна. Существуют данные, что рост потребления водки на один литр приводит к росту частоты убийств на 16,4% для мужчин и 14,3% для женщин [1]. Другой анализ того же автора [2] показывает, что рост потребления водки на один литр приводит к 5% росту частоты насильственных смертей, 11,3% росту смертности от несчастных случаев и 12,5%

росту частоты убийств. Временные характеристики потребления совпадают с временными характеристиками роста числа убийств (в пятницу и субботу [3]). Согласно данным В.В. Червякова и соавт. [4], около 80% лиц, осужденных за убийство, находились в момент совершения преступления в состоянии алкогольного опьянения. Недавно выполненный анализ 384 тыс. судебных решений по уголовным делам показал*, что в 20% из них один из участников процесса (обвиняемый, потер-

* <http://rospravosudie.com/society/alko>

певший, свидетель) находились в состоянии алкогольного опьянения. Причем этот процент повышался до 82% в случае убийства (ст. 105 УК РФ), 73% в случае применения насилия к представителю власти (ст. 318 УК РФ), 67% при убийстве при превышении пределов самообороны (ст. 108), а также других преступлениях. Правда, не все авторы согласны с тем, что простая корреляция полностью объясняет имеющиеся связи – в ряде случаев алкоголь может способствовать задержанию преступника [5]. Тем не менее, как отмечают эксперты ВОЗ [6] «Условия в местах лишения свободы дают возможность выявлять, принимать соответствующие меры или направлять на лечение заключенных, которые имеют проблемы, связанные с алкоголем, и часто недостижимы для служб здравоохранения в обществе. В своем большинстве заключенные – это молодые мужчины, и проблемой многих из них является пьянство. Установлено, что люди, употребляющие алкоголь в больших количествах, более склонны к нарушению закона. Если в местах лишения свободы будут приниматься меры против злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости, это может привести к снижению остроты проблем, связанных с алкоголем, у заключенных, что в свою очередь может иметь благотворные последствия для их родных и друзей. Такие меры также могут привести к снижению риска повторных правонарушений и уменьшению издержек для общества, а также способствовать снижению неравенств в отношении здоровья». При этом надо понимать, что с точки зрения ВОЗ [7] в большинстве случаев речь идет не о развернутой форме зависимости от алкоголя, а о том уровне его потребления, который, при его сохранении может нанести вред психологическому или социальному здоровью человека (т.н. опасное потребление). Либо уже имеются доказательства вреда, которые в случае продолжения потребления могут повториться (вредное потребление, обычно рассматривается как форма расстройства потребления алкоголя).

Поскольку врачи, работающие в системе ФСИН, сталкиваются с лицами, чей стиль жизни часто относит их к группе риска [8], информация о том, каков был уровень потребления алкоголя до заключения под стражу, позволяет, с одной стороны, улучшить диагностику и лечение, а с другой – представляет возможность реализовать предусмотренное ст. 12 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» требование приоритета

профилактической работы. Целью исследования было определить распространенность опасного и вредного потребления алкоголя (ОВПА) и ее корреляции среди лиц, находящихся в местах принудительного содержания.

Материалы и методы исследования

Анализ выполнен на основе результатов анонимного опроса 105 мужчин в возрасте от 19 до 47 лет, находящихся под стражей в ФКУ СИЗО – 1 УФСИН России по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области. В анализ включены данные 100 человек с полными данными для оценки опасного и вредного потребления. В качестве группы контроля использованы пациенты – участники проекта, направленного на снижение распространенности опасного и вредного потребления алкоголя среди пациентов врачей первичного контакта [9–11]. Контроли подбирались из числа опрошенных мужчин, по возрасту, в соотношении не более 2:1. Всего в анализ вошел 341 человек, из них 191 обращались за помощью к врачам – дерматовенерологам, 50 – к врачам общей практики. Процедура обследования включала опрос на предмет опасного и вредного потребления алкоголя [12], использование русской версии опросника CAGE [13] и заполнение дневника потребления алкоголя (у лиц, находящихся под стражей дневник заполнялся за неделю, предшествующую заключению под стражу). В дополнение к этому заполнялись опросник Бека на выявление депрессии, опросник Лазаруса для изучения используемых респондентами копинг – стратегий и опросник AASE для оценки причин потребления алкоголя. Проблемное потребление алкоголя определялось на основе данных дневников потребления и результатов теста AUDIT.

Недельное потребление алкоголя определялось двумя методами – на основе дневника потребления и на основе двух первых вопросов теста AUDIT [14], которые отражают обычную частоту и количество потребляемого алкоголя. Ударным считалось количество алкоголя, превышающее 70 граммов, выпиваемое за один день [15]. Учитывалось количество дней в неделю, предшествующих опросу, когда человек потреблял алкоголь и когда потребление было ударным. Признаками опасного и вредного потребления по тесту AUDIT считали значения, превышающие 7 баллов. Кроме того, использовали деление оценок AUDIT на четыре «зоны» – до 7 баллов, 8 – 15 баллов, 16–19 баллов и 20 и более баллов. Высокое потребление

определялось как потребление в течение недели 196 граммов [16].

Статистическое сравнение данных выполнялось при помощи теста Вилкоксона для наблюдений, не имевших нормального распределения (показатели потребления). В случае нормального распределения использовался t-тест. Оценка надежности диагностических тестов AUDIT и CAGE выполнялась при помощи расчета альфа Кронбаха и анализа корреляции индивидуальных вопросов с данными суммарной шкалы [17]. Связь показателей потребления и результатов опросов анализировалась путем расчета коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали достоверными и признавали наличие связи между показателями на уровне вероятности 0,05. Все расчеты выполнялись в системе SAS, версия 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, США).

Результаты и их обсуждение

Поскольку, как отмечают эксперты ВОЗ, большинство скрининговых инструментов

для выявления ОВПА не были валидизированы для лиц, находящихся в пенитенциарных учреждениях [6], вначале была оценена надежность тестов AUDIT и CAGE. Для лиц, находящихся под стражей надежность (альфа Кронбаха), составила 0,890, и все вопросы укладывались в одну шкалу. Для сравнения, надежность опросника AUDIT среди пациентов врачей-дерматовенерологов составила также 0,890. Надежность опросника CAGE, была меньше (0,705), но все-таки еще приемлемой. Меньшее значение не было удивительным, учитывая, что он значительно короче (четыре вместо 10 вопросов). Среди пациентов врачей-дерматовенерологов значение альфа Кронбаха для CAGE было немного выше, составляя 0,770. Однако в целом эти данные показывали, что оба инструмента являются достаточно надежными.

Основные результаты анализа распространенности опасного и вредного потребления алкоголя приведены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительные данные по различным характеристикам опасного и вредного потребления алкоголя в группах обследованных

Показатель	Лица, находящиеся под стражей			Пациенты врачей-дерматовенерологов			Пациенты врачей общей практики		
	Среднее	Медиана	CV (%)	Среднее	Медиана	CV (%)	Среднее	Медиана	CV (%)
AUDIT (баллы)	10,0±0,9	8,0	87	10,5±0,6	9,0	76	13,3±1,1*	13,5	56
Среднее (арифметическое) потребление (доз/нед)	67,8±13,2	32,0	195	28,5±3,2*	14,0	155	5,5±1,4*	3,5	91
Среднее (геометрическое) потребление (доз/нед)	44,6±0,6	53,5	34	15,6±0,2*	16,0	43	5,5±0,4*	7,2	46
Среднее потребление AUDIT (доз/нед)	10,3±1,8	3,2	176	10,8±1,2	3,2	159	16,9±2,4*	11,2	102
Дней потребления в неделю	2,9±0,3	2,0	90	2,6±0,2	2,0	86	4,2±0,3*	4,0	55
Дней ударного потребления в неделю	1,7±0,2	1,0	124	1,2±0,2	1,0	141	0,5±0,1*	0,0	146
Процент дней с ударным потреблением	62,5%	82,9%	68	50,0%	50,0%	91	18,8%*	0,0%	162
Процент лиц с высоким потреблением	58,0%		86	35,6%		135	0,0%		0
AUDIT > 7	52,0%		97	56,5%		88	80,0%*		51
AUDIT > 19	16,0%		230	14,7%		136	20,0%		202
CAGE > 1	41,9%		118	35,4%		136			

Звездочкой отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия с соответствующими показателями лиц, находящихся под стражей.

Как видно из этой таблицы, молодые мужчины характеризуются довольно высоким потреблением алкоголя и большой распространенностью опасного и вредного потребления алкоголя. Средний балл по тесту AUDIT составил для лиц, заключенных под стражу, $10,0 \pm 0,9$ единиц, что не отличалось достоверно от значений у пациентов врачей-дерматовенерологов ($10,5 \pm 0,6$), но было достоверно ниже, чем у пациентов семейных врачей ($13,3 \pm 1,1$). Во всех группах средние значения были выше, чем граница потребления без последствий, которая составляет 7 баллов. Действительно, выше границы разумного потребления (без последствий) находились 80% молодых мужчин, обратившихся к врачам общей практики, 56,5% пациентов, обратившихся к врачам-дерматовенерологам и 52,0% лиц, находившихся под стражей. Вместе с тем, процент лиц с признаками возможной зависимости (количество баллов по тесту AUDIT более или равно 20) составил примерно одинаковый во всех группах – 16% среди лиц, находящихся под стражей, 14,7% лиц, обратившихся к врачам-дерматовенерологам и 20% мужчин, обратившихся к врачам общей практики. В исследовании в Великобритании оценки AUDIT выше 7 баллов были выявлены у 73% заключенных, а в диапазоне 20–40 баллов – у 36%. В исследовании, выполненном во Франции, [18] около 60% заключенных-мужчин имели положительный результат по тесту AUDIT, причем его чувствительность увеличивалась спустя две недели после лишения свободы. Согласно систематическому обзору [19], распространенность потребления алкоголя с вредными последствиями и зависимости от алкоголя у заключенных в разных странах составляет 18–30%.

Вместе с тем, обращает на себя внимание тенденция к увеличению доли положительных результатов опроса лиц по тесту CAGE, среди тех, кто находился под стражей, 41,9% имели положительный результат по этому тесту в противоположность 35,4% среди пациентов врачей-дерматовенерологов (у пациентов врачей общей практики тестирование не проводилось). Необходимо отметить, что опросник CAGE, который не включает вопросов по частоте приема алкоголя и количеству выпитого, больше ориентирован на выявление симптомов зависимости от алкоголя, хотя аналогичные вопросы есть и в тесте AUDIT. Иногда предполагается, что различия между двумя инструментами могут быть связаны с появлением малопьющей группы лиц, которые имеют признаки зависи-

мости, но либо физиологически не могут переносить большие дозы алкоголя (пожилые), либо у них уже наступила сниженная толерантность к алкоголю. В анализируемой ситуации оба предположения вряд ли могли являться справедливыми – опрашивались молодые мужчины, а вот потребление алкоголя по дневникам было явно выше у лиц, находившихся под стражей. Недельное потребление алкоголя, сообщенное лицами, находившимися под стражей, было достоверно выше, чем в двух других группах. Среднее арифметическое составило 678 ± 132 граммов против 285 ± 32 граммов в неделю у пациентов врачей-дерматовенерологов и 55 ± 14 граммов у пациентов врачей общей практики. Обращают на себя внимание значительные коэффициенты вариации (CV), показывающие степень разброса данных. Столь большие коэффициенты указывают на то, что среднее арифметическое не отражает «типичное» потребление в группе, а получено за счет существования очень больших либо очень маленьких показателей. Более адекватным показателем является геометрическое среднее, которое значительно меньше для группы лиц, находящихся в заключении (446 ± 6 граммов чистого этанола в неделю до взятия под стражу) и пациентов врачей-дерматовенерологов (156 ± 2 граммов этанола). Такие значения указывают на то, что «типичный» человек, находящийся в заключении до попадания под стражу выпивал более полутора литров крепких спиртных напитков в неделю. При этом 28 человек (28%) из числа опрошенных, находившихся под стражей, указали, что они вообще не потребляли алкоголь в неделю, предшествовавшую аресту/задержанию (правда, среднее потребление, рассчитанное по тесту AUDIT, у них было не нулевым, а равным 31 грамму в неделю). Соответственно, среднее арифметическое для тех, кто в последнюю неделю до заключения под стражу употреблял алкоголь, составило 941 грамм с медианой в 536 граммов (для сравнения, у пациентов врачей-дерматовенерологов медиана потребления у тех, кто в последнюю неделю употреблял алкоголь, составила 160 граммов и у пациентов врачей общей практики – 72 грамма). Иными словами, среди лиц, находящихся под стражей, имеется значительное количество тех, кто в условиях свободы потребляет массивное количество алкоголя. 80% опрошенных попадали под определение высокого потребления алкоголя, в неделю они употребляли алкоголь, в среднем, 4 дня ($3,99 \pm 0,26$) и из них 2,4 дня отмечались

ударным потреблением алкоголя. Медианное потребление в день у опрошенных, находившихся под стражей, составило 160 граммов чистого этанола (полбутылки водки), тогда как у пациентов врачей-дерматовенерологов оно составило 80 граммов, а пациентов врачей общей практики – 30 граммов (речь идет только об опрошенных, указавших, что они потребляли алкоголь хотя бы один день в течение последней недели/недели перед заключением под стражу).

С другой стороны, корреляции потребления алкоголя с результатами психологических тестов были предсказуемыми и несильно отличались от того, что было найдено при обследовании всей популяции, где между уровнем депрессии и распространенностью опасного и вредного потребления обычно наблюдается положительная связь. Как видно из таблицы 2, аналогичная ситуация выявлялась и среди лиц, находящихся под стражей в сравнении с пациентами врачей-дерматовенерологов (из-за небольшого числа обследованных пациентов врачей общей практики корреляции не приводятся).

Обращает на себя внимание близость абсолютных значений коэффициентов корреляции в двух группах, при этом оценки AUDIT у лиц, находящихся в заключении, сильнее коррелировали с количеством дней ударного потребления в неделю, нежели со средним потреблением или количеством дней потребления. Несколько неожиданным оказалось значительно более низкая связь баллов AUDIT со средним потреблением в неделю у лиц, находящихся в заключении в сравнении с пациентами врачей-дерматовене-

рологов, что может говорить об отрицании ими части вызванных алкоголем проблем. Корреляция с оценками по шкале депрессии Бека и ее субшкалам была примерно одинаковой, с немного более сильной связью в случае лиц, находящихся под стражей, в особенности для субшкалы соматизированной депрессии. У лиц, находящихся под стражей и имеющих признаки депрессии по шкале Бека (более 16 баллов), были выше, чем у тех, кто таких признаков не имел, следующие показатели потребления алкоголя (по тесту Вилкоксона) – количество дней потребления в неделю ($p = 0,005$), количество дней ударного потребления в неделю ($p = 0,033$) и суммарная недельная доза ($p = 0,043$). У пациентов, обращавшихся к врачам-дерматовенерологам, в дополнение к этим переменным были отличия по количеству лиц с высоким потреблением ($p < 0,001$). У лиц, находящихся под стражей и не имеющих признаков депрессии, медианное недельное потребление алкоголя составляло 245 граммов этанола, а при их наличии – 525 граммов, у пациентов врачей-дерматовенерологов соответствующие значения составляли 120 и 175 граммов. Известно, что депрессивные расстройства связаны со значительно увеличенной частотой расстройства потребления алкоголя и предшествуют им (в особенности в случае расстройства с поздним началом). Связь депрессии и расстройства потребления алкоголя средней степени тяжести и тяжелой формы бывает вызвана появлением депрессивных симптомов вследствие острых эффектов интоксикации или отмены употребления алкоголя [20].

Таблица 2

Коэффициенты корреляции Спирмена между показателями потребления алкоголя и оценками по шкале депрессии Бека

	AUDIT (баллы)	Среднее потребление в неделю	Дней потребления в неделю	Дней ударного потребления в неделю
AUDIT (баллы)	–	0,436* / 0,646*	0,501* / 0,449*	0,518* / 0,561*
Суммарная оценка по шкале Бека	0,286* / 0,256*	0,144 / 0,212*	0,354* / 0,271*	0,160 / 0,183*
Когнитивно-аффективная субшкала (баллы)	0,254* / 0,239*	0,117 / 0,163*	0,309* / 0,235*	0,102 / 0,143*
Субшкала соматизированной депрессии	0,321* / 0,209*	0,230 / 0,219*	0,390* / 0,273*	0,286* / 0,193*

Звездочка означает наличие достоверной связи ($p < 0,05$), первое число – коэффициент корреляции в группе лиц, находящихся под стражей ($n = 72$), второе число – коэффициент корреляции у пациентов врачей-дерматовенерологов ($n = 177$), сообщивших о потреблении алкоголя на предыдущей неделе.

Это важно помнить, поскольку после заключения под стражу и вынужденного воздержания, у заключенного может развиваться синдром отмены алкоголя. В условиях пенитенциарных учреждений депрессивные симптомы ухудшаются в течение года после вынужденной отмены алкоголя и могут сохраняться на протяжении четырех лет [21, 22]. При этом, как показывает проведенное исследование, распространенность как опасного и вредного употребления алкоголя, так и сочетанных с ним признаков депрессии широко распространена.

На возможную связь неадекватной реакции на стресс и потребления алкоголя указывает и проведенный анализ копинг-стратегий. Надо отметить, что в популяции в целом мужчины чаще относились к группе разумного потребления алкоголя или воздержания от его использования, если они с большей вероятностью использовали такие стратегии, как планирование решения проблем или положительную переоценку. Оба вида стратегий относятся к конструктивным, поскольку позволяют добиться решения проблемы. В то же время в группе с опасным и вредным потреблением алкоголя чаще наблюдалось использование таких стратегий, как дистанцирование и бегство – избегание. Оба механизма предполагают отказ от решения проблемы и направлены на уход от нее, что достаточно хорошо достигается за счет психоактивного действия алкоголя. В настоящем исследовании у лиц, находящихся под стражей, сильнее всего с показателями потребления алкоголя коррелировали оценки по шкале копинга бегство – избегание (0,328, $p = 0,006$ для оценок по тесту AUDIT и 0,331, $p = 0,005$ для количества дней потребления). Похожие связи наблюдались с выраженностью использования этой стратегии и у пациентов врачей дерматовенерологов, однако тут сильнее была выражена связь ударным потреблением (0,189, $p = 0,013$) и средней недельной дозой (0,150, $p = 0,050$). Аналогичные результаты о значимости этой копинг-стратегии при развитии расстройства потребления алкоголя были найдены и другими авторами [23]. Вместе с тем, при сравнении групп настоящего исследования разница наблюдалась в том, что среди лиц, находившихся в заключении, была больше выражена связь с принятием ответственности (0,317, $p = 0,007$ для количества дней потребления и 0,274, $p = 0,021$ для средней дозы алкоголя в неделю), тогда как у пациентов врачей-дерматовенерологов или врачей общей практики такой связи не было. Обычно

считается, что эта стратегия является зрелой, поскольку человек принимает на себя ответственность за произошедшее. Однако иногда эта стратегия может превращаться в свою противоположность, когда человек начинает себя винить во всем происходящем. Связь с потреблением алкоголя указывает, скорее всего, на то, что люди берут на себя ответственность в попытке совладания с ситуацией, но решение проблемы все равно оказывается не конструктивным. С другой стороны, пациенты врачей дерматовенерологов тем реже пользовались стратегией планирования решения проблем, чем больше у них было на неделе дней потребления ($-0,198$, $p = 0,009$), выше была средняя доза алкоголя в неделю ($-0,247$, $p = 0,001$) и больше дней с ударным потреблением ($-0,190$, $p = 0,012$).

Заключение

Суммируя полученные данные по анализу психологических характеристик в связи с потреблением алкоголя, можно отметить, что пациенты, имеющие проблемы с потреблением алкоголя как обращающиеся к врачам первичного звена, так и находящиеся в заключении, достаточно часто имеют расстройства настроения и используют неадекватные стратегии совладания со стрессом, что замыкает порочный круг. У лиц, находящихся под стражей, это может приводить к тому, что после освобождения они будут применять все те же неадекватные стратегии совладания со стрессом и могут попасть под влияние алкоголя, совершив очередное правонарушение в состоянии алкогольного опьянения. Использование коротких валидизированных опросников, в особенности спустя некоторое время после помещения под стражу, может помочь выявить группу лиц с расстройством потребления алкоголя и способствовать их реабилитации. Для этих лиц характерно высокое потребление алкоголя: необходимо задавать вопросы о частоте потребления и количестве желательно в форме вопросов о количестве выпитого спиртного, не требуя от опрашиваемого самостоятельного пересчета в алкогольные дозы. При этом следует помнить, что существуют эффективные краткосрочные методики вмешательства (например, мотивационное интервью, используемое перед освобождением [24, 25]), а также что алкоголь может способствовать рецидиву не только преступлений, но и употребления наркотиков после вынужденного воздержания в пенитенциарных учреждениях [26].

Литература

1. *Stickley, A.* The effects of beverage type on homicide rates in Russia, 1970–2005 / A. Stickley, Y. Razvodovsky // *Drug Alcohol Rev.* – 2012. – Vol. 31. – № 3. – P. 257–262.
2. *Razvodovsky, Y.E.* Beverage – specific alcohol sales and violent mortality in Russia / Y.E. Razvodovsky // *Adicciones.* – 2010. – Vol. 22. – № 4. – P. 311–315.
3. *Pridemore, W.A.* Weekend effects on binge drinking and homicide: the social connection between alcohol and violence in Russia / W.A. Pridemore // *Addiction.* – 2004. – Vol. 99. – № 8. – P. 1034–1041.
4. *Chervyakov, V.V.* The changing nature of murder in Russia / V.V. Chervyakov [et al.] // *Soc Sci Med.* – 2002. – Vol. 55. – № 10. – P. 1713–1724.
5. *Ensor, T.* Modelling the interactions between alcohol, crime and the criminal justice system / T. Ensor, C. Godfrey // *Addiction.* – 1993. – Vol. 88. – № 4. – P. 477–487.
6. *Graham, L.* Проблемы, связанные с алкоголем, в системе уголовного правосудия: возможность для вмешательства / L. Graham [et al.]. – Копенгаген : Всемирная организация здравоохранения. Европейское рег. бюро, 2013. – 34 с.
7. *Всемирная* организация здравоохранения. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / Под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. – СПб. : Оверлайд, 1994. – 303 с.
8. *Баринова, А.Н.* Инфекции, передающиеся половым путем в группах риска в России / А.Н. Баринова, С.Л. Плавинский, К.М. Ерошина. – СПб. : СПб ИОЗ, 2012. – 185 с.
9. *Плавинский, С.Л.* Скрининг и краткосрочное вмешательство, направленные на снижение опасного и вредного потребления алкоголя / С.Л. Плавинский [и др.]. – СПб. : СПб ИОЗ, 2011. – 154 с.
10. *Плавинский, С.Л.* Распространенность опасного и вредного потребления алкоголя среди пациентов врачей первичного контакта. Значение для организации профилактических вмешательств / С.Л. Плавинский [и др.] // *Российский семейный врач.* – 2011. – Т. 15. – № 4. – С. 12–16.
11. *Плавинский, С.Л.* Оценка частоты встречаемости опасного и вредного потребления алкоголя с использованием анализа латентных классов / С.Л. Плавинский [и др.] // *Российский семейный врач.* – 2012. – Т. 16. – № 3. – С. 35–40.
12. *Дегтярева, Л.Н.* Использование методики модификации поведения пациента при опасном и вредном употреблении алкоголя / Л.Н. Дегтярева [и др.] // *Российский семейный врач.* – 2012. – Т. 16. – № 1. – С. 55–64.
13. *Огурцов, П.П.* Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля / П.П. Огурцов, В.П. Нужный // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2001. – № 1. – С. 34–39.
14. *Rumpf, H.J.* Screening for alcohol use disorders and at – risk drinking in the general population: psychometric performance of three questionnaires / H.J. Rumpf [et al.] // *Alcohol Alcohol.* – 2002. – Vol. 37. – № 3. – P. 261–268.
15. *Courtney, K.E.* Binge drinking in young adults: Data, definitions, and determinants / K.E. Courtney, J. Polich // *Psychol Bull.* – 2009. – Vol. 135. – № 1. – P. 142–156.
16. *Dufour, M.C.* What is moderate drinking? Defining drinks and drinking levels / M.C. Dufour // *Alcohol Research and Health.* – 1999. – Vol. 23. – № 1. – P. 5–14.
17. *Плавинский, С.Л.* Сравнение версий опросника AUDIT для оценки потребления алкоголя / С.Л. Плавинский [et al.] // *Российский семейный врач.* – 2012. – Т. 16. – № 3. – С. 41–46.
18. *Maggia, B.* Variation in AUDIT (Alcohol Use correction of Used Disorder Identification Test) scores within the first weeks of imprisonment / B. Maggia [et al.] // *Alcohol Alcohol.* – 2004. – Vol. 39. – № 3. – P. 247–250.
19. *Fazel, S.* Substance abuse and dependence in prisoners: a systematic review / S. Fazel, P. Bains, H. Doll // *Addiction.* – 2006. – Vol. 101. – № 2. – P. 181–191.
20. *American Psychiatric Association.* DSM – 5 Task Force. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. – Arlington, VA : American Psychiatric Association, 2013. – 947 p.
21. *Беседина, О.Б.* Аффективные расстройства у больных алкоголизмом в пенитенциарных условиях / О.Б. Беседина, А.А. Корнилов // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* – 2004. – № 3. – С. 63–65.

22. *Беседина, О.Б.* Формирование ремиссий при алкогольной зависимости в условиях пенитенциарных учреждений / О.Б. Беседина, А.А. Корнилов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – № 1. – С. 49–51.

23. *Копытов, А.В.* Копинг – стратегии у лиц подросткового и молодого возраста, страдающих алкогольной зависимостью / А.В. Копытов, Д.Е. Виринская // Медицинский журн. – 2010. – № 4. – С. 80–85.

24. *Stein, L.A.* Motivational interviewing for incarcerated adolescents: effects of depressive

symptoms on reducing alcohol and marijuana use after release / L.A. Stein [et al.] // J Stud Alcohol Drugs. – 2011. – Vol. 72. – № 3. – P. 497–506.

25. *Begun, A.L.* Intervening with women in jail around alcohol and substance abuse during preparation for community reentry / A.L. Begun, S.J. Rose, T.P. LeBel // Alcoholism Treatment Quarterly. – 2011. – Vol. 29. – № 4. – P. 453–478.

26. *Farabee, D.* Alcohol & drug abuse: alcohol, the «Un-Drug» / D. Farabee, M. Prendergast, J. Cartier // Psychiatr Serv. – 2002. – Vol. 53. – № 11. – P. 1375–1376.

С.Л. Плавинский

e-mail: splavinskij@mail.ru

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МИГРЕНИ

*М.И. Корешкина*³, *Т.Н. Трофимова*^{1,3}, *Ю.В. Назинкина*¹, *А.Д. Халиков*²

¹ Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург, Россия

² Международная клиника «МЕДЕМ», Санкт-Петербург, Россия

³ ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL WHITE MATTER BRAIN LESIONS IN MIGRAINE CASES

*M.I. Koreshkina*³, *T.N. Trofimova*^{1,3}, *Y.V. Nazinkina*¹, *A.D. Khalikov*²

¹ Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Science, Saint-Petersburg, Russia

² International Clinic and Hospital «MEDEM», Saint-Petersburg, Russia

³ Ltd. AVA-PETER, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Мигрень является третьим по распространенности (14,4%) заболеванием в мире по данным Обзора глобального бремени от заболеваний 2010. В популяционном исследовании, проведенном в Российской Федерации, встречаемость всех типов мигрени в течение года составила 20,3%. В различных исследованиях по мигрени фиксировались очаговые изменения в белом веществе головного мозга, наиболее часто выявлявшиеся в гемисфере на стороне головной боли. По данным литературы постконтрастные перфузионные исследования кровотока в полушариях мозга при спонтанном приступе мигрени без ауры показали снижение кровотока в лобных долях на стороне головной боли.

МРТ исследование проведено 127 пациентам, страдающим мигренью и 115 лицам контрольной группы, не имеющим головной боли. МРТ головного мозга проводилась на двух различных аппаратах – GE 3 Тесла (Signa HDx), GE 1,5 Тесла. В проведенном исследовании установлено статистически достоверное ($P < 0,001$) различие в выявлении очагов изменения белого вещества больших полушарий головного мозга у пациентов с мигренью (48%) по сравнению с контрольной группой (10%) и множественных очагов у 30% при мигрени против 4% в контрольной группе.

Для исследования мозгового кровотока во время приступа головной боли 3 пациенткам, страдающим мигренью без ауры, была проведена перфузионно-взвешенная МРТ (3,0 Тесла Signa HDx, GE) и повторное исследование в межприступном периоде. Подтвержденные с помощью метода МР-перфузии преходящие нарушения перфузии, возникающие при повторных приступах мигрени без ауры, могут быть одним из механизмов формирования очагов в субкортикальном белом веществе.

Ключевые слова: мигрень, МРТ, очаги белого вещества головного мозга

Global Burden of Disease Survey 2010 conducted by the World Health Organization ranked migraine (14.7%) respectively as third most common diseases in the world. Migraine was ranked seventh highest among specific causes of disability globally. The overall 1-year prevalence of migraine in Russian federation was 20.3%

Several cases of migraine-induced white matter lesions were described. The aim of our study was investigations of brain white matter in migraine cases and control group and to gain knowledge on blood supply changes during an attack in patients with migraine without aura using contrast-enhanced perfusion-weighted MRI (PWI). 127 migraine patients and 115 controls were investigated by MRI GE 3.0 T (Signa HDx) and GE 1.5 T. From the analyses of the MRI images were founded the white matter lesions in 48% in migraine group and 10% in control; multiple (≥ 3) white matter lesions in 30% migraine cases and opposite 4% in control.

Cerebral blood volume (CBV), mean transit time of the contrast bolus (MTT), and cerebral blood flow (CBF) were calculated using Functool package. The perfusion-weighted MRI shows similar local MR perfusion changes that included reduced CBV and decreased CBF without any change in MTT. Cerebral blood supply decrease observed during migraine attack is reversible and absent during headache-free interval. Transient perfusion abnormalities occurring during recurrent attacks and confirmed by PWI may serve as one of the mechanisms causing the small subcortical white matter lesions.

Key words: migraine, MRI, white matter lesions of the brain.

Эпидемиология мигрени

Мигрень является третьим по распространенности (14,4%) заболеванием в мире по данным Обзора глобального бремени от заболеваний 2010 (Global Burden of Disease Survey 2010) [1, 2]. В популяционном исследовании по распространенности головной боли в европейском сообществе было показано, что 50% жителей Европы имеют активную головную боль, около 15% страдают от мигрени, 4% – хронические головные боли, 1–2% абюзузную головную боль. Головные боли встречаются у обоих полов, но женщины в возрасте между 20 и 50 годами имеют наибольшую частоту встречаемости головной боли [3].

В исследовании, проведенном в Германии, среди 18 000 человек от 18 до 65 лет в течение последних 12 месяцев головную боль отметили 55% участников. В данном исследовании мигрень была выявлена в 17,9% случаев, среди женщин более высокая заболеваемость – 23,9%, у мужчин – 11,1%. Хронические головные боли составили 2,6%, причем хроническая мигрень встречалась в 42,4%, а в сочетании с головной болью напряжения – в 29% [4].

В популяционном исследовании, проведенном в 6 регионах Российской Федерации, участвовали 2725 человек в возрасте 18–65 лет. В исследовании использовался опросник на русском языке, разработанный в ходе Глобальной кампании против мигрени [5]. В составе исследуемых было 73,3% горожан и 26,7% жителей сельской местности. По статистически обработанным данным встречаемость всех типов мигрени в РФ в течение 1 года составила 20,3% [6].

Изменения вещества головного мозга при мигрени по данным литературы

Большой вклад в понимание патофизиологии мигрени вносят современные методы нейровизуализации, такие как МРТ, с использованием МР-перфузии и МР-ангиографии [7, 8]. В различных исследованиях по мигрени фиксировались очаговые изменения в белом веществе головного мозга, наиболее часто выявлявшиеся в гемисфере на стороне головной боли. Очаги гиперинтенсивного МР-сигнала в белом веществе головного мозга описываются как небольшие, неспецифические множественные повреждения мозга, обычно локализованные в перивентрикулярных или субкортикальных отделах белого вещества. Они не оказывают масс-эффекта на окружающую паренхиму и наиболее часто проявляются на T2 и FLAIR импульсных

последовательностях при МРТ [9]. Микроскопически они характеризуются уменьшением миелина, аксонов и клеток олигодендроглии и умеренным реактивным глиозом [10]. Причины обнаружения изменений белого вещества головного мозга при мигрени обсуждаются – наиболее привлекательной является теория субклинической ишемии [11].

