

**РЕДАКЦИОННАЯ
КОЛЛЕГИЯ:**

Г.Г.Пискунов
(главный редактор),
А.В.Глазунов,
Ю.С.Голов,
В.И.Маколкин,
А.И.Мартынов,
Л.К.Мошетова,
Л.И.Ольбинская,
А.И.Синопальников
(зам. главного редактора),
Н.И.Фролов,
А.И.Хазанов
(научный редактор),
И.Л.Халиф,
Э.Г.Щербакова

Учредитель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж 2000 экз.

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати 20.03.1996 г.
(№ 014612)

Подписные индексы:

71842 – для индивидуальных подписчиков

38039 – для предприятий и организаций

(по объединенному каталогу
«Подписка-2004», том 1)

Адрес редакции:

Москва, ул. Поликарпова, д.10
Тел./факс: (095)946-0716

Для корреспонденции:

125284, г. Москва, а/я 74,

журнал «Российские
медицинские вести»

E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru

mvinfo@m-vesti.ru

«Russian Medical News»

Address of Editorial Office:

Polikarpova, 10,
Moscow, Russia.

Электронная версия журнала
находится в Интернете на веб-сайте
<http://www.m-vesti.ru>

Журнал входит в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК Минобразования
России, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени доктора наук

Перепечатка материалов только с разрешения
главного редактора и издателя.

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несут рекламодатели

РОССИЙСКИЕ МЕДИЦИНСКИЕ

Вести

В номере:

Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит

Оценка качества жизни при хронической бронхолегочной патологии

Факторы риска профессионального заражения хирургов вирусными заболеваниями

Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом

Прогностическое значение взаимосвязи показателей внешнего дыхания и уровня среднего давления в легочной артерии

Скрининг и диагностика предраковых изменений слизистой оболочки желудка у больных с синдромом диспепсии

Фармакоэкономические аспекты лечения больных внебольничной пневмонией

Оценка выраженности посттравматической субатрофии глаза с помощью ультразвукового сканирования

Применение фраксипарина в лечении острой непроходимости центральной артерии сетчатки и ишемической нейропатии

Врожденная диафрагмальная грыжа у новорожденных группы высокого риска

Состояние системного иммунитета у беременных с функциональным запором

В президиуме РАМН

СОДЕРЖАНИЕ № 3, 2004

Лекции, обзоры

- Хазанов А.И.*
Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: основные характеристики
и принципы лечения 4
- Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Новоженев В.Г.*
Оценка качества жизни при хронической бронхолегочной патологии
(обзор литературы) 13
- Крылов Н.Н.*
Факторы риска профессионального заражения хирургов вирусными заболеваниями 20

Исследования

- Нечаева Г.И., Конев В.П., Викторова И.А., Шилова М.А.,
Друк И.В., Вершинина М.В.*
Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани
семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти 25
- Лышова О.В., Провоторов В.М.*
Прогностическое значение взаимосвязи показателей внешнего дыхания
и уровня среднего давления в легочной артерии 33
- Котелевец С.М., Розенберг Т.Г., Пасечников В.Д., Мостовов А.Н.,
Чуков С.З., Мернова В.П.*
Скрининг и диагностика предраковых изменений слизистой оболочки желудка
у больных с синдромом диспепсии 37
- Слободин К.Э.*
Современный способ оценки степени выраженности посттравматической
субатрофии глаза с помощью ультразвукового сканирования 42
- Зайцев А.А., Миронов М.Б.*
Фармакоэкономические аспекты лечения больных внебольничной пневмонией
средней степени тяжести в стационаре 46

Отчет клинициста

- Мошетьова Л.К., Яценко О. Ю., Мизгирева А.П., Яровая Г.А.,
Нешкова Е.А., Борисенко И.Ф.*
Применение фраксипарина в лечении острой непроходимости центральной артерии
сетчатки и ишемической нейропатии 50
- Щитинин В.Е., Арапова А.В., Мельникова Н.И., Карцева Е.В., Кузнецова Е.В.*
Врожденная диафрагмальная грыжа у новорожденных группы высокого риска 57
- Халиф И.Л., Конович Е.А., Подзолкова Н.М., Гвасалия А.Г.*
Состояние системного иммунитета у беременных с функциональным запором 63

В президиуме РАМН

- Любарский М.С., Шевела А.И.*
Методы лимфодиагностики и оценки эффективности лечения лимфедемы,
лимфовенозной патологии и трофических язв 69
- Дедов И.И., Петеркова В.А.*
Новые технологии в диагностике и лечении синдрома низкорослости у детей 70
- Юшков Б.Г.*
Система крови и адаптация организма к экстремальным ситуациям 72
- Пиголкин Ю.И.*
Современные методы судебно-медицинской идентификации личности 73
- Бокерия Л.А.*
Клеточно-генные технологии при эндоваскулярном и хирургическом лечении
заболеваний сердца и сосудов 75

CONTENTS № 3, 2004

Lectures, reviews

- Khazanov A.I.*
Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: basic features and principles of the treatment 4
- R.F. Khamitov, L.Yu.Pal'mova, V.G.Novozhenov*
Evaluation of quality of life in chronic respiratory pathology (Review of literature) 13
- Krylov N.N.*
Risk factors of professional viral infestation of surgeons 20

Investigations

- Nechaeva G.I., Konev V.P., Viktorova I.A., Shilova M.A., Druk I.V., Vershinina M.V.*
Management of patients with connective tissue dysplasia by the family doctor for prevention of early and subitaneous death 25
- O.V. Lyshova, V.M. Provotorov*
Prognosticate value of interrelation between parameters of external breath and a level of average pressure in pulmonary arteries 33
- Kotelevets S.M., Rozenberg T.G., Pasechnikov V.D., Mostovov A.N., Chukov S.Z., Mernova V.P.*
Screening and diagnostics of premalignant changes of a stomach mucosa for patients with dyspeptic syndrome 37
- Slobodin K.Ye.*
Modern a method of evaluation of posttraumatic subatrophy of an eye degree by ultrasound scan 42
- Zaytsev A.A., Mironov M.B.*
Pharmacoeconomics of moderately-severe community-acquired pneumonia in a hospital 46

The clinician's experience

- Moshetova L.K., Yatsenko O.Yu., Mizgireva A.P., Yarovaya G.A., Neshkova Ye.A., Borisenko I.F.*
Fraxiparine application in the treatment of acute obstruction of the central retinal artery and ischemic neuropathy 50
- Schitinin V.Ye., Arapova A.V., Melnikova N.I., Kartseva Ye.V., Kuznetsova Ye.V.*
Congenital hiatal hernia at neonatal high risk groups 57
- Khalif I.L., Konovich Ye.A., Podzolkova N.M., Gvasaliya A.G.*
Systemic immunodefence in pregnant women with functional constipation 63

In the Presidium of the RAMS

- Lyubarsky M.S., Shevela A.I.*
Methods of lymphatic system diagnostics and assessment of lymphatic edema, lymphatic and venous pathology, trophic ulcers treatment efficacy 69
- Dedov I.I., Peterkova V.A.*
New technologies in diagnostics and treatment of stunting syndrome in children 70
- Yushkov B.G.*
Blood system and adaptation of the body to extreme situations 72
- Pigolkin Yu.I.*
Modern methods of medicolegal identification of the person 73
- Bokeriya L.A.*
Cellular and genetic technologies of endovascular and surgical treatment of cardiovascular diseases 75

УДК 616.36-003.826

Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: основные характеристики и принципы лечения

А.И. Хазанов

Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ,
Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

В 1980 г. J. Ludwig и соавт. описали неалкогольный стеатогепатит в качестве самостоятельной нозологической формы [27a]. Позднее стали использовать термины «алкогольный» (АСГ) и «неалкогольный» (НАСГ) стеатогепатит. Сначала эти термины обычно употребляли в случаях сочетания мелко- и крупнокапельного стеатоза печени, протекавшего с отчетливой воспалительно-некротической реакцией паренхимы печени. Подобные формы встречаются достаточно редко, преимущественно при лекарственных поражениях печени (пергексилен малеат, тамоксифен, метилдопа, вальпроат натрия) и в небольшой части случаев алкогольных гепатопатий. Со смешанными, мелко- и крупнокапельными, стеатогепатитами схожи синдром Рейя и острая жировая печень беременных. Далее было установлено, что стеатогепатиты, как АСГ, так и НАСГ, чаще развиваются на фоне крупнокапельного стеатоза печени. Показано также, что в большинстве случаев НАСГ по клиническим проявлениям, морфологической картине и исходам близок к АСГ. НАСГ чаще развивается при ожирении, сахарном диабете 2-го типа, дислипидемии.

ВОЗ рассматривает ожирение как причину «неинфекционной эпидемии». В большинстве развитых стран примерно у 30% населения, а в США приблизительно у 50% отмечается избыточная масса тела. Особую опасность для здоровья представляет центральный (абдоминальный) тип ожирения, при котором жир откладывается преимущественно в брюшной полости. Именно при этом типе ожирения чаще наблюдаются нарушения углеводного обмена, включая сахарный диабет 2-го типа. Сочетание ожирения центрального типа, нарушения толерантности к глю-

козе, инсулинорезистентности, гиперлипидемии и нередко артериальной гипертензии называют метаболическим синдромом, на фоне которого часто развивается НАСГ.

В «Государственном докладе о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2000 г.» отмечается: «Алкогольная ситуация в стране на протяжении длительного времени весьма неблагоприятна..., среднегодовое потребление алкоголя составляет около 14 л на человека, тогда как ВОЗ оценивает ситуацию как опасную при 8 л в год». Согласно суммарным данным, в развитых странах, в которых потребление алкоголя составляет максимально 10–11 л на человека в год, 11–13% населения злоупотребляют алкоголем, у 4–6% определяется алкогольная зависимость – алкоголизм. К этому можно добавить, что потребление более 12 л алкоголя в год приводит к отчетливому увеличению частоты формирования генетических дефектов у населения [3].

О «безопасных», вернее, относительно «безопасных» дозах алкоголя. До 1995 г. безопасными для мужчины считали усредненные ежедневные дозы алкоголя, соответствующие 30 мл этанола. При этом подчеркивали нежелательность ежедневного употребления алкоголя и приема его натощак. После 1995 г. более «безопасными» считают ежедневные дозы, соответствующие 10–20 мл этанола.

«Безопасных» доз не существует для больных циррозом печени и другими алкогольно-вирусными заболеваниями печени. Строго контролируют соблюдение этого требования больными, которым предстоит интерферонотерапия или трансплантация печени. Данные о степени опасности потребления различных доз алкоголя представлены в табл. 1.

Таблица 1

Оценка различных уровней потребления алкоголя (этанол) взрослыми

Характер потребления алкоголя	Ежедневные дозы этанола, г		Характер нередко развивающегося поражения печени
	мужчины	женщины	
Относительно безопасный уровень для лиц с неповрежденной печенью	Менее 30	Менее 20	У большинства поражение печени отсутствует
Рискованный уровень	30–60	20–40	Стеатоз
Опасный уровень	60–80	40–60	Стеатогепатит
Циррогенный уровень:			
Пенквино I*	80–160	60–110	Цирроз
Пенквино II	160 и более	Более 110	Цирроз

* Пенквино I – при длительном употреблении этанола цирроз печени развивается у 7–10% больных, пенквино II – у 10–18%.

Насколько актуальна проблема алкогольного стеатогепатита, видно из данных о динамике частоты летальных исходов острого вирусного гепатита и цирроза печени в 1980–1994 гг. (Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва). В этот период несколько искусственно менялось потребление алкоголя в стране, в 1985–1989 гг. оно уменьшилось в среднем на $1/3$ [11].

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют, что в рассматриваемый период времени наблюдалось медленное и сравнительно небольшое снижение частоты летальных исходов острого вирусного гепатита. Летальность при циррозе печени во время ограниченной продажи алкогольных напитков снизилась в 2,6 раза. Восстановление свободной продажи этих напитков привело к повышению частоты летальных исходов цирроза печени в 2,8 раза. Классификация хронических гепатитов, принятая в Лос-Анджелесе, не позволяет получить объяснение этого важного факта. Между тем, учитывая также приведенную ниже классификацию, предложенную J. Ludwig [27], можно предположить, что существенное уменьшение потребления алкоголя ведет к повышению частоты развития непрогрессирующих форм стеатогепатита,

а увеличение потребления алкоголя вызывает рост частоты развития второй и, особенно, третьей форм стеатогепатита по Ludwig и может способствовать учащению летальных исходов цирроза печени [9].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Макровезикулярные формы стеатогепатитов широко распространены и в ряде регионов по частоте развития приближаются к хроническим вирусным гепатитам. У 50–60% больных стеатогепатитом усугубляют его алкогольную природу, а у 40–50% выявляют неалкогольные формы заболевания.

В диагностике неалкогольного стеатогепатита очень важную роль играет исключение хронической алкогольной интоксикации, что нередко трудно выполнить.

Ожирение, сахарный диабет 2-го типа (инсулин-независимый) и гиперлипидемия по отдельности или в комбинации способствуют развитию НАСГ. Жировую печень у «ожирелых» диагностируют в 4,6 раза чаще, чем в популяции, тем не менее у 20–30% больных НАСГ отсутствуют ожирение, сахарный диабет и гиперлипидемия.

Таблица 2

Частота летальных исходов острого вирусного гепатита и цирроза печени у госпитализированных больных (ГВКГ им. Н.Н. Бурденко)

Заболевание	Продажа алкоголя						Всего больных	
	свободная		ограниченная		свободная			
	I период (1980–1984 гг.)		II период (1985–1989 гг.)		III период (1990–1994 гг.)		1980–1994 гг.	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Острый вирусный гепатит	18	41,9	13	30,2	12	27,9	43	100,0
Цирроз печени	90	40,4	35	15,7	98	43,9	223	100,0

Таблица 3

Распространенность заболеваний печени, ведущих к развитию фиброза печени, и возраст в момент выявления цирроза печени у 50% больных [30]

Факторы риска развития фиброза печени	Распространенность в мире	Возраст на стадии цирроза печени	
		мужчины	женщины
Инсулинорезистентность (сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия)	10% (600 млн человек)	–	–
Злоупотребление алкоголем	10% (600 млн человек)	61	61
Хроническая HBV-инфекция	5% (300 млн человек)	65	67
Хроническая HCV-инфекция	3% (180 млн человек)	69	74
Генетический гемохроматоз	0,5% (30 млн человек)		

В США стеатогепатит обнаружен у 19% «ожирелых» [Wannless I., Lentz J, 1990]. В целом в странах Запада в последние 10–15 лет существенно увеличился процент больных с ожирением и сахарным диабетом, частота развития жировой печени повысилась почти в 2 раза, достигая в популяции 10–24% (среди мужчин 16–24%). S. Bellentani и C. Tiribelli [15] в Северной Италии обследовали 6917 человек. Жировая печень была обнаружена у 16% лиц из контрольной группы, 46% «тяжело пьющих», 76% «ожирелых», 94% «тяжело пьющих и ожирелых». У 30% «ожирелых» выявлен НАСГ, у 40% «тяжело пьющих» и 70% «тяжело пьющих и ожирелых» – АСГ.

Место НАСГ среди основных заболеваний печени можно себе представить по данным, приведенным в табл. 3 [30].

Материалы, представленные одним из ведущих гепатологов мира – Th. Poynard совместно с V. Ratzin, служат первым свидетельством одинаковой циррогенности АСГ и НАСГ. Пока сколько-нибудь значительных конкретных цифровых данных о частоте развития циррозов на фоне НАСГ нет, но можно не сомневаться, что материалы Th. Poynard послужат стимулом для исследований в этом направлении. Учитывая, что частота циррозов печени неуточненной этиологии составляет примерно 13–18%, можно предположить, что исходы НАСГ займут значительную часть этой ниши.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В развитии стеатогепатитов обоих типов, по-видимому, решающую роль играют патологические процессы в печени. В последние годы среди этих патологических процессов все большее место занимает индукция ферментов гладкой эндоплазматической сети гепатоцита. Своеобразная реакция печени на токсичные дозы алкоголя и выраженное ожире-

ние известна давно. В 1968 г. отмечено повышение активности холинэстеразы у «ожирелых», страдающих жировой дистрофией печени (терминология того времени), и высказано предположение о возможности в этих случаях своеобразной гиперфункции печени типа перераздражения [7].

В 1976 г. были опубликованы результаты комплексного исследования, проведенного психиатром, радиологом и гепатологом, в которое были включены 282 больных с хронической интоксикацией алкоголя без признаков цирроза печени (1-я группа) и 109 больных алкогольным циррозом печени (2-я группа). При выполнении радионуклидной гепатографии у 64,5% обследованных 1-й группы отмечены признаки повышения показателей поглотительной и особенно выделительной функций печени. Во 2-й группе наблюдалось снижение выделительной и поглотительной функций печени. Изменения гепатограммы у больных 1-й группы были расценены как показатели «раздраженной алкогольной печени» [4].

Повышение активности холинэстеразы и показателей антипириновой пробы, а также характеристики поглотительной и выделительной функций печени по данным радионуклидной гепатографии у значительной части больных с хронической алкогольной интоксикацией и ожирением были связаны с предполагаемой индукцией ферментов гладкой эндоплазматической сети (микросомальной фракции) гепатоцитов. Индукцию ферментов вызывало постоянное перераздражение этой системы избыточными количествами субстрата. Мы по-прежнему называли это состояние раздраженной печенью [8].

В последнее десятилетие значительно изменилось представление о патогенезе стеатогепатитов обоих видов [1, 13, 17–20, 23]. В развитии стеатогепатита важную роль играют грубые нарушения обмена, связанные с индукцией цитохрома P450 2E1 (CYP 2E1), расположенного в гладкой эндоплазматической сети, т. е. в микросомальной фракции гепато-

цита [4]. В течение ряда лет считали, что именно эта часть цитохрома P450 2E1, или CYP 2E1, ответственна за расщепление избыточных количеств алкоголя и немногих лекарственных средств. При этом развивается оксидативный стресс, который рассматривают как результат нарушения равновесия между избыточным образованием продуктов перекисного окисления и мощностями защитных детоксицирующих процессов.

Недавно установлено, что преобразование жирных кислот и кетоновых тел у больных НАСГ также происходит в цитохроме P450 2E1 [19, 25, 36]. Избыточное поступление субстратов, включая жирные кислоты, кетоновые тела и алкоголь, приводит к индукции CYP 2E1, которую можно охарактеризовать, как состояние, близкое к перегрузке. Продукты MEOS (микросомальная этанолаксилирующая система) в условиях перегрузки включают также патологические примеси, в первую очередь обилие свободных радикалов и других продуктов перекисидации жиров. Указанные патологические примеси вызывают поражение печени, в частности митохондрий. Повреждения последних вызывают обострение оксидативного стресса, а также уменьшение продукции митохондриального фермента альдегиддегидрогеназы, что ведет к увеличению выраженности ацетальдегидемии. Кроме того, «гиперфункциональный» CYP 2E1 превращает ряд ксенобиотиков в токсичные продукты. При этом уменьшаются запасы антиоксиданта глутатиона.

В том случае, если перечисленные нарушения прогрессируют, сначала они приводят к воспалению жировой печени и стеатогепатиту, а затем – к развитию фиброза, а в наиболее тяжелых случаях – цирроза. Такие тяжело протекающие формы заболевания можно рассматривать как циррозирующий вариант стеатогепатита.

В развитии НАСГ отмечается ряд особенностей [2, 11, 13, 17, 18, 20]. Инсулинорезистентность – характерный признак НАСГ, по-видимому, частично связана с гиперфункцией CYP 2E1 и выбросом больших количеств продуктов перекисидации жирных кислот. Одновременно у этих больных, как и при АСГ, наблюдаются активизация и дислокация кишечной флоры или избыточный рост бактерий в тонкой кишке, с которым связан увеличенный выброс эндотоксина – липополисахарида оболочки грамотрицательных микробов – в кровь портальной системы. Увеличение количества поступающего в печень эндотоксина в сочетании с продуктами перекисидации жирных кислот ведет к избыточной активизации клеток Купфера и выбросу провоспалительных цитокинов, в первую очередь туморнекротизирующего фактора, который играет важную роль в непосредственной активизации некровоспалительного и фиброзирующего процессов в печени [18, 22].

Высказано предположение, что у части больных НАСГ, у которых отсутствуют признаки инсулинорезистентности, решающую роль в развитии заболевания, возможно, играют нарушения деятельности кишечника с последующим формированием гиперэндотоксинемии [6, 33]. В этом отношении возникает историческая параллель. В 1947 г. Д.Д. Лохов опубликовал основополагающую работу [5], в которой доказывал связь развития цирроза печени с катаральными желтухами и желтой дистрофией печени (терминология того времени), т. е. возможность развития вирусного цирроза. В этой статье он также отметил, что давние предположения о связи возникновения цирроза с патологией кишечника оказались неверны.

Спустя почти 60 лет, правда, на новом уровне диагностических возможностей мы возвращаемся к концепции начала XX века, но совершенно по-иному представляем себе связь патологии кишечника с патологией печени. К этому можно добавить, что кишечный компонент в прогрессировании НАСГ особенно выражен у больных с ожирением, перенесших операцию наложения илеоцекального анастомоза.

В развитии жировой печени важную роль играют генотипические особенности. В частности, согласно гипотезе J. Neel (1962), в далеком прошлом у обладателя «экономного генотипа» было больше возможностей выжить в условиях недостаточности питания благодаря развитию инсулинорезистентности и поддержания таким образом нормогликемии. В современных условиях, характеризующихся избыточным питанием и гипокинезией, подобная направленность обмена часто оказывается губительной.

Следует остановиться также на сочетанных формах поражений печени. Алкогольно-вирусные хронические гепатиты достаточно хорошо известны, в частности мы ещё в 1976 г. указывали на их нередко наблюдающиеся высокую активность и прогрессирующее течение [4].

К настоящему времени накоплены данные о развитии лекарственных поражений на фоне НАСГ [21]. Выше были приведены данные о частом сочетании НАСГ и АСГ [15]. Во многих случаях эти формы заболевания также отличаются высокой активностью.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Основные клинико-морфологические формы неалкогольного стеатогепатита представлены в классификации, предложенной J. Ludwig [27]. Гистологическая картина НАСГ неотличима от таковой алкогольного заболевания печени.

1. Макровезикулярная жировая печень без фиброза с минимальными воспалительными изменениями. Характерно непрогрессирующее течение болезни.

Таблица 4

Степени, или градация, неалкогольного стеатогепатита по Е. Brunt (2000)

Степень поражения печени	Стеатоз	Баллонная дегенерация	Воспаление
Умеренная (I)	1–2	Минимальная	Л – 1–2 П – отсутствует или умеренно выражена
Средняя (II)	2–3	Отмечается в зоне 3	Л – 2 П – умеренно выражена
Тяжелая (III)	3	Заметна в зоне 3	Л – 3 П – 3

Условные обозначения. 1 < 33%, 2 – от 33 до 66%, 3 > 66%; Л – лобулярная локализация, П – портальная.

2. Макровезикулярная жировая печень с умеренно выраженными централобулярными смешанными воспалительными инфильтратами, в зоне 3 – умеренный фиброз. Медленное прогрессирование болезни в части случаев может привести к развитию стеатогенного цирроза.

3. Подострый (субфульминантный) НАСГ. Жировая печень (чаще макро- и микровезикулярная) с развитием субмассивных мостовидных некрозов по типу центрально-центральных со смешанными воспалительными инфильтратами. Исходом этой сравнительно редко наблюдающейся формы заболевания могут быть развитие печеночной недостаточности и смерть в течение нескольких месяцев.