В популяционном исследовании CAMERA, проведенном в Нидерландах, очаги в белом веществе головного мозга достоверно чаще выявлялись в белом веществе полушарий мозжечка у пациентов с мигренью с аурой (МА), что позволило авторам сделать вывод, что эта форма мигрени является независимым фактором риска развития очагового ишемического поражения головного мозга [12]. Более широкая распространенность данного феномена при мигрени с аурой приписывается повторениям олигемии, что является причиной гипоперфузии и минимальных повреждений вещества мозга. Но данная гипотеза не объясняет наличия очагов у пациентов с мигренью без ауры, при которой очаги также выявляются [13]. При мигрени без ауры высокая частота приступов, большая длительность заболевания могут объяснить развитие очаговых изменений белого вещества мозга [14–16]. Эти данные созвучны исследованиям, которые демонстрируют наличие очаговых изменений белого вещества при мигрени без ауры и головной боли напряжения и показывают связь с большей частотой приступов [17] и интенсивностью головной боли во время приступов [18]. Дополнительный эффект от наличия факторов риска, коморбидных заболеваний и других механизмов (эндотелиальная дисфункция, использование триптанов с вазоконстрикторным эффектом) также способствует развитию данных изменений [19, 20].

При исследовании пациентов с мигренью с использованием T1 и диффузионно-взвешенной МРТ и морфометрии для локализации изменений белого и серого вещества мозга Schmitz с соавторами выяснил, что региональные изменения при мигрени обычно локализуются в лобных долях, стволе мозга и мозжечке [21].

D. Yu с соавторами проведено исследование структур белого вещества головного мозга с помощью диффузионно-тензорной МРТ у пациентов с мигренью без ауры и контрольной группой. У больных было отмечено снижение фракционной анизотропии за счет уменьшения аксиального коэффициента диффузии без изменения радиального коэффициента диффузии,

что соответствовало потере аксонов. Эти изменения были выявлены в колоне, стволе и валике мозолистого тела, а также в переднем и заднем бедре правой внутренней капсулы у пациентов с мигренью по сравнению с контрольной группой. Изменения белого вещества нарастали при увеличении длительности заболевания и частоты приступов мигрени [25].

Ряд работ посвящен изучению артериальной системы головного мозга. В исследовании Е.Р. Лебедевой с соавторами выявлена большая частота мигрени без ауры, чем в популяции, при наличии артериальной аневризмы [26, 27]. В различных публикациях показано, что одним из первых проявлений артерио-венозной мальформации может быть головная боль, иногда имитирующая мигрень. Причем, по разным данным, частота головной боли при АВМ может достигать от 14% [28] до 25 %, при этом головная боль при АВМ обычно отмечалась на стороне мальформации [29]. Во время приступа мигрени, спровоцированного введением кальцитонин ген связанного пептида (CGRP), была отмечена дилатация на 12% менингеальной и средней мозговой артерии на стороне головной боли [30].

Постконтрастные перфузионные исследования кровотока в полушариях мозга при спонтанном приступе мигрени без ауры показали снижение кровотока в лобных долях на стороне головной боли [22]. Аналогичные данные были получены и во время приступа мигрени с аурой [23]. Исследования церебральной венозной гемодинамики с помощью магнитно-резонансной венографии показали, что наряду с изменениями артериального кровотока, нарушения венозного кровоснабжения оказывали существенное влияние на формирование клинической картины дисциркуляторной энцефалопатии [24].

Цель исследования

В связи с актуальностью проблемы целью нашего исследования было изучение состояния белого вещества головного мозга по данным МРТ у пациентов с мигренью в сравнении с контрольной группой, исследование мозгового кровотока с помощью МР-перфузии во время приступа головной боли у пациентов с мигренью без ауры. Задачи исследования включали: изучение изменений вещества головного мозга по данным МРТ и артерий по данным МР-ангиографии у пациентов с мигренью и в контрольной группе, сравнение очагов изменения белого вещества головного мозга у пациентов с мигренью и контрольной группы, сравнение

состояния мозгового кровотока во время приступа мигрени и в межприступном периоде.

Материалы и методы

МРТ исследование проведено 127 пациентам, страдающим мигренью, и 115 лицам контрольной группы, не имеющим головной боли. Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 18 до 60 лет, наличие мигрени (с аурой – МА, без ауры – МО), согласие пациента на исследование. Диагноз мигрени устанавливался в соответствии с МКГБ-2 (2004) [31]. *Критерием включения в контрольную группу был возраст 18–60 лет и отсутствие головной боли.* Критерии исключения: в исследование не включались пациенты и лица контрольной группы, имеющие установленные диагнозы артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза, васкулита, ТИА или инсульта в анамнезе, а также гиперлипидемию.

Нейровизуализационные методы – МРТ головного мозга и МР-ангиография. МРТ головного мозга проводилась на двух различных аппаратах – GE 3 Тесла (Signa HDx), GE 1,5 Тесла. В протокол исследования входили следующие исследования: T2 FSE – сагиттальная плоскость, T2 FSE – аксиальная плоскость, T2 FLAIR – аксиальная плоскость, T2*GRE – аксиальная плоскость, T1 FLAIR – коронарная плоскость, DWI – аксиальная плоскость, DTI, 3D TOF – МР-ангиография. Анализировалось состояние структуры белого и серого вещества головного мозга (в том числе наличие очаговых изменений), анатомические соответствия структур головного мозга, состояние системы желудочков, размеры субарахноидального пространства, наличие аномалий развития, расширений периваскулярных пространств. При МР-ангиографии проводился анализ состояния артериального русла головного мозга. Все нейровизуализационные исследования пациентам с мигренью проводились в период между приступами мигрени; в день исследования исключался прием любых лекарственных средств.

Для исследования мозгового кровотока во время приступа головной боли 3 пациенткам, страдающим мигренью без ауры, была проведена перфузионно-взвешенная МРТ. Пациенты – все женщины, 43, 46, 51 лет, не страдали цереброваскулярными заболеваниями, гипертонической болезнью и не отмечали эпизодов значительного или внезапного повышения или снижения АД. Перед исследованием и во время него испытуемые не принимали никаких меди-

каментозных препаратов. Исследования выполнялись на магнитно-резонансном томографе Signa HDx, GE, с напряженностью магнитного поля 3Т. Методика исследования включала стандартный протокол МРТ (T1, T2 и FLAIR) для оценки структурных изменений головного мозга, а также перфузионно-взвешенную МРТ. С этой целью в локтевую вену автоматическим инжектором вводили контрастное вещество Magnevist со скоростью 4–5 мл/с общим объемом 15–20 мл. Синхронно с началом введения препарата начиналось МР-сканирование с использованием EPI GRE (TE 25 ms). Плоскость сканирования – аксиальная, толщина срезов 5 мм, промежуток между срезами – 0 мм, длительность сбора данных – 68 с, количество серий – 34. Для обработки данных использовали программу MR-standard из пакета Functool на рабочей станции Advantage Workstation (GE), которая позволяла в любой зоне интереса оценить объемный мозговой кровоток, время транзита контрастного болюса, а также судить о скорости объемного мозгового кровотока.

Для статистического анализа полученных в процессе исследования клинических данных использовалась система STATISTICA for Windows (версия 8) [32]. Анализ частотных характеристик качественных показателей проводился с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Пирсона, критерия Фишера. Анализ изучаемых количественных параметров, в исследуемых группах осуществлялся с использованием критериев Манна – Уитни, Вальда, медианного χ^2 и модуля ANOVA [33, 34]. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $P < 0,05$ [33, 34].

Результаты и их обсуждение

Из 127 пациентов с мигренью – 4% составили мужчины (5 пациентов), 96% – женщины (122 пациентки) в возрасте от 18 до 56 лет, средний

возраст – $36,6 \pm 0,8$. В контрольной группе мужчины – 16,5% (19 пациентов), женщин – 83,5% (96 пациенток), средний возраст – $35,7 \pm 0,7$ (табл. 1).

При анализе обеих групп было установлено, что средний возраст пациентов с мигренью и в контрольной группе не имеет статистических достоверных различий (рис. 1). Некоторое различие в гендерном составе – мужчин в контрольной группе было 16,5 % против 4% в группе мигрени, что связано с преобладанием женщин среди пациентов с мигренью.

В группе обследованных, страдающих мигренью, подавляющее большинство пациентов ($n = 97$) имели мигрень без ауры (МО), 30 пациентов – мигрень с аурой (МА); эпизодическая мигрень была выявлена у 85 пациентов, хроническая – у 42 (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп исследуемых

Параметры	Мигрень	Контрольная группа
Возраст	$36,6 \pm 0,8$	$35,7 \pm 0,7$
Пол	М – 5 (4%) Ж – 122 (96%)	М – 19 (16,5%) Ж – 96 (83,5%)

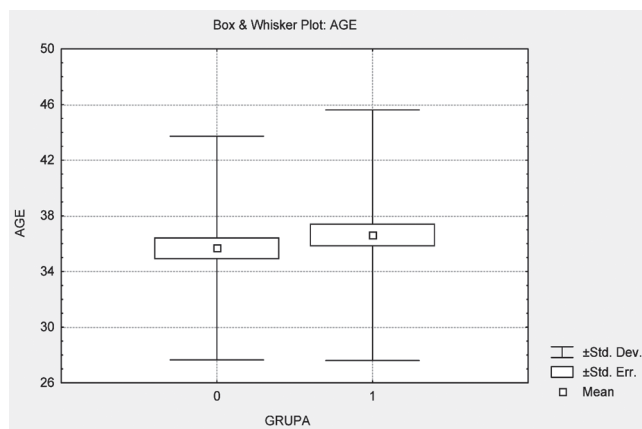


Рис. 1. Распределение исследуемых по возрасту не имеет достоверных различий

Таблица 2

Характеристика пациентов, прошедших МРТ обследование (n = 127)

Параметры	МО	МА	Эпизодическая	Хроническая
Всего	97	30	85	42
%	76,4%	23,6%	59%	41%
Возраст	$37,0 \pm 0,9$	$35,5 \pm 1,7$	$36,1 \pm 1,0$	$37,7 \pm 1,3$
Пол	М – 3 (3%) Ж – 94 (97%)	М – 2 (6,7%) Ж – 28 (93%)	М – 3 (3,5%) Ж – 82 (96,4%)	М – 2 (4,7%) Ж – 40 (95,2%)

Результаты МРТ-исследования вещества головного мозга у пациентов с мигренью и в контрольной группе. Выявленные при МРТ-исследовании изменения включали: расширение периваскулярных пространств Вирхова – Робина, очаги в белом веществе больших полушарий головного мозга, расширение субарахноидальных пространств, расширение желудочков (табл. 3).

При анализе полученных данных МРТ головного мозга не отмечено различий в выявлении ни расширения субарахноидальных пространств, ни расширения желудочков. Обращает на себя внимание высокая доля (более 65%) расширения периваскулярных пространств Вирхова – Робина в обеих группах. Патогенез появления периваскулярных пространств на настоящий момент окончательно не ясен [35]. Существенное, статистически достоверное ($P < 0,001$) различие получено только в случаях наличия очагов изменения белого вещества больших полушарий головного моз-

га. Очаги в белом веществе выявлены в 48% у пациентов с мигренью по сравнению с 10% в контрольной группе и, соответственно, множественные очаги отмечены у 30% при мигрени против 4% в контрольной группе. Таким образом, достоверно показано, что именно очаговое поражение белого вещества головного мозга характерно для пациентов с мигренью. Очаговые изменения белого вещества головного мозга носили неспецифический характер, наиболее часто локализовались в лобных и теменных долях больших полушарий (рис. 2).

Не удалось выявить статистической достоверности расположения очагов на стороне головной боли – у части пациентов в течение приступа могли изменяться как сторона, так и локализация боли, часть пациентов имела двусторонние головные боли. Множественные очаги были отмечены у пациентов с хронической формой мигрени (≥ 15 приступов в месяц, более 3-х месяцев) и при более длительном течении заболевания (рис. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика находок по МРТ при мигрени и в контрольной группе

Параметры	Мигрень	Контроль	Достоверность
Общее число	127	115	$P \gg 0,05$
Возраст $M \pm m$	$36,6 \pm 0,8$	$35,7 \pm 0,7$	$P \gg 0,05$
Пол	Ж – 122, М – 5	Ж – 96, М – 19	$P \gg 0,05$
Наличие очагов изменения белого вещества больших полушарий	61 (48,03%)	12 (10,43%)	$P < 0,001$
Множественные очаги (≥ 3)	39 (30,71%)	5 (4,35%)	$P < 0,001$
Расширение периваскулярных пространств Вирхова – Робина	73 (57,48%)	65 (56,52%)	$P \gg 0,05$
Расширение субарахноидальных пространств	45 (35,43%)	38 (33,04%)	$P \gg 0,05$

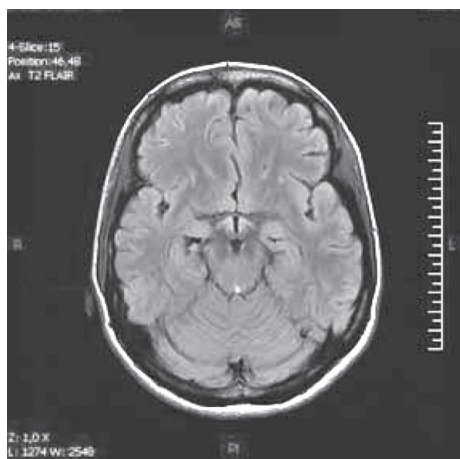


Рис. 2. Единичный очаг изменения белого вещества головного мозга у пациентки 32 лет, страдающей эпизодической мигренью без ауры

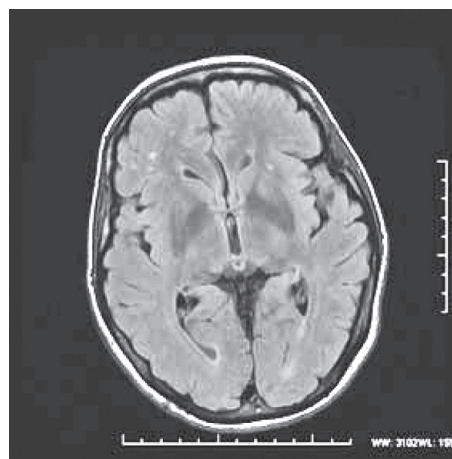


Рис. 3. Множественные очаги изменения белого вещества головного мозга в лобной области у пациентки 36 лет с хронической мигренью

Состояние мозгового кровотока во время приступа мигрени без ауры было изучено у трех пациенток, из них у двух – повторно, в промежутках между приступами. Во всех трех наблюдениях были выявлены однотипные локальные нарушения МР-перфузии в виде снижения объемного мозгового кровотока и уменьшения его скорости без изменения времени прохождения контрастного болюса (рис. 4).

Изменения не достигали ишемического порога, поэтому не сопровождалось ни структурными изменениями, ни нарушением диффузии воды. Следует отметить, что гипоперфузия во всех наблюдениях совпадала со стороной головной боли (рис. 5).

Проведенные в межприступном периоде повторные исследования МР-перфузии у двух больных подтвердили полную обратимость выявленных нарушений – зарегистрировано вос-

становление нормального мозгового кровотока (рис. 6, 7). Возможно, этот патологический процесс служил одним из механизмов формирования очагов в субкортикальном белом веществе больших полушарий.

Результаты МР-ангиографии у пациентов с мигренью и в контрольной группе. При МР-ангиографии анализировались наличие аневризм, асимметрия мозговых и позвоночных артерий, варианты строения Виллизиева круга (табл. 4)

При проведении МР-ангиографии сосудов головного мозга не выявлено никаких достоверных различий в строении артериального русла Виллизиева круга у пациентов с мигренью и контрольной группы (табл. 4) Также не отмечено связи между различными вариантами строения мозговых сосудов и наличием очаговых изменений вещества головного мозга (табл. 5).

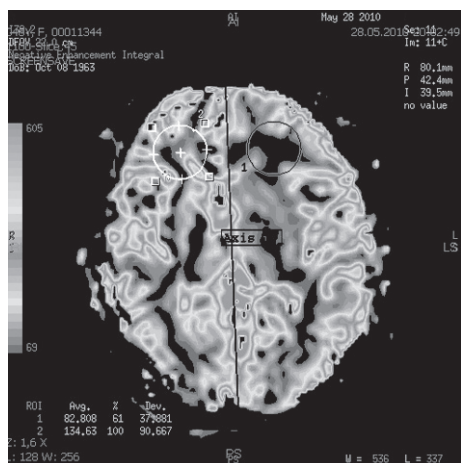


Рис. 4. Карта МР-перфузии.

Относительный объемный кровоток в левой лобной доле (черный круг) снижен на 38,5% по сравнению с правой лобной долей (белый круг)

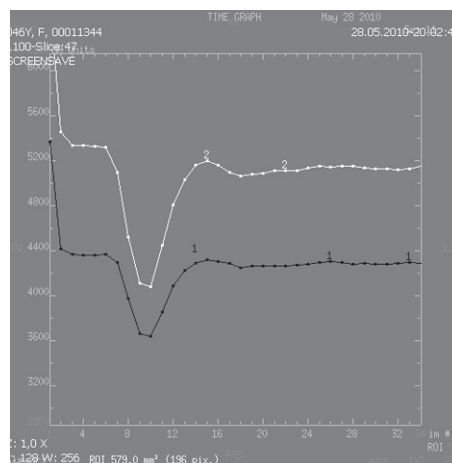


Рис. 5. График изменения интенсивности сигнала при МР-перфузии в левой (черная кривая 1) и правой (белая кривая 2) лобных областях

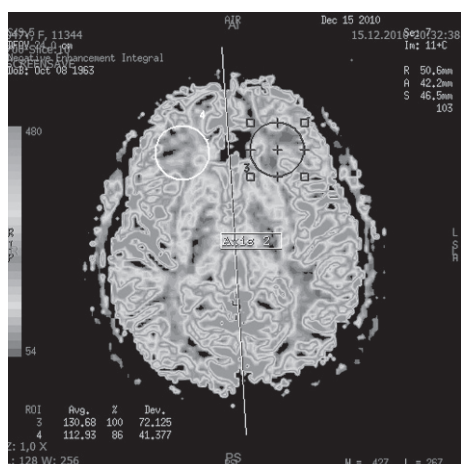


Рис. 6. Карта МР-перфузии в период между приступами мигрени – нет различий в кровотоке в лобных областях больших полушарий

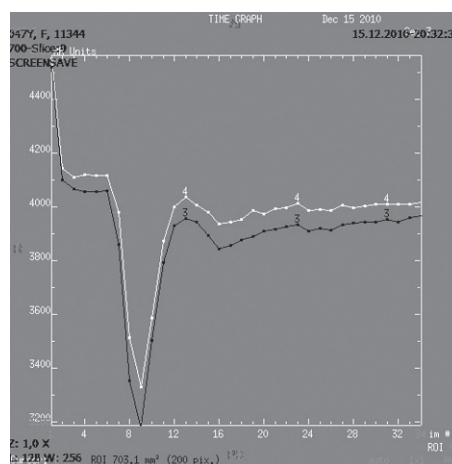


Рис. 7. График изменения интенсивности сигнала при МР-перфузии лобных областях в период между приступами – нет различий между левой и правой лобной областью

Сравнительная характеристика находок при МР-ангиографии при мигрени и в контрольной группе

Параметры	Мигрень	Контроль
Пациенты	52	75
Ассиметрия мозговых артерий	0	10 (13,3%)
Ассиметрия позвоночных артерий	20 (38,5%)	26 (35,1%)
Изгиб дуги основной артерии	14 (26,9%)	16 (21,3%)
Трифуркация	9 (17,3%)	8 (10,8%)
Аневризма	0	0

Таблица 5

Анализ выявления очагов в белом веществе головного мозга в зависимости от наличия той или аномалии развития сосудов, отмеченных при МР-ангиографии у пациентов с мигренью и в контрольной группе

Параметры	Мигрень		Контроль	
	очаги	нет	очаги	нет
Наличие очагов				
Ассиметрия мозговых артерий	0	0	2 (22,2%)	8 (12,1%)
Ассиметрия позвоночных артерий	9 (34,6%)	11 (42,3%)	5 (55,5%)	21 (32,3%)
Изгиб дуги аорты	8 (30,8%)	6 (23,0%)	1 (11,1%)	15 (22,7%)
Трифуркация	5 (19,3%)	4 (15,4%)	1 (11,1%)	7 (10,7%)

Таким образом, не выявлено какой-либо связи между различными вариантами развития артерий головного мозга и наличием очагов изменения белого вещества головного мозга ни в группе пациентов с мигренью, ни в контрольной группе. С учетом выявления четкой зависимости выявления очагов в белом веществе от наличия диагноза мигрени, отмеченная достоверная связь мигрени и очагов в белом веществе головного мозга является статистически доказанной.

Выводы

1. Очаги изменений белого вещества больших полушарий головного мозга при мигрени (в том числе и множественные очаги) формируются достоверно чаще, чем в контрольной группе ($P < 0,001$).

2. Подтвержденные с помощью метода МР-перфузии преходящие нарушения перфузии, возникающие при повторных приступах мигрени без ауры, могут быть одним из механизмов формирования очагов в субкортикальном белом веществе

3. Не выявлено различий в анатомическом строении артерий головного мозга у пациентов с мигренью и в контрольной группе

4. Не выявлено связи между наличием вариантов развития артериальной системы головно-

го мозга и наличием очагов изменений белого вещества головного мозга.

Литература

1. *Salomon, J.A.* Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010 / J.A. Salomon [et al.] // *Lancet* 2012. – V. 380. – № 9859. – P. 2129–2144.
2. *Steiner, T.J.* Migraine: The seventh disabler / T.J. Steiner, L.J. Stovner, G.L. Birbeck // *Cephalalgia*. – 2013. – № 33(5). – P. 289–290.
3. *Амелин, А.В.* Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия / А.В. Амелин [и др.] // М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 255 с.
4. *Stovner, L.* Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project / L. Stovner, C. Andree // *J Headache Pain*. – 2010. – № 11. – P. 289–299.
5. *Yoon, M.S.* Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study / M.S. Yoon [et al.] // *J Headache Pain*. – 2012. – № 13. – P. 215–223.
6. *Ayzenberg, I.* The burden of headache in Russia: validation of the diagnostic questionnaire in a population-based sample / I. Ayzenberg [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2011. – № 18. – P. 454–459.

7. *Ayzenberg, I.* The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey / I. Ayzenberg [et al.] // *Cephalalgia*. – 2012. – № 32(5). – P. 373–381.
8. *Одинак, М.М.* Диагностическая ценность нейровизуализации при острых нарушениях мозгового кровообращения / М.М. Одинак [и др.] // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. – 2007. – № 1, прилож. – С. 383.
9. *Корешкина, М.И.* Современные методы нейровизуализации и профилактическое лечение мигрени / М.И. Корешкина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2011. – Т. 111, № 9, Вып 2. – С. 25–31.
10. *Colombo, B.* Brain white matter lesions in migraine: what's the meaning? / B. Colombo, D. Dalla Libera, G. Comi // *Neurol Sci*. – 2011. – № 32(1). – P. 37–40.
11. *Xiong, Y.Y. Mok.* Age-related white matter changes / Y.Y. Xiong // *Journal of Aging Research*. – 2011. – Article ID 617927. – P. 13.
12. *Knopman, D.S.* Vascular risk factors and longitudinal changes on brain MRI: the ARIC study / D.S. Knopman [et al.] // *Neurology*. – 2011. – № 76(22). – P. 1879–1885.
13. *Kruit, M.C.* Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions / M.C. Kruit [et al.] // *JAMA*. – 2004. – № 291. – P. 427–434.
14. *Kruit, M.C.* Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA study / M.C. Kruit [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – № 30. – P. 129–136.
15. *Корешкина, М.И.* Роль МРТ в диагностическом алгоритме мигрени, выявленные изменения / М.И. Корешкина [и др.] // *Уральский медицинский журнал*. – 2013. – № 1. – С. 25–32.
16. *Schmitz, N.* Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine / N. Schmitz [et al.] // *Headache*. – 2008. – № 48(7). – P. 1044–1055.
17. *Trauninger, A.* Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: an investigation of 186 patients / A. Trauninger [et al.] // *J Headache Pain*. – 2011. – № 12(1). – P. 97–103.
18. *Tana, C.* MRI findings in migraine with and without aura and tension-type headache. A retrospective study on 121 patients / C. Tana [et al.] // *J Headache Pain*. – 2012. – № 13. – P. 47.
19. *Kurth, T.* Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study / T. Kurth [et al.] // *BMJ*. – 2011. – № 342. – P. 73–77.
20. *Uzar, E.* Serum cytokine and pro-brain natriuretic peptide (BNP) levels in patients with migraine / E. Uzar [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2011. – № 15(10). – P. 1111–1116.
21. *Rodriguez-Osorio, X.* Endothelial progenitor cells: a new key for endothelial dysfunction in migraine / X. Rodríguez-Osorio [et al.] // *Neurology*. – 2012. – № 79(5). – P. 474–479.
22. *Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB.* Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine // *Headache*. – 2008. – № 48(7). – P. 1044–1055.
23. *Корешкина, М.И.* Исследование мозгового кровотока с помощью высокопольной МРТ-перфузии во время приступа мигрени без ауры / М.И. Корешкина // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2012. – № 4. – С. 12–17.
24. *Rotstein, D.L.* Migraine with aura associated with unilateral cortical increase in vascular permeability / D.L. Rotstein, R.I. Aviv, B.J. Murray // *Cephalalgia*. – 2012. – № 32(16). – P. 1216–1219.
25. *Лобзин, С.В.* Клинико-нейрофизиологические особенности нарушения церебральной венозной гемодинамики при дисциркуляторной энцефалопатии / С.В. Лобзин [и др.] // *Материалы Давиденковских чтений*. – 2012. – С. 45.
26. *Yu, D.* Axonal loss of white matter in migraine without aura: A tract-based spatial statistics study / D. Yu [et al.] // *Cephalalgia*. – 2013. – № 33(1). – P. 34–42.
27. *Лебедева, Е.Р.* Повышенная встречаемость мигреней у больных с интракраниальными аневризмами / Е.Р. Лебедева [и др.] // *Уральский медицинский журнал*. – 2013. – № 1(106). – С. 5–15.
28. *Lebedeva, E.R.* Migraine before rupture of intracranial aneurysms / E.R. Lebedeva [et al.] // *The Journal of Headache and Pain*. – 2013. – № 14. – P. 15.
29. *Hofmeister, C.* Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation / C. Hofmeister [et al.] // *Stroke*. – 2000. – № 31. – P. 1307–1310.
30. *Galletti, F.* Occipital arteriovenous malformations and migraine / F. Galletti [et al.] // *Cephalalgia*. – 201. – № 31(12). – P. 1320–1324.
31. *Asghar, M.S.* Evidence for a vascular factor in migraine / M.S. Asghar [et al.] // *Ann Neurol*. – 2011. – № 69. – P. 635–645.

32. *Headache* Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition // Cephalalgia. – 2004. – № 45. – P. 582–589.

33. *Боровиков, В.П.* STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В.П. Боровиков. – СПб. : Питер. – 2001. – 656 с.

34. *Юнкеров, В.И.* Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований : лекции для адъюнктов и аспирантов /

В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб. : ВМедА. – 2002. – 266 с.

35. *Реброва, О.В.* Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика» / О.В. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – С. 380.

36. *Трофимова, А.В.* Периваскулярные пространства: МРТ-патоморфологическое строение, гигантские расширения, изменения при диффузионно-тензорных изображениях и МР трактографии / А.В. Трофимова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2011. – № 2. – С. 37–44.

М.И. Корешкина

Тел.: 8-912-600-78-77

e-mail: Koreshkina-MI@avaclinic.ru

ОЦЕНКА УРОВНЯ АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА У ПАЦИЕНТОК С ЛИМФОМАМИ ХОДЖКИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Л.Э. Кокаева¹, Е.Б. Троик¹, И.В. Сергеева², Т.В. Шнейдер²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

² Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

ASSESSMENT OF THE LEVEL ANTIMULLERIAN HORMONE FOR PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA AFTER CYTOTOXIC THERAPY

L.E. Kokaeva¹, E.B. Troik¹, I.V. Sergeeva², T.V. Shnejder²

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

² Leningrad Regional Hospital, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Цель нашего исследования – оценить овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с лимфомами Ходжкина путем определения уровня антимюллера гормона при проведении цитостатической терапии. В процессе исследования анализировали клинические данные пациенток (жительницы Ленинградской области и Санкт-Петербурга) с лимфомой Ходжкина, изучали уровни антимюллера гормона до и после проведения цитостатической терапии. Сопоставлены исходы между пациентками с лимфомами Ходжкина, одни из которых получали протективную терапию для сохранения функции яичников (различные режимы комбинированных оральных контрацептивов и агонисты гонадотропин релизинг гормона), а другие – нет. Полученные предварительные данные свидетельствуют о том, что протективная терапия недостаточно эффективна, т.к. у 66,7% женщин уровень АМГ <1 нг/мл даже после ее применения. Это, возможно, изменит подход к сохранению фертильности у больных лимфомой Ходжкина – будет целесообразно применять методы вспомогательных репродуктивных технологий (криоконсервация ооцитов, эмбрионов, яичниковой ткани) еще до начала лечения основного заболевания.

Ключевые слова: овариальный резерв, лимфома Ходжкина, цитостатическая терапия, антимюллеров гормон.

The aim of our study is to evaluate ovarian reserve in women of reproductive age with Hodgkin's lymphoma by determining the level of antimullerian hormone during the cytostatic therapy. In the study we analyzed the clinical data of patients (residents of Leningrad region and Saint-Petersburg) with Hodgkin's lymphoma, examined the levels of antimullerian hormone before and after the cytostatic therapy. We also compared the outcomes of patients with Hodgkin's lymphoma, who were treated with protective therapy (different modes of combined oral contraceptive, releasing hormone agonists) and of patients with out protective therapy. Our preliminary results suggest that the protective treatment is not effective, because in 66.7% of women the antimullerian hormone level is less than 1ng/ml, even after the treatment. This may change the approach of preserving fertility in patients with Hodgkin's lymphoma. It will be appropriate to apply the methods of assisted reproductive technology (cryopreservation of oocytes, embryos, ovarian tissue) prior to the treatment of the underlying disease.

Key words: ovarian reserve, Hodgkin's lymphoma, cytotoxic therapy, antimullerian hormone.

В структуре онкологических заболеваний среди женщин репродуктивного возраста гемобластозы широко распространены. Среди них лимфома Ходжкина (ЛХ) – самое часто встречающееся онкологическое заболевание женщины в возрасте 15–24 лет, составляет 16,8% от всех гемобластозов при заболеваемости 0,9–3,1 на

100 тыс. населения [1], в России составляет 2,3 случая на 100 000 населения.

Без современной противоопухолевой терапии 5-летняя выживаемость при ЛХ не превышает 5%, причем в течение первого года погибает половина больных [2]. Использование V. Peters [3] принципов радикальной

лучевой терапии, предложенных R. Gilbert [4] в 1920-х гг., и комбинированной химиотерапии по схеме МОРР (мустарген, онковин, прокарбазин, преднизолон), предложенной V. De Vita [5] в 1960-х годах, показало, что ЛХ является потенциально излечимым заболеванием. Использование современных программ лечения позволяет достигнуть полной ремиссии у 85–90%, а при распространенных стадиях – у 40% пациентов.

Подобные успехи ставят перед онкологами новые задачи: если раньше основным критерием качества лечения ЛХ считали процент полного излечения от заболевания, то сейчас всё больше внимания уделяют минимизации отдалённых побочных эффектов и возможности сохранения детородной функции, вынашиванию беременности [6].

Современная противоопухолевая терапия отличается большой агрессивностью и токсичностью, воздействуя как на опухолевые, так и на здоровые ткани. При проведении полихимиотерапии (ПХТ) у 50–70% пациенток развивается преждевременная яичниковая недостаточность, на фоне которой детородная функция уже не может быть реализована [7].

Воздействие химиотерапии на функцию яичников зависит от следующих факторов: возраста пациентки, выбранного препарата, а также от его дозы. Так, у пациенток старше 35 лет ПХТ при лечении лимфомы Ходжкина обычно приводит к стойкому нарушению менструальной функции, а у 38–57% женщин наступает менопауза [8]. К наиболее активным гонадотоксичным препаратам относятся алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, мелфалан, антимаболит цитарабин,

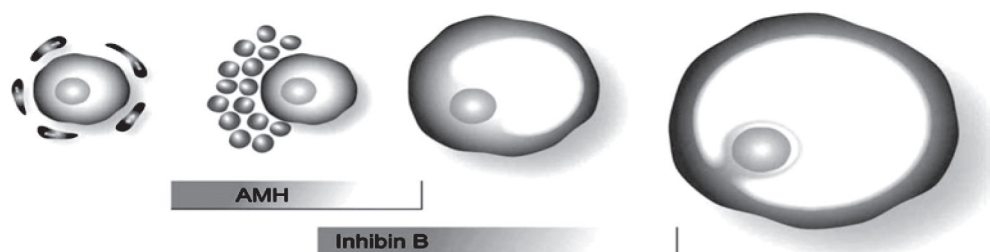
винбластин, а также препараты цисплатины [2], которые в первую очередь повреждают клетки с активной репликацией ДНК и/или РНК, но не действуют на клетки, находящиеся в фазе G_0 – фазе покоя. Это значит, что под действием алкилирующих агентов и лучевой терапии все первичные фолликулы будут повреждены, т.к. при выходе ооцита первичного фолликула из фазы покоя в них происходит репликация ДНК и/или РНК.

Подобные взаимосвязи отмечены и при применении лучевой терапии (ЛТ): облучение пахово-подвздошных областей в дозе более 40–50 Гр вызывает стойкую аменорею у 40% женщин до 20 лет и у 90–95% женщин в возрасте старше 35 лет. У молодых женщин аменорея длится от нескольких месяцев до 3 лет и становится необратимой у большинства пациенток старше 35 лет [9].

Повреждения, индуцированные цитотоксическими препаратами, являются обратимыми во многих тканях организма, состоящих из быстро делящихся клеток (таких как костный мозг и желудочно-кишечный тракт). Однако в яичниках эти повреждения часто становятся необратимыми, так как пул зародышевых (герминативных) клеток ограничен с момента внутриутробной жизни [2].

С учетом вышеизложенного с 80-х годов XX в. женщинам репродуктивного возраста для защиты функции яичников на весь период цитостатической терапии рекомендовали применение средств, способствующих задержке развития фолликула в фазе покоя.

Обсуждаются различные пути протективной терапии, включающие фармакологические методы, такие как снижение секреции гонадотро-



Изменения продукции гормонов фолликулами в процессе роста от примордиального до преовуляторного. Более темная часть линии отражает максимальный уровень продукции гормона. AMH – антимюллеров гормон

[The effects of cancer treatment on reproductive functions. Guidance on management. Report of a Working Party, November 2007, p. 3]

пинов и, соответственно, цикличности функции яичников при помощи комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или агонистов гонадотропин рилизинг гормона (агонистов ГнРГ), а также криоконсервацию ткани яичника, ооцитов или эмбрионов, лапароскопическую оофорексию [2, 10]. Так, Z. Blumenfeld и соавт. [11] предположили, что ингибирование гормонов гипофиза может уменьшить скорость спермато- и оогенеза и тем самым защитит герминогенный эпителий от химиотерапевтического воздействия. Для защиты от лучевых воздействий применяют хирургический метод (в последние годы лапароскопическим доступом) – транспозицию яичников перед облучением малого таза.

Критериями оценки овариального резерва являются: гормональные маркеры (базальная концентрация АМГ, ингибина В, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е2)), УЗИ-показатели (объем яичников, число антральных фолликулов и стромальный кровоток), и конечно, клинические данные (возраст, операции на яичниках, менструальная функция, гинекологические и соматические заболевания, факторы внешней среды) [12].

Все женщины с низким овариальным резервом – это потенциальные «кандидаты» на преждевременное выключение функции яичников со всеми последующими проблемами, связанными с дефицитом эстрогенов.

Современные исследования показали, что АМГ является перспективным маркером овариального резерва, в отличие от других эндокринных показателей. Гормон продуцируется непосредственно гранулезными клетками фолликулов, коррелирует с числом антральных фолликулов, оставшихся в яичниках (женщины с низкими уровнями АМГ имеют меньшее число антральных фолликулов, и наоборот) и не меняется в течение менструального цикла [9, 13]; не зависит от приема лекарственных средств, например аГнРГ или оральных контрацептивов. С учетом независимости АМГ от внешних и эндогенных гормональных факторов мы посчитали целесообразным оценить его динамику у пациенток с лимфомами Ходжкина в процессе лечения.

Цель исследования: оценить овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с лимфомами Ходжкина путем определения уровня АМГ при проведении цитостатической терапии.

Материалы и методы

В исследование были включены 32 пациентки с верифицированным диагнозом ЛХ, находившихся на лечении в гематологическом отделении Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ), НИИ онкологии имени проф. Н.Н. Петрова с 2010 по 2013 гг.

Больные были обследованы до начала цитостатической терапии, через 6 месяцев после завершения лечения основного заболевания и далее один раз в год на протяжении 3-х лет.

Результаты обследования до и после ПХТ были получены у 15 больных, у остальных 17 женщин – только после цитостатической терапии.

Средний возраст больных на момент обследования составил $29,75 \pm 5,4$ лет (от 19 до 40 лет). Распределение больных с учетом возраста представлено следующим образом: 18–25 лет – 7 пациенток (21,9%), 26–30 лет – 11 пациенток (34,4%), 31–35 лет – 9 пациенток (28,1%) и 36–40 лет – 5 пациенток (15,6%).

Пациентки были разделены на 2 группы. Первая группа (основная) – 26 женщин (81,25%), получавших для защиты яичников гормональные препараты: КОК в контрацептивном и непрерывном режиме, агонисты ГнРГ. Вторая группа (сравнения) – 6 женщин (18,75%), не получавших протективную терапию.

Изучено состояние овариального резерва после проведения цитостатической терапии путем определения на 2–3 день менструального цикла уровня ФСГ, ЛГ, АМГ, ингибина-В, определения объема яичников и подсчета числа антральных фолликулов по данным ультразвукового исследования, в данной статье представлены показатели АМГ, как наиболее перспективного маркера овариального резерва.

Концентрацию АМГ в сыворотке крови определяли с использованием реактивов «DSL» методом иммунофлюоресценции.

Для статистической обработки результатов исследовали пакеты программ «MICROSOFT EXCEL», «STATISTICA 6.0». Рассчитывали среднее арифметическое (M), среднюю ошибку среднего арифметического (m), среднеквадратное отклонение (σ). Показатель достоверности различий (p) определялся с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия оценивались как достоверные при вероятности 95% ($p < 0,05$) и выше.

Результаты и их обсуждение

Анализ данных клинического обследования и гистологического исследования биоптата лимфатических узлов показал, что у всех пациентов имел место нодулярный склероз на различных стадиях (Ann – Arbor, 1971) – наиболее распространенный гистологический вариант лимфомы Ходжкина (табл. 1).

Из первой группы 10 (38,5%) женщин получали комбинированную терапию – ПХТ и ЛТ (грудная клетка), а 16 (61,5%) – только цитостатическую терапию. Во второй группе 4 больных (66,7%) – комбинированную терапию, 2 (33,3%) – только ПХТ.

Все женщины второй группы получали цитостатическую терапию по программе 4–8 циклов ВЕАСОРР (табл. 2).

В нашем исследовании средний возраст менархе в первой группе составил $12,5 \pm 0,7$ лет, во второй – $12,8 \pm 1,5$ лет.

Средняя длительность менструации в первой группе до начала ПХТ составила 5,46 дней, а во второй группе – 5,3 дня. После ПХТ длительность менструации сократилась: в первой группе до 4,11 дней, а во второй группе – до 4,8 дней ($p > 0,05$).

Как видно из таблицы 3, нарушение менструального цикла (НМЦ) в первой группе до развития заболевания и цитостатической терапии имело место у 2 пациенток (7,7%), а после ПХТ отмечено у 17 (65,4%) женщин. Во второй группе до ПХТ нарушение менструального цикла наблюдалось у 4 пациенток (66,7%), а после ПХТ – у всех больных, не получавших протективную терапию ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таблица 1

Распределение больных по стадиям ЛХ

Группы больных	Стадии ЛХ (Ann – Arbor, 1971)							
	2 стадия		3 стадия		4 стадия		Итого	
	п	%	п	%	п	%	п	%
1-я группа	17	65,4	4	15,4	5	19,2	26	100
2-я группа	4	66,6	1	16,7	1	16,7	6	100

Таблица 2

Количество циклов цитостатической терапии по группам

Группы больных	Количество циклов цитостатической терапии							
	4 цикла		6 цикла		8 цикла		Итого	
	п	%	п	%	п	%	п	%
1-я группа	2	18,2	6	54,5	3	27,3	11	100
2-я группа	–	–	2	33,3	4	66,7	6	100

Таблица 3

Характер нарушения менструального цикла у больных до и после ПХТ

Типы НМЦ	1-я группа				2-я группа			
	До ПХТ		После ПХТ		До ПХТ		После ПХТ	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Гиперполименорея	2	7,7	3	11,5	1	16,7	2	33,3
Опсоменорея	–	–	3	11,5	1	16,7	1	16,7
Олигоменорея	–	–	9	34,6	–	–	1	16,7
Альгодисменорея	–	–	–	–	2	33,3	1	16,7
Аменорея	–	–	2	7,7	–	–	1	16,7
Итого	2	7,7	17	65,4	4	66,7	6	100

У 15 пациенток, обследованных только до цитостатической терапии, средний уровень АМГ составил $1,7 \pm 2,05$ нг/мл (от 0,18 до 8,09 нг/мл). Важно отметить, что до начала проведения цитостатической терапии у 7 (46,7%) больных АМГ уже был снижен (<1 нг/мл), у 8 (53,3%) – АМГ >1 нг/мл.

После ПХТ в первой группе средний уровень АМГ составил $1,57 \pm 2,34$ нг/мл (от 0,05 до 6,04 нг/мл), во второй группе – $1,77 \pm 2,38$ нг/мл (от 0,07 до 6,26 нг/мл) ($p > 0,05$).

После проведения цитостатической терапии через 6 месяцев в 1-й группе у 7 больных (63,6%) АМГ стал < 1 нг/мл, а во 2-й группе – у 4 (66,7%) пациенток ($p > 0,05$).

Уровень АМГ после ПХТ практически одинаково снизился в обеих группах и не зависел от проведения протективной терапии. Статистически достоверных преимуществ в назначении гормональной терапии для сохранения овариального резерва установлено не было.

Определение уровня АМГ в сыворотке крови было предложено в качестве перспективного маркера сохранности овариального резерва больных, получавших терапию по поводу онкозаболеваний в молодом возрасте. Важное преимущество измерения АМГ состоит в том, что он мало зависит от дня цикла и, соответственно, его можно определять в любое время [14, 15].

R. Fancin et al. (2003) установили, что уровень АМГ в большей степени коррелирует с числом антральных фолликулов, чем другие гормональные маркеры овариального резерва (ингибин В, Е2, ФСГ) [12]. Причина этого феномена до конца не выяснена, но, возможно, она обусловлена различной регуляцией синтеза АМГ, ингибина В, Е2 и ФСГ. Несмотря на то, что в литературе мало данных о роли ФСГ в регуляции экспрессии АМГ в раннюю фолликулиновую фазу, можно предположить, что его экспрессия в меньшей степени зависит от уровня ФСГ, чем экспрессия ингибина В и Е2. В пользу этого говорит тот факт, что АМГ также секретируется преантральными фолликулами, рост которых не зависит от уровня ФСГ, поэтому АМГ является более независимым и надежным маркером овариального резерва, чем ингибин В и Е2.

Средний уровень АМГ у женщин репродуктивного возраста составляет 2,0 нг/мл и продолжает снижаться вплоть до менопаузы, когда не поддается обнаружению иммунологическим методом ($<0,025$ нг/мл). Уровень АМГ $<1,0$ нг/мл – это установленный показатель сниженного

овариального резерва, особенно в сочетании с низким количеством антральных фолликулов ($<8-10$ в одном эхосрезе) [16].

L. Bath et al. (2003) показали, что у больных репродуктивного возраста, перенесших лучевую и химиотерапию в детстве, уровень АМГ значительно снижен, а базальный уровень ФСГ повышен [17]. R.D. van Beek et al. (2007) установили, что АМГ является лучшим показателем сохранности овариального резерва, чем базальные уровни ФСГ и ингибина В у пациенток, прошедших химиотерапию по поводу лимфомы Ходжкина. Более того, АМГ – это наиболее значимый маркер возникновения преждевременного истощения яичников после лечения лимфомы Ходжкина [18].

Мы провели клиническое исследование, в ходе которого путем определения уровня АМГ оценили овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с ЛХ при проведении цитостатической терапии.

По результатам нашего исследования у пациенток с ЛХ после цитостатической терапии уровень АМГ снизился (<1 нг/мл) вне зависимости от получения гормональных препаратов с целью сохранения яичникового резерва.

В мировой практике широко применяют методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для отсроченного сохранения репродуктивной функции, в частности, индукцию суперовуляции с последующим забором ооцитов, оплодотворением и криоконсервацией эмбрионов и ткани яичника перед началом циторедуктивной терапии [19]. В России эти методики пока не могут быть широко применены, так как злокачественные опухоли любой локализации, в том числе и в анамнезе, являются противопоказанием для проведения экстракорпорального оплодотворения (приказ МЗСР РФ № 67 от 26.02.2003).

И, возможно, в настоящее время следует пересмотреть подход к применению методов ВРТ в России у больных с лимфомой Ходжкина, принимая во внимание мировой опыт применения этих методов перед началом цитостатической терапии и высокую курабельность (85–95%) заболевания.

Выводы

Полученные нами предварительные результаты демонстрируют, что даже гормональная терапия не способствует в полной мере сохранению яичникового резерва и репродуктивной функции женщин. В связи с этим в качестве

наиболее адекватного способа сохранения фертильности у больных лимфомой Ходжкина будет целесообразно рассматривать методы вспомогательных репродуктивных технологий (криоконсервация ооцитов, эмбрионов, яичниковой ткани).

Литература

1. *Имянитов, Е.Н.* Эпидемиология и биология лимфомы Ходжкина / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 53–56.
2. *Манухин, И.Б.* Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: МИАпресс, 2003. – С. 6–26.
3. *Peters, M.V.* A study of survival in Hodgkin's disease treated radiologically / M.V. Peters // Am J Roentgenology. – 1950. – V. 63 – P. 299 – 311.
4. *Gilbert, R.* Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis). Anatomic and clinical foundations. Governing principles. Results / R. Gilbert // Am J Roentgenology. – 1939. – V. 41. – P. 198–241.
5. *De Vita, V.T.* Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease / V.T. De Vita, A. Serpick // Proc An Assoc Cancer Res. – 1967. – V. 8. – P. 8–13.
6. *De Vita, V.T.* Cancer: Principles and Practice of Oncology, 7th ed. / V.T. De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg // Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins. – 2005. – P. 945.
7. *Nelson, S.M.* Anti-Mullerian hormone based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception / S.M. Nelson [et al.] // Human Reproduction. – 2009. – № 1 – P. 1–9.
8. *Вишневецкая, Е.Е.* Рак и беременность / Е.Е. Вишневецкая. – Мн.: Выш. шк. – 2000. – С. 200–320.
9. *Yang, Y.S.* Correlation between sonographic and endocrine markers of ovarian aging as predictors for late menopausal transition / Y.S. Yang, M.H. Hur, S.Y. Kim [et al.] // Menopause. – 2011. – V. 18 – P. 138–145.
10. *Пылова, И.В.* Репродуктивная функция у женщин больных лимфомой Ходжкина. Влияние беременности и родов на течение заболевания : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И.В. Пылова. – М., 2007.
11. *Blumenfeld, Z.* Fertility for Hodgkin's disease / Z. Blumenfeld [et al.] // Annals of Oncology. – 2002. – V. 13 (Suppl. 1) – P. 138–147.
12. *Fancin, R.* Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3 / R. Fancin [et al.] // Hum Reprod. – 2003. – V. 18 (2) – P. 323–327.
13. *Lockwood, G.M.* Ovarian reserve testing in the assessment of age-related infertility: the role of AMH / G.M. Lockwood // Endocrinology. – 2009. – V. 4. – P. 20–22.
14. *Hehenkamp, W.J.* Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation / W.J. Hehenkamp [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Oct; V. 91 (10) – P. 4057–463.
15. *La Marca, A.* Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle / A. La Marca [et al.] // Hum Reprod. – 2006. – Dec. – V. 21 (12) – P. 3103–3107.
16. *Определение овариального резерва у женщин старшего возраста бесплодием: роль АМГ* // [Электронный ресурс] Ассоциация гинекологов-эндокринологов России. Информационное письмо. – 2011. – № 8. – URL://http://gynendo.ru/files/info2011/info_2011_8.pdf. (дата обращения: 19.03.2011).
17. *Bath, L.E.* Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound / L.E. Bath [et al.] // Hum Reprod. – 2003. – Nov. – V. 18 (11) – P. 2368–2374.
18. *Beek, R.D. van* Anti-Mullerian hormone is a sensitive serum marker for gonadal function in women treated for Hodgkin's lymphoma during childhood / R.D. van Beek [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2007. – Oct. – V. 92 (10) – P. 3869–3874.
19. *Быстрова, О.В.* Методы восстановления фертильности у онкологических больных / О.В. Быстрова [и др.] // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 245–253.

Л.Э. Кокаева

Тел.: 8-911-151-97-50

e-mail: lika_kokaeva@mail.ru

ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МЕСТНОГО И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Л.Ю. Долинина¹, А.Н. Делиева¹, О.В. Галкина², В.И. Трофимов¹

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

² Лаборатория биохимического гомеостаза организма НИИ нефрологии, Санкт-Петербург, Россия

MECHANISMS OF LOCAL AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF VARYING SEVERITY

L.Y. Dolinina¹, A.N. Delieva¹, O.V. Galkina², V.I. Trofimov¹

¹ State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

² Laboratory biochemical homeostasis, Institute of Nephrology, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Обследованы 112 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) различной степени тяжести. Выявлено повышение уровня IL-8, TNF- α , INF- γ при всех степенях тяжести на стадии затихающего обострения ХОБЛ. Показана взаимосвязь развития бронхообструкции при ХОБЛ с высокой активностью IL-8, TNF- α в мокроте. Подтверждено влияние ингаляционных ГКС на активность провоспалительных цитокинов. Выявлено угнетение синтеза IL-10 при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, IL-8, TNF- α , INF- γ , IL-10.

We examined 112 patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity. We found an elevated level of IL-8, TNF- α , INF- γ for all COPD severity in remission. We identified that the development of bronchial obstruction in COPD is associated with high levels of IL-8, TNF- α in the sputum. Confirmed the effect of inhaled corticosteroids on the activity of pro-inflammatory cytokines. Revealed inhibition of the synthesis of IL-10 in severe COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, IL-8, TNF- α , INF- γ , IL-10.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. В основе возникновения и прогрессирования ХОБЛ лежит хроническое неаллергическое воспаление дыхательных путей, которое является реакцией на воздействие факторов риска развития болезни, а также главной причиной всех функциональных и морфологических проявлений ХОБЛ [1, 2]. В настоящее время одним из важнейших механизмов в развитии воспалительного процесса при ХОБЛ считают систему цитокинов, прежде всего интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерферон-гамма (INF- γ) [3–5].

Однако влияние провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, в частности IL-10, на персистенцию воспалительного процесса при ХОБЛ как в очаге воспаления, так и

на системном уровне остается изученным недостаточно.

Цель настоящего исследования состояла в изучении цитокинового статуса бронхоальвеолярного секрета и сыворотки крови у больных ХОБЛ различной степени тяжести, а также определении влияния курения, как основного фактора риска развития данного заболевания, и ингаляционной глюкокортикостероидной терапии на цитокиновую активность.

Задачи исследования

1. Изучить концентрацию цитокинов IL-8, TNF- α , INF- γ и IL-10 в мокроте и смывах из бронхов пациентов ХОБЛ в зависимости от степени тяжести.

2. Изучить уровень неспецифических маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген), а также провоспалительных (IL-8,

TNF- α , INF- γ) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов в сыворотке крови пациентов ХОБЛ различной степени тяжести.

3. Проанализировать влияние курения на уровень исследуемых цитокинов.

4. Оценить влияние ингаляционных и системных глюкокортикостероидов на активность воспалительного процесса при ХОБЛ.

Материалы и методы

В клинике госпитальной терапии СПбГМУ им. академика И.П. Павлова были обследованы 112 пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести, из них 83 мужчин и 23 женщины. Диагноз ХОБЛ, степень тяжести и активность течения заболевания устанавливали в соответствии с критериями Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких, пересмотра 2011 г. (GOLD, 2011). Исходя из руководства, по степени тяжести выделено 4 группы пациентов. Первую группу ($n = 27$) составили пациенты с легкой степенью тяжести ХОБЛ, у которых регистрировалось только изменение индекса Тиффно менее 70% от должного. Вторую группу составили пациенты с ХОБЛ средней степени тяжести ($n = 27$), у них регистрировалось снижение ОФВ1 менее 80% от должного, ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%. В третью группу ($n = 33$) вошли больные с ОФВ1 $\leq 50\%$, но более 30% от должного (тяжелая степень тяжести ХОБЛ). К четвертой группе ($n = 25$) отнесены пациенты с крайне тяжелым течением ХОБЛ (ОФВ1 < 30%). Критериями исключения из исследования были дыхательные нарушения при рецидивирующих тромбоэмболиях легочной артерии, раке легкого, системных аутоиммунных заболеваниях, тяжелой эндокринной, печеночной и почечной патологии. Средний возраст обследованных составил $61,87 \pm 10,7$ лет.

86 человек были курильщики со средним стажем курения $25,9 \pm 1,8$ пачка/лет. У 41 человека имел место контакт с профессиональными вредностями.

Все пациенты, участвующие в исследовании, подписывали добровольное информированное согласие на клинико-инструментальное и лабораторное обследование по плану пульмонологического больного. Дополнительно в мокроте, смывах из бронхов и сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ООО «Цитокин» СПб определялся уровень IL-8, TNF- α , INF- γ и IL-10. В сыворотке крови также определялись СРБ и фибриноген. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Статистика 6.0 (StatSoft Inc., США). Критической величиной уровня значимости (p) считали 0,050. Переменные представлены в виде « $M \pm m$ », где M – среднее арифметическое, m – среднее квадратичное отклонение (SD).

Результаты и их обсуждение

При анализе концентрации провоспалительных цитокинов в мокроте и смывах из бронхов были выявлены более высокие значения уровня IL-8 в обеих биологических жидкостях при легкой и средней степенях тяжести ХОБЛ, при том в мокроте концентрация IL-8 при легкой степени тяжести ХОБЛ ($1806,36 \pm 135,29$ пг/мл) была достоверно выше, чем при тяжелом течении ХОБЛ ($1075,13 \pm 19,67$ пг/мл), а уровень IL-8 при средней степени тяжести ($2114,36 \pm 96,75$ пг/мл) был достоверно выше уровня IL-8 при крайне тяжелом течении ХОБЛ ($1229,65 \pm 27,68$ пг/мл) (табл. 1).

При изучении уровня TNF- α в мокроте и смывах из бронхов также выявлено повышение концентрации данного цитокина во всех

Таблица 1

Уровень IL-8, TNF- α , IL-10 мокроты и смывов из бронхов больных ХОБЛ различной степени тяжести (пг/мл)

Степень тяжести ХОБЛ	Мокрота			Смывы из бронхов		
	IL-8	TNF- α	IL-10	IL-8	TNF- α	IL-10
Легкая ($n = 27$)	$1806,39^* \pm 135,29$	$9,96 \pm 1,55$	$26,72 \pm 3,48$	$146,75 \pm 16,22$	$4,33 \pm 0,97$	$13,43 \pm 0,17$
Средняя ($n = 27$)	$2114,36^{**} \pm 96,75$	$24,06 \pm 9,9$	$22,07 \pm 3,21$	$309,9 \pm 31,14$	$35,7 \pm 1,4$	$3,43 \pm 0,62$
Тяжелая ($n = 33$)	$1075,13^* \pm 19,67$	$13,64 \pm 3,41$	$17,48 \pm 7,0$	$240,02 \pm 19,59$	$15,92 \pm 3,09$	$6,7 \pm 0,13$
Крайне тяжелая ($n = 25$)	$1229,65^{**} \pm 27,68$	$15,5 \pm 7,53$	$16,42 \pm 6,06$	$269,4 \pm 7,57$	$4,89 \pm 0,3$	$0,38 \pm 0,12$

* – $p < 0,005$ между легкой и тяжелой степенями тяжести ХОБЛ; ** – $p < 0,005$ между средней и крайне тяжелой степенями тяжести ХОБЛ.

исследуемых группах (см. табл. 1). Наибольшие значения отмечены при средней степени тяжести ХОБЛ ($24,06 \pm 9,9$ пг/мл для мокроты и $35,7 \pm 1,4$ пг/мл для смывов из бронхов).

Высокий уровень IL-8 и TNF- α в мокроте и смывах из бронхов подтверждает выраженную активность воспалительного процесса в бронхиальном дереве при всех степенях тяжести ХОБЛ в фазу затихающего обострения, что согласуется с литературными данными о повышенном уровне этих цитокинов у пациентов ХОБЛ в фазу ремиссии [6, 7].

Анализ взаимосвязей уровня цитокинов бронхоальвеолярного секрета с показателями функции внешнего дыхания (ФВД) выявил, что у пациентов с более высокими значениями TNF- α мокроты и IL-8 смывов из бронхов регистрируются более низкие показатели ОФВ1% и ПОС выд%, что может свидетельствовать об участии данных цитокинов в развитии бронхообструкции у больных ХОБЛ [8].

По данным литературы высокая активность TNF- α вне обострения ХОБЛ способствует механизмам персистенции воспаления [9], что подтверждает и наше исследование.

При изучении уровня цитокинов сыворотки крови больных ХОБЛ различной степени тяжести во всех исследуемых группах была выявлена высокая активность IL-8, INF- γ и TNF- α . При этом наибольшие значения отмечены при ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, в случае с IL-8 и INF- γ достоверно ($p < 0,005$) отличавшиеся от таковых при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ (табл. 2).

В ряде работ также показана высокая активность системного воспаления при ХОБЛ вне обострения, проявляющаяся увеличением уровня провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF- α [10, 11].

Следует отметить, что при анализе медикаментозной терапии во всех исследуемых группах среди пациентов, страдающих тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести заболевания, было отмечено значительно большее число больных, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в средней суточной дозе 1000 мкг в пересчете на бекламетазона дипропионат и тиотропиум бромид (18 мкг в сутки), по сравнению с пациентами легкой и средней степени тяжести ХОБЛ. Например, в группе больных с тяжелым течением заболевания иГКС использовали 78% пациентов, тиотропиум бромид – 56%, в то время как при средней степени тяжести – 11,5% и 28,8% соответственно. Это может объяснять снижение уровня провоспалительных цитокинов у больных с более тяжелым течением ХОБЛ. Сходные результаты описаны в работе Д.А. Бархотовой «Системное воспаление и состояние нутритивного статуса при хронической обструктивной болезни легких», где она отводит ведущую роль в развитии системного воспаления TNF- α и отмечает снижение цитокиновой активности у больных с более тяжелым течением ХОБЛ на фоне базисной терапии ингаляционными ГКС [12].

В результате корреляционного анализа выявлены прямые связи между уровнем IL-8 мокроты и сыворотки крови ($r = 0,39$, $p < 0,001$), а также между уровнем IL-8 мокроты и INF- γ сыворотки ($r = 0,33$, $p < 0,001$).

Полученные данные позволяют предположить, что развитие системной воспалительной реакции является проявлением патологии дыхательной системы и взаимосвязано с местным воспалением при ХОБЛ.

Также при проведении корреляционного анализа было обнаружено, что наиболее высокий уровень TNF- α сыворотки крови наблюдался

Таблица 2

Уровень IL-8, TNF- α , INF- γ и IL-10 сыворотки крови пациентов ХОБЛ различной степени тяжести (пг/мл)

Степень тяжести ХОБЛ	IL-8	TNF- α	INF- γ	IL-10
Легкая (n = 27)	$45,88 \pm 3,15^*$	$7,51 \pm 0,12$	$176,4 \pm 12,70$	$19,03 \pm 1,39$
Средняя (n = 27)	$41,14 \pm 2,16^{**}$	$8,65 \pm 0,10$	$199,04 \pm 10,13^{**}$	$8,38 \pm 0,80$
Тяжелая (n = 33)	$23,33 \pm 1,10^*$	$6,21 \pm 0,50$	$81,25 \pm 8,26$	$10,46 \pm 1,12$
Крайне тяжелая (n = 25)	$24,62 \pm 1,25^{**}$	$7,25 \pm 0,25$	$76,08 \pm 3,80^{**}$	$9,52 \pm 0,87$

* – $p < 0,005$ между легкой и тяжелой степенями тяжести ХОБЛ; ** – $p < 0,005$ между средней и крайне тяжелой степенями тяжести ХОБЛ.

у пациентов с низким индексом массы тела ($r = -0,23$, $p = 0,035$) и более низкой концентрацией холестерина в сыворотке крови ($r = -0,23$, $p = 0,042$). Последний показатель имел обратную зависимость и от степени тяжести заболевания, то есть у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ уровень холестерина сыворотки крови был ниже, чем у пациентов с легкой и средней степенью тяжести.

Данные результаты согласуются с современными представлениями о том, что хроническая обструктивная болезнь легких имеет экстрапульмональные проявления, одними из которых являются потеря мышечной массы и кахексия [13]. В ряде работ также показано, что у больных тяжелой и крайне тяжелой степенью ХОБЛ наблюдается снижение индекса массы тела, общей жировой массы и холестерина по сравнению с пациентами с легким течением ХОБЛ [14].

Изучение уровня IL-10 в сыворотке крови больных ХОБЛ различной степени тяжести выявило наибольшие значения этого цитокина в крови пациентов с легкой степенью тяжести заболевания. По мере нарастания тяжести течения, его уровень снижался (см. табл. 2). Эти данные аналогичны результатам исследования уровня IL-10 в мокроте и смывах из бронхов (см. табл. 1).

IL-10 является противовоспалительным цитокином. Снижение уровня цитокина IL-10 в мокроте, смывах из бронхов и сыворотке крови пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ может являться следствием угнетения его продукции провоспалительными цитокинами. Это подтверждают полученные обратные корреляционные связи между уровнем IL-8 и IL-10 в мокроте ($r = -0,40$, $p < 0,001$). В литературе описаны сходные результаты: показано снижение уровня IL-10 сыворотки крови при более тяжелом течении ХОБЛ, в то время как на фоне противовоспалительной терапии

обострения показано повышение уровня IL-10. Интересен факт, что при наступлении ремиссии и при отсутствии базисной терапии ингаляционными ГКС вновь идет снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 с нарастанием активности системного воспаления [12]. Но в данном случае при сравнении уровня IL-10 у пациентов, получавших и не получавших терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС), достоверных отличий не получено. То есть, можно предположить, что иГКС напрямую не влияют на уровень IL-10, а действуют опосредованно, снижая активность провоспалительных цитокинов.

При сравнении уровня IL-10 сыворотки крови у некурящих и курящих пациентов с ХОБЛ у последних было выявлено достоверно более низкое значение этого противовоспалительного цитокина с одновременным увеличением концентрации TNF- α мокроты и уровня общих воспалительных маркеров (СОЭ, СРБ, фибриноген) сыворотки крови (табл. 3), что подтверждается и другими исследователями [15].

Таким образом, полученные данные позволяют говорить о том, что курение, являясь основной причиной развития воспалительного процесса при ХОБЛ, вызывает активацию иммунных механизмов и усиление секреции эндогенных провоспалительных факторов, ингибируя при этом продукцию противовоспалительных цитокинов. Следует отметить, что группы курящих и некурящих пациентов достоверно не отличались по полу, возрасту, длительности течения заболевания, противовоспалительной терапии.

Анализ системных маркеров воспаления выявил повышенные значения во всех исследуемых группах с преобладанием общей воспалительной реакции организма и повышением уровня лейкоцитов и фибриногена крови при тяжелой и крайне тяжелой степенях тяжести заболевания (табл. 4).

Таблица 3

Уровень воспалительных маркеров у курильщиков и не курильщиков

	Лейкоциты (ед. 10^9)	Фибриноген (г/л)	СОЭ (мм/ч)	СРБ (мг/л)	TNF- α мокроты (пг/мл)	IL-10 сыворотки крови (пг/мл)
Курильщики (n = 96)	11,03 \pm 2,10	4,91 \pm 0,89*	17,72 \pm 2,56	11,1 \pm 1,65	12,9 \pm 1,32	4,35 \pm 0,13*
Не курят (n = 16)	7,23 \pm 1,68	3,25 \pm 0,56*	11,94 \pm 2,10	4,45 \pm 0,98	6,57 \pm 1,50	64,75 \pm 6,50*

* – $p < 0,005$ между курильщиками и не курильщиками.