Е. Brunt [16] предложила традиционное и стадийное деление НАСГ по морфологическим признакам. Степень поражения печени определяют по выраженности некровоспалительного процесса (табл. 4), стадию – по интенсивности развития фиброза (табл. 5).

Данные классификационные схемы НАСГ в последние годы получили широкое распространение. Тем не менее в классификации Е. Brunt выявляются некоторые недостатки. Автор не выделяет наблюдаемую в клинической практике IV степень НАСГ, к которой в соответствии с классификацией J. Ludwig могли бы быть отнесены подострые (субфульминантные) формы с распространенными, в том числе мостовидными, некрозами.

J. Ludwig подчеркивает, что биопсионный материал при подострых формах НАСГ удается получить редко. Можно предположить, что эти трудности возникают как из-за редкого развития таких форм НАСГ, так и вследствие прогрессирующего течения болезни, делающего биопсию печени небезопасной.

Классификация Е. Brunt основана на результатах 51 биопсии печени у больных НАСГ. По-видимому, среди такого числа больных субфульминантного течения НАСГ не наблюдалось. Между тем подобные формы заболевания встречаются в клинической практике, хотя и очень редко. При многолетних наблюдениях мы наблюдали лишь 5 больных с подострой (субфульминантной) формой НАСГ. У 3 из них подострый НАСГ развился на фоне «септической печени»: у 2 была тяжелая форма бактериального эндокардита, третий перенес ранение позвоночника с повреждением спинного мозга и развитием сепсиса. У 2 других больных отмечались признаки тяжелого лекарственного гепатита. В терминальном периоде у всех 5 больных наблюдались яркая желтуха и печеночная кома. На вскрытии на фоне резко выраженной жировой дистрофии печени регистрировались распространенные, в том числе мостовидные, некрозы, а также значительное разрастание фиброзной ткани, которое у 2 больных было схоже с картиной цирроза печени.

Таблица 5

Стадии неалкогольного стеатогепатита (по выраженности фиброза) по Е. Brunt (2000)

Стадия	Фиброз зоны 3	Портальный фиброз	Мостовидный фиброз	Цирроз
I	Перицеллюлярный, перисинусоидальный, фокальный или экстенсивный	0	0	0
II	Перицеллюлярный, перисинусоидальный, фокальный или экстенсивный	Фокальный или экстенсивный	0	0
III	Мостовидные септы	Мостовидные септы	+	0
IV	Объединение зон 3 септами	Портальные тракты замещаются фиброзной тканью и септами	Распространенный	+

Таблица 6

Диагностические критерии метаболического синдрома

Тесты	Мужчины	Женщины
Окружность талии, см	102	88
Содержание глюкозы натощак, мг/дл	110	110
Количество триглицеридов, мг/дл	150	150
Уровень HDL-холестерина, мг/дл	<40	<50
Артериальное давление, мм рт. ст.	>130/85	>130/85

Классификации E. Brunt и J. Ludwig широко используют для характеристики изменений, наблюдающихся при НАСГ и АСГ. Добавление подострых форм особенно необходимо при оценке клинико-морфологического своеобразия АСГ. Такие формы при АСГ встречаются в десятки раз чаще, чем при НАСГ. Редкое выявление подострых форм НАСГ дает основание предположить, что частота развития цирроза на фоне НАСГ существенно ниже, чем при АСГ.

ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ

Исключить возможность хронической алкогольной интоксикации у больного стеатогепатитом часто трудно, поэтому предложено в 1-ю неделю его пребывания в стационаре дважды проводить исследование крови на алкоголь и один раз – на углеводдефицитный трансферрин.

Заболевание чаще развивается у лиц старше 45 лет. У большинства больных жалобы отсутствуют, лишь иногда их беспокоят тупые боли в правом подреберье, связанные, по-видимому, с растяжением капсулы печени, у части больных отмечается повышенная утомляемость. При НАСГ эти два симптома наблюдаются лишь у 30% больных [20]. Часто регистрируется гепатомегалия, существенно реже – спленомегалия. Наиболее характерно умеренное повышение активности аминотрансфераз и ГГТП. Более значительное повышение уровня АлАТ чаще отмечается при НАСГ, АсАТ – при АСГ, но в случаях выраженного фиброза при обоих видах стеатогепатита превалирует АсАТ. У большинства больных повышен уровень триглицеридов в сыворотке крови, у части – холестерина.

Примерно у $2/3$ больных АСГ повышены активность холинэстеразы и показатели выделительной и поглотительной функций (по данным радионуклидной гепатографии). У больных НАСГ эти изменения встречаются реже.

В последние годы все большее значение в оценке НАСГ придается выявлению метаболического синдрома (сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, тен-

денция к развитию артериальной гипертензии). Обнаружение метаболического синдрома оказывает влияние на выбор лечебно-профилактических мероприятий [12, 17, 22, 29, 32, 35]. Диагностические критерии (АТР III) метаболического синдрома представлены в табл. 6.

Выявления 3 симптомов достаточно для диагностики метаболического синдрома. При обследовании 276 больных НАСГ E. Buganesi и соавт. [17] критерии АТР III чаще выявляли у «ожирелых» и больных сахарным диабетом 2-го типа, но отмечались они и у лиц, у которых ожирение и гипергликемия отсутствовали.

При УЗИ выявляют картину жировой дистрофии печени.

Вследствие клинической малосимптомности стеатогепатита его диагностируют неоправданно редко. Предварительный диагноз заболевания обычно устанавливают на основании:

- повышения (чаще в 1,5–3 раза) активности аминотрансфераз;
- повышения уровня липидов (триглицериды, холестерин и др.) в сыворотке крови;
- данных УЗИ, характерных для жирового гепатоза;
- повышения активности холинэстеразы и показателей выделительной и поглотительной функций печени (по данным радионуклидной гепатографии);
- гепатомегалии (менее постоянный признак);
- повышения активности ГГТП (также менее постоянный признак).

В диагностически сложных случаях следует проводить пункционную биопсию, которая позволяет уточнить диагноз стеатогепатита, но не дает дополнительных данных, на основании которых можно было бы дифференцировать АСГ и НАСГ. Результаты пункционной биопсии необходимы при проведении экспертизы.

При дифференциальной диагностике НАСГ прежде всего следует исключить алкогольный характер заболевания, а затем – хронический гепатит С. Изредка возникают подозрения в отношении

болезни Вильсона–Коновалова и первичного гемохроматоза.

Особенности течения. Обобщив результаты длительных (3,5–11 лет) наблюдений за больными жировой печенью (с повторными биопсиями печени) по данным литературы, можно отметить следующее: у 28% больных выявляют отчетливое прогрессирование заболевания, у 59% заметные изменения отсутствуют, у 13% отмечают обратное развитие процесса.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Алкогольные стеатогепатиты. Лечебно-профилактические мероприятия. Опыт показывает, что около 80% больных с алкогольными гепатопатиями продолжают пить, поэтому очень важно обсудить вопрос об абстиненции с больным и его родственниками. Это обсуждение мы проводим следующим образом. Два врача (лечащий врач и заведующий отделением) приглашают больного и его ближайшего родственника (жена, взрослые дети) на консультацию. Обсуждение начинают с объяснения патологического воздействия алкоголя именно на данного больного. Фиксируют внимание пациента на телеангиэктазиях кожи, контрактуре Дюпюитрена. На коже живота рисуют увеличенные печень и селезенку. Сообщают о других патологических изменениях, выявленных при лабораторных и инструментальных исследованиях. Объясняют, что алкогольные заболевания печени малосимптомны, но вполне могут быть диагностированы с помощью специальных методов исследования. Констатируют, что прекратить употребление алкоголя необходимо, иначе заболевание печени будет прогрессировать и возможен его неблагоприятный исход.

Медикаментозное лечение. В качестве основного средства лечения рассматривают фосфолипиды, в частности фосфатидилхолин (эссенциале Н), который назначают по 2 капсулы 2–3 раза в день, курс лечения 3–6 мес. В длительных опытах Lieber (1994, 1997) показано, что фосфатидилхолин предупреждает развитие алкогольного цирроза у павианов. Этот же исследователь в 2000 г. закончил наблюдение за 18 больными алкоголизмом, 9 из которых в течение 2 лет получали ежедневно по 4,5 г полиенилфосфатидилхолина, а 9 других – плацебо. Биопсию печени производили перед лечением и в конце лечения. Из 9 больных, получавших плацебо, у 5 отмечено прогрессирование фиброза. Ни у одного из 9 больных, леченных полиенилфосфатидилхолином, ни прогрессирования, ни регрессии фиброза не отмечено.

Достаточно широко применяют также урсодезоксихолевую кислоту (по 1 капсуле 3 раза в день) и аденозил-S-метионин (гептрал) по 1 таблетке 3 раза в день [14, 26, 28]. Находят применение также липое-

вая (тиоктовая) кислота в виде тиоктацида – по 1 таблетке (600 мг) в день, бетаин (производное холина) – по 1 таблетке (2 г) 1–3 раза в день. При тяжелых обострениях на короткий период назначают преднизолон. В случаях проявлений кишечной интоксикации используют метронидазол в сочетании с ципрофлоксацином в обычных дозах. В качестве новых средств лечения стеатогепатитов, в первую очередь алкогольных, предлагают антитела к ТНФ [34] и ликопен – препарат растительного происхождения (из помидоров), являющийся сильным антиоксидантом, снижающим также перераздражение СYP 2E1 [37].

Неалкогольный стеатогепатит. Основное лечение для больных с ожирением – постепенное уменьшение массы тела до нормы или до показателей, близких к норме. Для больных сахарным диабетом важны нормализация углеводного обмена и коррекция метаболического синдрома.

Меры вторичной профилактики. Система лечения больных НАСГ на фоне ожирения предложена группой японских врачей [32].

Ограничительная диета. Расчет энергетической ценности: идеальная масса тела больного × 25–30 кал/день. Рацион содержит 30% жиров, 20% белков, 50% углеводов.

Борьба с гиподинамией. Тренировочные упражнения по 40 мин в день. Они включают ходьбу с ускорениями в сочетании с разминочным (небыстрым) бегом. Бег рекомендуется только в отсутствие противопоказаний.

Продолжительность курса лечебно-профилактических мероприятий 3–6 мес.

В результате лечения у большинства из 17 больных авторы данной системы лечения отметили уменьшение массы тела, у всех нормализовался уровень аминотрансферазы в сыворотке крови. Результаты повторных биопсий печени свидетельствовали об отчетливом уменьшении выраженности стеатоза печени, а также воспалительных изменений в дольках.

В своей практике мы рекомендуем выполнять тренировочные упражнения в течение 60 мин.

До недавнего времени медикаментозное лечение НАСГ мало отличалось от лечения АСГ: фосфатидилхолин (эссенциале Н), урсодезоксихолевая кислота (урсофальк), аденил-S-метионин (гептрал), а также токоферол и липоевая кислота. В последние годы границы медикаментозного лечения НАСГ несколько расширились.

Реалсил. Силибин – основной действующий компонент силимарина и реалсила. Препараты силимарина оказывают гепатопротективное действие, снижают повышенную активность аминотрансфераз, в первую очередь при невирусных заболеваниях печени. Силибин характеризуется сравнительно низкой биодоступностью при пероральном применении, по-

этому предложен комплексный препарат силибин-фосфатидил, фирменное название которого «реалсил». Биодоступность реалсила высокая. Пока побочных эффектов препарата не выявлено. Этого можно было ожидать, поскольку ни препараты силимарина, ни изолированные препараты фосфатидилхолина выраженных побочных реакций не вызывают. К настоящему времени закончены экспериментальные исследования реалсила и начато его клиническое применение.

В развитии НАСГ важное значение придают метаболическим сдвигам, связанным с инсулинорезистентностью, поэтому при лечении лиц, у которых заболевание печени протекает на фоне сахарного диабета 2-го типа и ожирения, широко применяют антидиабетические препараты, отдавая предпочтение метформину.