Уровень системных маркеров воспаления в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести ХОБЛ

Степень тяжести ХОБЛ	Лейкоциты (ед. 10 ⁹)	СОЕ (мм/ч)	Фибриноген (г/мл)	СРБ (мг/л)
1 степень (n = 27)	9,61 ± 0,12*	16,33 ± 1,02	3,13 ± 0,02*	12,05 ± 1,02
2 степень (n = 27)	10,16 ± 0,03	15,04 ± 0,98	4,13 ± 0,012	10,05 ± 1,0
3 степень (n = 33)	10,88 ± 0,56	16,79 ± 1,03	3,75 ± 0,023	7,04 ± 0,01
4 степень (n = 25)	12,08 ± 0,9*	16,44 ± 1,01	4,41 ± 0,03*	5,56 ± 0,6

* – p < 0,005 между легкой и крайне тяжелой степенями тяжести ХОБЛ.

В ряде работ показаны схожие результаты: повышение маркеров системного воспаления – фибриногена, TNF- α , СРБ – у пациентов с ХОБЛ в фазу ремиссии по сравнению со здоровыми людьми, с увеличением воспалительного ответа по мере прогрессирования тяжести заболевания [11, 16].

Однако по полученным результатам наиболее высокий уровень С-реактивного белка зарегистрирован у пациентов с легкой и средней степенью тяжести ХОБЛ, что коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов в бронхоальвеолярном секрете и сыворотке крови. Снижение уровня изучаемых цитокинов и СРБ сыворотки крови при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ можно объяснить активностью противовоспалительной терапии как местной, так и системной на этапе обострения и предположить, что на начальных этапах объем проводимого лечения был недостаточным. Так, в литературе встречаются данные о том, что применение ингаляционных кортикостероидов при ХОБЛ сопровождается снижением уровня СРБ и ассоциируется с 20% снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории больных [17].

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают существующее мнение, что воспаление является одним из основных патогенетических механизмов ХОБЛ. Под влиянием причинных факторов, прежде всего, курения, происходит активация клеточного и гуморального иммунитета, проявляющаяся повышением уровня лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов, IL-8, TNF- α , INF- γ , СРБ как в бронхоальвеолярном секрете, так и в сыворотке крови. По полученным результатам наибольшая активность воспаления наблюдается на начальных этапах ХОБЛ. По-видимому, это обусловлено как

активным участием иммунной системы именно на этапах развития самого заболевания, так и недостаточной противовоспалительной терапией у больных с легким течением ХОБЛ. Доказательство важной роли хронического персистирующего воспаления (местного и системного) в формировании бронхообструкции, ремоделирования бронхов и в итоге прогрессирования ХОБЛ позволяет задуматься о необходимости назначения патогенетической, а именно противовоспалительной терапии на более ранних этапах формирования ХОБЛ.

Литература

1. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное воспаление / С.Н. Авдеев ; под ред. А.Г. Чучалина // Пульмонология. – 2008. – № 5. – С. 131–149.
2. *Globale initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Globale strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011).* – 2011. – 78 p.
3. Куйбышева, Н.И. Системное воспаление: перспектива исследований, диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких / Н.И. Куйбышева, Л.Б. Постникова // Клиническая геронтология. – 2007. – № 7, Т. 13. – С. 50–55.
4. August, A.G.N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G.N. August [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 347–360.
5. Chung, K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / K.F. Chung // Eur. Respir. J. – 2001. – № 18. – P. 50–55.
6. Прибылов, С.А. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких / С.А. Прибылов // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. X., № 1. – С. 255–260.

7. *Wedzicha, J.A.* Oral corticosteroids for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / J.A. Wedzicha // *Thorax*. – 2000. – Vol. 55. – P. 23–27.
8. *Федосеев, Г.Б.* Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Г.Б. Федосеев. – СПб., 1998. – 668 с.
9. *Черняев, А.Л.* Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза / А.Л. Черняев, М.В. Самсонова // *Consilium Medicum*. – 2011. – № 2. – С. 6.
10. *Бачинский, О.Н.* Активность системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / О.Н. Бачинский [и др.] // *Человек и его здоровье*. – 2011. – № 1. – С. 26–29.
11. *Мостовая, Ю.М.* ХОБЛ, системные эффекты и их профилактика / Ю.М. Мостовая, А.В. Демчук // *Украинский пульмонологический журнал*. – 2011. – № 2. – С. 22–23.
12. *Бархотова, Д.А.* Системное воспаление и состояние нутритивного статуса при хронической обструктивной болезни легких : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Д.А. Бархотова. – Владивосток, 2009. – 26 с.
13. *Bon, J.M.* Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD / J.M. Bon [et al.] // *COPD*. – 2010. – № 7. – P. 186–191.
14. *Угай, Л.Г.* Связь между лептином, адипонектином и костным метаболизмом при хронической обструктивной болезни легких / Л.Г. Угай, Е.А. Кочеткова, В.А. Невзорова // *Дальневосточный мед. журнал*. – 2012. – № 3. – С. 14.
15. *Кузубова, Н.А.* Патофизиологические механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Н.А. Кузубова. – СПб., 2009. – 50 с.
16. *Dahl, M.J.* C – reactive protein as a predictor of prognosis in COPD / M.J. Dahl [et al.] // *J. Resp. Crit. Care Med*. – 2007. – № 175. – P. 250–255.
17. *Lee, T.A.* Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease / T.A. Lee [et al.] // *Ann. Intern. Med*. – 2008. – №149(6). – P. 380–390.

Л.Ю. Долинина

Тел.: +7-906-273-48-50

e-mail: liuba2612@mail.ru.

**РЕШЕНИЕ ЗАДАЧ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРОГРАММЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ «РАЗВИТИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ»
ЗА СЧЕТ РЕОРГАНИЗАЦИИ ГОСПИТАЛЬНОГО ЭТАПА
СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

*А.Г. Мирошниченко¹, С.Ф. Багненко², В.Е. Парфенов³, Р.Р. Алимов¹, В.В. Стожаров¹, Ю.П. Линец⁴,
И.П. Миннуллин², И.М. Барсукова¹, Н.В. Разумный²*

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе,
Санкт-Петербург, Россия

⁴ Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия

**PROBLEM SOLUTION OF THE STATE PROGRAM
OF THE RUSSIAN FEDERATION «HEALTH CARE DEVELOPMENT»
THROUGH THE REORGANIZATION OF INPATIENT EMERGENCY
MEDICAL CARE**

*A.G. Miroshnichenko¹, S.F. Bagnenko², V.E. Parfenov³, R.R. Alimov¹, V.V. Stozharov¹, Y.P. Linets⁴,
I.P. Minnullin², I.M. Barsukova¹, N.V. Razumnyi²*

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

² Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

³ I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Aleksandrovsy Hospital, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

В статье представлен обзор мероприятий государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» на 2013–2020 гг. в части оказания скорой и специализированной медицинской помощи в условиях стационара. Итоги реализации предыдущих программ модернизации здравоохранения с 1990 по 2011 г. в России выявили недостаточную динамику изменений показателей состояния здоровья населения. Одной из причин этого явились несбалансированность структуры и мощности коечного фонда медицинских организаций реальным потребностям оказания медицинской помощи по ряду профилей, а также недостаточно эффективное использование коечного фонда. Современной организационной технологией, позволяющей решить данные проблемы, является новая модель функционирования госпитального этапа скорой медицинской помощи – стационарное отделение скорой медицинской помощи, внедрение которой предполагается в рамках реализации региональных программ развития здравоохранения, что также позволит обеспечить доступность и повысить эффективность скорой и специализированной медицинской помощи в условиях стационара.

Ключевые слова: государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения», стационарное отделение скорой медицинской помощи, организация здравоохранения.

This paper presents the overview of the state program of the Russian Federation «Health Care Development» for the period of 2013–2020, concerning the emergency and special medical aid. The results of implementation of previous improvement program of health care modernization in 1990–2011 in Russia have found out a poor dynamics of indicators change of population health. One of the reasons for this imbalance are the needs of the structure and capacity of hospital beds for a number of profiles of care and the lack of effective use of it. The original technology of efficiency enhancement of emergency and special medical aid, consequently hospital bed capacity, is a new model of organization of inpatient emergency medical care – emergency department. The large-scale implementation of this technology to the work hospitals in Russia allows to assess and to enhance to emergency and special medical care.

Key words: the state program of the Russian Federation «Health Care Development», emergency department, health care organization.

Здоровье граждан, как социально-экономическая категория, является неотъемлемым фактором трудового потенциала общества и представляет собой основной элемент национального богатства страны и важнейший ресурс, необходимый для производства материальных и культурных благ [1].

С 1990 по 2011 г. в Российской Федерации (далее – РФ) существенно возросло число случаев заболеваний, приводящих к смерти. Число случаев заболеваний системы кровообращения возросло в 2 раза, случаев заболеваний злокачественными новообразованиями – на 60,0%. Число случаев болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, приводящих к инвалидности, возросло в 2 раза.

Вместе с тем, сопоставление существующего состояния системы здравоохранения с состоянием аналогичной сферы развитых европейских стран мотивирует к новым путям развития отечественной медицины. Так, например, в РФ к 2012 г. ожидаемая продолжительность жизни увеличилась до 70,3 лет, что на 6,5 лет меньше, чем в «новых» странах Европейского Союза (далее – ЕС) – страны, вошедшие в ЕС после мая 2004 г., и на 12,5 лет меньше, чем в «старых» странах ЕС. По показателю смертности в возрастной группе людей трудоспособного возраста РФ опережает другие экономически развитые страны более чем в 2 раза. Показатели материнской и младенческой смертности превышают аналогичные показатели в развитых странах в 1,5–2,0 раза. В структуре смертности населения наибольшую долю составляют болезни системы кровообращения, на которые приходится более 56% всех случаев смерти, новообразования (15% и более) и внешние причины смерти – около 10%.

Одной из причин недостаточной динамики изменений показателей состояния здоровья населения является несбалансированность коечного фонда по ряду профилей оказания медицинской помощи и недостаточно эффективное его использование.

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 24 декабря 2012 года № 2511 была утверждена государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (далее – Программа) на 2013–2020 гг. Основной целью Программы, являющейся ключевым инструментом реализации государственной политики в сфере здравоохранения, стали обеспечение доступности медицинской помощи и повышение эффективности медицинских

услуг, объемы, виды и качество которых должны соответствовать уровню заболеваемости и потребностям населения, передовым достижениям медицинской науки.

Реализация данной цели Программы будет характеризоваться повышением к 2020 г. ожидаемой продолжительности жизни при рождении до 74,3 лет, а также снижением значений ряда целевых индикаторов, в том числе:

- смертность от всех причин – до 11,4 случая на 1000 населения;

- смертность от болезней системы кровообращения – до 622,4 случая на 100 тыс. населения;

- смертность от дорожно-транспортных происшествий – до 10,0 случаев на 100 тыс. населения.

Достижение намеченных показателей планируется через выполнение мероприятий ряда подпрограмм. Вопросы службы скорой медицинской помощи (далее – СМП) и стационаров СМП затрагиваются в основном в подпрограмме 2 «Совершенствование оказания специализированной, включая высокотехнологичную, медицинской помощи, скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, медицинской эвакуации». Одним из положений данной подпрограммы декларируется, что анализ медико-демографической ситуации в РФ свидетельствует о необходимости изменений системы оказания специализированной медицинской помощи с акцентом на наиболее приоритетные направления. В период реализации Программы должна быть проведена оптимизация структуры коечного фонда медицинских организаций государственной системы здравоохранения, обеспечивающая оптимальный баланс между потребностью в оказании медицинской помощи в стационарных условиях и экономической целесообразностью на основе интенсификации занятости койки с учетом ее профиля.

В соответствии с мероприятием 2.9 «Совершенствование системы оказания медицинской помощи больным прочими заболеваниями» подпрограммы 2 отмечается, что недостаточная эффективность профилактической работы первичного звена медицинской помощи стала причиной высокого уровня госпитализации в стационары из-за высокой заболеваемости населения, спровоцировав недостаток стационарных коек, при том, что обеспеченность населения койками в расчете на 1 тыс. населения соответствует уровню развитых стран. Фактическое число развернутых коек в РФ превысило 1,25 млн. Общий профицит коек в федераль-

ных медицинских организациях превысил 15%. В то же время отмечается дисбаланс коек по профилям, когда количество терапевтических и хирургических коек превышает реальную потребность на 4–6%, в то время как дефицит онкологических коек для взрослого населения составил более 5%. Кроме того, крайне востребованы койки нейрохирургического, травматологического, ортопедического профиля, что приводит к удлинению сроков ожидания предоставления специализированной медицинской помощи больным с этими заболеваниями.

Необходимо отметить, что медицинские организации стационарного типа являются наиболее дорогостоящими учреждениями здравоохранения, поэтому рациональное использование коечного фонда имеет большое значение. Простой койки в таких медицинских организациях не только сокращает объемы оказываемой медицинской помощи в условиях стационара и ухудшает медицинское обслуживание населения в целом, но и вызывает значительные экономические потери. Затраты на пустующую койку составляют 2/3 стоимости содержания занятой койки. Более низкая стоимость одного койко-дня приходится на те медицинские организации, где коечный фонд используется наиболее интенсивно.

Интенсификация использования коечного фонда, а также увеличение частоты использования высокотехнологичных методов, требуют, в первую очередь, концентрации больных, требующих оказания специализированной медицинской помощи под круглосуточным наблюдением медицинских работников, в специализированных отделениях многопрофильных стационаров. Главной функцией медицинских организаций стационарного типа является оказание специализированной медицинской помощи с применением высокотехнологичных методов в стационарных условиях пациентам, состояние которых требует именно такого вида медицинской помощи. Таким образом, эталонным оптимальным использованием ресурсов стационара, с точки зрения медицинской и экономической эффективности, является оказание такого вида медицинской помощи только тем пациентам, кто в ней нуждается. В этом случае возрастает важность такой функции подразделений госпитального этапа СМП (приемных отделений стационаров), как отбор из числа доставленных пациентов тех, которым показана госпитализация на специализированные отделения. Важность данной функции обусловлена

также наблюдающимся в последние годы ростом уровня госпитализации в крупные многопрофильные стационары, где организованы специализированные центры (травмоцентры, сосудистые центры), после внедрения порядков оказания медицинской помощи. Данный рост связан не только с увеличением заболеваемости населения, но и с расширением показаний для госпитализации на догоспитальном этапе СМП и амбулаторно-поликлиническом звене, а также увеличением целенаправленной госпитализации больных с травмами, острыми нарушениями мозгового кровообращения и острым коронарным синдромом в крупные стационары не только из собственной зоны обслуживания, но и из зон обслуживания маломощных или не специализирующихся на лечении данной патологии стационаров. В этой связи с большой долей вероятности можно спрогнозировать, что стремление органов управления здравоохранением к достижению показателей Программы при низкой готовности амбулаторного звена к оказанию специализированной медицинской помощи приведет к дополнительному росту госпитализации в стационары. В таких условиях ограниченная пропускная способность стационаров СМП, начиная с приемного отделения, приведет к увеличению сроков неоказания медицинской помощи и последующему росту сверхнагрузки на специализированные койки стационара. При этом рассчитывать на увеличение коечной мощности не приходится, наоборот, коечный фонд последние годы планомерно сокращается. В итоге ситуация «гипергоспитализации» приведет к снижению доступности специализированной медицинской помощи в условиях стационара для тех пациентов, кто действительно в ней нуждается.

Очевидно, что достижение вышеперечисленных ожидаемых результатов Программы при существующей системе организации работы службы СМП и стационаров СМП возможно при значительных финансовых затратах, в том числе за счет планируемого роста заработных плат медицинских работников, и расширения коечного фонда. При этом необходимо отметить, что уровень государственного финансирования системы здравоохранения остается недостаточным и составляет 3,2–3,5% от ВВП, что в 2–3 раза ниже чем в странах ЕС. В связи с этим поиск наименее затратных и достаточно эффективных путей решения поставленных задач является актуальным для российского здравоохранения.

Анализ организационных технологий, необходимых для достижения намеченных показателей Программы, показывает, что одной из важных среди них является использование системы дифференциации стационаров в зависимости от тяжести состояния больных и интенсивности оказания медицинской помощи [2, 3].

Система обслуживания больных в стационарах разной интенсивности оказания медицинской помощи независимо от территориального принципа была впервые введена в 50-х годах прошлого столетия в США и получила широкое распространение в странах Европы, в связи с более высоким лечебным и экономическим эффектами [4]. Основой, на которую опиралась сформированная система, стала новая форма организации приемных отделений стационаров (admission department) – стационарные отделения скорой медицинской помощи (emergency department), которая в первую очередь позволила сократить объем госпитализации на специализированное лечение до 30–40% от всех обращений [5]. В РФ отчасти данные принципы реализуются при оказании медицинской помощи при некоторых заболеваниях в специализированных центрах стационара (травмоцентры различного уровня, сосудистые центры).

В современных условиях для направления в специализированное отделение многопрофильного стационара требуется не просто синдромальное заключение или диагноз по данным физикального осмотра, а инструментально подтвержденный диагноз. Очевидно, что повышение обоснованности госпитализации за счет работы догоспитального этапа СМП затруднительно по объективным причинам. В первую очередь в связи с отсутствием необходимого перечня инструментальных методов диагностики, отсутствием необходимых площадей (в автомобиле СМП невозможно разместить кабинет компьютерной томографии), отсутствием времени для проведения инструментальной дифференциальной диагностики и т.д. Таким образом, в соответствии с этапностью оказания медицинской помощи груз сложных диагностических и лечебных задач перемещается на госпитальный этап или этап преемственности между машиной СМП и специализированной койкой стационара. В большинстве стационаров Российской Федерации госпитальный этап СМП представлен приемными отделениями или приемными покоем, которые концептуально, организационно и качественно не соответствуют современным потребностям организации медицинской помощи.

Следует подчеркнуть, что отсутствие или недостаточное развитие в стационарах структуры скорой медицинской помощи (госпитального этапа скорой медицинской помощи) сопровождается следующими негативными моментами: задержкой оказания медицинской помощи, затруднениями с эффективной диагностикой, снижением своевременности и качества оказания медицинской помощи, перегруженностью специализированных отделений стационара непрофильными больными.

Использование для целей реализации Программы прежних принципов организации приемных отделений стационаров, чаще всего приводит к переносу этих диагностических и лечебных задач на специализированные отделения, где в течение одних-двух суток после поступления пациента врачом-специалистом по профилю заболевания определяется насколько пациенту необходимо оказание специализированной медицинской помощи, хотя пациент уже находится на специализированной койке отделения. Так, формируется пул койко-дней «без оказания специализированной медицинской помощи в условиях стационара». В итоге это приводит к тому, что около 30% больных, госпитализированных на специализированные отделения, не требуют такого лечения.

В Российской Федерации работа многопрофильного стационара в условиях кадрового дефицита специализированных отделений, малой пропускной способности диагностических служб специализированных отделений и часто отсутствия диагностической помощи в ночное время и выходные дни требует значительной реорганизации работы стационаров. Решение перечисленных трудностей в организации оказания медицинской помощи в условиях стационара за счет расширения штатного расписания, увеличения мощности диагностических служб и изменения режима их работы и т.д. потребует резкого увеличения бюджета медицинской организации, которое достаточно сложно в короткие сроки компенсировать внедрением новых тарифов на лечение пациентов, и приведет к простоям диагностических кабинетов из-за отсутствия равномерной нагрузки и т.д. Данная организационная модель невозможна в существующих условиях недофинансирования отрасли и нецелесообразна с организационной точки зрения.

Другой вариант решения проблемы неоснованной госпитализации возможен за счет модернизации работы приемных отделений

стационаров с формированием на их базе стационарных отделений скорой медицинской помощи (СтОСМП). При этом в стационаре сохраняется прежняя технология работы специализированных отделений, в том числе реанимационных подразделений и диагностических служб, и, как указывалось ранее, сохраняется прежний уровень финансирования организационной структуры стационара. Создание СтОСМП дополнительно потребует больший объем финансирования, чем приемного отделения, однако это не сопоставимо по затратам с первым вариантом решения.

Принципиальное отличие заключается в том, что организация работы СтОСМП направлена не только на прием всех обращений, но и на обоснованную инструментальными методами объективизацию диагноза, а также по результатам динамического наблюдения, направление на специализированное стационарное лечение.

Основные отличия в следующем: новый способ сортировки, лечащий врач – врач СМП, прошедший 2-годичную ординатуру по специальности СМП, новый стандарт инструментального диагностического оснащения, новые алгоритмы диагностики и лечения с услугами раннего синдромального наблюдения, суточного динамического наблюдения, краткосрочного лечения. Следует отметить, что впервые на госпитальном этапе СМП появился новый тип коек – койки СМП суточного и краткосрочного пребывания, впервые стала осуществляться экспертиза временной нетрудоспособности.

Утверждение приказа Минздравсоцразвития России от 2 августа 2010 г. N 586н «О внесении изменений в порядок оказания скорой медицинской помощи, утвержденный Минздравсоцразвития РФ от 1 ноября 2004 г. N 179» и приказа Минздравсоцразвития России от 17.05.2012 N 555н «Об утверждении номенклатуры коечного фонда по профилям медицинской помощи» позволило инициировать процесс формирования СтОСМП.

Начиная с 2009 г., в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе внедрена организационная технология СтОСМП с койками СМП на базе приемно-диагностического отделения и одного из палатных отделений института [6].

Опыт работы крупного многопрофильного стационара Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, где с целью совершенствования организации специализированной медицинской помощи в условиях

стационара была внедрена технология СтОСМП, показал, что интенсификация первого периода пребывания пациента в стационаре позволила сократить необоснованную госпитализацию, и, следовательно, сконцентрировать на койках специализированных отделений пациентов, требующих только специализированной медицинской помощи в условиях стационара, тем самым увеличивая потребность специализированных отделений в высокотехнологичных диагностических и лечебных услугах и повышая их рентабельность.

Таким образом, внедрение технологии СтОСМП наравне с используемыми в настоящее время новыми организационными моделями, такими как соединение травмоцентров, сосудистых центров, позволяет усовершенствовать оказание специализированной медицинской помощи в условиях стационара пациентам не только с отдельными группами заболеваний, но и всему спектру состояний, требующих оказания СМП, тем самым способствуя достижению таких основных целей Государственной программы РФ «Развитие здравоохранения», как повышение доступности и качества скорой и специализированной медицинской помощи в условиях стационара, а также повышение «целевого» использования ресурсов стационаров.

Изучение содержания проектов региональных программ развития здравоохранения с целью оценки включения мероприятий по модернизации госпитального этапа СМП, показало, что все программы включают мероприятия по совершенствованию оказания медицинской помощи пострадавшим в ДТП с организацией системы травмоцентров различного уровня, которые в соответствии с приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 927н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пострадавшим с сочетанными, множественными и изолированными травмами, сопровождающимися шоком» должны обязательно включать СтОСМП (приемные отделения).

Кроме того, в 23 программах развития отмечается, что внедрение технологии СтОСМП является одной из мер по повышению объема и качества СМП на госпитальном этапе и повышению интенсификации использования коечного фонда стационаров. При этом в программах отдельных регионов описывается опыт внедрения данной технологии в крупных многопрофильных стационарах. В частности в Республике Татарстан на базе приемных отделений ГАУЗ «Республиканская клиническая

больница Минздрава РТ», ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава РТ и ГАУЗ РТ «Больница скорой медицинской помощи» в г. Набережные Челны созданы СтОСМП, в которых круглосуточно оказывается необходимая лечебная и диагностическая помощь.

Также следует отметить, что в программе развития здравоохранения Санкт-Петербурга запланировано строительство зданий для размещения СтОСМП в СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» и СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница».

Таким образом, анализ показал, что в программах 23 субъектов запланированы мероприятия по развитию госпитального этапа СМП. Очевидно, что столь широкое внимание к СтОСМП связано с пониманием невозможности достижения поставленных результатов Программы без проведения структурных изменений в цепочке оказания СМП.

Заключение

Итоги реализации предыдущих программ модернизации здравоохранения с 1990 по 2011 гг. в РФ в части скорой и специализированной медицинской помощи в условиях стационара выявили недостаточную динамику изменений показателей состояния здоровья населения. Одной из важных причин этого является несовершенство преемственности оказания СМП на догоспитальном, госпитальном этапах и в специализированных стационарных отделениях, что приводит к разным негативным последствиям, в частности, высокому уровню необоснованной госпитализации на специализированные койки. В целом формируется несбалансированность структуры и мощности коечного фонда имеющимся потребностям в оказании медицинской помощи по ряду профилей, а также недостаточно эффективное его использование. Современной организационной технологией повышения эффективности скорой и специализирован-

ной медицинской помощи является новая модель функционирования госпитального этапа СМП – СтОСМП. Результаты работы данной инновационной модели способствуют достижению намеченных Программой целевых показателей. Широкое внедрение СтОСМП в структуру стационаров СМП в соответствии с региональными программами развития здравоохранения позволит обеспечить доступность и повышение эффективности скорой и специализированной медицинской помощи в условиях стационара.

Литература

1. *Распоряжение* Правительства России от 24.12.2012 N 2511-р «Об утверждении государственной программы Российской Федерации “Развитие здравоохранения» // Собрание законодательства РФ, 31.12.2012, N 53 (ч. 2), ст. 8019
2. *Ведущие* тенденции в организации и планировании больничной помощи за рубежом: научный обзор / Под. ред. А.Ф. Серенко // . – М.: ВЕПИИМИ, 1980. – № 5. – С. 77.
3. *Караванова, Т.М.* Организация больничного дела за рубежом / Т.М. Караванова, З.А. Шевченко, М.С. Энтис // Советское здравоохранение – 1967. – № 9. – С. 11–15.
4. *Емельянов, О.В.* Обоснование планирования, организации и ресурсного обеспечения системы стационарной медицинской помощи крупного города в современных условиях: дисс. ... д.м.н.: 14.00.33 – общественное здоровье и здравоохранение / О.В. Емельянов. – СПб., 2006. – 341 с.
5. *Архипов, В.В.* Отечественное здравоохранение на рубеже веков / В.В. Архипов. – СПб.: ООО «Фирма Стикс», 2004. – 256 с.
6. *Парфенов, В.Е.* Научно обоснованный расчет коек стационарного отделения скорой медицинской помощи / В.Е. Парфенов [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2013. – № 2. – С. 72–77.

И.М. Барсукова

Тел.: 384-46-66; +7-921-747-97-33

e-mail: bim-64@mail.ru

ВНЕЛЕГОЧНАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРЫЕ ИДЕИ

В.А. Мазурок¹, В.Л. Беликов², О.А. Сливин³, С.М. Лобач⁴

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² МСЧ МВД России по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области

³ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

EXTRA-PULMONARY OXYGENATION: MODERN VIEW ON THE OLD IDEAS

V.A. Mazurok¹, V.L. Belikov², O.A. Slivin³, S.M. Lobach⁴

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

² Federal state health institution «The Medical-sanitary unit of the Ministry of Internal Affairs of Saint Petersburg and the Leningrad Region», Saint-Petersburg, Russia

³ Leningrad regional clinical hospital, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Federal state health institution «L.G. Sokolov Memorial Hospital №122»
Federal Medico-Biologic Agency, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Тяжелая гипоксемия, как следствие повреждения альвеолярно-капиллярных мембран, остается одной из ключевых проблем у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Несмотря на широкий арсенал применяемых респираторных и нереспираторных методов борьбы с данной патологией, летальность при тяжелых пневмониях, остром респираторном дистресс-синдроме остается высокой. Одним из возможных путей коррекции гипоксемии может оказаться интестинальная оксигенация – метод, предполагающий дополнительное насыщение крови кислородом посредством его введения в желудочно-кишечный тракт.

Ключевые слова: кислородная терапия, желудочно-кишечный тракт, гипоксемия

Severe hypoxemia as a consequence of the alveolar-capillary membrane damage remains one of the most serious problems for the patients of intensive care units. Despite the wide range of respiratory and extra-pulmonary methods of combating this pathology, the mortality because of severe pneumonias and acute respiratory distress-syndrome remains high. One of the possible ways of hypoxemia correction may be intestinal oxygenation – a method allowing additional blood oxygenation by the administration of oxygen to the gastro-intestinal tract.

Key words: oxygen therapy, gastrointestinal tract, hypoxemia.

Тяжелая гипоксемия вследствие воспаления легких или ОРДС – т. е. повреждения альвеолярно-капиллярных мембран – довольно часто встречается у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При этом клинический исход такого рода заболеваний порой напрямую зависит от возможностей восстановить доставку кислорода из альвеол в кровь. Ярким примером тому стала недавняя (2009 г.) вспышка гриппа, вызванная штаммом вируса H1N1 («свиного»). Анестезиологи-реаниматологи по всей стране столкнулись тогда с пациентами, которые имели тяжелейшую и практически инкурабельную гипоксемию, нередко оканчивающуюся летальным исходом.

Традиционно основной стратегией коррекции гипоксемии такого генеза является применение методов вентиляционной поддержки для возврата в газообмен (т.н. рекрутирования) максимального количества коллабированных или затопленных альвеол. С этой целью используется широкий арсенал респираторных методик: сочетание малых дыхательных объемов с повышенным конечно-экспираторным давлением (ПДКВ, РЕЕР) [1], высокочастотная и/или осцилляционная вентиляция легких [2, 3], маневр «рекрутмента» в разнообразных модификациях [4– 9], а также применение неинвазивной вентиляции [10].

Залогом эффективной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) является, в частности,

применение «оптимального» ПДКВ, для обнаружения которого, в свою очередь, предложено немало методик: его ступенчатое повышение или снижение под контролем показателей вентиляции и газообмена, титрование до достижения максимального статического комплайенса, подбор на основании графического мониторинга, прямой визуализации (в т.ч. компьютерной томографии органов грудной клетки) и, наконец, вычисления функциональной остаточной емкости легких. Тем не менее, при тяжелом ОРДС, даже используя самые современные методы респираторной поддержки, у 16–24% больных не удается скорректировать критическую гипоксемию [11], причем сама ИВЛ оказывает ряд хорошо известных отрицательных влияний практически на все органы и системы.

С учетом всего изложенного при лечении пациентов с тяжелой гипоксемией часто прибегают к «средствам отчаяния» – широкому спектру методов нереспираторной терапии: нейромышечной блокаде, ингаляции экзогенных сурфактантов, применению глюкокортикоидов, селективных легочных вазодилататоров, кинетической терапии, в том числе укладке больного на живот и т.д.

Одной из перспективных стратегий борьбы с тяжелой гипоксемией является экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), проводить которую стало возможным в течение длительного времени (недели и даже месяцы) без развития тяжелых, порой фатальных осложнений, свойственных этому методу до недавнего времени. Среди такого рода оборудования можно упомянуть систему «Novalung», не требующую использования внешних насосов для прокачивания крови [12–14], которые являются зоной наибольшего повреждения форменных элементов крови, а также устройств, оснащенных центрифужными насосами и полиметилпентеновыми оксигенаторами низкого сопротивления (системы «MEDOS DELTAStream» и «Stockert S3» http://www.intensivmed.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=63:s3&catid=24:2012-11-25-13-10-18&Itemid=35). При том, что использование аппаратов ЭКМО позволяет устранять наиболее тяжелую гипоксемию, когда другие методики этого сделать уже не в состоянии, их главными недостатками остаются высокая стоимость, потребность в специально обученном персонале и высокая инвазивность самой процедуры, требующей к тому же системной гепаринизации [15]. То, что ЭКМО не переломила общего сложного

положения в обсуждаемой сфере очевидно и из количественных данных: несмотря на использование различных респираторных стратегий и жизнеспасаяющих методик, а также комбинаций всего перечисленного, летальность при ОРДС за последние 20 лет остается очень высокой – 45–57,9% [16].

С учетом всего вышеизложенного поиск дополнительных ресурсов для лечения столь сложной патологии как острое повреждение альвеолокапиллярной мембраны становится насущно необходимым. Одним из альтернативных путей коррекции гипоксемии при ОРДС может оказаться интестинальная оксигенация – метод, предполагающий дополнительное насыщение крови кислородом посредством его всасывания из ЖКТ. Первые исследования введения кислорода в желудок с целью ликвидации кислородной недостаточности относятся к 1923 г. [17]. Однако дальнейшего распространения эта методика не получила, и основное внимание в изучении последствий введения кислорода в желудок было сфокусировано на его локальных эффектах – прежде всего, при лечении язвы желудка [18, 19]. Введение кислорода в желудок осуществляли с целью дегельминтизации при аскаридозе [20], другие исследователи практиковали нагнетание кислорода в двенадцатиперстную кишку при дуоденитах (Губергриц М.М., Бронштейн Р.М. цит. по [23]) и эпидемическом гепатите (Полонский Н.З., 1944). Наконец, имеется опыт инсуффляции кислорода в прямую кишку с целью лечения дизентерии у детей [21], хронических энтероколитов [22], ахилических поносов (Сперанский М.Н., 1923), ликвидации дисперистальтики при венозном застое (Бокай, цит. по [23]) и некоторых прочих состояниях.