Метформин. Этот бигуанид снижает концентрацию инсулина в плазме крови натощак, но повышает чувствительность к инсулину, в результате чего усиливается утилизация глюкозы периферическими тканями и подавляется ее образование в печени. Метформин тормозит всасывание глюкозы из желудочно-кишечном тракте, снижает выраженность гипергликемии и гиперлипидемии, у части больных вызывает уменьшение аппетита и массы тела.

Препарат показан прежде всего больным инсулиннезависимым сахарным диабетом при неэффективности коррекции гипергликемии с помощью диетотерапии, эффективен при сочетании сахарного диабета и ожирения. В последние годы метформин применяют при лечении больных НАСГ, развивающегося на фоне метаболического синдрома.

Противопоказания

- Метаболический (молочнокислый) ацидоз.
- Беременность, кормление грудью.
- Тяжелые заболевания почек.
- Острые инфекции.

Препарат нежелательно назначать больным алкоголизмом; лицам старше 60 лет, а также рабочим, занимающимся тяжелым физическим трудом, из-за риска развития молочнокислого ацидоза; больным, которым предстоит или в ближайшие дни была проведена хирургическая операция.

Дозирование

Разовые дозы 500 и 850 мг, максимальная суточная доза 2000 мг. Продолжительность курса лечения в среднем 6 мес. За этот срок у значительного большинства больных снижается или нормализуется активность аминотрансфераз сыворотки крови. При повторных биопсиях печени после лечения отмечается отчетливое уменьшение патологических изменений в печени, прежде всего признаков воспаления. Обсуждается возможность некоторого уменьшения выраженности фиброза [29, 35].

В качестве антидиабетического средства при ле-

чении НАСГ предлагают применять **розиглитазон**. Пока опыт применения его при заболеваниях печени невелик [12, 29]. Суточная доза 4 мг. Продолжительность курса лечения 3 мес. Отмечено снижение активности аминотрансфераз и инсулинорезистентности.

Схожий эффект наблюдался при применении другого антидиабетического препарата – производного сульфомочевин **глимеперида** (амарила).

В 2004 г. опубликованы сравнительные данные [12] о результатах лечения розиглитазоном (1-я группа), метформинном (2-я группа), а также ограничительной диетой в сочетании с физическими упражнениями (3-я группа). После 6 мес лечения положительный эффект лечения отмечен у 33,3; 37,5 и 54,2% больных соответственно. Отчетливого уменьшения выраженности фиброза печени не выявлено.

Этиотропные меры вторичной профилактики (борьба с избыточной массой тела и постоянная адекватная терапия сахарного диабета) оказывают заметное положительное влияние на течение НАСГ.

Недавнее выделение НАСГ пока не позволяет ответить на вопрос об отдаленных последствиях целенаправленного лечения этого заболевания.

* * *

Разработка проблем стеатогепатита – одного из частых хронических заболеваний печени – должна быть отнесена к новым важным главам гепатологии.

Во-первых, «прикрыта брешь» в трактовке активных хронических заболеваний печени, созданная классификацией хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994 г.). По-видимому, стеатогепатиты по частоте развития приблизятся к вирусным и существенно превзойдут аутоиммунные формы хронических заболеваний печени.

Во-вторых, среди алкогольных заболеваний достаточно четко выделены неактивные формы – стеатозы, или жировая дистрофия печени. Эти неактивные заболевания по частоте развития превалируют среди хронических заболеваний печени (в популяции выявляют у 16–24% мужчин). Активные алкогольные заболевания – алкогольные стеатогепатиты – наблюдают также достаточно часто (в популяции у 2–4% мужчин). Стеатогепатит представляет собой как бы промежуточным звеном между стеатозом и алкогольным циррозом печени.

В-третьих, выделены неалкогольные стеатогепатиты, которые также могут рассматриваться в качестве своеобразного «мостика» между неалкогольным стеатозом и циррозом печени. Неалкогольный стеатогепатит – еще одно достаточно опасное осложнение ожирения и сахарного диабета 2-го типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 4. – С. 21–25.
2. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. – 2000. – № 2. – С. 41–45.
3. Калинин А.В. Алкогольная болезнь печени // Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М., 2002. – С. 127–163.
4. Колупаев Г.П., Поленко В.К., Хазанов А.И. Об особенностях повреждения печени у больных с хронической интоксикацией алкоголем // Журн. невропатол. и психиатр. – 1976. – Т. 76, № 2. – С. 244–249.
5. Лохов Д.Д. Острая желтая атрофия и атрофический цирроз печени по секционным данным г. Самарканда // Сборник, посвященный 60-летию Н.Н. Аничкова. – Л., 1947. – С. 61–94.
6. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Федоров И.Г. и др. Состояние кишечной микрофлоры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 5. – С. 40–44.
7. Хазанов А.И. Функциональные пробы в диагностике заболеваний печени. – М.: Медицина, 1968.
8. Хазанов А.И. Функциональная диагностика заболеваний печени. – М.: Медицина, 1988.
9. Хазанов А.И. Алкогольная болезнь печени // Рос. мед. вести. – 2002. – № 1. – С. 18–23.
10. Хазанов А.И. Стеатогепатит алкогольный и неалкогольный // Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней / Под ред. Ф.И. Комарова. Т. 2. Болезни органов пищеварения. – М.: Медицина, 2003. – С. 277–280.
11. Хазанов А.И., Васильев А.П., Родин Ю.А. и др. Исходы остро вирусного гепатита, цирроза печени и цирроза – рака печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – № 2. – С. 10–15.
12. Акуюз Ф., Демиз К., Оздие С. et al. The effect of rosiglitazone, metformine and diet with exercise in nonalcoholic fatty liver diseases // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40, suppl. 1. – P. 167.
13. Angeliko E., Del Ben M., Conti R. et al. Insulin resistance (IR) but not reduced insulin secretion (II) is associated to non alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38, suppl. 2. – P. 190.
14. Bagci S., Uygun A., Kadayifci A. et al. Ursodeoxicolic acid in the treatment of nonalcoholic steatogepatitis // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38, suppl. 2. – P. 195.
15. Belentani S., Tiribelli C. Epidemiology of fatty liver in NASH and ASH // Steatogepatitis (NASH and ASH). Falk Symposium Steatogepatitis. – 2000 (Abstract) – P. 4
16. Brunt E. Histological grading and staging for nonalcoholic steatogepatitis // Falk Symposium Steatogepatitis. – 2000.(Abstract) – P. 14–15.
17. Buganesi E., Marchesini G., Manini R. et al. Metabolic Syndrom (MS) in non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38, suppl. 2. – P. 191.
18. Cayon A., Crespo J., Guezza A. et al. Cytokine expression profile in the nonalcoholic steatogepatitis patients // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38, suppl. 2. – P. 192.
19. Hiromasa. J. Common pathogenic mechanism in ASH and NASH // Hepatol. Res. – 2004. – Vol. 28, N 1 – P. 18–20.
20. James O. Nonalcoholic Steatogepatitis (NASH) // Gut. – 2000. – Vol. 32, suppl. 1. – P. A18 – A19.
21. Langmann G. M. de la Hall, Fold G. Role of nonalcoholic steatogepatitis in methotrexate induced liver injury // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 16, N 12. – P. 1395–1401.
22. Li Z., Vang S., Lin H. et al. Probiotik and antibiotic to TNF inhibit inflammatory activity and improve non alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 37 – P. 343–350.
23. Lieber C.S. Beneficial effects of polyenylphosphatidilcholine (PPC) in alkogolic and non-alcoholic liver injury // Falk Symposium Steatogepatitis. – 2000 (Abstract). – P. 85–86.
24. Lieber C.S. Alcohol and the liver: new insights in patogenesis result in better treatment // Gut. – 2000. – Vol. 32, suppl. 1. – P. A17.
25. Lieber C.S. Cyp 2 E1: from ASH to NASH. // Hepatol. Res. – 2004. – Vol. 28, N 1. – P. 1–11.
26. Lieber C.S., Leo M.A., Aleynik M.K. et al. Poly-enylphosphatidilcholine: Decreases . alcoholic – induced oxidative stress in the baboon // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1997. – Vol. 21. – P. 375–379.
27. Ludwig J. The pathology and classification of NASH // Falk Symposium Steatogepatitis. – 2000 (Abstract). – P. 12–13.
- 27a. Ludwig J., Viggiano T.B., McGill D.B., Oh B.S. Nonalcoholic steatogepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unmamed disease // Mayo Clin. Proc. – 1980. – Vol. 55 – P. 434–438.
28. Mato J., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized placebo controlled, doubling multicenter clinical trial // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30. – P. 1081–1089.
29. Oruc N., Dereli D., Batur Y. et al. Beneficial effect of insulin sensitizing agents on fatty liver disease; preliminary results // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38, suppl. 2. – P. 192.
30. Poynard Th., Ratziy V. Prevention of hepatocellular carcinoma // Basis mechanism of digestive Disease: the rationale for clinical management and prevention / Eds. M. Farthing, P. Maltertheiner. – Paris: Eueurotext. – 2002. – P. 115–124.
31. Ratziu V., Calvez S. Le, Messous D. et al. Diagnostic value of biochemical markers (fibrosis) in patients with non-alcoholic fatty liver diseases (NAFZD) // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40, suppl. 1. – P. 175.
32. Sasaki N., Heno T., Mouta V. et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in of benefit to patients with non- alcoholic steatogepatitis (NASH) // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38, suppl. 2. – P. 201.
33. Su G.L.. Lipopolisachrides in liver injuri: molecular mechanism of Kupffer cell activation // Amer. G. Physiol. Gastrointest Liver. Physiol. – 2002. – Vol.283 – P. 256–265.
34. Tilg H., Jalan R., Kaiser A. et al. Anti – tumor necrosis factor – alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38. – P. 419–425.
35. Uygun A., Ysik A. T., Kadayifci A. et al. Metaformin in the treatment of nonalcoholic steatogepatitis // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38, suppl. 2. – P. 195.
36. Weltman M. D., Fazzell C. C., Hall P. et al. Hepatic cytochrome p450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatogepatitis // J. Hepatol. – 1998. – Vol. 27. – P. 113–128.
37. Xu V., Leo M.A., Lieber C.S. Lycopene attenuates arachidonic acid toxiciti in Hep. G2 cells overexpressing CYP 2E1 // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – Vol. 303. – P. 745–750.

Оценка качества жизни при хронической бронхолегочной патологии

(Обзор литературы)

Р.Ф. Хамитов, Л.Ю. Пальмова, В.Г. Новоженков

Кафедра факультетской терапии, Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, кафедра военно-полевой терапии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ

Взаимосвязь личности пациента и здравоохранительных инициатив является одним из основополагающих принципов гуманистической медицины. В связи с этим приоритетными становятся исследования с целью оценки качества жизни (КЖ).

Интерес к понятию «качество жизни» в мировой практике отмечается уже давно, однако реальные результаты исследований по изучению КЖ стали доступными лишь в последнее десятилетие XX века. [3, 4, 5].

Единый терминологический подход к определению понятия «качество жизни» затруднен, тем не менее в результате активной исследовательской работы ВОЗ были выработаны основополагающие критерии, которые легли в основу современных представлений о КЖ. Согласно рекомендациям ВОЗ, КЖ есть индивидуальное соотношение человеком своего положения в жизни общества, с собственными целями, планами, возможностями и степенью общего неустройства [6].

Оценка КЖ зависит как от физического, так и от психоэмоционального состояния индивидуума, а также от уровня его независимости, общественного положения, личных представлений и состояния окружающей среды. В показателе КЖ интегрирована способность пациента адаптироваться к проявлениям болезни. Очень лаконично и доступно раскрыто содержание понятия «качество жизни» в определении, данном НИИ пульмонологии МЗ РФ: это степень комфортности человека внутри себя и в рамках общества, в котором он живет [3].

Особенностью современного подхода к оценке КЖ является разработка объективных методик количественного измерения всех компонентов, входящих в это понятие, с целью дальнейшего научного анализа. При изучении КЖ как предмета научных исследований используют соответствующие методы определения и критерии оценки. Очевидно, что в на-

стоящее время уже не допустимо обывательское отношение к понятию КЖ, его изучение становится неотъемлемой частью комплексного анализа новых подходов к лечению и диагностике [4, 5].

Оценку КЖ осуществляют с помощью стандартизированных опросников, составленных на основе принципа тщательно выстроенных связей вопросов и ответов. Они должны отвечать следующим требованиям [6, 8]:

- быть универсальными (охватывать все параметры здоровья);
- быть надежными (улавливать различия в состоянии здоровья различных пациентов);
- быть чувствительными к клинически значимым изменениям состояния здоровья каждого респондента;
- обладать достаточной воспроизводимостью (тест = ретест);
- быть краткими и простыми в использовании;
- быть стандартизированными (предлагать единый вариант стандартных вопросов и ответов для всех соответствующих групп респондентов);
- быть оценочными (давать количественную оценку параметров здоровья);
- помочь пациенту быть предельно откровенным при заполнении;
- быть достоверными.

Все опросники подразделяют на общие и специальные.

Общие опросники предназначены для оценки статуса здоровья населения независимо от конкретной нозологии. Их можно использовать как у больных, так и у здоровых лиц. Общие опросники имеют преимущества при оценке тактики здравоохранения в целом и проведении эпидемиологических исследований.

Нецелесообразно использовать общие опросники для оценки влияния на КЖ узкоспециализированных и краткосрочных программ. Неоправданно их

применение при сравнении КЖ пациентов с разными клиническими формами одного и того же заболевания. Недостатком общих опросников является низкая чувствительность к изменениям состояния здоровья в рамках конкретной патологии, особенно при легком и средней тяжести течении болезни. Эти анкеты более «чувствительны» к ухудшению, чем к улучшению [5, 8].

Наибольшее распространение получили следующие общие опросники: «The MOS 36-Item Short-Form Health Survey» (SF-36), «Sickness Impact Profile» (SIP), «European Quality of Life» (EuroQol), «WHO Quality of Life» (WHOQOL-100), «Nottinham Health Profile» и т.д.

Специальные опросники разработаны для использования в определенных областях медицины и при конкретной нозологии. Их целесообразно применять для оценки эффективности конкретного метода лечения того или иного заболевания. Сфокусированность на конкретной патологии определяет их преимущества по сравнению с общими опросниками в плане чувствительности к изменениям состояния здоровья за относительно короткий период времени (4–8 нед).

Для популяции взрослых респондентов с заболеваниями легких разработаны следующие специальные опросники: «Asthma Quality of Life Questionnaire» (AQLQ), «Asthma Quality of Life Questionnaire Marks» (AQLQ-M), «St. Georges Respiratory Questionnaire» (SGRQ), «Living with Asthma Questionnaire» (LWAQ), «Respiratory Illness Questionnaire» (RIQ), «Newcastle Asthma Symptoms Questionnaire» (NASQ), «Respiratory Quality of Life Questionnaire» (RQLQ) и др. [3, 5].

Опросники целесообразно применять при обследовании всех пациентов с хроническими obstructивными болезнями легких (ХОБЛ), начиная с 17 лет (SF-36 с 14 лет).

Следует отметить, что к настоящему времени русскоязычным пациентам могут быть предложены лишь некоторые опросники зарубежных авторов, прошедшие полный цикл культурной адаптации (русифицированные версии SF-36, SIP, AQLQ, SGRQ), а в целом в мире их насчитывается более 50. Валидизация версий – весьма трудоемкий процесс и возможна лишь при тесном сотрудничестве переводчиков, медицинских работников, психологов, с одной стороны, и авторов оригинального варианта – с другой [6].

Каждый опросник имеет собственные критерии и шкалу оценки. Принципы построения многих опросников схожи: они основаны на группировке отдельных вопросов, затрагивающих определенные области жизни (активность, симптомы болезни, ее влияние на КЖ и т.д.), в своеобразные блоки-домены. Оценку каждого вопроса осуществляют по шкале от-

ветов, причем каждый опросник имеет собственную шкалу. Зависимость абсолютных значений показателей КЖ от влияния болезни может быть прямой и обратной. Во многих опросниках предусмотрен подсчет общего показателя КЖ.

Методология использования опросников при оценке КЖ весьма разнообразна: это самополняемые формы, в которые больной вносит сведения в присутствии врача (SF-36, AQLQ, SGRQ, LWAQ, AQLQ-M и др.); самополняемые формы, пересылаемые по почте (AQLQ); интервьюирование при непосредственном общении (AQLQ); интервьюирование по телефону (AQLQ-M), позволяющее установить такие же корреляции, как и при использовании самополняемых форм [5, 22, 27].

Далее представлены наиболее популярные и рекомендуемые к применению опросники, а также проанализированы результаты конкретных исследований с их использованием.

Безусловно, самым популярным из общих опросников является опросник «**The MOS 36-Item Short-Form Health Survey**» (SF-36), разработанный J. Ware и соавт. (1993). Он содержит 36 вопросов, сгруппированных в 9 доменов: «физическая активность», «роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности», «боль», «общее восприятие здоровья», «жизнеспособность», «социальная активность», «роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности», «психическое здоровье», «сравнение самочувствия в настоящее время и предыдущий год».

SF-36 позволяет получить количественную характеристику КЖ по указанным критериям. Показатели могут колебаться от 0 до 100 баллов (чем выше значение, тем лучше КЖ). Для самостоятельного заполнения опросника пациенту требуется около 15 мин.

Анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов свидетельствует о неодинаковой чувствительности разных шкал этого опросника. Так, при оценке КЖ пациентов с бронхиальной астмой (БА) средней тяжести и тяжелой наиболее значимыми доменами были: «общее здоровье», «физическая активность» и «жизнеспособность» [32]. Отечественные исследователи не обнаружили значимых межгрупповых различий в зависимости от степени тяжести БА, что свидетельствует о недостаточной чувствительности данного опросника [1]. Вместе с тем имеется немало работ, в которых отмечаются высокие различительные свойства SF-36, однако некоторые из них основаны на результатах оценки КЖ пациентов с БА одной степени тяжести [25]. Помимо несомненного влияния на КЖ тяжести течения БА, также выявлены ее ассоциации с демографическими и социально-экономическими факторами [9].

Следует отметить, что опросники для оценки КЖ, в том числе SF-36, позволяют оценивать различные варианты лечебной тактики, а также организационные подходы к ведению больных астмой [35].

Наряду с умеренными различительными свойствами SF-36 проявляет должные прогностические свойства [29, 32].

Сведения о корреляции результатов применения SF-36 и тестирования легочных функций весьма противоречивы: по данным одних авторов, она незначительная [40], по материалам других, достоверно высокая [12].

Важным достоинством SF-36 является его сопоставимость со специальными опросниками. Так, критерий «физическая активность» SF-36 тесно коррелирует с критерием «общее качество жизни» специального опросника AQLQ [25].

Мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное с целью изучения КЖ больных БА с использованием AQLQ, LWAQ и «Psychological General Well Being» (PGWB) показало высокую валидность SF-36 в этой группе больных, превосходящую таковую PGWB и LWAQ [40].

Установлено также большое значение SF-36 в исследовании КЖ пациентов с ХОБЛ. При оценке КЖ с использованием SGRQ и SF-36 удавалось более четко разграничить степень выраженности диспноэ, чем это можно было сделать с помощью критериев, разработанных Американским торакальным обществом [18]. Домен SF-36, связанный с физической активностью, умеренно коррелировал с выраженностью диспноэ и толерантностью к физической нагрузке, что оправдывает его использование в популяции больных с ХОБЛ [38].

«**Sickness Impact Profile**» (SIP), разработанный M. Bergner и соавт., также относится к группе общих опросников. В русскоязычных изданиях его называют «Профиль влияния болезни». SIP содержит 136 вопросов и 15 критериев [4].

SIP позволяет оценить КЖ респондентов с различными заболеваниями, в том числе с БА, и сравнить этот показатель с таковым в популяции здоровых лиц. Его более низкие избирательность и чувствительность при изучении КЖ больных БА вполне объяснимы, так как SIP не содержит специфических вопросов о проявлениях бронхиальной обструкции. Также отмечается слабая корреляция с параметрами системы внешнего дыхания при астме [34].

Значительная длительность заполнения и обработки недостаточно соответствует таким требованиям, как простота и краткость. SIP может быть применен при проведении научных исследований и в меньшей степени в повседневной клинической практике.

«**European Quality of Life**» (EuroQoL) – еще один опросник общего типа. Он создан EuroQol Group. В опроснике 15 пунктов. Подобно специаль-

ным опросникам, проявляет линейную зависимость от изменений статуса здоровья при БА, оцениваемых пациентами, тем не менее по чувствительности и способности разграничивать группы пациентов с БА он уступает AQLQ и NASQ. Отмечается высокий потенциал EuroQoL в плане выявления побочных эффектов терапии и проведения экономических исследований [16].

Одним из самых апробированных при бронхиальной астме опросников, имеющих большое число разноязычных аналоговых версий, является, пожалуй, опросник, созданный канадским профессором E. Juniper в 1992 г. – «**Asthma Quality of Life Questionnaire**» (AQLQ). Он относится к разряду специальных инструментов для оценки КЖ исключительно больных БА. Наиболее распространены две формы заполнения: самостоятельно пациентом и врачом посредством интервьюирования. Оптимальное время для самостоятельного заполнения 15 мин, для интервьюирования 25–30 мин.

Опросник содержит 32 вопроса, сгруппированных в 4 блока, затрагивающих наиболее значимые для больных БА области жизни. Так, 1-й блок позволяет оценить выраженность симптомов болезни (12 вопросов), 2-й – ограничение активности (11), 3-й – эмоциональное состояние (5), 4-й – зависимость от влияния окружающей среды (4). Каждый вопрос оценивают по 7-балльной шкале ответов (1 балл – максимальное влияние БА, 7 – отсутствие такового). Кроме того, в AQLQ предусмотрен подсчет общего показателя КЖ [2, 5].

Большинство исследователей считают, что AQLQ является высоковалидным, чувствительным, надежным и воспроизводимым инструментом оценки КЖ при БА. Международным консенсусом по бронхиальной астме он рекомендован для широкого применения. AQLQ имеет высокие оценочные и различительные свойства [1, 25, 36].

AQLQ способен реагировать на изменения КЖ больных, у которых отмечаются колебания в течении БА, и отличать их от клинически стабильных пациентов [21, 36]. В отношении различительных свойств наилучшим образом зарекомендовали себя такие домены, как «симптомы», «общее качество жизни», «активность» и «эмоциональная сфера» [25].

Согласно результатам некоторых исследований, в которых был использован AQLQ, у пациентов с БА были выявлены этнические, возрастные и половые особенности КЖ [9, 24, 28, 37].

Корреляция AQLQ с критериями оценки тяжести БА оказалась весьма значимой. Так, в мультицентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании параметры КЖ достоверно высоко коррелировали с субъективно оцениваемыми показателями тяжести БА по выраженности симптомов и суточной потребности в β_2 -агонистах [40]. Однако в срав-

нении с ежедневником контроля течения БА домены AQLQ выглядели более предпочтительными [10, 20]. Его связь с выраженностью симптомов по визуальной аналоговой шкале оказалась довольно хорошей, причем по всем доменам [13]. AQLQ проявлял достоверно высокие корреляции с многофакторным показателем симптомов БА (multiattribute Asthma Symptom Utility Index—ASUI) [24]. Что касается взаимосвязи показателей КЖ по AQLQ и скоростных вентиляционных параметров (ОФВ₁, ПОС), то, по данным разных исследований, она колеблется от нулевой отметки до достоверно высокой [24, 34, 40].