Примерно четыре десятилетия спустя от первого упоминания о возможности системной оксигенации, благодаря всасыванию введенного в ЖКТ кислорода, профессор А.М. Чарный (1961) вновь высказывает предположение о возможности такого рода «подлинной кислородной терапии». В частности, А.М. Чарный пишет, что «вводимый в желудок кислород уже в течение первых 10 минут в результате раскрытия привратника проникает в двенадцатиперстную кишку, а затем распространяется по тонкому и толстому кишечнику вплоть выхода из прямой кишки. Таким образом, при значительных количествах кислорода (1500–2000 мл) имеется возможность, конечно в известной степени, заполнения всего желудочно-кишечного тракта

кислородом и тем самым воздействуя (под высоким парциальным давлением) как на стенку желудка и кишечника, так и на близко расположенные органы и ткани, в том числе и на печень, получающую значительную часть крови, оттекающей от кишечника по воротной вене» [23]. Несмотря на высказанные А.М. Чарным предположения о возможности системной оксигенации в результате внутрикишечного нагнетания кислорода, основными показаниями к такому методу лечения он все же считал «заболевания с местной кислородной недостаточностью ЖКТ», в том числе: нарушения секреторной и моторной функции желудка, кишечника и поджелудочной железы, расстройства желчеобразования и т.п. Кроме того, метод предлагалось использовать при «кровотечениях и язвах в желудке, тонком и толстом кишечнике» [23].

Параллельно эти идеи получили свое развитие в работах академика Н.Н. Сиротинина [24], еще в конце 50-х гг. прошлого века экспериментировавшего с введением больших объемов (1500–2000 л) кислорода в желудок пациентов, однако вынужденного вскоре отказаться от этой методики по причине «серьезных практических трудностей в пользу более щадящего метода» [25]. Последнее обстоятельство послужило непосредственным толчком к созданию Н.Н. Сиротининым кислородной пены в качестве альтернативы чистого кислорода [25]. В дальнейшем, изучая физиологию дыхания, он предложил термин «рыбье дыхание», означающее возможность энтеральной оксигенации посредством введения кислородной пены [24].

К середине 60-х гг. XX в. были выявлены системные эффекты энтеральной оксигенации в виде повышения содержания кислорода после его внутрикишечного введения как в артериальной (Аржаних Н.Г., 1967), так и в венозной крови, в частности, в воротной и кубитальной венах (Пилипенко В.А., Бутурлин Ю.П., 1967) [24]. Достоинством упоминания, что практически у всех авторов в клинических описаниях последствий энтерального введения кислорода неизменно присутствуют такие эффекты, как урежение частоты дыхания, улучшение сна, повышение общего тонуса и т.д., – очевидные свидетельства улучшения системной оксигенации! Тем не менее, ключевой целью использования энтеральной оксигенации оставалась все же локальная терапия заболеваний ЖКТ. В частности, внимание уделялось печеночно-клеточной гипоксии при различных критических состояниях, где энтеральная (интестинальная) оксигенация мог-

ла, вероятно, помочь в обеспечении печени кислородом. На основе этих идей В.А. Пилипенко и Ю.А. Николаев (1961–1967) применяли дозированное его введение в дуоденальный зонд при лечении 215 больных с печеночной недостаточностью, наблюдая при этом положительную клиническую динамику и увеличение содержания кислорода в крови воротной вены (цит. по [26]).

Чуть позднее в работах S.I. Gelman (1975) было показано, что токсическое действие галотана на печень может быть существенно ослаблено энтеральной оксигенацией, позволяющей снизить уровень венозной гипоксемии (!). В частности, в эксперименте на 20 белых крысах, подвергнутых галотановой анестезии, было отмечено начальное снижение напряжения кислорода в портальной вене с $28,8 \pm 4,8$ до $22,4 \pm 3,9$ мм рт. ст. с последующим его повышением до $35,2 \pm 10,1$ мм рт. ст. в ответ на энтеральную инсуффляцию [27]. В следующем, уже клиническом исследовании, у 14 пациентов во время галотановой анестезии S.I. Gelman выявил увеличение доли оксигенированного гемоглобина в портальной вене с $55 \pm 7,2$ до $80 \pm 6,2\%$ после энтеральной инсуффляции [28]. Наконец, в своей последней работе на эту тему S.I. Gelman (1976) продемонстрировал мощное стимулирующее действие энтерально введенного кислорода на перистальтику кишечника.

Таким образом, большой интерес к энтеральному введению кислорода проявлялся, с одной стороны, существованием при ученом совете Министерства здравоохранения УССР специального кислородного комитета (!), на заседании которого были доложены результаты использования кислородной пены в клинической практике (см. протокол заседания кислородного комитета при Ученом совете Министерства здравоохранения УССР от 10 июня 1960 г. Председатель проф. Ф.Я. Примак, секретарь К. Кумпан), а с другой, – никто не уделил серьезного внимания к системным эффектам энтеральной оксигенотерапии, выхолостившейся в популяризацию кислородных коктейлей с обсуждением их эффективности в литературе и средствах массовой информации.

Между тем, возможность повышения системной оксигенации, благодаря всасыванию кислорода из ЖКТ, представляется вполне реальным феноменом. Весомое обоснование такой точки зрения можно найти в физиологических исследованиях. Например, еще в 1940 г. профессор М.Н. Сперанский экспериментально

установил, что желудок не всасывает заметных количеств кислорода, тогда как в тонком кишечнике возможно эффективное его всасывание в количестве $0,15 \text{ см}^3/\text{см}^2/\text{ч}$, а в толстом – $0,11 \text{ см}^3/\text{см}^2/\text{ч}$ [29]. Достоверность таких цифр, однако, представляется весьма сомнительной – согласно первоисточнику, материалом исследования послужили всего четыре животных (собаки) без детального описания использовавшейся методики оценки всасываемого кислорода. Последнее обстоятельство, тем не менее, не мешало практически всем авторам, уделявшим внимание энтеральной оксигенации, отталкиваться от полученных М.Н. Сперанским данных [23, 24, 26, 30].

В пользу реальности системных эффектов энтеральной оксигенации свидетельствуют размеры всасывающей поверхности у тонкого кишечника, уникальная архитектура которого (складки Керкрина, ворсинки и микроворсинки) обуславливает ее тысячекратное увеличение, формируя в итоге 250 м^2 – площадь «теннисного корта» (!) [31]. В то же время существуют и другие цифры: увеличение поверхности всасывания, согласно данным ряда авторов, составляет от 600 до 1200 раз [32, 33], при общей площади – 200 м^2 [34, 35]. Для сравнения, площадь газообменной поверхности легких, по данным разных источников, составляет $50\text{--}80 \text{ м}^2$ [36, 31].

Принимая во внимание данные М.Н. Сперанского (1940) о всасывающей способности тонкого кишечника (единичные и не слишком надежные!), можно рассчитать объем абсорбируемого кислорода. Согласно классическому учебнику физиологии А.С. Guyton (2008), площадь тонкого кишечника – 250 м^2 , что эквивалентно $2\,500\,000 \text{ см}^2$. Умножив площадь поверхности на $0,15 \text{ см}^3/\text{см}^2/\text{ч}$ (всасывающую способность тонкой кишки), получаем, 375.000 мл – теоретическое количество кислорода, способного поступить в кровоток за счет всасывания его из тонкой кишки. Представив полученные данные в традиционно используемых единицах потребления кислорода, получаем $6,25 \text{ л/мин}$ (!) – количество, значительно превосходящее «нормальное» потребление (250 мл/мин). То есть, можно предположить возможность полного замещения легочного газообмена (во всяком случае, его кислородной составляющей!) кишечной оксигенацией. Практическое подтверждение такой гипотезы, однако, нуждается в изучении, что и стало целью нашего исследования.

В течение года (с августа 2012 г.) нами были проведены исследования в общей сложности у 55 пациентов (мужчин/женщин – 41/14), находившихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) нескольких стационаров города (Ленинградской областной клинической больницы, ЦМСЧ № 122 и СЗГМУ им. И.И. Мечникова). Средний возраст исследуемых составил $56,9 \pm 15,6$ и $59,4 \pm 14,5$ лет, соответственно. По характеру заболеваний это были больные терапевтического, хирургического и неврологического профилей с различной степенью выраженности нарушений газообмена и не имевших патологии ЖКТ. Все пациенты находились на респираторной поддержке с разными режимами и параметрами. Доставку кислорода в кишечник осуществляли через назоинтестинальный зонд с помощью двух различных методик:

1. С помощью внешнего (дополнительного) респиратора, подсоединенного к интестинальному зонду ($n = 30$), со специально подобранными параметрами вентиляции: низким потоком 100% кислорода (FiO_2) за счет инверсного соотношения времени вдоха:выдоха ($\text{I:E} = 3:1, 4:1$), низкой частотой «дыханий» ($f = 5\text{--}8/\text{мин}$), малым объемом вводимого кислорода ($V_t = 30\text{--}80 \text{ мл}$) за один цикл. Средний объем введенного кислорода (MV) составил $\approx 150\text{--}400 \text{ мл/мин}$ ($3\text{--}7 \text{ л/ч}$), длительность процедуры – $40\text{--}90 \text{ мин}$.

2. С помощью адаптированной системы для плевральной пункции «Pleura Puncture Set» (Словакия) ($n = 25$). После предварительного заполнения герметичного пакета кислородом в объеме 2-х литров газ вводили через зонд с помощью шприца объемом 60 мл со средней скоростью $60\text{--}120 \text{ мл/мин}$. Общий объем введенного кислорода составлял от $2,4$ до $6,2 \text{ л}$. При опорожнении кислородного пакета проводили его повторное заполнение. Длительность процедуры – от 30 до 160 мин – определялась состоянием пациента.

В течение инсуффляции проводили мониторинг внутрибрюшного и внутрикишечного (когда использовался дополнительный респиратор) давлений. Определение газового состава артериальной крови осуществляли перед процедурой и через $1, 3, 6, 9, 19, 32, 42, 51 \text{ ч}$ после ее окончания. Ни один из параметров вентиляции легких ($\text{FiO}_2, f, \text{PEEP}, \text{I:E}, V_t, \text{MV}$) не изменяли во время процедуры и всего периода наблюдения.

Математическую оценку полученных данных осуществляли с помощью статистических

программ AtteStat 8.0 (Гайдышев[®] И.П., 2002) и SigmaStat 3.0 (Copyright[®], 1992–2003 SPSS Inc.). В силу того, что распределение показателей PaO₂ в анализируемых выборках в каждой исследуемой точке соответствовало нормальному (гауссову), статистический анализ полученных результатов выполнили с помощью параметрического критерия Стьюдента для связанных выборок.

Динамика PaO₂ представлена в двух видах: 1) в абсолютных цифрах (табл.); 2) в процентах изменения показателя в каждой исследуемой

точке относительно исходного уровня (M±SD, среднее арифметическое со стандартным отклонением) (рис.).

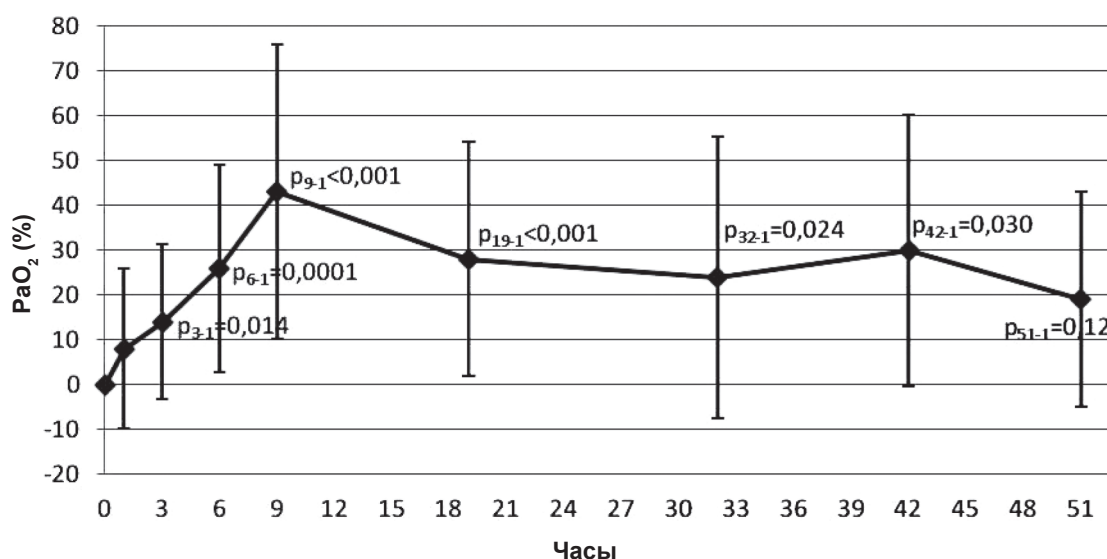
Согласно представленным в таблице данным, из 55 больных, которым выполнили энтеральную инсuffляцию кислорода, оценить газовый состав крови через 51 ч после процедуры удалось лишь у 9 пациентов, через 42 ч – у 15, через 32 ч – у 27, через 19 ч – у 39, через 9 ч – у 36, через 6 и 3 ч – у 48; через час после процедуры анализ газового состава артериальной крови выполнили у 51 пациента.

Динамика PaO₂ (мм рт. ст.) при интестинальной оксигенации

Пациент №	Исходно (n = 55)	Через 1 ч (n = 51)	Через 3 ч (n = 48)	Через 6 ч (n = 48)	Через 9 ч (n = 36)	Через 19 ч (n = 39)	Через 32 ч (n = 27)	Через 42 ч (n = 15)	Через 51 ч (n = 9)
1.	79,9	84,3	75,6	75,9	78,9	103	103	107	76,8
2.	55,0	68,4	–	72,8	–	–	–	–	–
3.	58,6	63,3	–	72,8	–	–	–	–	–
4.	77,6	91,1	90,9	113,1	129,4	96	99,8	76,2	–
5.	77,6	82,9	–	107,1	113,2	111,9	104	85,1	–
6.	75,9	76,3	72,3	–	–	–	–	–	–
7.	108,2	96,2	–	211,4	186	138,9	–	–	–
8.	56,4	101,8	–	86,6	–	–	–	–	–
9.	80,7	85,7	113,3	102	152,4	92,9	–	–	–
10.	96,2	–	108	97,2	–	–	–	–	–
11.	77,2	76,2	85,1	73,8	–	–	–	–	–
12.	53,4	55,6	55,7	56,2	56,8	87,4	–	111	90,1
13.	110	123	121	132	104	–	–	–	–
14.	73,8	74	75,3	82,1	79,4	–	–	–	–
15.	67,8	74,5	83,7	79,5	90,9	96,7	74	–	–
16.	102	126	115	124	124	120	107	–	–
17.	77,7	74,4	92,5	93,2	92,3	–	109,2	117	114
18.	66,6	72,8	74,1	85,5	–	90	–	–	–
19.	67	69,2	76,2	–	–	72,3	68,4	–	–
20.	66,1	82,5	80,6	–	–	–	–	–	–
21.	65,2	63,4	64	–	–	–	–	–	–
22.	69,3	82,5	92,5	93,2	109,2	114	103,4	90	74,1
23.	79	82,3	111,8	129,9	152,9	107,3	103,7	91,3	78,4
24.	78,4	78,6	68,5	92,4	–	75,9	90	–	–
25.	84,	83,1	105	90	87,4	90,4	116,9	108	97,9
26.	100	104	106,2	112,6	118	122	118,3	103	102,3
27.	81	81,5	96,4	102	134	108	112	100	94
28.	86,9	87,3	97	110	153	124,3	109,4	147	102
29.	62,4	70,1	70,1	86,3	141,9	134,2	108,3	98	–
30.	108	122,9	124,8	126	–	119,4	90	–	–
31.	58,2	60	79,4	83,4	–	73,6	–	–	–
32.	57,5	–	72,3	63,4	–	–	–	–	–
33.	66	69,5	–	73,2	–	75,2	62	–	–

Пациент №	Исходно (n = 55)	Через 1 ч (n = 51)	Через 3 ч (n = 48)	Через 6 ч (n = 48)	Через 9 ч (n = 36)	Через 19 ч (n = 39)	Через 32 ч (n = 27)	Через 42 ч (n = 15)	Через 51 ч (n = 9)
34.	58,1	–	57,8	58,8	66,7	64	46,2	–	–
35.	65,1	57,7	77,3	91,1	117,5	95,4	75,4	–	–
36.	85	74,4	101	80	–	–	–	–	–
37.	69,3	58,1	79,6	112	133,2	108,8	–	–	–
38.	119,2	129,2	109	150	164,2	191,6	94,3	–	–
39.	90,5	69,5	98	99,7	101,5	75,6	–	–	–
40.	57,3	–	52,4	–	66,1	–	–	–	–
41.	73,2	72,3	71,5	75,1	125,4	–	–	–	–
42.	83,2	92,1	71,6	81,3	103,6	89,4	–	–	–
43.	79,9	74,2	71,4	93,6	108,1	96,3	114,5	–	–
44.	115,1	121,7	115,4	–	–	121,1	128,8	139,3	–
45.	117,1	118,7	118	121	127,1	122,5	93,3	–	–
46.	110	117,1	107,8	110,9	–	102,7	–	105	–
47.	71,1	101,4	114,9	106,1	79,9	78,2	113,1	78,6	–
48.	78,6	114,1	114,1	151,4	129,1	139,2	87	–	–
49.	91,1	88,8	–	109,1	118,5	98,4	–	–	–
50.	87	108,9	132,7	90,4	133,7	101,5	–	–	–
51.	75,8	119,3	102,3	90,1	120,5	82,7	–	–	–
52.	82,5	84,8	82,6	81	91,7	94,1	68,1	–	–
53.	106	122,6	122,8	–	–	–	–	–	–
54.	68,1	87	80,7	98,2	104,1	70,9	–	–	–
55.	52,3	71,7	57,5	74,6	58,9	90,8	113,2	–	–
M±SD	79,3±17,8	87,2±20,7	90,5±21,0	98,0±27,2	112,6±30,3	102,0±24,4	96,8±19,9	103,8±19,9	92,2±13,6
p*	–	0,00033	0,0000019	0,000000036	0,0000000043	0,000000073	0,0012	0,00066	0,028

* – Критерий Стьюдента для связанных выборок по сравнению с исходным значением.



Динамика PaO₂ (%) после интестинальной оксигенации (M±SD):
p – критерий Стьюдента для связанных выборок по сравнению с показателем через час после процедуры

Невозможность полного соблюдения протокола исследования (т.е. проведения оценки газов крови в каждой запланированной точке) была связана с несколькими причинами: переводом больных на профильные отделения, выполнением в момент запланированного забора крови диагностических или лечебных процедур за пределами ОРИТ (компьютерные или магнитно-резонансные томографии, наложение трахеостом, перевязки в условиях операционной и т.д.), внесением изменений в проводимую вентиляцию легких или дозировок вводимых вазоактивных препаратов, наконец, летальным исходом в четырех случаях.

Согласно табличным данным, за исключением 51 ч после процедуры, в большинстве анализируемых точек полученные показатели PaO_2 с высокой достоверностью ($p < 0,001$) отличались от исходных значений (в точке 32 ч – $p = 0,0012$).

Динамика PaO_2 , выраженная в процентах относительно исходных показателей (принятых за ноль), представлена на рисунке.

Согласно приведенным на рисунке данным, пиковое значение прироста PaO_2 отмечалось через 9 ч после окончания энтеральной оксигенации и достигало 44% по сравнению с первым часом после процедуры (статистические отличия с исходным, нулевым, значением не рассчитывались, хотя, логически, являются еще более выраженными). Достоверная значимость различий пропадает через 51 ч после процедуры в силу, прежде всего, малого количества обследованных пациентов (9 чел.) в этот момент.

Полученные данные позволяют утверждать, что кислород, введенный в тонкий кишечник, способен приводить к отсроченному, но пролонгированному увеличению системной оксигенации. Однако на выраженность такого эффекта влияют, по-видимому, многие факторы, что объясняет большой разброс в динамике получаемых результатов.

В этой связи необходимо, прежде всего, дать оценку изменений PaO_2 . Как уже было отмечено, в большинстве случаев максимальный прирост парциального давления кислорода приходился на 9 час от окончания процедуры. При этом, во-первых, прямой зависимости – чем больше количество введенного кислорода, тем больше оксигенирующий эффект – установить не удалось; а во-вторых, общее количество инсуффлированного кислорода было недостаточно, если иметь в виду столь длительный оксигенирующий эффект, реализуемый, например,

только за счет прямого его всасывания. Последнее становится совершенно очевидным, если принять во внимание, что при «нормальном» потреблении кислорода (200–250 мл/мин), даже в случаях максимально вводимых его объемов (6–7 л) в кишечник, для полного покрытия кислородных потребностей организма такой дозы «хватит» лишь на несколько минут, а для вспомогательной оксигенации – максимум на несколько часов. Кроме того, можно было бы ожидать иной динамики PaO_2 – наибольшего роста сразу после инсуффляции с постепенным его снижением по мере истощения созданного «депо».

Таким образом, полученный результат скорее является следствием реализации каких-то иных – физиологических или биохимических метаболических – реакций (гормональных, иммунных), итогом которых становится либо каскадное усиление первичного запускающего влияния, либо трансформация его в процессы, улучшающие газообменные функции легких. Одной из рабочих гипотез, объясняющих системный оксигенирующий эффект, может стать влияние активизации кишечной перистальтики, неизменно отмечаемой при энтеральном нагнетании кислорода, как в наших наблюдениях, так и в выполненном ранее исследовании (S. Gelman, 1976).

Несомненно, одним из факторов, определяющих всасывание кислорода в тонкой кишке (а такое все же имеет место), является физиологический кишечный барьер, повреждение которого, например, делает возможным транслокацию бактерий и токсинов. Известно, что компоненты кишечного барьера представлены: 1) механическим клеточным барьером; 2) внутриклеточными защитными механизмами, в т.ч. секрецией слизи, противомикробных веществ и пептидных гормонов; 3) иммунологическим барьером, реализуемым Т и В-лимфоцитами, расположенными в собственной пластинке слизистой оболочки, межэпителиальном пространстве и лимфоидных (солитарных и групповых) фолликулах; 4) нормальной микрофлорой кишечника. С высокой долей вероятности можно допустить, что введение кислорода в ЖКТ способно привести к изменениям функционирования любого компонента кишечного барьера, включая состав микрофлоры каждого отдела ЖКТ – хотя и различающихся, но при этом остающихся постоянными, в связи со способностью бактерий фиксироваться к строго определенным рецепторам эпителиальных клеток

слизистой оболочки. Именно последнее обстоятельство определяет колонизацию тонкой кишки преимущественно аэробной флорой, а толстой – анаэробной. Кроме того, к факторам бактерий, поддерживающим их нормальный состав в кишке, относятся: конкуренция за использование питательных веществ, изменение внутрикишечного рН, продукция токсичных метаболитов, энзимов и утилизация кислорода аэробами.

Также известно, что ключевым фактором повышенной проницаемости кишечной стенки является ишемия ее слизистой. Особенно актуальным это становится при возрастании уровня метаболизма при сепсисе, когда клетки слизистой нуждаются в увеличенном поступлении кислорода. В случае снижения доставки кислорода ниже критического уровня прекращается аэробный гликолиз, снижается продукция АТФ и развивается внутриклеточный ацидоз – т. е. возникают условия, предрасполагающие к увеличению проницаемости кишечной стенки. Притом, что мы не наблюдали развития признаков инфекционных осложнений, влияние интестинальной оксигенации на состояние кишечного барьера, состав микрофлоры и, в конечном итоге, возможность уменьшения бактериальной транслокации представляется клинически весьма важным и также требует дальнейшего изучения.

Заключение

Тяжелая гипоксемия и сохраняющаяся высокая летальность при грубом повреждении системы внешнего дыхания свидетельствуют о недостаточной эффективности существующих и требуют поиска новых путей решения, а также переосмысления имеющегося богатого опыта. Дополнительным ресурсом успешности лечения такой категории пациентов может оказаться ранее никем не реализованная методика интестинальной оксигенации, для окончательного определения клинической роли и места которой требуются дополнительные исследования. В случае подтверждения факта улучшения системной оксигенации посредством такого рода энтеральной оксигенотерапии арсенал практических возможностей в лечении гипоксических состояний обогатится новой методикой.

Работа выполнена при финансовой поддержке министерства образования и науки РФ (госконтракт от 10 октября 2011 г. № 16.522.12.2016).

Литература

1. ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 1301–1308.
2. *Derdak, S.* and Multicenter Oscillatory Ventilation For Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (MOAT) Study Investigators (2002). High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial / *S. Derdak [et al.] // Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 801–808.
3. *Bollen, C.W.* High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669] / *C.W. Bollen [et al.] // Crit Care.* – 2005. – Vol. 9. – R430–R439.
4. *Pelosi, P.* Sigh in acute respiratory distress syndrome / *P. Pelosi [et al.] // Am J Respir Crit Care Med.* – 1999. – Vol. 159, № 3. – P. 872–880.
5. *Puybasset, L.* Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT Scan ARDS Study Group. Adult Respiratory Distress Syndrome / *L. Puybasset [et al.] // Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26, № 9. – P. 1215–1227.
6. *Barbas, C.S.V.* Recruitment maneuvers with different pressure control levels in ARDS patients / *C.S.V. Barbas [et al.] // Crit Care.* – 2001. – Vol. 5, Suppl. 3. – P. 46.
7. *Patroniti, N.* Sigh improves gas exchange and lung volume in patients with acute respiratory distress syndrome undergoing pressure support ventilation / *N. Patroniti [et al.] // Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 96, № 4. – P. 788–794.
8. *Bugedo, G.* Lung computed tomography during a lung recruitment maneuver in patients with acute lung injury / *G. Bugedo [et al.] // Intensive Care Med.* – 2003. – Vol. 29, № 2. – P. 218–225.
9. *Schreiter, D.* Alveolar recruitment in combination with sufficient positive end-expiratory pressure increases oxygenation and lung aeration in patients with severe chest trauma / *D. Schreiter [et al.] // Crit Care Med.* – 2004. – Vol. 32, № 4. – P. 968–975.
10. *Keenan, S.P.* Noninvasive ventilation for patients presenting with acute respiratory failure: the randomized controlled trials / *S.P. Keenan, S. Mehta // Respir Care.* – 2009. – Vol. 54. – P. 116–126.

11. *Phua, J.* Has Mortality from Acute Respiratory Distress Syndrome Decreased over Time? / J. Phua, J.R. Badia // Am. J of Resp. and Crit Care Med. – 2009. – Vol. 179. – P. 220–227.
12. *Fischer, S.* Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device Nova Lung / S. Fischer [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2006. – Vol. 131. – P. 719–723.
13. *Iglesias, M.* Experimental safety and efficacy evaluation of an extracorporeal pumpless artificial lung in providing respiratory support through the axillary vessels / M. Iglesias [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2007. – Vol. 133. – P. 339–345.
14. *Müller, T.* Extracorporeal pumpless interventional lung assist in clinical practice: determinants of efficacy / T. Müller [et al.] // ERJ Express. Published on November 14, 2008 as doi: 10.1183/09031936.00123608
15. *Экстракорпоральная мембранная оксигенация.* ru.wikipedia.org
16. *Brun-Buisson, C.* Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study / C. Brun-Buisson [et al.] // Intensive Care Med. – 2004. – Vol. 30. – P. 51–61.
17. *Диллон, Я.Г.* Простой способ кислородной терапии / Я.Г. Диллон // Советская медицина. – 1940. – № 21.
18. *Ванштейн, Х.И.* Кислородная терапия и ее основы в клинике внутренних болезней : дисс. / Х.И. Ванштейн. – Челябинск, 1947.
19. *Чарный, А.М.* Патофизиология аноксических состояний / А.М. Чарный. – М. : МЗ СССР. ЦИУВ, 1947.
20. *Кравец, Н.П.* Кислород как противоглистное средство / Н.П. Кравец // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1951. – Т. 20, № 2.
21. *Гольбурт, С.* Лечение слизисто-кровянистых поносов кислородными клизмами / С. Гольбурт // Токсическая диспепсия и дизентерия в раннем детском возрасте. – Свердловск ; Л., 1939.
22. *Вайнштейн, Х.И.* Кислородная недостаточность и кислородная терапия / Х.И. Вайнштейн. – Челябинск, 1948.
23. *Чарный, А. М.* Патофизиология гипоксических состояний / А.М. Чарный. – М. : Медгиз, 1961.
24. *Сиротинин, Н.Н.* Влияние на организм перорального введения кислородной пены. Энтеральная оксигенотерапия / Н.Н. Сиротинин // Материалы республиканской научно-практической конференции. – Киев, 1968. – С. 6–11.
25. *Кислородный коктейль.* ru.wikipedia.org
26. *Шифрин, Г.А.* Восстановление биоустойчивости при сепсисе / Г.А. Шифрин, М.Л. Горенштейн. – Запорожье, 2004.
27. *Gelman, S.I.* The effect of enteral oxygen administration on the hepatic circulation during halothane anaesthesia: experimental investigation / S.I. Gelman // Br J Anaesth. – 1975. – Vol. 47, № 12. – P. 1253–1259.
28. *Gelman, S.I.* The effect of enteral oxygen administration on the hepatic circulation during halothane anaesthesia: clinical observation / S.I. Gelman // Br J Anaesth 1975. – Vol. 47, № 12. – P. 1261–1264.
29. *Сперанский, М.Н.* Оксигенотерапия в клинике внутренних болезней / М.Н. Сперанский // Советская медицина. – 1940. – № 13/14. – С. 23–24.
30. *Зильбер, А.П.* Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии / А.П. Зильбер. – М. : Медицина, 1984.
31. *Гайтон, А.К.* Медицинская физиология / А.К. Гайтон, Дж. Э. Холл ; пер. с англ. ; под ред. В.И. Кобрин. – М. : Логосфера, 2008.
32. *Кулик, В.П.* Морфология тонкой кишки / В.П. Кулик, Н.Б. Шалыгина ; под ред. А.М. Уголева // Физиология всасывания. – Л. : Наука, 1977. – С. 5–81.
33. *Yamada, T.* Textbook of Gastroenterology / T. Yamada, D.H. Alpers, C. Owyang, D.W. Powell, F.E. Silverstein eds. – 2nd ed. – Philadelphia : J.B. Lippincott, 1995. – Vol. 2. – P. 2497.
34. *Cremer, B.* Intestinal Structure in relation to absorption / Intestinal absorption / B. Cremer ; Ed. by D.H. Smyth // Biomembranes. – Vol. 4A. – London; New York : Plenum Press, 1974. – P. 1–42.
35. *Parson, D.S.* Introductory remarks on the border. / In: Brush border membranes / D.S. Parson ; Ed. By R. Porter, G.M. Collins. – London : Pitman, 1983. – P. 3–11.
36. *Агаджанян, Н.А.* Физиология человека: учебник / Н.А. Агаджанян, Л.З. Тель, В.И. Циркин, С.А. Чеснокова ; под. ред. акад. Н.А. Агаджаняна. – 2-е изд. – СПб. : СОТИС, 2000.

В.А. Мазурок
e-mail: vmazurok@mail.ru

ГОЛИМУМАБ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА*В.И. Мазуров, Е.С. Жугрова, Е.С. Бутерус*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия**GOLIMUMAB IN TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS***V.I. Mazurov, E.S. Zhugrova, E.S. Buterus*

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

© В.И. Мазуров, Е.С. Жугрова, Е.С. Бутерус, 2013

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных хронических аутоиммунных заболеваний человека. РА приводит к снижению качества жизни пациентов и ранней инвалидизации. В последние годы перспективными в лечении РА оказались генно-инженерные биологические препараты. Одним из перспективных биологических препаратов является – голимумаб. В статье представлены результаты многоцентровых двойных плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения голимумаба в комплексном лечении ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, голимумаб, эффективность и безопасность биологической терапии.

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common chronic human autoimmune diseases. It leads to reduction in quality of life of patients and early disability. In recent years, genetically engineered biologic drugs turned out to be promising in treating rheumatoid arthritis. Golimumab is one of the promising genetically engineered biologic drugs. The article presents the results of multicentric double-dummy studies that examine the effectiveness and safety of Golimumab in rheumatoid arthritis therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, biologic drugs, Golimumab, the effectiveness and safety of biological therapy.

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных хронических аутоиммунных заболеваний человека, частота которого в популяции, согласно данным ВОЗ, составляет от 0,6 до 1,3%, а у близких родственников достигает 3–5%. Ежегодная частота возникновения новых случаев заболевания составляет около 0,02% [1].

РА приводит к снижению качества жизни пациентов и ранней инвалидизации, так, почти 50% больных РА становятся инвалидами в течение 5 лет заболевания, а 10% – в течение первых двух лет болезни. Продолжительность жизни больных РА, согласно данным проспективных исследований, уменьшается в связи с поражением различных органов и систем [1].