В сравнении с другими аналогичными опросниками AQLQ занимает, безусловно, лидирующие позиции [25, 34]. Тем не менее результаты отдельных исследований свидетельствуют о преимуществах иных опросников [16]. При валидации русской версии краткого опросника AQ-20, используемого для оценки КЖ больных БА, различия в показателях КЖ при средней тяжести и тяжелой БА по AQLQ оказались менее значимыми, чем по AQ-20 [1].

Таким образом, опросник AQLQ проявляет свою достоверность в различных языковых популяциях, что подтверждает его значимость как тонкого инструмента оценки КЖ. Преимуществом AQLQ является возможность оценки 4 различных компонентов КЖ. Вместе с тем при его заполнении, как, впрочем, и любого другого опросника, требуется элементарная внимательность. Так, при анализе самозаполняемых форм, полученных по почте, был обнаружен пропуск большого количества данных в отдельных разделах AQLQ. С большой долей вероятности затруднения при ответах возникали у респондентов с менее тяжелой БА, низким уровнем образования и худшим общим статусом здоровья [27].

Следует обратить внимание еще на один специальный опросник, используемый для оценки КЖ при БА, — «**Asthma Quality of Life Questionnaire Marks**» (AQLQ-M), разработанный в Австралии G.V. Marks и соавт. Его структура представлена 5 доменами: «одышка», «настроение», «ограничение социальной активности», «беспокойство» и «общее качество жизни» [31].

Нужно особо подчеркнуть, что связь, существующая между показателями шкал AQLQ-M и влиянием БА, имеет обратную направленность, т.е. чем выше значение, тем более негативное влияние оказывает БА на жизнь респондента. В ряде стран опросник показал себя валидным, надежным и чувствительным инструментом оценки КЖ [17, 30].

Необходимо отметить, что как оригинальная, так и переводная версии указанного опросника имеют высокодостоверные связи с субъективной и объективной оценками степени тяжести БА в целом и с диспноэ в частности, умеренные — с показателем выраженности симптомов БА по ежедневнику и изме-

нениями бронхиальной гиперреактивности, слабые — с показателями ОФВ₁ и вариабельностью ПОС. Установлено, что AQLQ-M позволяет разграничить 4 категории степени тяжести по GINA [26, 30].

Немаловажным достоинством AQLQ-M является то, что респонденты не испытывают затруднений при ответе на вопросы [17].

Рассматривая специальные опросники, соответствующее внимание нужно уделить «**Респираторному опроснику больницы Святого Георгия**» («**Saint George Respiratory Questionnaire hospital**» — SGRQ), разработанному P. Jones (1991).

В отличие от двух других представленных ранее специальных инструментов для оценки КЖ (AQLQ, AQLQ-M) данный опросник позволяет сравнивать КЖ пациентов с разными нозологиями, входящими в группу ХОБЛ.

SGRQ представлен формой для самостоятельного заполнения, на которое требуется 10–15 мин. Опросник состоит из 76 вопросов, разделенных на две части.

Составляющими критериями являются: «симптомы», «активность», «влияние болезни» и «общий показатель»; оценку проводят по 100-балльной шкале (чем выше значение показателя, тем сильнее влияние болезни) [8].

SGRQ — валидный, надежный и чувствительный инструмент оценки КЖ больных ХОБЛ. Как оригинальная, так и переводная версии опросника обладают выраженными психометрическими свойствами. Этот опросник адаптирован ко многим национальным условиям, в том числе российским, в связи с чем его широко внедряют в пульмонологическую практику.

Изучение коррелятивных взаимосвязей позволило установить наличие прямой зависимости между показателями тяжести и влияния болезни по ежедневнику контроля БА и общим показателем SGRQ [10]. В процессе валидации опросника в Польше были выявлены высокозначимые корреляции показателей КЖ по SGRQ с выраженностью симптомов, самооценкой состояния здоровья и степенью депрессии [23].

«Респираторный опросник больницы Святого Георгия» характеризуется также значимыми прогностическими свойствами. В ряду широко известных опросников (SF-36, SF-12 и SGRQ) только SGRQ оказался достоверным предиктором посещений врача в будущем [29]. Согласно результатам некоторых исследований, в популяции больных БА он также строго коррелирует с показателями КЖ по AQLQ [36].

SGRQ в должной мере зарекомендовал себя и в популяции больных с ХОБЛ, более четко разграничивая их по степени тяжести заболевания в зависимости от выраженности одышки, чем это было возможно при использовании критериев Американского торакального общества и шкалы диспноэ [18].

Сравнительная оценка КЖ при ХОБЛ с умеренно тяжелым и тяжелым течением показала низкие коррелятивные взаимосвязи между значениями объективных показателей обструкции (ОФВ₁ и ПОС) и шкалами опросников SGRQ и «Chronic Respiratory Questionnaire» (CRQ). Способность выделять межгрупповые различия по тяжести течения (деление по ОФВ₁) была несколько выше у SGRQ, чем у CRQ [7, 33].

SGRQ может помочь в оценке влияния на КЖ больных БА и ХОБЛ не только лечебных программ, но также образовательных и реабилитационных мероприятий [14, 15].

Рассмотрим еще несколько специальных опросников.

«Living with Asthma Quality of Life Questionnaire» (LWAQ) создан M. Hyland и S. Finnis (1991). Его структура представлена 11 доменами, складывающимися из 68 вопросов. Домен «физические симптомы» умеренно коррелирует с показателем «симптомы» (по шкале 0–21), а вместе с другими доменами проявляет слабую связь с вентиляционными параметрами [40]. LWAQ в недостаточной степени коррелирует с показателями эффективности терапии, оцениваемыми с точки зрения пациента (на примере изменения КЖ под влиянием сальметерола) [34].

В плане валидности опросник несколько уступает AQLQ [40], в отношении чувствительности данные противоречивы: по сведениям одних авторов, она ниже, чем у AQLQ [34], по материалам других – выше [39].

Опросник **AQ-20**, предназначенный исключительно для оценки КЖ при БА, предложен F.H. Quirk и P.W. Jones (1994). Он содержит 20 вопросов. Диапазон изменений КЖ составляет 20 баллов (зависимость обратная). На первичное заполнение требуется 3–5 мин, на повторное – 2–3 мин. Разработан с целью упрощения методики и более широкого применения оценки КЖ в ежедневной практике [2, 11].

Данный инструмент обладает достаточно высокими избирательностью, чувствительностью и воспроизводимостью, не перегружен вопросами. AQ-20 проявляет умеренно выраженные коррелятивные связи с клиническими симптомами БА. Его взаимосвязь с вентиляционными критериями тяжести астмы (МСВ и ОФВ₁) характеризуется как умеренная и слабая соответственно [1].

Специальный опросник «Respiratory Quality of Life Questionnaire» (RQLQ) предназначен для оценки КЖ пациентов с ХОБЛ. Норвежскими исследователями установлено, что показатели КЖ по RQLQ наряду со значениями SF-36 хорошо ассоциируются с индексом одышки и толерантностью к физической нагрузке. Взаимосвязи с указанными выше факторами были характерны для всех шкал RQLQ

(диапазон значений от умеренных до высоких), в то время как для SF-36 это касалось лишь домена «физическое здоровье». Связь с ОФВ₁ для обоих опросников располагалась в пределах от нуля до умеренных величин. Результаты исследований свидетельствуют о целесообразности применения общего инструмента в качестве дополнения к специальному [38].

Коротко остановимся на основных ошибках, которые допускают при оценке КЖ.

Относительная новизна оценки КЖ в клинической практике объясняет ряд недочетов, затрудняющих комплексный анализ результатов, полученных разными авторами.

Во-первых, при выполнении любого исследования с целью оценки КЖ необходимо указать конкретный метод его осуществления.

Во-вторых, недопустимо делать заключительные выводы о КЖ пациентов, руководствуясь лишь данными об общем показателе КЖ.

В-третьих, не следует путать понятия «качество жизни» и «функциональный статус». Последний, по определению ВОЗ, есть не что иное, как способность индивидуума в данное время выполнять задание или функцию, которые должны иметь фактический результат [6]. Однако жизнь человека складывается не только из компонентов физического здоровья, но также из психоэмоциональной активности и многих других аспектов (общественное положение, личные убеждения и т.д.). Функциональный статус – лишь один из критериев КЖ.

Далее, понятие «качество жизни» не аналогично понятию «степень тяжести заболевания». Несмотря на то что многие опросники, используемые при оценке КЖ, включают шкалы, касающиеся симптомов БА, не следует забывать об их ином предназначении: они ориентированы не на оценку тяжести течения процесса, а на определение того, как пациент переносит заболевание.

Следует считать ошибкой подтверждать мнение пациентов объективными оценками, в том числе мнением «сторонних наблюдателей» (родственников, врачей).

Наконец, неверным признано отношение к материальному неблагополучию пациента как к фактору, препятствующему оценке его КЖ [5, 6].

Практическая значимость изучения КЖ заключается в следующем.

Во-первых, оценка КЖ позволяет определить степень ограничения нормального существования человека под влиянием болезни и разработать оптимальный вариант лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Во-вторых, изучение КЖ позволяет оценить эффективность лечебно-диагностических мероприятий, в том числе здравоохранительных инициатив по лечению ХОБЛ.

В-третьих, оценка КЖ пациентов может способствовать улучшению качества медицинского обслуживания в целом.

Качество жизни – важный показатель при принятии решений относительно методов лечения, научных исследований и подготовки медицинского персонала. КЖ становится необходимым компонентом в экономических исследованиях, позволяющим оптимизировать лечебные программы в плане их эффективности и стоимости [3, 5, 6].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бримкулов Н.Н., Jones P.W., Калиева А.Д. Валидизация русской версии краткого опросника AQ-20 для исследования качества жизни у больных астмой // Пульмонология. – 1999. – № 3. – С. 14–20.
2. Бримкулов Н.Н., Дүйсенова Ж., Калиева А.Д. Качество жизни у больных бронхиальной астмой: влияние недокромила натрия (тайледа) // Пульмонология. – 1999. – № 2. – С. 50–53.
3. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. Качество жизни – предмет научных исследований в пульмонологии (По материалам Международного конгресса ИНТЕРАСТ-МА-98 и 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания) // Тер. арх. – 2000. – Т. 72, № 3. – С. 36–41.
4. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни при хронической обструктивной болезни легких // Хронические обструктивные болезни легких / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Бином, 1998. – С. 171–192.
5. Чучалин А.Г., Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. Качество жизни при хронических обструктивных болезнях легких. – М., 2000.
6. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Пульмонология. Приложение: Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (Формулярная система). – М., 1999. – С. 22–40.
7. Шмелев Е.И., Шмелева Н.М., Дидковский Н.А. и др. Изменение качества жизни у больных хроническим обструктивным бронхитом под влиянием сальметерола // Пульмонология. – 2000. – № 4. – С. 78–82.
8. Шмелев Е.И., Беда М.В., Jones P.W. и др. Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких // Пульмонология. – 1998. – № 2. – С. 79–81.
9. Apter A.J., Reisine S.T., Affleck G. et al. The influence of demographic and socioeconomic factors on health-related quality of life in asthma // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 103 (1 Pt 1). – P. 72–78.
10. Barley E.A., Jones P.W. A comparison of global questions versus health status questionnaires as measures of the severity and impact of asthma // Europ. Respir. J. – 1999. – Vol. 14, N 3. – P. 591–596.
11. Barley E.A., Quirk F.H., Jones P.W. Asthma health status measurement in clinical practice: validity of a new short and simple instrument // Respir. Med. – 1998. – Vol. 92, N 10. – P. 1207–1214.
12. Bousquet J., Knani J., Dhivert H. et al. Quality of life in asthma. I. Internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 149 (2 Pt 1). – P. 371–375.
13. Ehrs P.O., Aberg H., Larsson K. Quality of life in primary care asthma // Respir. Med. – 2001. – Vol. 95, N 1. – P. 22–30.
14. Foglio K., Bianchi L., Bruletti G. et al. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction // Europ. Respir. J. – 1999. – Vol. 13, N 1. – P. 125–132.
15. Gallefoss F., Bakke P.S., Rsgaard P.K. Quality of life assessment after patient education in a randomized controlled study on asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 159, N 3. – P. 812–817.
16. Garratt A.M., Hutchinson A, Russell I. Patient-assessed measures of health outcome in asthma: a comparison of four approaches // Respir. Med. – 2000. – Vol. 94, N 6. – P. 597–606.
17. Gupchup G.V., Wolfgang A.P., Thomas J. Reliability and validity of the Asthma Quality of Life Questionnaire – marks in a sample of adult asthmatic patients in the United States // Clin. Ther. – 1997. – Vol. 19, N 5. – P. 1116–1125.
18. Hajiro T., Nishimura K., Tsukino M. et al. A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD // Chest. – 1999. – Vol. 116, N 6. – P. 1632–1637.
19. Jowers J.R., Schwartz A.L., Tinkelman D.G. et al. Disease management program improves asthma outcomes // Amer. J. Manag. Care. – 2000. – Vol. 6, N 5. – P. 585–592.
20. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Ferrie P.J. et al. Measuring asthma control. Clinic questionnaire or daily diary // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 162 (4 Pt 1). – P. 1330–1334.
21. Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J., Griffith L.E. Measuring quality of life in asthma // Amer. Rev. Respir. Dis. – 1993. – Vol. 147, N 4. – P. 832–838.
22. Katz P.P., Eisner M.D., Henke J. et al. The Marks Asthma Quality of Life Questionnaire: further validation and examination of responsiveness to change // J. Clin. Epidemiol. – 1999. – Vol. 52, N 7. – P. 667–675.
23. Kuzniar T., Patkowski J., Liebhart J. et al. Validation of the Polish version of St. George's respiratory questionnaire in patients with bronchial asthma // Pneumonol. Alergol. Pol. – 1999. – Vol. 67, N 11–12. – P. 497–503.
24. Leidy N.K., Coughlin C. Psychometric performance of the Asthma Quality of Life Questionnaire in a US sample // Qual. Life. Res. – 1998. – Vol. 7, N 2. – P. 127–134.
25. Mancuso C.A., Peterson M.G., Charlson M.E. Comparing discriminative validity between a disease-specific and a general health scale in patients with moderate asthma // J. Clin. Epidemiol. – 2001. – Vol. 54, N 3. – P. 263–274.
26. Marks G.B., Dunn S.M., Woolcock A.J. An evaluation of an asthma quality of life questionnaire as a measure of change in adults with asthma // J. Clin. Epidemiol. – 1993. – Vol. 46, N 10. – P. 1103–1111.

27. *McColl E.* Patient specific assessments of quality of life – are they feasible in postal surveys // *Ann. Meet. Int. Soc. Technol. Ass. Health. Care.* – 1999. – Vol. 15. – P. 74.
28. *Moudgil H., Marshall T., Honeybourne D.* Asthma education and quality of life in the community: a randomised controlled study to evaluate the impact on white European and Indian subcontinent ethnic groups from socioeconomically deprived areas in Birmingham, UK // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55, N 3. – P. 177–183.
29. *Osman L.M., Calder C., Robertson R.* et al. Symptoms, quality of life, and health service contact among young adults with mild asthma // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161 (2 Pt 1). – P. 498–503.
30. *Perpina M., Belloch A., Marks G.B.* et al. Assessment of the reliability, validity, and responsiveness of a Spanish Asthma Quality of Life questionnaire // *J. Asthma.* – 1998. – Vol. 35, N 6. – P. 513–521.
31. *Perpina M., Belloch A., Pascual L.M.* et al. The quality of life in asthma: an evaluation of the AQLQ questionnaire for its use on a Spanish population. Asthma Quality of Life Questionnaire // *Arch. Bronconeumol.* – 1995. – Vol. 31, N 5. – P. 211–218.
32. *Ried L.D., Nau D.P., Grainger-Rousseau T.J.* Evaluation of patient's Health-Related Quality of Life using a modified and shortened version of the Living With Asthma Questionnaire (ms-LWAQ) and the medical outcomes study, Short-Form 36 (SF-36) // *Qual Life Res.* – 1999. – Vol. 8, N 6. – P. 491–499.
33. *Rutten-van Molken M., Roos B., van Noord J.A.* An empirical comparison of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting // *Thorax.* – 1999. – Vol. 54, N 11. – P. 995–1003.
34. *Rutten-van Molken M.P., Custers F., van Doorslaer E.K.* et al. Comparison of performance of four instruments in evaluating the effects of salmeterol on asthma quality of life // *Europ. Respir. J.* – 1995. – Vol. 8, N 6. – P. 888–898.
35. *Rydman R.J., Isola M.L., Roberts R.R.* et al. Emergency Department Observation Unit versus hospital inpatient care for a chronic asthmatic population: a randomized trial of health status outcome and cost // *Med. Care.* – 1998. – Vol. 36, N 4. – P. 599–609.
36. *Sanjuas C., Alonso J., Ferrer M.* et al. Adaptation of the Asthma Quality of Life Questionnaire to a second language preserves its critical properties: the Spanish version // *J. Clin. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 54, N 2. – P. 182–189.
37. *Schmier J.K., Chan K.S., Leidy N.K.* The impact of asthma on health-related quality of life // *J. Asthma.* – 1998. – Vol. 35, N 7. – P. 585–597.
38. *Stavem K., Boe J., Erikssen J.* Health status, dyspnea, lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 1999. – Vol. 3, N 1. – P. 920–926.
39. *Van der Molen T., Sears M.R., de Graaff C.S.* et al. Quality of life during formoterol treatment: comparison between asthma-specific and generic questionnaires. Canadian and the Dutch Formoterol Investigators // *Europ. Respir. J.* – 1998. – Vol. 12, N 1. – P. 30–34.
40. *Van der Molen T., Postma D.S., Schreurs A.J.* et al. Discriminative aspects of two generic and two asthma-specific instruments: relation with symptoms, bronchodilator use and lung function in patients with mild asthma // *Qual. Life Res.* – 1997. – Vol. 6, N 4. – P. 353–361.

Факторы риска профессионального заражения хирургов вирусными заболеваниями

Н.Н. Крылов

*Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова,
кафедра факультетской хирургии № 1 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова*

В мире известно более 100 профессиональных инфекционных заболеваний медицинского персонала, в том числе более 30 форм инфекций с парентеральным механизмом заражения. Наиболее часто наблюдаемые формы профессиональной патологии – вирусные гепатиты В и С, наиболее опасная – ВИЧ-инфекция [17].

Современные принципы борьбы с возбудителями инфекционных заболеваний позволяют выстроить эффективные барьеры для защиты больного в операционной, перевязочной и больничной палате. Однако в настоящее время необходимо произвести переоценку в плане возможности защиты лечащего врача и хирурга. При этом основное значение приобретают различные вирусные инфекции в связи с высоким уровнем заболеваемости и летальности, а также значительным социально-экономическим ущербом, причиняемым ими.

Госпитальная эпидемия гепатита В (ГВ), наблюдавшаяся в клиниках различных стран мира в 70-х гг. XX века, эпидемия ВИЧ-инфекции в 80-х годах, распространение гепатита С (ГС) в 90-х годах, высокий трансмиссивный риск заражения медицинских работников при выполнении своих профессиональных обязанностей определяют актуальность и значимость данной проблемы [27].

В конце 80-х годов XX века в среде хирургов сформировались две полярные по своему отношению к проблеме СПИДа группы: одну составляли специалисты, которые категорически отказывали в помощи больным СПИДом, вирусносителям и тем, кто входит в группу риска заражения, другую – врачи, игнорировавшие проблему ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов и не изменившие привычные стереотипы профессионального поведения в связи с появлением новых опасных инфекций [6, 7]. В настоящее время, по видимому, значительная часть медиков привыкли «жить со СПИДом» и вирусными гепатитами, что находит свое отражение в показателях распространенности случаев профессионального заражения.

Установлено, что в США ежегодно парентеральными гепатитами заражаются более 12 000 работников здравоохранения, примерно 250 из них умирают [10]. В мире от отдаленных последствий вирусного гепатита ежедневно умирает один врач [17]. В России около 1% всех заболевших острым вирусным гепатитом составляют медики, однако уровень заболеваемости медицинского персонала указанными инфекциями превышает показатели заболеваемости населения России в 1,5–6,5 раза [1, 3, 13, 16]. По данным Московского ГЦСЭН, только в Москве в 2003 г. гепатитами заболели 11 медицинских работников (у 8 из них имеются обоснованные признаки профессионального заражения). Доля работников здравоохранения США среди больных ВИЧ-инфекцией – 5,8%, тогда как они составляют 5,6% населения страны [6, 19].

Частота выявления маркеров инфицирования вирусами ГВ и ГС в крови медицинских работников различных специальностей может существенно варьировать, позволяя определять группы максимального профессионального риска инфицирования и заболевания, к которым относятся сотрудники отделений лабораторной диагностики, хирургии, реанимации, стоматологии, урологии, гинекологии [2, 19].

Чаще всего инфицируется и заболевает вирусными инфекциями младший и средний медперсонал, составляя в общей структуре заболевших 75–80%, врачи заражаются реже – 20–25% [1, 2, 14, 15]. В то же время риск заражения хирурга в ходе операции считают более высоким, чем вероятность инфицирования ассистента хирурга или операционной сестры. Из врачей хирургических специальностей чаще всего заражаются сотрудники торакокардиальных, акушерских и стоматологических отделений [27].

Очевидно, что попадание крови инфицированного пациента на незащищенную кожу хирурга менее опасно, чем повреждение кожи колющими или режущими инструментами, в результате чего кровь больного может проникнуть в глубокие слои мягких тканей рук хирурга.

В отсутствие других факторов риска в качестве механизма заражения чаще всего (84% случаев) фигурирует наиболее опасный – глубокая колотая (иглой) или резаная (скальпелем) рана, сопровождающаяся кровотечением. Реже (13%) входными воротами для инфекции служит поверхностная рана с незначительным, «капельным», кровотечением. Менее вероятно (3% всех случаев заражения) инфицирование при попадании крови или других биологических жидкостей на неповрежденную кожу или слизистые оболочки [7, 9, 22].

Считают, что частота нарушения техники безопасного оперирования и микротравматизации рук среди хирургов составляет 10–30% в течение года [10, 28]. В то же время установлено, что около 65% медицинских работников лечебно-профилактических учреждений Москвы ежемесячно получают микротравмы с нарушением целостности кожного покрова [14, 15]. Травмы рук регистрируют у 16–18% кардиохирургов ежемесячно [22].

Учет количества и условий получения поврежденных рук хирургами в 58 лечебных учреждениях в течение года позволил установить, что в ходе операций ранения правой руки происходят реже, чем левой (39 и 56% соответственно) [28]. Травмы были нанесены шовной иглой (17,3%), режущим инструментом (7,8%), медицинской дрелью (0,6%), электрокоагулятором (0,5%). Глубина повреждений варьировала в зависимости от механизма травмы и была оценена как незначительная (без кровотечения из раны или с «капельным» кровотечением) в 49% случаев и как глубокий прокол или порез с выраженным кровотечением в 4,1%.

Среди факторов, способствующих профессиональному заражению вирусными инфекциями, главными считают дозу инфекта, которая определяется количеством крови больного, попавшей в рану хирурга, и концентрацией в ней вирионов.

Следует помнить, что на инъекционных иглах остается несколько больше крови, чем на шовных иглах и поверхности колющих и режущих инструментов [23], поэтому считают, что риск инфицирования при порезе скальпелем приблизительно в 2 раза меньше, чем при проколе полый инъекционной иглой [25, 31, 32], однако порез лица острым контаминированным инструментом более опасен, чем укол руки инъекционной иглой [27].