В последние годы перспективными в лечении РА оказались генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), являющиеся моноклональными антителами к цитокинам или их растворимым рецепторам, а также антителами к различным биологически активным молекулам, участвующим во взаимодействии антиген-презентирующих и иммунокомпетентных клеток. Согласно существующим рекомендациям, ГИБП назначаются тем больным РА, у которых

сохраняется высокая клиничко-лабораторная активность заболевания, несмотря на лечение двумя и более последовательно применяемыми базисными препаратами [1, 9].

Одним из перспективных генно-инженерных биологических препаратов является Голимумаб (ГЛМ) – торговое название «Симпони», также известный как CNTO-148, – полностью человеческие моноклональные антитела (МАТ; G1-k) к фактору некроза опухоли – α (ФНО- α) – молекулярная масса 150 кДа, связывающие растворимую и мембранную формы ФНО- α . Для получения ГЛМ были использованы специальные линии NuMab (Medarex) трансгенных мышей, у которых ген, кодирующий мышинные иммуноглобулины, супрессирован, а функционирует только введенный в геном ген иммуноглобулинов человека. При иммунизации этих мышей ФНО- α получен клон гибридных клеток, секретирующих полностью человеческие антитела к ФНО- α . Связывание ФНО- α человека голимумабом приводит к ингибированию (или подавлению) экспрессии молекул адгезии, в том числе Е-селектина, молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), на поверхности

эндотелиальных клеток. Кроме того, голимумаб ингибирует индуцированную ФНО- α секрецию интерлейкина ИЛ-6, ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) человеческими эндотелиальными клетками [10, 11].

Кроме голимумаба имеются четыре других ингибитора ФНО- α (рис. 1): Инфликсимаб – химерное мышино-человеческое моноклональное антитело; Этанерцепт – комплекс фрагмента человеческого антитела с рецептором ФНО- α ; Адалимумаб – человеческое моноклональное антитело; Цертолизумаба пэгол – комплекс Fab-фрагмента с полиэтиленгликолем IgG1 [11, 14].

Создание очередного моноклонального человеческого антитела (АТ) к ФНО- α обусловлено созданием такого ГИБП, который бы отличался от своих предшественников высокой аффинностью, специфичностью и устойчивостью [4, 5]. Аффинность голимумаба к ФНО- α изучалась в сравнении с инфликсимабом, этанерцептом, адалимумабом методом SPR-диагностики

(surface plasmon resonance). Оказалось, что аффинность голимумаба выше к растворимому ФНО- α , чем к трансмембранному ФНО- α . В отличие от других ингибиторов ФНО- α аффинность голимумаба была сравнима с этанерцептом и существенно выше, чем у других представителей этого класса. Однако у последнего его аффинность к трансмембранному ФНО- α намного ниже по сравнению с другими ингибиторами.

Активность (аффинность) голимумаба изучалась на культуре клеток рабдомиосаркомы (рис. 2). Последние экспонировались растворимым и трансмембранным ФНО- α и различными ингибиторами ФНО- α , после чего определялось число живых клеток рабдомиосаркомы. При воздействии растворимого ФНО- α наибольшее число живых клеток было при воздействии голимумаба и этанерцепта. При воздействии трансмембранного ФНО- α – достоверной разницы между ингибиторами по числу живых клеток не было, хотя больше живых клеток было при воздействии голимумаба [11, 14].

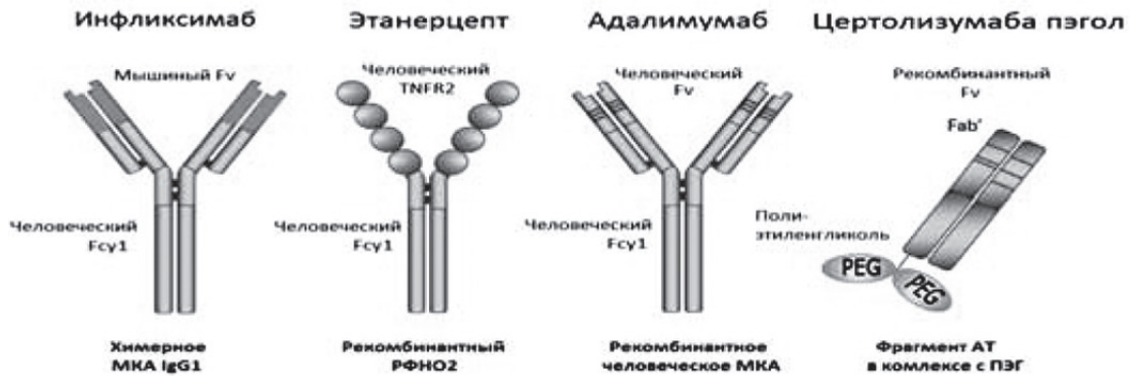


Рис. 1. Ингибиторы ФНО- α

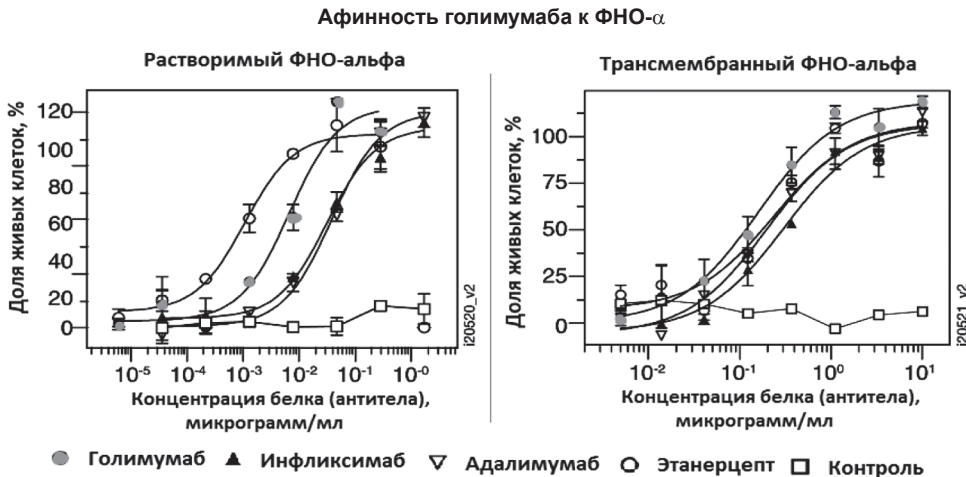


Рис. 2. Активность голимумаба in vivo

Активность голимумаба *in vivo* определялась на модели, которая представляла собой мышей с врожденной гиперэкспрессией фактора некроза опухоли и развитием артрита, сходным с ревматоидным артритом. При воздействии разных доз голимумаба определялась динамика артритического индекса в сравнении с инфликсимабом и контролем. Эффективность голимумаба была сходна в дозе 1 мг/кг и 10 мг/кг, в то время как эффективность инфликсимаба приближалась к эффективности голимумаба только в дозе 10 мг/кг. Стабильность голимумаба определялась при воздействии высоких температур в сравнении с инфликсимабом и поликлональными антителами. У голимумаба оказалась самая высокая температура перехода (изменения свойств).

Обращает внимание тот факт, что голимумаб отличается высокой стабильностью, что позволяет хранить его в жидкой форме (концентрация 100 мг/мл) при температуре 5°C в течение не менее 18 мес. [10, 11, 14].

Таким образом, получен новый ГИБП относится к ингибиторам ФНО-α – голимумаб, который является человеческим моноклональным антителом и обладает высокой аффинностью, устойчивостью, биодоступностью.

Клинические исследования

Данные основных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ), касающихся эффективности ГЛМ при РА, были получены в рамках исследований фазы III, в которые вошли пациенты с различными демографическими характеристиками и вариантами течения РА.

Так, в исследование GO-FORWARD (GOlimumab FOR subjects With Active RA Despite methotrexate) были включены пациенты с недостаточной эффективностью терапии метотрексатом (МТ) у больных РА [2, 7, 8]. В рамках исследования GO-BEFORE (GOlimumab Before Employing MTX as the First-line Option in the treatment of Rheumatoid arthritis Early onset) – проводилась оценка эффективности лечения ГЛМ у пациентов, не получавших МТ [3, 4, 5]. В исследовании GO-AFTER (GOlimumab in patients with active rheumatoid arthritis AFTER treatment with tumor necrosis factor-α inhibitors) – изучалась эффективность ГЛМ у пациентов с резистентных к другим ингибиторам ФНО-α [12, 13].

Исследование GO-FORWARD представляло собой 12-месячное многоцентровое, рандоми-

зированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3, в которое было включено 444 пациента с недостаточной эффективностью МТ (≥ 3 мес в дозе 15–25 мг/нед. в течение последних 3 нед.) [2, 6, 8]. Пациенты были рандомизированы на четыре группы в соотношении: 3:3:2:2. Группа 1 (n = 133), получала инъекции плацебо ГЛМ плюс метотрексат; группа 2 (n = 133), получала инъекции голимумаба 100 мг плюс капсулы плацебо МТ; группа 3 (n = 89) – ГЛМ инъекции по 50 мг плюс метотрексат и группа 4 (n = 89) – ГЛМ инъекции по 100 мг плюс метотрексат. Допускался прием стабильных доз НПВП и ГК (<10 мг/сут), однако пациентам было рекомендовано отказаться от приема любых базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) за 4 нед. до включения в исследование. Через 16 нед. у пациентов, у которых не отмечалось улучшения (уменьшение числа болезненных суставов (ЧБС) и числа припухших суставов (ЧПС) менее чем на 20%), допускалась корректировка дозы препарата (за исключением группы пациентов, получавших комбинированную терапию ГЛМ в дозе 100 мг и МТ). Следует обратить внимание на то, что у пациентов, включенных в исследование GO-FORWARD, продолжительность заболевания (4,4–6,7 года), ЧБС (21–26), ЧПС (11–13) и значение индекса DAS28 (4,8–5,1) были ниже, чем у пациентов, включенных в исследования, в которых изучались другие ГИБП. Средняя доза МТ составила 15 мг, более половины пациентов принимали МТ свыше 3 лет до включения в исследование.

Через 14 нед., несмотря на хороший эффект в группе плацебо, у пациентов, получавших ГЛМ в дозе как 50 мг, так и 100 мг (в комбинации с МТ), эффект по ACR20 был выше, чем в группе плацебо (55,1; 56,2% против 33,1%; $p < 0,001$). При этом различий в эффективности монотерапии МТ и ГЛМ не выявлено (33,1% против 44,4%; $p = 0,059$). Наряду с этим отмечалось улучшение функционального состояния суставов в соответствии с индексом HAQ-DI: 0,13; 0,13 ($p = 0,240$), 0,38 ($p = 0,001$) и 0,50 ($p = 0,001$) соответственно. Сходные результаты были получены и через 24 нед. (таб. 1).

Кроме того, не выявлено существенных различий в отношении эффективности ГЛМ в дозах 50 и 100 мг. При этом комбинированная терапия ГЛМ и МТ (ACR20) сохраняла свою эффективность в течение 12 месяцев терапии независимо от дозы голимумаба (50 мг – 64%, а 100 мг – 58%; $p > 0,05$) [8], а также и через 24

мес. терапии [6]. У большего числа пациентов, получавших комбинированную терапию ГЛМ и МТ, отмечалось статистически значимое снижение индекса HAQ (>0,25) (табл. 1). По данным модифицированного индекса Шарпа, через 52 нед. отмечалось очень низкое прогрессирование деструкции суставов во всех сравниваемых группах: 0,6±2,4; 0,3±1,6; 0,6±2,7 и 0,2±1,3 соответственно.

В целом материалы исследования GO-FORWARD подтверждают данные о том, что комбинированная терапия ГЛМ и МТ является более эффективной, чем монотерапия МТ у больных РА.

Исследование GO-BEFORE

GO-BEFORE – многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование фазы 3, изучалась эффективность комбинированной терапии ГЛМ и МТ у пациентов, ранее не получавших МТ [4]. В данное исследование вошло 637 пациентов с ранним РА, не получавших МТ (длительность заболевания от 1 до 1,8 года). Обследованные были рандомизированы на 4 группы: МТ и плацебо (группа 1), ГЛМ 100 мг и плацебо (группа 2), ГЛМ 50 мг и МТ (группа 3) и ГЛМ 100 мг и МТ (группа 4). ГЛМ назначали 1 раз в 4 нед., подкожно, средняя доза МТ составила 20 мг. Через 24 нед. эффективность терапии (ACR50)

в группе 1 (29,4%) не отличалась от таковой в группах 3 и 4 (38,4%; $p = 0,053$). Различий в эффективности между монотерапией МТ и ГЛМ не выявлено: эффект по ACR50 имел место у 29,4 и 33,1% пациентов соответственно ($p > 0,05$). Более высокая эффективность была в группе больных, получавших комбинированную терапию ГЛМ 50 мг (61,6%) и ГЛМ 100 мг (61,6%) в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ (49,4%; $p = 0,028$). Примечательно, что различия в эффективности были заметны уже через 4 нед. от начала терапии. Отмечены также достоверные преимущества комбинированной терапии ГЛМ и МТ в отношении положительной динамики индекса HAQ ($p = 0,014$), особенно при применении ГЛМ в дозе 100 мг (табл. 2).

В исследовании GO-BEFORE у пациентов, получавших монотерапию МТ, частота ремиссии по индексу DAS28 составила 28,1%, а в группе больных, получавших ГЛМ и МТ – 38,4 и 37,7 соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Динамика модифицированного индекса Шарпа через 24 нед. составила 1,4±4,6 в группе пациентов, получавших монотерапию МТ, 1,3±6,2 – на монотерапии ГЛМ ($p = 0,266$) и была существенно ниже на фоне комбинированной терапии ГЛМ 50 мг и МТ (0,7±5,2; $p = 0,015$) и ГЛМ 100 мг и МТ (0,1±1,8; $p = 0,025$).

Таблица 1

Эффективность ГЛМ у больных РА по данным исследования GO-FORWARD

Показатели/ терапия	Длительность, (нед.)	Количество больных	Эффективность терапии, %			
			ACR 20	ACR 50	ACR 70	DAS28-СРБ нед. 24 (ремиссия)
ПЛ + МТ	12/24	(n = 133)	33,1/27,8	9,8/13,5	3,8/5,3	8 (6.0%)*
ГЛМ 100 мг (4 нед.) + ПЛ		(n = 133)	44,4/35,3	20,3*/19,5	7,5/11,3	16 (12.0%)*
ГЛМ 50 мг (4 нед.) + МТ		(n = 89)	55,1*/59,6*	34,8*/37,1*	13,5*/20,2*	18 (20.2%)*
ГЛМ 100 мг (4 нед.) + МТ		(n = 89)	56,2*/59,6*	29,2*/32,6*	9,0/14,6*	20 (22.5%)*
Улучшение индекса HAQ-D от начала лечения	24	-0,13 – группа I -0,25 – группа II -0,38 – группа III -0,38 – группа IV				

* – $p < 0,05$ по сравнению с плацебо; ACR – Американская коллегия по ревматологии; DAS – индекс активности; HAQ – опросник качества жизни.

Распределение обследованных больных РА в зависимости от показателей ACR и DAS28

Показатели	Группа 1 (ПЛ+МТ) n = 160	Группа 2 (ГЛМ100+плацебо) n = 159	Группа 3 (ГЛМ50+МТ) n = 159	Группа 4 (ГЛМ100+МТ) n = 159
ACR20 ответ к 24 нед. (р)	79 (49,4)	82 (51,6)*	98 (61,6) *	98 (61,6) *
ACR50 ответ к 24 нед. (р)	47 (29,4)	52 (32,7) *	64 (40,3) *	58 (36,5) *
ACR70 ответ к 24 нед. (р)	25 (15,6)	22 (13,8)	38 (23,9) *	29 (18,2) *
DAS28 (СРБ), ремиссия к 24 нед. (р)	45 (28,1)	40 (25,2)	61 (38,4) *	60 (37,7) *

* – $p < 0,005$ (разница с группой плацебо+МТ).

В исследовании GO-BEFORE антитела к ГЛМ обнаружены у 6,3% (20 из 315) пациентов, получавших голимумаб. Более высокий уровень антител, был у пациентов, получавших ГЛМ 100 мг без МТ (14 из 104 [13,5%]). Более низкие титры АТ выявлялись у пациентов, получавших МТ с ГЛМ 50 мг (4 из 107 [3,7%]) или ГЛМ 100 мг (2 из 104 [1,9%]). Известно, что ГЛМ имеет низкую иммуногенность и поэтому формирование антител к данному препарату встречается значительно реже, чем у других ингибиторов ФНО- α .

Таким образом, комбинированная терапия ГЛМ и МТ превосходит по эффективности монотерапию МТ у пациентов, не получавших ранее МТ, причем (как и в исследовании GO-FORWARD) различий в эффективности лечения ГЛМ в дозах 50 и 100 мг не отмечено [5]. Сравнимые результаты были получены и в отношении динамики индекса HAQ и прогрессирования деструкции суставов.

Исследование GO-AFTER

Исследование GO-AFTER, как и предыдущие, представляет собой многоцентровое РПКИ, целью которого было изучение эффективности ГЛМ у пациентов с активным РА, получавших ранее лечение хотя бы одним ингибитором ФНО- α , который оказался неэффективным [12, 13]. Критериями включения были активное заболевание (ЧПС и ЧБС ≥ 6), отмена ингибитора ФНО- α (по любым причинам), по крайней мере, за 8–12 нед. до включения в исследование. Допускался прием стандартных базисных противовоспалительных препаратов, в том числе МТ, сульфасалазина и/или гидроксихлорохина. Всего был рандомизирован 461 пациент. Больные получали плацебо, ГЛМ 50 мг или ГЛМ 100 мг подкожно 1 раз в 4 недели. Длительность заболевания (8 лет) была выше, чем в других исследованиях ГЛМ. У пациентов, включенных

в это исследование, имела место высокая активность заболевания (DAS(COЭ) > 6), более 60% получали МТ. Причинами отмены ингибиторов ФНО- α были неэффективность (58%), непереносимость (53%).

Через 24 нед. лечения в группе больных, получавших ГЛМ 50 мг, ACR20 достигли – 34% больных РА, DAS28(COЭ) ответ наблюдался у 46%, DAS28(COЭ) ремиссия у 10% больных РА. В группе больных РА, получавших ГЛМ 100 мг, ACR20 достигли – 44%; DAS28(COЭ) ответ наблюдался у 61% и ремиссии достигли 16% больных РА. В группе плацебо (17%, 25% и 3%, $p < 0,05$ соответственно). К 52 нед. лечения отмечалось увеличение количества пациентов, имеющих ACR50/70, более устойчивый ответ на проводимую терапию наблюдался к 160 нед. во всех контрольных группах (табл. 3). Среди 137 пациентов РА была выполнена эскалация дозы ГЛМ от 50 мг до 100 мг к 160 нед. Через 12 нед. после увеличения дозы ГЛМ отмечалось увеличение количества больных, имеющих клинический ответ ACR20 и ACR50, в дальнейшем отмечалось сохранение клинического эффекта (критерии ACR, HAQ) в течение 160 нед. лечения [13]. Данные исследования свидетельствуют о принципиальной возможности «переключения» с приема одного ингибитора ФНО- α на другой (ГЛМ) при недостаточной эффективности предшествующей терапии данными препаратами. Кроме того, на фоне проводимой терапии ГЛМ (50/100 мг) отмечалось улучшение у 57–67% больных РА в соответствии с критериями ACR и индекса HAQ (рис. 3). Различий по эффективности между дозами ГЛМ 50 и 100 мг не отмечено.

Целью исследования GO-FURTHER было более детальное изучение эффективности ГЛМ как компонента индукционной терапии РА [15].

Распределение больных РА, получавших ГЛМ в исследовании GO-AFTER

Показатели	Плацебо	Голимумаб 50 мг	Голимумаб 100 мг
ACR20 ответ			
Неделя 52	58 (38,7%)	59 (40,1%)*	77 (52,0%)*
Неделя 160	47 (62,7%)	54 (66,7%)*	46(56,8%)*
ACR50 ответ			
Неделя 52	32 (21,3%)	27 (18,4%)*	35 (23,6%)*
Неделя 160	25 (33,3%)	36 (44,4%)*	29 (35,8%)*
ACR70 ответ			
Неделя 52	11 (7,3%)	10 (6,8%)*	17 (11,5%)*
Неделя 160	13 (17,3%)	12 (14,8%)*	19 (23,5%)*
DAS28-СОЭ ремиссия (<2,6)			
Неделя 52	9 (8,5%)	16 (14,0%)*	24(22,0%)*
Неделя 160	12 (16,9%)	10 (12,5%)*	17 (21,5%)*

* – $p < 0,05$ по сравнению с плацебо; ACR – Американская коллегия по ревматологии; DAS – индекс активности; HAQ – опросник качества жизни; ACR 20, 50, 70 – 20%, 50% и 70% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов).

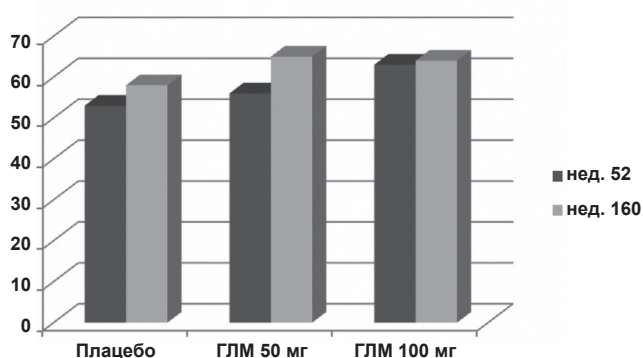


Рис. 3. Улучшение индекса HAQ $\geq 0,25$ у больных РА к 52 и 160 нед. на фоне проводимой терапии (* – $p < 0,05$)

Кафедра терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова также участвовала в РПКИ GO-FURTHER (на базе кафедры принимали участие 15 пациентов с активным ревматоидным артритом). Рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование GO-FURTHER показало, что добавление внутривенного голимумаба улучшает признаки и симптомы ревматоидного артрита у пациентов с активной болезнью, несмотря на продолжающееся лечение метотрексатом [16].

Предыдущее исследование III фазы внутривенного голимумаба, в котором оценивались инфузии каждые 12 недель в аналогичной группе пациентов, не достигло своей первичной конечной точки (согласно критериям Американской коллегии ревматологов, улучшение на 50% [ACR50] на 14 нед.). В исследовании GO-FURTHER использовали другую стратегию

лечения: индукция инфузий голимумаба в дозе 2 мг/кг на 0 и 4, с последующими инфузиями каждые 8 недель. Все пациенты ($n = 592$) продолжали прием метотрексата в стабильной дозе от 15 мг до 25 мг в неделю [16].

Пациенты, участвовавшие в исследовании, были с серопозитивным по РФ и/или АЦЦП РА, активным (>6 ЧПС/ЧБС, СРБ >1 мг%), несмотря на лечение МТ (15–25 мг/нед.). Пациенты были рандомизированы (2:1) на две группы: ГЛМ 2 мг/кг или плацебо. Пациенты группы плацебо при отсутствии через 16 нед. улучшения (снижение ЧПС/ЧБС менее чем на 10%) переводились на внутривенное введение ГЛМ. Первичной конечной точкой был эффект по ACR 20 через 14 нед. К этому моменту значительно больше пациентов достигли ответа ACR20 в группе голимумаба, по сравнению с группой плацебо (58,5% против 24,9%). Примечательно, что уровень ответа ACR20 значительно отличались между двумя группами, начиная со 2-й нед. (33,2% против 11,7%). Клинически значимое улучшение функционального состояния на 14 неделе было более выражено у пациентов из группы голимумаба, чем в группе плацебо (68,4% против 43,1%) [16].

В целом, терапия пациентов с ревматоидным артритом внутривенным голимумабом хорошо переносилась, и профили безопасности были одинаковыми в обеих группах через 16 нед., хотя серьезные нежелательные явления на 24 неделе были зарегистрированы более часто в группе пациентов, получающих голимумаб (4,1% против 2%) [15, 16].

Данные, полученные в результате исследования, проведенного с участием пациентов кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда, соответствовали общим данным, полученным в ходе исследования GO-FURTHER.

Заключение

В исследованиях было показано, что комбинированная терапия голимумабом и метотрексатом чаще индуцирует развитие ремиссии, чем монотерапия метотрексатом, в соответствии с критериями ACR/EULAR.

Данные исследования GO-AFTER свидетельствуют о принципиальной возможности «переключения» с приема одного ингибитора ФНО- α на другой при недостаточной эффективности предшествующей терапии данными препаратами.

Снижением эффективности терапии голимумабом в связи с обнаружением антител к препарату не было отмечено.

Голимумаб является человеческим моноклональным антителом и обладает высокой аффинностью, устойчивостью и биодоступностью. Эти свойства позволяют существенно снизить риск развития «генерализованной» иммуносупрессии, которая характерна для других базисных противовоспалительных препаратов.

Различий в эффективности лечения голимумабом в дозах 50 и 100 мг не отмечено. Голимумаб зарекомендовал себя как эффективный и безопасный ингибитор ФНО- α , не уступающий в этом другим ингибиторам ФНО- α и ГИБП с альтернативными механизмами действия.

Несмотря на то, что препарат был зарегистрирован на территории Российской Федерации только в мае 2012 г., уже есть опыт его использования в нашей стране в рамках международных клинических исследований, а также у небольшого числа пациентов, которые недавно начали лечение голимумабом.

Литература

1. Мазуров, В.И. Современные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний / В.И. Мазуров // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 187–193.
2. Keystone, E.C. Clinical and epidemiological research Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the

GO-FORWARD Study. M U Rahman / E.C. Keystone [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2009. – Vol. 68. – P. 789–796.

3. Emery, P. The effect of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy / P. Emery [et al.] // Arthr Rheum. – 2011. – Vol. 63. – P. 1200–1210.

4. Emery, P. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis / P. Emery [et al.] // Arthr Rheum. – 2009. – Vol. 60. – P. 2272–2283.

5. Emery, P. Golimumab's efficacy in patients with very active disease in methotrexate-naïve rheumatoid arthritis. / P. Emery [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2012. – Vol. 71 (Suppl. 3). – P. 665.

6. Keystone, E.C. Long-term remission with golimumab in active rheumatoid arthritis patients despite methotrexate through 2 years / E.C. Keystone [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2012. – Vol. 71 (Suppl. 3). – P. 663.

7. Keystone, E.C. Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: The GO-FORWARD study / E.C. Keystone [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2009. – Vol. 68. – P. 789–796.

8. Keystone, R. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study / R. Keystone [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 1129–1135.

9. Scott, D.L. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis / D.L. Scott [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2000. – Vol. 39. – P. 122–132.

10. Shealy, D. Characterisation of golimumab (CNTO 148), a novel monoclonal antibody specific for human TNF- α / D. Shealy [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 151.

11. Shealy, D. Characterisation of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor- α / D. Shealy [et al.] // MAbs. – 2010. – Vol. 2. – P. 428–439.

12. *Smolen, J.S.* Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor inhibitors (GO-AFTER study): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial / J.S. Smolen [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – P. 210–221.

13. *Smolen, J.S.* Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumor necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomized, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160 / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2012. – Vol. 29. – P. 22.

14. *Tracey, D.* Tumor necrosis factor antagonist mechanism of action: a comprehensive review / D. Tracey [et al.] // *Pharmacol Ther*. – 2008. – Vol. 117. – P. 244–279.

15. *Weinblatt, M.E.* Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial / M.E. Weinblatt [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2012. – 1 June (on line).

16. *Onuora, S.* GO-FURTHER with intravenous golimumab for active RA / S. Onuora // *Nature Reviews Rheumatology* advance online publication 26 June 2012; doi:10.1038/nrrheum.2012.101

Е.С. Жугрова
Тел.: 89213728011
e-mail: jugrova@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГОЛИМУМАБА В ЛЕЧЕНИИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

В.И. Мазуров, Р.Р. Самигуллина, Я.А. Лейнеман

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

EFFICACY AND SAFETY OF GOLIMUMAB IN TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

V.I. Mazurov, R.R. Samigullina, Y.A. Leineman

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

© В.И. Мазуров, Р.Р. Самигуллина, Я.А. Лейнеман, 2013

В XXI в. новым этапом в лечении ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита становится таргетная терапия, связанная с применением генно-инженерных биологических препаратов, способствующих значимому снижению иммуновоспалительного процесса, купированию клинических симптомов и улучшению качества жизни пациентов с данными заболеваниями. В статье представлены результаты многоцентрового двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования GO-RAISE, посвященного изучению эффективности и безопасности применения нового препарата из группы ингибиторов ФНО- α голимумаб в комплексном лечении анкилозирующего спондилита.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, генно-инженерные биологические препараты, голимумаб, эффективность и безопасность биологической терапии.

A new direction of XXI century in the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, is characterized by using of target therapy with biological agents that contribute significant reduction in immunological processes, clinical symptoms and improving the quality of life for patients with those diseases. The article presents results of the multicenter, double-blind, placebo-controlled GO-RAISE, dedicated to the study of the efficacy and safety of the anti-TNF- α drug golimumab in the treatment of ankylosing spondylitis.

Key words: ankylosing spondylitis, biological agents, golimumab, efficacy and safety of biological therapy.

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) – заболевание, сопровождающееся хроническим воспалением собственно костной ткани (остеит), суставов – особенно крестцово-подвздошных суставов (сакроилеит), мест прикрепления сухожилий, связок, капсулы, фиброзной части межпозвоночных дисков (энтезиты, теносиновиты), в ряде случаев – повреждением органов и тканей: глаз (увеиты) и луковицы аорты (аортиты), почек (IgA-нефропатия), нервной системы и др. В свою очередь, длительное хроническое воспаление приводит к хондронидной метаплазии с последующей оссификацией и анкилозированием [1, 2].

Этиология заболевания остается неизвестной. Однако процесс воспаления разворачивается по классическим механизмам, и ведущая роль в его патогенезе принадлежит гиперпродукции провоспалительных цитокинов, ключевым среди которых является фактор некроза

опухоли – альфа (ФНО- α). Так, по данным ряда авторов, значительная концентрация ФНО- α , интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и др. цитокинов отмечается при исследовании биопсии костной ткани в районе крестцово-подвздошных сочленений [3].

В лечении АС препаратами первой линии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП) в варианте сульфасалазина, способствующие уменьшению болевого синдрома, утренней скованности и утомляемости, поддержанию функционального статуса, однако данные препараты не предотвращают прогрессирования структурных изменений. Поэтому высокоэффективным направлением в терапии АС становится применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в частности, блокирующих гиперпродукцию провоспалительного цитокина ФНО- α , что является патогенетическим ключевым

моментом предотвращения процессов оссификации и анкилозирования [1, 2].

В настоящее время в Российской Федерации для лечения ревматологических заболеваний зарегистрировано 5 антагонистов ФНО- α , отличающихся структурными и фармакологическими свойствами – инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумабапэгол, голимумаб.

Инфликсимаб – это химерные моноклональные антитела к ФНО- α , полученные с помощью гибридной техники, состоящие на 75% из человеческого белка и 25% белка мышиноного происхождения [1]. Препарат вводится внутривенно каждые 8 недель с предварительной нагрузкой по схеме 0–2–6. Эффективность и безопасность применения данного агента в лечении АС показана во многих клинических исследованиях, в том числе и в исследовании ASSERT, проводившемся в 33 центрах Европы и Америки. В ходе исследования было продемонстрировано улучшение течения заболевания, включая клинические проявления, а также положительная динамика структурных изменений по данным магнитно-резонансной томографии [4].

Адалимумаб – рекомбинантное, моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Эффективность применения адалимумаба при АС показана в исследовании ATLAS. Вводится адалимумаб в виде подкожных инъекций каждые 2 недели, с чем связаны основные нежелательные явления на фоне применения препарата – развитие реакций в месте введения [5, 6].

Цертолизумаб пэгол и этанерцепт кардинально отличаются по структуре от инфликсимаба и адалимумаба. Цертолизумаб пэгол представляет собой Fab-фрагмент молекулы IgG антител к ФНО- α , соединенный с полиэтиленгликолем (ПЭГ), который обеспечивает увеличение времени циркуляции препарата в крови и снижает его иммуногенность. Препарат имеют парентеральную форму введения – 1 раз в 2–4 недели. Его эффективность в терапии ревматоидного артрита в комбинации с метотрексатом у больных, резистентных к монотерапии метотрексатом, была подтверждена в исследованиях RAPID [7].

Этанерцепт, в свою очередь, представляет собой искусственную димерную гибридную белковую молекулу, включающую рецептор ФНО- α , соединенный с Fc-фрагментом IgG1 человека. Имея в основе не моноклональное антитело, а рецептор к ФНО, этанерцепт отличается способностью связывать и устранять биологический

эффект не только ФНО- α , но и лимфотоксинальфа (или ФНО-бета). В ходе клинических испытаний препарат показал высокую эффективность и редкость возникновения побочных эффектов [8].

В мае 2012 г. в Российской Федерации одобрен новый препарат в ряде ингибиторов ФНО- α – голимумаб, представляющий собой полностью гуманизированное моноклональное антитело, иммуноглобулин G1, с особыми фармакологическими свойствами, позволяющими вводить препарат подкожно 1 раз в месяц. Препарат является субстанцией, синтезируемой гибридными клетками, образуемыми в трансгенных мышцах путем их иммунизации человеческим ФНО- α . Преимуществом голимумаба становится более удобная схема введения, а также полностью гуманизированная структура, минимизирующая развитие аллергических реакций. Эффективность и безопасность применения голимумаба в терапии анкилозирующего спондилита была изучена в ходе крупного многоцентрового, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования GO-RAISE, проходившего в 57 центрах Северной Америки, Европы и Азии [9, 10].

Дизайн исследования GO-RAISE

С декабря 2005 г. в исследование включены 356 пациентов с диагнозом анкилозирующий спондилит, верифицированным не менее чем за три месяца до начала исследования и соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям, с активностью заболевания по индексам индекс активности заболевания АС (BASDAI) и шкале боли в спине более 4 баллов [11].

Критерием включения также считалась неэффективность предыдущей терапии НПВП в рекомендованных максимально эффективных дозах в течение 3 месяцев или невозможность приема НПВП из-за непереносимости, побочных явлений или противопоказаний. Пациентам с латентным туберкулезом, выявленным при скрининге (рентгенография органов грудной клетки, туберкулиновый иликвантифероновый тест), назначалась превентивная терапия противотуберкулезными препаратами либо до терапии, либо одномоментно с началом терапии биологическим агентом [9–11].

Критериями исключения стали полные анкилозы суставов позвоночника, предшествующая терапия ГИБП (в варианте инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба, ритуксимаба), другие

воспалительные ревматические заболевания, инфекционные процессы в течение 2 месяцев, предшествующих началу терапии, больные вирусным гепатитом, ВИЧ-инфекцией, с трансплантированными органами, рассеянным склерозом [9].

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1,8 : 1,8 на три группы. Больные первой группы получали плацебо (n = 78), пациенты второй и третьей групп – голимумаб 50 мг (n = 138) и голимумаб 100 мг (n = 140), соответственно, в виде подкожных инъекций по 0,5 и 1,0 мл 1 раз в 4 недели. Для поддержания слепого метода, во второй группе пациентам вводился голимумаб 50 мг (шприц 0,5 мл) и плацебо (шприц 1,0 мл), в третьей группе – голимумаб 100 мг (шприц 1,0 мл) и плацебо (шприц 0,5 мл). В первой группе больные АС получали плацебо в обоих шприцах. Длительность стадии слепого исследования составила 104 недели. Препараты для лечения АС, которые пациенты получали до начала исследования (метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин, низкие дозы ГКС и НПВП), были разрешены к применению в прежних дозах [9].

Эффективность терапии АС оценивалась согласно данным Международного общества по спондилоартритам (Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS)). Первичной конечной точкой исследования послужили данные ASAS20 (20% улучшение) на 14-й неделе, вторичными конечными точками – ASAS40, ASAS частичная ремиссия, ASAS5/6. Активность заболевания оценивали с помощью индексов активности заболевания: BASDAI, визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боль в спине и ВАШ ночная боль, глобальная оценка самочувствия пациентом и уровень С-реактивного белка, оценка функционального статуса по индексу функциональных нарушений BASFI, метрологический индекс нарушения движений в позвоночнике BASMI, экскурсии грудной клетки и оценка качества жизни по опроснику состояния здоровья HAQ и SF-36. Кроме того, впервые в подобных исследованиях проводилась оценка сна (JSEQ – the Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire). Перед каждым введением исследуемого препарата в крови пациента определялся уровень концентрации голимумаба, а также оценивался титр антител к препарату на 0 и 24-й неделе лечения [9, 10].

На 16-й неделе исследования пациенты из групп 1 и 2, которые к 14-й неделе не показали минимального улучшения по таким параме-

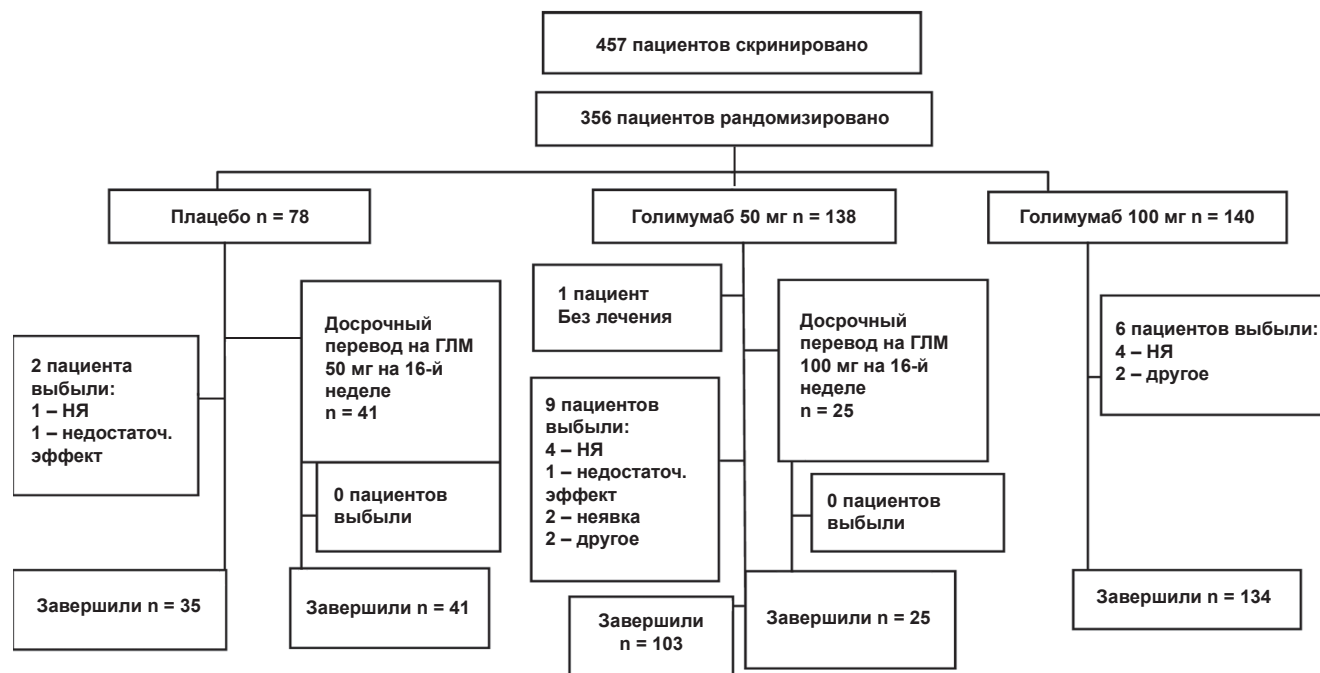
трам, как боль в спине по шкале ВАШ и утренняя скованность хотя бы на 20% по отношению к базовому показателю, формировали группу раннего перевода. Пациенты из группы плацебо, не достигшие минимального улучшения, были переведены на лечение голимумабом 50 мг, а больные, получавшие исследуемый препарат в дозе 50 мг, переводились на инъекции голимумаба по 100 мг 1 раз в месяц. В третьей группе, пациенты, не достигшие минимального улучшения, продолжали получать препарат в прежней дозе и с прежними интервалами. На 24-й неделе всех пациентов из группы плацебо переводили на терапию голимумабом в дозе 50 мг, а остальные получали препарат в прежней дозе. После 52-й недели пациенты получали препарат и выполняли инъекции самостоятельно в домашних условиях. На 104-й неделе заканчивался этап слепого исследования. Визиты в исследовательские центры совершались каждые 12 недель, проводилось комплексное обследование, оценивалась активность заболевания и наличие нежелательных явлений [9–11].

Результаты и их обсуждение

Первые данные по использованию препарата голимумаб при активном АС были представлены в 2008 г. за период 52 недели (с декабря 2005 по май 2007 гг.). Общее количество пациентов на этапе скрининга составило 457 человек, из них 356 были рандомизированы по группам (рис.).

Демографические и исходные характеристики были сбалансированы между группами, за исключением продолжительности заболевания, которая в группе больных, получавших голимумаб, оказалась меньше (табл. 1 и 2).

При оценке эффективности терапии оказалось, что ASAS20 на 14-й неделе достигли 59,4% и 60% пациентов, получавшие голимумаб 50 мг и 100 мг, соответственно. В группе плацебо 20% улучшение по ASAS отмечено у 21,8% пациентов ($p < 0,001$). Регрессионный анализ выявил корреляцию ASAS20 с уровнем СРБ и весом пациента, в то время как длительность АС и прием БПВП не влияли на результат. Ответ на 14-й неделе в группах комбинированной терапии был лучше у пациентов с более высоким уровнем СРБ $> 0,6$ мг/дл (66,1%) по сравнению с теми, у кого СРБ $\leq 0,6$ мг/дл (49,5%), и у пациентов с уровнем СРБ $> 1,5$ мг/дл (70,3%) в сравнении с теми, у кого СРБ $\leq 1,5$ мг/дл (51,9%) [9, 10].



Распределение пациентов до конца 24 недели [9]

Таблица 1

Клиническая характеристика групп больных АС [9]

Параметры	Плацебо	Голимумаб 50 мг	Голимумаб 100 мг	Комбинация
Мужчины, (%)	55(70,5)	102 (73,9)	98 (70,0)	200 (71,9)
Раса, (%)				
Европеоидная	57 (73,1)	103 (74,6)	102 (72,9)	205 (73,7)
Негроидная	1 (1,3)	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (0,7)
Азиатская	18 (23,1)	32 (23,2)	35 (25,0)	67 (24,1)
Другая	2 (2,6)	3 (2,2)	1 (0,7)	4 (1,4)
Возраст, года	41,0 (31,0–50,0)	38,0 (30,0–47,0)	38,0 (29,0–46,0)	38,0 (29,0–46,0)
Время от момента появления болей в спине	16,0 (6,0–24,0)	11,0 (6,0–19,0)	11,0 (5,0–18,5)	11,0 (6,0–19,0)
Время от момента появления первых симптомов АС	16,0 (5,0–25,0)	11,0 (6,0–18,0)	9,5 (4,0–18,0)	11,0 (5,0–18,0)
Время от момента установления диагноза АС	7,25 (2,80–18,60)	5,15 (1,60–11,60)	5,20 (1,50–13,25)	5,20 (1,50–12,30)
Пациенты, принимающие метотрексат, (%)	15 (19,2)	29 (21,0)	28 (20,0)	57 (20,5)
Доза метотрексата, мг/нед	15,0 (12,5–15,0)	12,5 (10,0–15,0)	12,5 (10,0–15,0)	12,5 (10,0–15,0)
Пациенты, принимающие сульфасалазин, (%)	24 (30,8)	33 (23,9)	37 (26,4)	70 (25,2)
Доза сульфасалазина, г/день	2,0 (1,3–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)
Пациенты, принимающие гидроксихлорохин, (%)	2 (2,6)	2 (1,4)	1 (0,7)	3 (1,1)
Доза гидроксихлорохина, мг/день	250 (200–300)	300 (200–400)	400 (400–400)	400 (200–400)
Пациенты, принимающие ГКС, (%)	13 (16,7)	26 (18,8)	18 (12,9)	44 (15,8)
Дозы преднизолона, мг/день	7,5 (5,0–10,0)	6,3 (5,0–7,5)	5,0 (2,5–7,5)	5,0 (5,0–7,5)
Пациенты, принимающие НПВП, (%)	72 (92,3)	124 (89,9)	123 (87,9)	247 (88,8)

Лабораторные и клинические показатели активности заболевания в группах, обследуемых больных АС[9]

Параметры	Плацебо	Голимумаб 50 мг	Голимумаб 100 мг	Комбинация
HLA-B27 носители, (%)	66 (84,6)	112 (81,8)	118 (84,3)	230 (83)
СРБ, мг/дл	1,15 (0,30–2,40)	1,10 (0,50–2,50)	0,90 (0,40–2,50)	1,00 (0,40–2,50)
СРБ ≤1,5 мг/дл, (%)	46 (59,0)	79 (57,2)	81 (57,9)	160 (57,6)
СРБ >1,5 мг/дл, (%)	32 (41,0)	59 (42,8)	59 (42,1)	118 (42,4)
Глобальная оценка пациентом активности болезни, ВАШ (0–10 см)	7,2 (6,2–8,4)	7,0 (5,9–8,0)	7,2 (6,0–8,6)	7,1 (6,0–8,2)
Оценка общей боли в спине, ВАШ (0–10 см)	7,6 (6,6–8,8)	7,5 (5,7–8,2)	7,9 (6,5–8,8)	7,6 (6,1–8,5)
Утренняя скованность, ВАШ (0–10 см)	7,1 (5,5–8,3)	7,1 (5,4–8,1)	7,6 (6,1–9,0)	7,3 (5,7–8,5)
Длительность утренней скованности, мин	77,4 (45,6–104,4)	77,4 (52,8–99,6)	90,0 (60,0–117,6)	90,0 (60,0–112,8)
Экскурсия грудной клетки, см	3,5 (2,3–4,5)	3,5 (2,5–5,5)	3,0 (2,0–5,0)	3,5 (2,5–5,2)
Ночные эпизоды болей в спине, ВАШ (0–10 см)	7,4 (6,0–8,6)	7,1 (5,2–8,1)	7,6 (6,5–8,8)	7,4 (5,7–8,5)
BASDAI (0–10)	6,6 (5,7–7,7)	6,6 (5,6–7,6)	7,0 (6,0–7,9)	6,8 (5,7–7,7)
BASFI (0–10)	4,9 (3,5–6,8)	5,0 (3,2–6,7)	5,4 (3,4–7,3)	5,2 (3,2–6,9)
BASMI (0–10)	4,0 (2,0–5,0)	3,0 (2,0–4,0)	3,0 (2,0–5,0)	3,0 (2,0–5,0)
SF36 Физический компонент (0–50)	28,3 (23,8–34,1)	29,7 (22,5–35,3)	29,8 (25,2–35,5)	29,7 (24,0–35,5)
SF36 Психологический компонент (0–50)	46,2 (37,1–54,8)	46,5 (36,8–54,1)	43,1 (33,5–53,5)	45,0 (34,8–53,9)
Опросник JSEQ (0–20)	9,0 (6,0–14,0)	10,0 (7,0–14,0)	11,0 (8,0–15,0)	11,0 (8,0–14,0)
Увеиты	25 (32,1)	28 (20,3)	30 (21,4)	58 (20,9)
Псориаз	8 (10,3)	7 (5,1)	16 (11,4)	23 (8,3)
Поражение кишечника	8 (10,3)	11 (8,0)	7 (5,0)	18 (6,5)
Дактилиты	1 (1,3)	9 (6,5)	13 (9,3)	22 (7,9)
Энтезиты	24 (30,8)	50 (36,2)	57 (40,7)	107 (38,5)
Периферические артриты	28 (35,9)	49 (35,5)	44 (31,4)	93 (33,5)

Большая доля пациентов в группе ГЛМ достигли ASAS20 уже после первой инъекции препарата через 4 недели. Значения BASDAI и BASFI были ниже в группах ГЛМ через 24 недели по сравнению с группой плацебо. Кроме того, ASAS40 на 24-й неделе в группах пациентов, получавших голимумаб 50 мг, 100 мг и плацебо, достигли 43,5%, 54,3% и 15,4% больных соответственно. Доля пациентов, достигших ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, частичную ремиссию на 24-й неделе были схожи с данными на 14-й неделе.

Из 41 пациента, вошедших в группу раннего перевода на 16-й неделе с плацебо на терапию ГЛМ 50 мг, ASAS20 на 24-й неделе достигли 50% больных, в то время как в группе пациентов, перешедших с ГЛМ 50 мг на ГЛМ 100 мг, указанного улучшения достигли только 25 пациентов (16%).

Как на 14-й, так и на 24-й неделе, пациенты, получавшие ГЛМ, показали улучшения по всем показателям ASAS20. Кроме того, 50% улучшение по индексу BASDAI достигло большее количество пациентов, получавших ГЛМ, по сравнению с группой плацебо. Значительное улучшение также показано по данным оценки ночной боли и уровню СРБ на 14-й и на 24-й неделях.

Средние изменения по индексу BASMI, по сравнению с исходными данными, были схожи на 14-й и 24-й неделях. Однако большее количество пациентов, принимавших ГЛМ 50 и 100 мг, показали улучшение более чем на единицу по сравнению с исходным BASMI на 14-й неделе. Кроме того, 3 из 5 компонентов оценки BASMI (тест Шобера, боковое сгибание позвоночника и расстояние между лодыжками) улучшились на 14-й неделе и сохранялись в дальнейшем.

Вместе с тем, не было отмечено улучшения на 14-й неделе по показателю экскурсии легких, но на 24-й неделе экскурсия легких была лучше у пациентов в группах ГЛМ по сравнению с группой плацебо ($p = 0,013$ и $p = 0,016$ соответственно) (табл. 3) [9, 10, 12].

На фоне терапии голимумабом, по сравнению с группой плацебо, были достигнуты значимые изменения по шкале оценки качества сна JSEQ[13]. Опросник JSEQ состоит из четырех вопросов, оценивающих частоту проблем со сном: проблемы с засыпанием, количество пробуждений за ночь, проблемы с бодрствованием в течение дня, чувством усталости при пробуждении. Пациенты отмечали количество дней с данными видами нарушения сна за последний месяц, оценивавшиеся по шкале 0–20. На момент включения средний показатель JSEQ составлял 9 баллов в группе плацебо, в группе ГЛМ 50 мг – 10 баллов, а в группе ГЛМ 100 мг – 11 баллов, что соответствовало средним и тяжелым показателям нарушения сна. На фоне проводимой

терапии у пациентов, получавших ГЛМ как 50, так и 100 мг, отмечены более значимые изменения на 14-й неделе более 2-х параметров опросника (за исключением количества пробуждений за ночь) [14]. К 24-й неделе эти изменения сохранялись и были схожи между собой в группах ГЛМ разных доз. Исследователями была отмечена корреляция между изменениями по JSEQ и изменениями в SF36, BASFI, BASDAI, оценке ночной боли и общей боли в спине по шкале ВАШ. На основании этой корреляционной связи главным предиктором изменения качества сна было признано изменение оценки ночной боли пациентом [9, 10, 13, 14].

Также оценивалось влияние ГЛМ на процесс воспаления в позвоночнике по шкале ASspiMRI-a (ASspineMRIactivity). 98 пациентам (1-я группа – 23 пациента, 2-я группа – 37 пациентов, 3-я группа – 38 пациентов) проведена МРТ-диагностика шейного, грудного и поясничного отделов в сагиттальной плоскости исходно (за 4 недели до начала терапии), на

Таблица 3

Динамика показателей на 24 неделе исследования [9]

Параметры	Плацебо (n = 78)	Голимумаб 50 (n = 138)	Голимумаб 100 (n = 140)	Комбинация (n = 278)
Глобальная оценка самочувствия пациентом, ВАШ (0–10 см)	-0,2 (-2,2, 1,0)	-2,6 (-5,2, -1,0)†	-3,6 (-5,9, -0,6)†	-3,3 (-5,6, -1,0)†
Оценка боли в спине, ВАШ (0–10 см)	-0,40 (-2,0, 1,0)	-3,5 (-5,6, -0,8)†	-3,9 (-6,4, -1,2)†	-3,7 (-6,3, -1,0)†
Утренняя скованность, ВАШ (0–10 см)	-0,2 (-2,3, 0,8)	-3,5 (-5,4, -1,1)†	-3,7 (-6,2, -1,4)†	-3,6 (-5,8, -1,2)†
BASFI (0–10)	0,4 (-1,1, 1,3)	-1,6 (-3,4, 0,0)†	-1,6 (-3,5, -0,3)†	-1,6 (-3,5, -0,2)†
BASDAI 50 (%)	11 (14,7)	66 (50,8)†	66 (47,8)†	132 (49,3)†
Ночная боль в спине, ВАШ (0–10 см)	-0,4 (-1,9,0,9)	-3,1 (-5,6, -0,8)†	-3,5 (-6,7, -0,8)†	-3,3 (-6,2, -0,8)†
СРБ, мг/дл	0,0 (-0,6, 0,3)	-0,7 (-2,0, 0,0)†	-0,5 (-1,8, 0,0)†	-0,6 (-1,9, 0,0)†
BASMI (0–10)	0,0 (-1,0, 0,0)	0,0 (-1,0, 0,0)	-0,2 (-1,0, 0,0)	0,0 (-1,0, 0,0)
Затылок – стена, см	0,0 (-1,0, 1,0)	0,0 (-1,5, 1,0)	0,0 (-1,3, 0,5)	0,0 (-1,5, 0,5)
Сгибание в поясничном отделе, см	0,0 (-0,5, 0,5)	0,5 (-0,2, 1,0)‡	0,3 (-0,3, 1,0)	0,4 (-0,2, 1,0)‡
Повороты в шейном отделе, степень	4,0 (-2,0, 14,0)	5,5 (-2,0, 15,5)	5,0 (-2,0, 12,0)	5,0 (-2,0, 13,0)
Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника, см	1,0 (-0,7, 2,5)	2,0 (0,0, 3,8)‡	1,0 (-0,5, 3,9)	1,5 (-0,2, 3,9)‡
Интермалеолярная дистанция, см	-2,0 (-8,0, 9,0)	6,0 (-2,0, 16,0)§	5,3 (-2,0, 15,0)§	6,0 (-2,0, 16,0)†
Экскурсия грудной клетки, см	0,0 (-0,5, 0,7)	0,5 (-0,5, 1,3)‡	0,2 (-0,5, 1,0)	0,3 (-0,5, 1,0)‡
SF36				
Физический компонент суммарно (0–50)	2,0 (-2,4, 7,7)	7,9 (1,1, 17,6)†	8,1 (2,1, 15,0)†	8,1 (2,0, 16,6)†
Психологический компонент суммарно (0–50)	-0,3 (-3,2, 6,3)	1,4 (-3,3, 6,6)	5,2 (-2,3, 12,8)§	2,9 (-2,8, 9,7)‡
JSEQ(0–20)	-1,0 (-3,0, 1,0)	-3,0 (-6,0, 0,0)†	-4,0 (-7,0, 0,0)†	-3,0 (-6,0, 0,0)†

* – ВАШ – визуальная аналоговая шкала; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASDAI50 – улучшение по индексу BASDAI не менее, чем на 50%; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; JSEQ – Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire; † – $P < 0.001$ versus placebo; ‡ – $P < 0.05$ versus placebo; § – $P < 0.01$ versus placebo.

14-й и 104-й неделе [9]. Активность воспаления оценивалась по следующим параметрам: гиперинтенсивность костного мозга (отек), количество эрозий [15]. Исходно показатели ASspiMRI-а у пациентов в группе ГЛМ 100 были ниже, чем у пациентов в группе плацебо и ГЛМ 50. На 14-й неделе отмечены значительные изменения в группе ГЛМ50 по сравнению с плацебо ($p = 0,047$), в то время как изменения между группами ГЛМ50 и ГЛМ 100 мг были статистически незначимыми ($p = 0,14$) [16]. Динамика показателей воспаления на 14-й неделе была положительной: улучшение по индексу ASspiMRI-а на 37%, а к 104 неделе – на 43%, в то время как в группе плацебо отмечалось распространение воспалительного процесса и появление новых очагов костномозгового отека (рис. 2). Также в данном исследовании была выявлена корреляционная связь между уровнем СРБ и МРТ-признаками воспаления. В группах ГЛМ с более высоким уровнем СРБ была более значимая положительная динамика индекса ASspiMRI-а [9, 15–17].

В ходе GO-RAISE было исследовано 92 биомаркера: острофазовые белки (альфа-1-антитрипсин, СРБ, гаптоглобин, сывороточный амилоид Р, фактор Виллебранда), показатели костного метаболизма (P1NP, остеокальцин, диоксипиридинолин), фактор свертываемости крови (ингибитор активации плазминогена 1),

показатели крови (С3 и ферритин), маркеры воспаления (хемокины, ENA78, ИЛ-6, ICAM1, MMP3, TIMP1, TNF-рецептор 2), метаболические факторы (аполипопротеин С3, лептин) и другие (инсулин, белок, связывающий половые гормоны и белок, связывающий тироксин) [18].

К 14-й неделе значимыми предикторами ответа ASAS20 стали уровень P1NP и инсулина, а 50% улучшения по индексу BASDAI – исходные уровни лептина, IgM и VEGF, а также улучшения BASFI-TIMP1 и P1NP. Результатом данного анализа стало подтверждение значимости диагностической панели из двух или трех биомаркеров нежели оценка уровня только показателя СРБ [9, 18].

Фармакокинетический анализ концентрации ГЛМ в крови пациентов показал, что на 14-й неделе уровень ГЛМ в сыворотке был выше у больных АС, достигших 20% улучшения ASAS, в то время как после досрочного перехода на 16-й неделе, концентрация была одинакова в группах ГЛМ разных доз [9]. Была обнаружена обратная корреляция между концентрацией ГЛМ в сыворотке и титром антител: чем ниже концентрация, тем выше уровень антител к ГЛМ. Наиболее высокий титр антител к ГЛМ был у пациентов, переведенных с дозировки 50 на 100 мг, при этом они не получали сопутствующую терапию метотрексатом [9, 10].

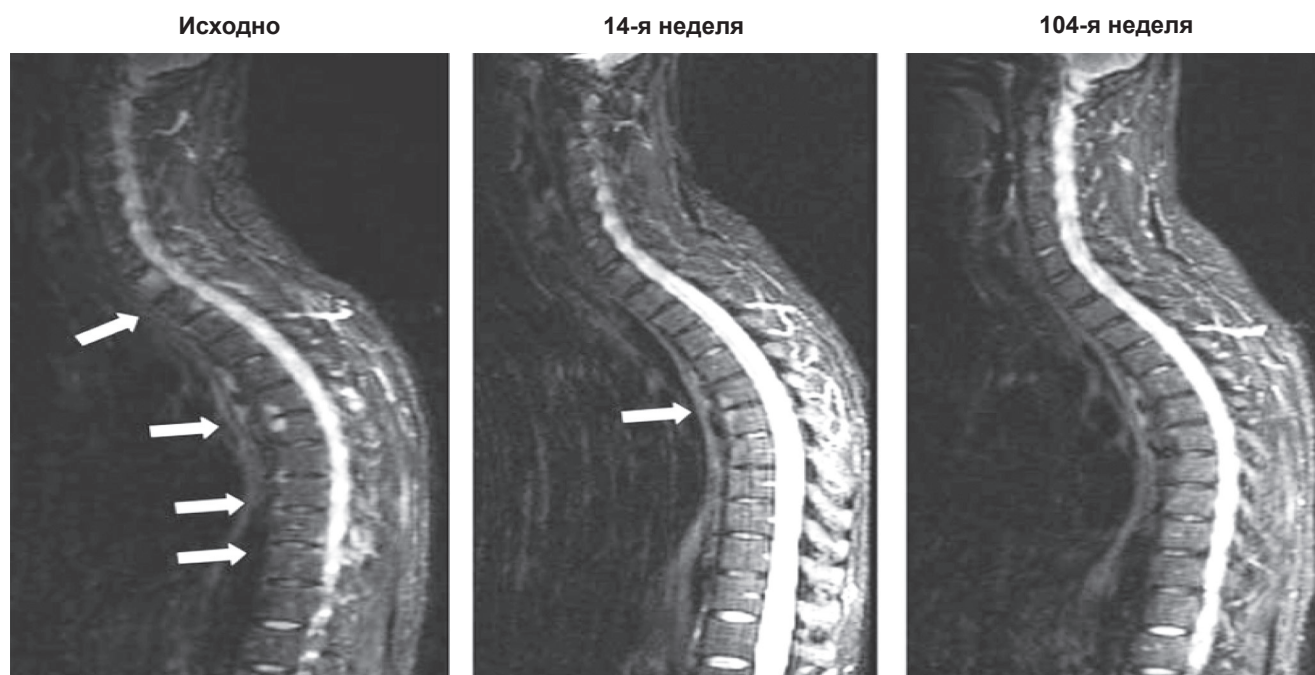


Рис. 2. Динамика МРТ-картины шейного и грудного отдела позвоночника в начале исследования, через 14 и 104 недели у пациента, который получал 50 мг ГЛМ, на 16-й недели был переведен в группу ГЛМ 100 мг [16]

Оценка безопасности применения ГЛМ у пациентов с АС показала, что нежелательные явления (НЯ) дв в количестве более 1 встречались у всех пациентов уже на 16-й неделе: 77,4% в группах ГЛМ и 74,0% в группе плацебо. Наиболее частыми среди нежелательных явлений были инфекции верхних дыхательных путей в виде назофарингита: 19,5% – плацебо, 27,7% – голимумаб 50 мг и 100 мг. По распределению типов нежелательных явлений разницы между группами не было, за исключением инфекций: 36,4% – плацебо, 46,4% – голимумаб 50 мг, 48,6% – голимумаб 100 мг. Два случая базальноклеточной карциномы кожи: 1 – плацебо, 1 – голимумаб 100 мг. Частота серьезных нежелательных явлений: 8,0% – голимумаб 50 мг, 14,5% – голимумаб 100 мг. Частота тяжелых инфекций: 1,3% – плацебо, 1,4% – голимумаб 50 мг, 4,2 – голимумаб 100 мг [9, 10].

Вместе с тем, 18% пациентов (65 человек) были исключены из исследования по причинам неэффективности – 7,4%; нежелательных явлений – 5,3%, других причин – 5,3%. Случаев смертности и случаев злокачественных новообразований (кроме двух случаев базально-клеточной карциномы) до 24-й недели не было. Пациенты, принимающие до и в течение исследования БПВП (метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин), имели меньшую частоту НЯ по сравнению с пациентами монотерапии ГЛМ. 9 пациентов (2,9% – 50 мг ГЛМ, 2,9 – 100 мг и 1,3% плацебо) прекратили прием ГЛМ вследствие развития НЯ. 9 пациентов имели повышение трансаминазной активности $\geq 100\%$. Из них большее количество пациентов были на превентивной противотуберкулезной терапии (изониазид или двухкомпонентная схема изониазид + рифампицин). К 14-й неделе 10,1% в группе ГЛМ 50 мг, 14,8% – 100 мг и 12,9% в группе плацебо впервые отмечается положительный тест на антинуклеарный фактор, 1 пациент из группы ГЛМ 100 мг имел повышенный титр антител к двуспиральной ДНК, при этом клинических проявлений СКВ-подобного синдрома, индуцированного приемом ЛС, не выявлялось [9, 10].

Заключение

Появление возможности применения ГИБП позволило перейти на новый уровень контроля над такими заболеваниями, как ревматоидный артрит, псориазический артрит, анкилозирующий спондилит. Ингибиторы ФНО-а показали свою клиническую эффективность не только в

купировании проявлений острого воспаления, но и в регрессировании деструктивных процессов. Так, применение голимумаба у пациентов с высокой активностью заболевания АС (BASDAI ≥ 4) позволяет достичь быстрой клинико-лабораторной динамики состояния, улучшения структурных изменений по данным магнитно-резонансной томографии, а также сохранить хороший ответ на протяжении длительного времени терапии с достойным качеством жизни. Полученные в ходе исследования GO-RAISE данные свидетельствуют о том, что применение голимумаба в дозе 50 мг при АС является оптимальной эффективной дозой, так как эффективность сопоставима с эффективностью 100 мг, однако количество нежелательных явлений отмечается реже. Введение препарата осуществляется с помощью предварительно заполненных шприцев и инъекторов для самостоятельного использования подкожно 1 раз в месяц. Комбинированная терапия ГЛМ и БПВП является более эффективной, чем монотерапия, так как реже наблюдается образование антител к ГЛМ и феномен «ускользания» эффекта.

Литература

1. *Ревматология*. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 290–291.
2. *Клиническая ревматология: руковод. для практикующих врачей* / Под ред. В.И. Мазурова. – СПб.: Фолиант, 2001. – С. 88, 102–103.
3. Braun, J. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis / J. Braun [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1995. – № 38 – P. 499–505.
4. Heijde, D. van der. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT) / D. van der Heijde [et al.] for the Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group // *Arthritis Rheum.* – 2005. – № 52. – P. 582–591.
5. Revicki, D.A. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the Adalimumab Trial Evaluating Long-Term Safety and Efficacy for Ankylosing Spondylitis (ATLAS) / D.A. Revicki [et al.] // *J Rheumatol.* – 2008. – № 35. – P. 1346–1353.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept and infliximab

for ankylosing spondylitis. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) // Technology Appraisal Guidance. – 2008. – 143.

7. *Насонов, Е.Л.* Новые аспекты фармако-терапии ревматоидного артрита: фокус на цертолизумабапэгол / Е.Л. Насонов, В. Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 1. – С. 40–49.

8. *Davis, J.C.Jr.*, Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial / J.C. Davis Jr. [et al.] for the Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group // Arthritis Rheum. – 2003. – № 48. – P. 3230–3236.

9. *Inman, R.D.* Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosings pondylitis: results of a randomized., double-blind., placebo-controlled., phase III trial / R.D. Inman [et al.] // Arthritis Rheum. – 2008. – № 58. – P. 3402–3412.

10. *Braun, J.* Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study / J. Braun // Annals of Rheumatic Diseases. – 2012. – № 71(5). – P. 661–667.

11. *Linden, S. van der.* Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria / S. van der Linden, H.A. Valkenburg, A. Cats // Arthritis Rheum. – 1984. – № 27. – P. 361–368.

12. *Heijde, D. van der.* Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with

the 2-step and 10-step definitions / D. van der Heijde, R. Landewe, E. Feldtkeller // Ann Rheum Dis. – 2008. – № 67. – P. 489–493.

13. *Deodhar, A.* Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial / A. Deodhar, J. Braun, R.D. Inman [et al.] // Arthritis Care & Research. – 2010. – P. 1266–1271.

14. *Jenkins, C.D.* A scale for the estimation of sleep problems in clinical research / C.D. Jenkins [et al.] // J ClinEpidemiol. – 1988. – № 41. – P. 313–21.

15. *Ware, J.E. Jr.* The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection / J.E. Ware Jr., C.D. Sherbourne // Med Care. – 1992. – № 30. – P. 473–83.

16. *Braun, J.* Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study / J. Braun [et al.] // Annals of Rheumatic Diseases. – 2012. – № 71. – P. 878–884.

17. *Hermann, R.G.* The effect of golimumab on structural spinal changes in ankylosing spondylitis: magnetic resonance imaging results of the placebo-controlled GO-RAISE study – poster-tours / R.G. Hermann [et al.] // Annals of Rheumatic Diseases. – 2011. – № 70 (suppl. 3). – P. 338.

18. *Wagner, C.* Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab / C. Wagner [et al.] // ARD Online First, publ. on October 28., 2011 as 10.1136/ard. – 2010. – 148890.

Р.Р. Самигуллина

Тел.: 8-981-896-24-44

e-mail: dr.samigullina@yandex.ru

ОСТЕОПОРОЗ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Т.И. Белоусова¹, М.А. Убелс², Э.В. Земцовский^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

² Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Россия

OSTEOPOROSIS AND HERITABLE CONNECTIVE TISSUE DISORDERS AT PEOPLE OF YOUNG AGE

T.I. Belousova¹, M.A. Ubels², E.V. Zemtsovsky^{1,2}

¹ State Pediatric Medical university, Saint-Petersburg, Russia

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

© Т.И. Белоусова, М.А. Убелс, Э.В. Земцовский, 2013

В статье обсуждаются вопросы распространенности остеопороза, его медико-социальных последствий, рассматриваются факторы риска переломов костей. В настоящее время остеопороз не считается проблемой исключительно лиц пожилого и старческого возраста, поскольку развитие этого заболевания тесно связано с недостаточным накоплением пиковой костной массы в молодом возрасте. Рассмотрена проблема остеопороза у детей и подростков. Показано, что недостаточное накопление пиковой костной массы связано не только с возрастающей агрессивностью внешней среды, нарушением питания, кальциевым обменом, но и в значительной мере – с генетическими нарушениями. Подробно анализируются основные диспластические синдромы, связанные с мутацией белков внеклеточного матрикса. Рассматриваются механизмы формирования остеопороза при несовершенном остеогенезе, синдроме Элерса – Данло и синдроме Марфана. Проведен анализ молекулярно-генетических механизмов, ответственных за развитие скелетопатии при наследственных синдромах, протекающих с марфаноподобным фенотипом. Статья будет интересна врачам ревматологам и терапевтам.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность костной ткани, наследственные нарушения соединительной ткани, дисплазия соединительной ткани, диспластические синдромы и фенотипы.

This article is dedicated to the questions of prevalence of osteoporosis, its medical and social consequences, and risk factors of fractures of bones. Despite the widespread idea of osteoporosis as a problem of persons of advanced and senile age, in this item it is shown that development of this disease is closely connected with insufficient accumulation of peak bone weight in young age also. The osteoporosis problem at children and teenagers is also discussed and studied. It is shown that insufficient accumulation of peak bone weight is connected not only with increasing aggression of an environment, malnutrition, calcic exchange, but also, considerably, with genetic disorders. The main connective tissue syndromes with a mutation of proteins of extracellular matrix connected were analyzed in detail. Mechanisms of formation of osteoporosis with imperfecta osteogenesis, Ehlers-Danlos syndrome and Marfan syndrome were also considered as a point of interests. The analysis of the molecular and genetic mechanisms responsible for development of a skeletal abnormalities at connective tissue disorders, proceeding with a marfanoid phenotype was carried out. From our point of view this theme could be interesting to doctors of different branches such as rheumatologists and physicians.

Key words: osteoporosis, mineral density of bone tissue, heritable connective tissue disorders, connective tissue syndromes and phenotypes.

I. Остеопороз: эпидемиология, некоторые аспекты патогенеза

Согласно определению экспертов ВОЗ, остеопороз – метаболическое гетерогенное заболевание костей, характеризующееся генерализованной потерей костной массы, превосходящей возрастную и половую нормы, а также нарушением архитектоники костной ткани, что приводит

к снижению физической прочности кости и развитию переломов [1]. Это полиэтиологическое заболевание, основной причиной развития которого могут быть как генетическая предрасположенность, так и факторы внешней среды, но, как правило, имеет место их сложное взаимодействие. Принято считать остеопороз проблемой лиц пожилого возраста, в особенности

женщин постменопаузального периода. Вместе с тем, накоплены данные, свидетельствующие о том, что основы остеопороза закладываются в детском и юношеском возрасте, и в его развитии важную роль играют наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ).

Распространенность. Остеопороз в России, как и во всём мире, представляет одну из важнейших проблем здравоохранения, поскольку частота его в последние десятилетия постоянно увеличивается. По данным Е.Е. Михайлова с соавт. (1997), при денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз в России выявляется у каждой третьей женщины и каждого пятого мужчины. Это означает, что остеопорозом в России больны более 10 млн человек [2]. Аналогичные показатели распространённости остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы.

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями – переломами позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими значительный подъём заболеваемости, инвалидности и смертности среди лиц пожилого возраста и, соответственно, большие материальные затраты в области здравоохранения. По данным ВОЗ, остеопороз находится на 5-м месте среди заболеваний, наносящих значительный ущерб общественному здоровью, после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, сахарного диабета и внезапной смерти. В Европе остеопороз имеет наиболее высокие показатели затрат на госпитализацию среди заболеваний, приводящих к постельному режиму вследствие серьезных осложнений. Среди городского населения России у 24% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше отмечается, по крайней мере, один клинически выраженный перелом. Как показали эпидемиологические исследования, частота переломов проксимального отдела бедренной кости среди населения в возрасте 50 лет и старше в России составляет в среднем 105,9 на 100 000 населения того же возраста (78,8 у мужчин и 122,5 среди женщин); частота переломов дистального отдела предплечья – 426,2 (201,1 среди мужчин и 563,8 среди женщин) [3].

Наиболее тяжёлые медико-социальные последствия обусловлены переломами проксимального отдела бедренной кости. Так, смертность в течение первого года после перелома в различных городах России колебалась от 30,8 до 35,1%, причём среди выживших после перелома

спустя год около 80% нуждались в постоянном уходе, а спустя два года постоянный уход был необходим 65,5% больных [4]. Согласно демографическому прогнозу, в связи с общей тенденцией старения населения, в течение следующего полувека ожидается увеличение ежегодного числа случаев переломов бедра более чем в 2 раза. В настоящее время во многих странах отмечается увеличение частоты остеопоротических переломов у людей в возрастной группе от 40 до 50 лет, что говорит не только об общей тенденции старения населения как причине роста заболеваемости, но и «омоложении» самого остеопороза в силу ухудшения экологической обстановки, демографических тенденций, генетических нарушений [5].

В пересмотренных в 2010 г. клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению остеопороза Российской ассоциации по остеопорозу утверждается, что следует выделять факторы риска, ассоциирующиеся с остеопорозом, и факторы риска переломов костей [6]. Предшествующие переломы и возраст относятся к предикторам переломов, вне зависимости от минеральной плотности костной ткани (МПКТ), а низкая МПКТ – один из наиболее значимых факторов риска остеопороза. Основными непосредственными причинами переломов являются снижение прочности и повышение травматизации костей. По данным Б.Л. Риггз (2000), примерно 70 процентов прочности кости обеспечивается за счет ее минеральной плотности. Остальная прочность кости зависит от её размеров, формы и архитектоники [7].

В настоящее время установлено, что в число факторов, играющих важную роль в патогенезе остеопороза и связанных с ним переломов, входят формирование низкого пика костной массы в молодом возрасте и интенсивная потеря кости в последующие годы жизни. Еще в работах R.P. Heaney (1986) пиковая костная масса была определена как наивысшее значение костной массы, достигнутое в результате нормального роста до момента, когда начинается неизбежная возраст-зависимая потеря костной ткани [8]. Именно высокая МПКТ позволяет лучше противостоять постоянному снижению плотности костной ткани, связанному с возрастом. По мнению разных авторов, сроки достижения пиков костной массы варьируют от 17–18 (Lu P.V. et al., 1996) и до 35 лет (Matckovic V. et al, 1994) [9]. Возраст достижения пиковой костной массы зависит от различных факторов, в том числе и от гео-

графии проживания. Так, российскими исследователями (Корнилов Н.В. с соавт., 2004 г.) определен возраст достижения пиковой костной массы поясничных позвонков у здоровых москвичей – 25–26 лет и петербуржцев – 21–22 года [10].

Главными детерминантами пика костной массы являются генетические и средовые факторы (поступление кальция, витамина D и белков, адекватная физическая нагрузка, гормональный, преимущественно эстрогеновый, статус, масса тела, морбидный фон, воздействие курения, наркотиков). Многочисленные близнецовые исследования показали, что до 70% вариабельности костной плотности генетически детерминировано. В настоящее время во многих генах найдены полиморфные аллели, ассоциированные с остеопорозом, такие как полиморфизм генов рецепторов витамина D, эстрогена, парагормона, трансформирующего ростового фактора (TGF- β), склеростина, ноггина. P. Peris с соавт. (2000) доказали взаимосвязь между полиморфизмом в промоторной области COL1A1 и идиопатическим остеопорозом у мужчин. Мутации в гене матриксной металлопротеиназы 2 (ММП 2) приводят к генерализованному остеопорозу [11]. Выявлены семьи, в которых высокий пик костной массы наследуется по аутосомно-доминантному типу, что указывает на роль пока еще не известных генов.

Остеопороз у детей и подростков. До недавнего времени развитие остеопороза связывали с возрастной потерей костной массы на фоне дефицита эстрогена, поэтому и рассматривали остеопороз как болезнь пожилых людей, хотя уже в 1973 г. С.Е. Dent отметил, что сенильный остеопороз представляет собой «педиатрическое» заболевание, истоки которого лежат в детском возрасте [12]. А.С. Аврунин с соавт. (1998) предполагают, что до 90% генетически детерминированной костной массы накапливается в детском и пубертатном возрасте [13]. В связи с этим в последние годы в России отмечается повышение интереса к проблеме остеопороза у детей и подростков. По данным эпидемиологического исследования Л.А. Щеплягиной (2003–2004 гг.), у 10–30% (в зависимости от возраста) практически здоровых российских детей выявлено снижение минеральной плотности костной ткани [14].

Исходя из результатов исследования, проведенного в Новосибирске О.В. Фаламеевой (2008), основными факторами риска остеопороза в детском и подростковом возрасте явля-

ются изменение роста-весовых показателей по сравнению с половозрастной нормой, наличие отягощенного наследственного анамнеза, проживание на территории высокого техногенного риска, низкое употребление продуктов, содержащих кальций, позднее или раннее начало менструаций, наличие сколиотической деформации и компрессионных переломов позвоночника в анамнезе [15].

Проблема остеопороза у лиц молодого возраста исследована недостаточно. Вероятно, идиопатический остеопороз у молодых этиологически гетерогенен, ряд пациентов могут иметь первичный дефект в локальной регуляции функции костных клеток, другие пациенты с мягкими формами заболевания могут не набрать необходимого количества костной массы в период роста скелета, часть из них может иметь генетическую предрасположенность для низкого пика костной массы.

II. Остеопороз и наследственные нарушения соединительной ткани

Особенностью строения здоровой костной ткани являются нормальные процессы синтеза, резорбции и ремоделирования костной ткани, которые могут нарушаться при многих болезнях. Поскольку наиболее многочисленным классом экстрацеллюлярных матриксных белков костной ткани являются коллагены I типа, которые играют важную роль в сохранении нормальной структуры и функции костной ткани, расстройств синтеза коллагеновых волокон (фибрилл) приводят к изменению микроархитектуры костной ткани, что негативно сказывается на ее прочности, и формированию остеопороза.

Практически все заболевания, связанные с дефектом коллагена, такие как синдром Марфана, Элерса – Данло, и несовершенный остеогенез, связаны с остеопорозом [16].

Несовершенный остеогенез (НО) – врожденное метаболическое заболевание кости, также известное как «врожденная недостаточность и ломкость кости», или болезнь Лобштейна – Вролика. НО встречается с частотой 1 на 10 000–20 000 живых новорожденных. Заболевание характеризуется вовлечением в патологический процесс костей и мышц, вызывается дефектом в синтезе коллагена I типа, который является главным компонентом матрикса кости. Биохимические и молекулярно-генетические исследования показали, что заболевание обусловлено мутациями в генах COL1A1 или COL1A2, кодирующих цепи проколлагена

I типа. Заболевание отмечается широким спектром фенотипов, варьирующих от легких до тяжелых и летальных форм. Легкие формы, как правило, обусловлены мутациями, которые приводят к снижению уровня нормального коллагена I типа, в то время как тяжелые и летальные формы вызваны доминирующими мутациями в COL1A 1 или COL1A 2, в результате которых возникают структурные дефекты в молекуле коллагена.

В настоящее время широко применяют классификацию D. Silence (1979), дополненную M. Ramachandran в 2008 г., которая базируется на данных клинического и рентгенологического обследования пациента и позволяет выделить четыре генетических типа заболевания. Общими и характерными клиническими признаками НО являются частые патологические переломы. Нарушение формирования коллагеновых волокон (фибрилл) при НО приводит к изменению микроархитектуры костной ткани, что негативно сказывается на ее прочности, и формированию остеопороза.

Исследование ультраструктуры костной ткани у больных НО показало, что длинные трубчатые кости имеют тонкий, резко разреженный кортикальный слой, расширенные костномозговые пространства, определяется истончение костных балок, которые имеют большое количество костных клеток на единицу площади и резкое уменьшение основного вещества кости. Митохондрии остеобластов костной ткани содержат осмиофильные включения в виде отдельных кристаллов гидроксиапатита или их скоплений, что можно рассматривать как нарушение обмена кальциевых и фосфатных ионов между цитоплазмой и матриксом митохондрий.

При НО имеет свои особенности и ультраструктура остеоицита. Отсутствие перегородок из минерализованного основного вещества кости между отдельными остеоицитами свидетельствует о замедленном костеобразовании, связанном, возможно, с понижением функции костных клеток. При изучении ультраструктуры минерализованного матрикса костных балок обнаружено, что интенсивность минерализации коллагеновых фибрилл не везде одинакова. Резкое уменьшение внутривнутрипериодных поперечных линий, а также изменения диаметра фибрилл и их дезинтеграция объясняют непрочную связь между кристаллами гидроксиапатита и коллагеновыми фибриллами [17].

При исследовании костного матрикса пациентов с НО наблюдалось не только снижение

уровня коллагена, но и некоторых неколлагеновых белков костного матрикса, таких как остеоонектин, бигликан, декорин, тромбоспондин, фибронектин, играющих важную роль в процессах ремоделирования костной ткани [18]. Эти количественные изменения костного матрикса, помимо аномального коллагена, могут играть значительную роль в костной патологии при НО.

Синдром Элерса – Данло (СЭД) – гетерогенная наследственная болезнь соединительной ткани с разными типами наследования. Диагностика синдрома СЭД основана сегодня на Вильфраншских критериях (Beighton et al., 1998). Выделяется шесть типов СЭД: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия, дерматоспараксис [19].

Заболевание является генетически гетерогенным и отличается большим клиническим полиморфизмом. Ряд исследователей обращает внимание на склонность к переломам у пациентов с СЭД, при этом у больных определялись, наряду со снижением плотности костной ткани, аномалии структуры самой кости [20]. Патогенез остеопении при СЭД в настоящее время не изучен. Вероятно, имеет место сочетание молекулярно-генетического дефекта и внешних факторов, таких как сознательное ограничение физической активности в детском возрасте, усугубляющееся в дальнейшем поражением суставов, возможен также проприоцептивный дефект гипермобильных суставов. При анализе особенностей минерального и электролитного обмена у больных с СЭД И.В. Миньковым (1992) выявлены нарушения обмена мочевой и щавелевой кислот, что проявляется обменными нефропатиями с повышенной склонностью к образованию конкрементов. Кроме того, у больных СЭД обнаружена умеренная гипокальциемия за счет снижения уровня ионизированного Ca^{2+} на фоне повышения экскреции кальция с мочой, значительная фосфатемия со сниженной секрецией [21], что может играть определенную роль в патогенезе нарушения минерализации костной ткани и развития остеопении у этой категории больных.

Синдром Марфана (СМ) – аутосомно-доминантное, мультисистемное, плейотропное наследственное нарушение соединительной ткани, характеризующееся высокой вариабельностью клинических проявлений. Диагностика СМ основана на Гентских критериях (DePaere A. et al., 1996) и их пересмотре (Loeys B.L. et al., 2010). В 1991 г. мутация гена фибриллина-1 была идентифицирована как причина СМ [22]. В последнее время были обнаружены мутации в генах,

кодирующих рецепторы TGF- β 1 и 2 типов (TGF- β R1 и TGF- β R2), и выделен самостоятельный наследственный синдром Луиса – Дитца, по своим проявлениям сходный с СМ [23].

Сегодня есть основания думать, что мутации генов фибриллина, проявляющиеся клинически СМ и близкими к нему синдромами также могут стать причиной развития остеопороза. Немногочисленные исследования указывают на снижение минеральной плотности костной ткани у детей и взрослых пациентов, страдающих СМ.

Патогенез остеопороза при СМ изучен недостаточно. Некоторые работы по изучению детей и подростков с СМ предполагают, что недостаточные темпы приобретения пика костной массы является важным фактором, способствующим низкой минеральной плотности костной ткани у взрослых пациентов с СМ. Некоторые исследователи считают, что остеопороз при СМ связан с высоким ростом и низкой массой тела, характерными для данного заболевания, однако другие работы указывают на значительное снижение минеральной плотности костной ткани шейки бедра у мужчин с СМ по сравнению со здоровыми мужчинами высокого роста [24]. Т. Radonic с соавт. (2010) показали, что дети с СМ имеют значительно более низкие показатели минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника по сравнению с детьми контрольной группы того же возраста, пола, роста и этнической принадлежности [25].

Классический СМ связан с мутацией в гене фибриллина-1 (FBN1), регулирующего структурную функцию микрофибрилл. Фибриллин-1 играет важную роль в стабилизации TGF- β – связывающих белков (LTBPs) в экстрацеллюлярном матриксе, которые удерживают TGF- β в неактивном состоянии. Недостаточность взаимодействия фибриллина-1 и LTBPs может привести к избыточной активации TGF- β – сигнального пути. У мышей, мутантных по гену FBN1, отмечается повышенный остеокластогенез при нормальной дифференцировке остеобластов и формировании костей, что объясняется активацией RANKL (лиганда рецептора нуклеарного фактора κ B (NF- κ B), который рассматривается как механизм, включающийся в результате аномальной активации TGF- β – сигнального пути. Трансмембранные и растворимые формы RANKL, экспрессируемые остеобластами, связываются с рецептором RANK на остеокластах, активируя сигнальный путь, опосредованный NF- κ B, необходимый для дифференциации и функционирования остеокластов.

В исследованиях К.С. Mohammad с соавт. (2009) фармакологическое ингибирование TGF- β рецепторной киназы (SD-208) имело как анаболический (усиление дифференцировки остеобластов и остеосинтез), так и катаболический (снижение дифференцировки остеокластов и уменьшение резорбции костной ткани) эффекты [26]. В исследовании TGF- β антител *in vivo* В.Ж. Edwards с соавт. (2010) выявили увеличение минеральной плотности кости, трабекулярной толщины и объема кости за счет увеличения остеобластов и сокращения числа остеокластов. Некоторые исследователи предполагают, что аномальный FBN1 может играть роль в нарушении распределения механически вызванного напряжения или в воздействии на минерализацию кости.

В работах Н.Ю. Котельниковой (2008) выявлено достоверное повышение уровня фосфора и снижение уровня магния в крови у пациентов с СМ в сравнении с практически здоровыми лицами астенической конституции, а также низкий уровень средних значений паратиреоидного гормона, что может играть ведущую роль в патогенезе остеопороза у лиц с СМ [27].

В настоящее время известны синдромы, относящиеся к фибриллинопатиям, которые характеризуются неполным набором клинических признаков СМ – MASS-синдром, синдром Луиса – Дитца, синдром эктопии хрусталика, пролапс митрального клапана с признаками системного вовлечения соединительной ткани. Состояние минеральной плотности костной ткани при этих родственных синдрому Марфана ННСТ не изучено. Еще менее понятно, имеет ли место снижение минеральной плотности костной ткани при марфаноидной внешности (МВ). МВ сегодня рассматривается как самый распространенный диспластический фенотип, встречаемость которого среди лиц молодого возраста при использовании «мягких» диагностических критериев достигает 15% случаев.

Как показали исследования последних лет, даже мягкие признаки МВ имеют определенное клиническое и прогностическое значение и могут рассматриваться как предикторы фибрилляции предсердий и склеродегенеративных поражений аорты у лиц старших возрастных групп [28].

О МВ как фенотипе следует говорить при наличии признаков вовлечения костной системы (Гентские критерии, 2010) и отсутствии клинически значимых признаков вовлечения зрительного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Костная система считается вовлеченной,

если выявляются 4 костных признака у лиц с астеническим типом телосложения [29].

Признаки марфаноидной внешности (МВ).

1. Один из коэффициентов долихостеномелии:
 - уменьшение отношения верхнего сегмента к нижнему – ($V:H < 0,89$);
 - увеличение отношения размах рук к росту – ($PP:P \geq 1,03$) при условии нетяжелой степени сколиоза.
2. Один из признаков арахнодактилии:
 - симптом запястья;
 - симптом большого пальца.
3. Деформация грудной клетки любой степени (килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки или её асимметрия).
4. Вальгусная деформация стопы.
5. Плоскостопие.
6. Протрузия тазобедренного сустава любой степени.
7. Сколиоз или тораколюмбальный кифоз.
8. Лицевые дизморфии (не менее двух из пяти: долихоцефалия, энофтальм, антимонголоидный разрез глаз, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия).

При анализе работ, посвященных остеопорозу у детей и подростков, обращает на себя внимание выявляемая многими авторами взаимосвязь низкой МПКТ с костными признаками дизэмбриогенеза. Так, некоторые исследователи отметили достоверно чаще встречающуюся выраженную остеопению у подростков со сколиозом (11,9% по сравнению с 8,3% в здоровой популяции). Выявлена зависимость степени остеопении от степени выраженности сколиоза: среди детей с грубой деформацией позвоночника остеопения определялась у 70% пациентов. В.Г. Арсентьев (2009), установил, что у детей с дисплазиями соединительной ткани с вовлечением костной системы наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани значительно – 1 STD в поясничных позвонках (52,8 и 16,7% в группе сравнения) и во всем скелете (38,9 и 0%) [30]. Однако ранее не предпринимались попытки связать выявляемую ими остеопению с фенотипическими признаками МВ. По предварительным данным, полученным нами при исследовании лиц молодого возраста с МВ, складывается впечатление о наличии тесной взаимосвязи между состоянием плотности костной ткани и выраженностью остеопатий, являющихся неотъемлемой фенотипической характеристикой целого ряда наследственных синдромов, протекающих с марфаноподобным фенотипом.

Заключение

Проведенные в последнее десятилетие эпидемиологические исследования убедительно доказали, что нарушения структуры и функции опорно-двигательного аппарата связаны с формированием низкого пика костной массы в молодом возрасте. Именно недостаточная минеральная плотность костной ткани в детском и юношеском возрасте перерастает в проблему остеопороза у пожилых. Остеопороз у лиц молодого возраста тесно связан с рядом наследственных нарушений соединительной ткани, среди которых наибольшее значение имеют наследственные синдромы с марфаноподобным фенотипом. Доказана высокая распространенность остеопороза у лиц молодого возраста с костными признаками, характеризующими марфаноидную внешность. Есть все основания утверждать, что профилактические мероприятия, направленные на активацию формирования костной массы у лиц молодого возраста, могут быть полезными для предупреждения развития остеопороза у лиц старших возрастных групп.

Литература

1. Riis, B.J. Biochemical markers of bone turnover. II. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis / B.J. Riis // *Am J Med.* – 1993. – № 95 (5A). – P. 17–21.
2. Михайлов, Е.Е. Распространённость переломов позвоночника в популяц ионной выборке лиц 50 лет и старше / Е.Е. Михайлов, Л.И. Беневоленская, Н.М. Мылов // *Вестник травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова.* – 1997. – № 3. – С. 20–27.
3. *Resolution WHA 51.18.* Noncommunicable disease prevention and control. In: *Fifty-first World Health Assembly.* – Geneva, 1998. – 27.2, 3.
4. Сафронова, Ю.А. Особенности ведения больных с сенильным остеопорозом / Ю.А. Сафронова [и др.] // *Вестник СПбМАПО.* – 2011. – Т. 3, № 3. – P. 90–98.
5. *Клиническая ревматология* / под ред. проф. В.И. Мазурова. – СПб.: Фолиант, 2005. – 520 с.
6. Лесняк, О.М. Остеопороз (Клинические рекомендации) / О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленская – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 272 с.
7. Риггз, Л.Б. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / Б.Л. Риггз, Л.Д. Мелтон III; пер. с англ. под общей ред. проф. Е.А. Лепарского. – БИНОМ. Невский диалект, 2000. – 558 с.
8. Heaney, R.P. Distribution of calcium absorption in middle-aged women / R.P. Heaney, R.R. Recker // *Am J Clin Nutr.* – 1986. – № 43. – P. 299–305.

9. Lu, P.W. Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5–27 years / P.W. Lu [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – № 81 – P. 1586–1590.
10. Корнилов, Н.В. Определение минеральной плотности костной ткани подростков и юношей Санкт-Петербурга с целью ранней профилактики остеопороза / Н.В. Корнилов, С.А. Михайлов, В.Л. Малинин // Травматология и ортопедия России – 2004. – № 1. – С. 36–43.
11. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани : руковод. для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб. : ЭЛБИ, 2009. – 704 с.
12. Dent, C.E. Clinical aspects of metabolic bone disease / C.E. Dent. – Amsterdam. – 1973. – P. 60
13. Аврунин, А.С. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения) / А.С. Аврунин [и др.] – СПб. : Ольга, 1998. – С. 67.
14. Щеплягина, Л.А. Проблемы остеопороза в педиатрии: научные и практические задачи / Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева // Росс. педиатр. журн. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 4–11.
15. Фаламеева, О.В. Минеральная плотность костной ткани позвоночника у здорового населения детского, подросткового и юношеского возраста / О.В. Фаламеева [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2008. – № 1. – С. 58–65.
16. Kleerekoper, M. Biochemical studies in the evaluation and management of osteoporosis: current status and future prospects / M. Kleerekoper, G.W. Edelson // Endocr. Pract. – 1996. – № 2 – P. 13–19.
17. Baujat, G. Osteogenesis imperfecta, diagnosis information (clinical and genetic classification) / G. Baujat [et al.] // ArchPediatr. – 2008. – Vol. 15 (5). – P. 789–791.
18. Fedarko, N.S. Collagen metabolism in cultured osteoblasts from osteogenesis imperfecta patients / N.S. Fedarko [et al.] // J Bone Miner Res. – 1992 Aug. – №7(8) – P. 921.
19. Beighton, P. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997 / P. Beighton [et al.] // American Journal of Medical Genetics – 1998. – № 77(1) – P. 31–37.
20. Dolan, A.L. Assessment of bone in Ehlers Danlos syndrome by ultrasound and densitometry / A.L. Dolan [et al.] // AnnRheumDis. – 1998. – № 57 – P. 630–633.
21. Миньков, И.В. Состояние обмена фосфора, кальция, магния, щавелевой и мочевиной у детей с синдромом Элерса – Данлоса / И.В. Миньков // Сборник научных трудов Харьковского мед. ин-та «Новые аспекты диагностики заболеваний в детском возрасте». – Харьков. – 1992. – С. 66–68.
22. Giampietro, P.F. Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan syndrome / P.F. Giampietro [et al.] // Osteoporos Int. – 2003. – № 14 – P. 559–563.
23. Loeys, B. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome / B. Loeys [et al.] // Arch Intern Med. – 2001. – № 161 – P. 2447–2454.
24. Neptune, E.R. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome / E.R. Neptune [et al.] // Nat. Genet. – 2003. – № 33 (3) – P. 407–411.
25. Radonic, T. Losartan therapy in adult with Marfan syndrome: study protocol of the multicenter randomized controlled COMPARE trial / T. Radonic [et al.] // Journal: Trials. – 2010. – Vol. 11. – № 1 – P. 3–5.
26. Mohammad Khalid, S. Pharmacologic Inhibition of the TGF-b Type I Receptor Kinase Has Anabolic and Anti-Catabolic Effects on Bone / K.S. Mohammad [et al.] // PLoS ONE. – 2009. – № 4(4) – e5275. doi:10.1371.
27. Котельникова, Н.Ю. Маркеры метаболизма костной ткани у здоровых мужчин с разными конституциональными типами / Н.Ю. Котельникова, Е.Г. Бакулина // Казан. мед. журнал. – 2008. – Т. 90, № 4 (приложение) – С. 15–17.
28. Земцовский, Э.В. О понятиях «системное вовлечение соединительной ткани» и «вовлечение сердца» в свете пересмотра гентской нозологии для диагностики синдрома Марфана / Э.В. Земцовский // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 3–7.
29. Loeys, B.L. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / B.L. Loeys [et al.] // J. Med. Genet. – 2010. – Vol. 47. – № 7. – P. 476–485.
30. Арсентьев, В.Г. Исследование минеральной плотности костной ткани при дисплазиях соединительной ткани у детей / В.Г. Арсентьев, И.Д. Никифорова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – Прил. 1(25). – Ч. II. – С. 443.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник медицинской академии последипломного образования» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам учебной и учебно-методической, научной и научно-практической, лечебно-профилактической и клинической работы.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии с данными требованиями.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, с обычным интервалом между строчками, со стандартными полями (слева – 3 см, справа – 1 см, сверху и снизу – 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной.

2. Присылать следует 1 распечатанный экземпляр и электронный вариант на любом электронном носителе. Текст необходимо печатать в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, 14 кеглем, без переносов.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований, исторических статей – 10.

4. В начале первой страницы указываются инициалы и фамилия автора, название статьи (**на русском и английском языках**), наименование кафедры или лаборатории и учреждения, где выполнена работа, **телефонный номер и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией**.

5. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** (объемом не менее 200 и не более 250 слов). В резюме должны быть изложены основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Резюме не должно содержать аббревиатур. Далее должны быть приведены **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов)**.

6. В статье и библиографическом списке не должны упоминаться неопубликованные работы. Библиографический список должен быть оформлен по ГОСТу 7.0.52008. Источники располагаются в порядке их цитирования в тексте статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены. К статье обязательно прикладывают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложения. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения и социального развития РФ (аналогичного министерства в странах СНГ) или разрешение Этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

7. 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 и в резюме не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными на протяжении всей статьи.

8. Таблицы должны быть наглядными, иметь заголовки и пронумерованы. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Для всех показателей таблиц должны быть указаны единицы по СИ.

9. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подрисуночные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

10. Статья должна сопровождаться:

- направлением руководителя организации в редакцию журнала;
- рецензией ведущего специалиста по профилю статьи или ведущего специалиста организации;
- экспертным заключением о возможности опубликования в открытой печати.

11. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

12. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

13. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

14. Присланные материалы по усмотрению редколлегии направляются для рецензирования членам редакционного совета.

15. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.