Особое значение для развития заболевания имеют инфицирующая доза возбудителя и вирусная нагрузка различных биологических жидкостей больного. Следует учитывать тот факт, что при вирусном ГВ в 1 мл крови может содержаться от 1,5 до 150 млн инфицирующих доз, при ГС – от 1 до 100 тыс., при ВИЧ-инфекции – от 10 до 1000 [23, 24]. Количество крови, достаточное для инфицирования вирусом ГВ при назокомиальном пути переда-

чи, составляет 0,00004 мл, а для ВИЧ – 0,1–0,01 мл [20–22].

По мнению исследователей, вероятность инфицирования хирурга во время выполнения оперативных вмешательств больным СПИДом при однократном проколе руки варьирует от 0,1–0,2% [9] до 0,3–0,5% [20–22, 32], а больным ГВ и ГС – 30–43 и 1,8–2% соответственно [22, 31]. Вероятность инфицирования ВИЧ при попадании крови больного на незащищенную кожу или слизистые оболочки составляет, по-видимому, около 0,05% [19–22].

Прогнозируемый риск инфицирования возбудителями ГВ в течение 30 лет профессиональной деятельности равен 42%, ГС – 34%, ВИЧ – 0,54% при условии сохранения прежнего, стабильного уровня распространения этих заболеваний в популяции и несоблюдения специальных мер защиты [10]. По нашему мнению, степень риска профессионального заражения хирурга обратно пропорциональна степени его осознания самим врачом, в связи с чем справедливо утверждение «подготовлен – значит вооружен».

В течение длительного периода времени важным считали выделение среди пациентов, поступающих в стационар для хирургического лечения, так называемой группы риска по вирусным инфекциям, в которую включали больных, наиболее подверженных заражению вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией: гомосексуалистов и бисексуалов, «инъекционных» наркоманов, реципиентов крови и ее продуктов, лиц, занимающихся сексом за деньги, профессиональных работников всех видов скорой помощи (МЧС, пожарной, технической, милицейской и др.). Важной группой риска считали подростков, для которых характерно снижение нравственного уровня и рискованное сексуальное поведение [7, 9, 17]. В качестве своеобразных групп риска рассматривали лиц, освободившихся из мест заключения, а также спортсменов и артистов, ведущих божественный образ жизни [9]. Однако в течение последних 2 лет доля больных, инфицированных ВИЧ при гетеросексуальном контакте, возросла с 5–7 до 13–15 и даже 40% (в отдельных регионах). Таким образом в значительной степени «размыты» узкие границы так называемых групп риска и в них вовлечена значительная часть населения страны. Следовательно, распространение вирусных инфекций не может быть ограничено пределами определенных групп. По мере накопления инфекции в группах риска все более реальной становится вероятность ее распространения и среди «относительно нормального населения» [12].

В связи с этим мы вправе сделать вывод, что любого пациента независимо от пола, возраста, диагноза основного заболевания и показаний к хирургическому лечению следует рассматривать как потенциально инфицированного до тех пор, пока не будут

приведены обоснованные доказательства отсутствия маркеров вирусоносительства.

Необходимо помнить и о том, что врач может быть инфицирован кровью больного в период так называемого «иммунологического окна», когда больной уже контагиозен, а маркеры вирусной инфекции (например, ВИЧ-антитела) у него в крови ещё не определяются [12]. Вероятность заражения от серонегативного пациента составляет 5% для ГВ, 0,001–0,0001% для ВИЧ-инфекции [19, 20–22].

Это тем более значимо, что в России постоянно увеличивается число носителей вирусных инфекций. В среднем по России ВИЧ инфицированы 0,17–0,18% жителей, в то время как в странах Западной Европы и Северной Америки распространенность ВИЧ-инфекции составляет 0,01%, а ГС – 1,0% [27]. В России общее число зарегистрированных ВИЧ-инфицированных на 01.02.04 г. составило 264 472 человека. По мнению специалистов (В.В. Покровский и др.), приведенные данные – это лишь «верхушка айсберга» и реальное число инфицированных российских граждан не менее 1 млн, а через 5 лет оно может достичь 5–7 млн. Следует помнить, что до 25% больных с ВИЧ-инфекцией в течение болезни нуждаются в помощи хирургов [7].

Предполагают, что в России общее число инфицированных вирусами ГВ – от 3 до 5 млн, ГС – от 2 до 5 млн [8] (для сравнения: в США около 4 млн больных гепатитами, во Франции примерно 500 тыс.). Имеющиеся данные свидетельствуют, что в современных условиях у каждого 20-го пациента, поступающего в многопрофильный стационар Москвы, выявляют HBsAg, а у каждого 130-го – антитела к HCV [2].

Проживание пациента в географических регионах высокого риска также должно насторожить врача, собирающего анамнестические сведения. Если в некоторых странах Южной Африки до 25–30% населения заражено СПИДом [27], то в «горячих регионах» по ВИЧ-инфекции в России, которыми являются Норильск, Иркутск, Братск, Тольятти, Оренбург, Самара, инфицировано около 1% населения. В Москве, Санкт-Петербурге, Калининграде, Самаре, Свердловске, Новосибирске, Ульяновске, Татарстане и Приморском крае чаще, чем в других регионах, встречаются инфицированные вирусами гепатита, особенно среди лиц в возрасте 15–35 лет.

Вероятность инфицирования сотрудников хирургических отделений в значительной степени зависит также от стажа их профессиональной деятельности, соблюдения правил личной безопасности при работе с инфицированным материалом, характера и экстренности выполняемых оперативных вмешательств. Следует помнить и об удельном весе больных с вирусными инфекциями среди пациентов профильных отделений, эпидемиологической безопас-

ности применяемых методов лечения и диагностики, определяемой техническими особенностями аппаратуры и возможностью её надежной стерилизации и дезинфекции.

Вследствие повышения «агрессивности» современной медицины, обусловленного увеличением количества инвазивных лабораторных исследований и лечебно-диагностических манипуляций, выполняемых в процессе лечения, существенно увеличивается роль искусственного (искусственного) механизма передачи вирусных болезней в условиях стационара, в том числе от больного к хирургу [4, 5].

Анализ уровня инфицированности медперсонала и клинических проявлений ГВ и ГС в зависимости от стажа профессиональной деятельности позволяет выявить следующие особенности. Наиболее интенсивное инфицирование сотрудников ГВ с развитием тяжелых манифестных форм инфекции наблюдается в первые 5 лет работы (с 1,4 до 5,2%). В последующем (10–15 лет стажа) отмечаются стабилизация и снижение уровня заболеваемости ГВ (с 5,7 до 3,2%). Среди сотрудников стационаров со стажем более 10 лет случаи манифестации инфекции более редки и преобладает носительство HBsAg. При этом наблюдается непрерывное повышение уровня анти-HCV, свидетельствующее о постоянном инфицировании медперсонала в процессе профессиональной деятельности, которое наиболее выражено в течение первых 5 лет (с 1,2 до 5%) и несколько замедляется в последующие годы [1, 2]. Через 15–20 лет работы отмечается вторая волна увеличения числа инфицированных. К моменту выхода на пенсию до 70% среднего медперсонала и 40–50% врачей переносят ГВ.

Риск развития инфекционной патологии у медицинских работников может и должен быть снижен посредством применения доступных средств и методов. Своеобразие эпидемиологических особенностей инфицирования врачей хирургического профиля возбудителями инфекционных заболеваний обуславливает необходимость выделения в системе их профилактики нескольких основных направлений.

К принципам неспецифической профилактики профессионального заражения следует отнести тщательное соблюдение алгоритма выполнения инвазивных лечебно-диагностических манипуляций, обеспечивающее эпидемиологическую безопасность сотрудников. Необходимо также соблюдать правила ношения рабочей одежды и использовать специальные защитные приспособления (пластиковые очки, защитный пластиковый экран на лицо, двойные перчатки, непромокаемый хирургический халат), что снижает риск профессионального инфицирования.

При выполнении операций инфицированным больным или лицам с неустановленным иммунным статусом целесообразно использовать двойные перчатки. В эксперименте доказано, что это позволяет

уменьшить количество крови, попадающей на кожу при проколе инъекционной иглой, в среднем на 60% [25, 26, 30]. Признано важным соблюдение правил личной безопасности при выполнении манипуляций с острыми (колющими и режущими) инструментами, контаминированными биологическими жидкостями пациентов.

Человеческий фактор можно контролировать посредством обучения и повышения осведомленности о ситуациях, которые могут привести к повреждениям. Контроль за движениями рук во время операции, стремление делать их более точными, прецизионными способствуют снижению риска получения микротравм. Свободной от инструментов рукой (левой у правши) не следует поддерживать органы и ткани при их рассечении и ушивании [27]. Этот навык, так же как передача острых инструментов операционной сестрой хирургу и обратно через посредство специального столика, может быть выработан путем специальной тренировки [7,30]. По-видимому, необходимо специальное обучение этим приемам студентов вузов и медучилищ на кафедре оперативной хирургии.

Более широкое использование специальных сшивающих аппаратов при наложении анастомозов между полыми органами и ушивании мягких тканей позволяет не только стандартизировать технику операции, но и снизить риск повреждения шовными иглами рук членов бригады хирургов.

В ближайшем будущем по мере увеличения возможностей робототехники можно будет вернуться к «неконтактной» и «дистанционной» хирургии, когда хирург не имеет непосредственного контакта с тканями больного благодаря использованию инструментов и приборов. Первоначально такое аподактильное оперирование рассматривали как средство защиты пациента, но сейчас таким путем можно обеспечить большую безопасность для рук хирурга.

Специфическая профилактика предусматривает проведение иммунизации в двух вариантах – плановая и экстренная. Обязательная специфическая профилактика необходима для всех студентов вузов и училищ до начала их практической подготовки. Кроме того, целесообразна вакцинация всех медицинских работников при приеме на работу. Плановую профилактическую вакцинацию проводят по стандартной схеме (0–1–6 мес).

Эффективность плановой иммунизации иллюстрирует опыт Москвы. Она позволила снизить уровень заболеваемости медицинских работников ГВ за

10 лет (с 1993 г.) в 13 раз. При этом уровень их заболеваемости в 2002 г. был в 4,5 раза ниже показателя заболеваемости взрослого населения города [14,15]. Однако в отдельных больницах доля вакцинированных составляет 10–20%, при том что технических сложностей у желающих вакцинироваться обычно не возникает [13].

Экстренную профилактику заражения ГВ проводят в случае существования риска инфицирования и развития заболевания (получение повреждения с попаданием крови в рану или на слизистые оболочки) по схеме 0–1–2 мес с ревакцинацией через 12 мес на фоне введения специфического иммуноглобулина. Этот алгоритм должен быть обязательно реализован в течение 2 дней после получения микротравмы. Экстренная специфическая профилактика считается обязательной, если пациент признан HBs-положительным, а врач не был вакцинирован ранее или уровень антител у него недостаточен для защиты [11].

Риск заражения ВИЧ-инфекцией после попадания крови больного в рану оперировавшего его хирурга можно уменьшить на 70–80% путем использования антиретровирусных средств [8, 19] в период не более 24 ч с момента получения травмы [11].

По нашему мнению, существующая степень защиты медицинского персонала от внутрибольничного заражения вирусными инфекциями имеет пределы. Дополнительные дежурства, совмещение профессий и совместительство, работа в ночное время, праздничные и выходные дни, высокое психоэмоциональное напряжение и значительная статическая физическая нагрузка увеличивают риск получения травмы при лечении инфицированных пациентов. Можно согласиться с тем, что микротравмы рук, как правило, бывают неумышленными, неожиданными и частота таких повреждений может быть снижена лишь незначительно.

Как показывает опыт, чаще всего хирурги не учитывают существующий риск, поэтому не могут на него повлиять. Мы считаем, что риск инфицирования хирурга незначителен, но не настолько, чтобы его игнорировать. Описанные выше меры предосторожности, позволяющие избежать случайного заражения, могут показаться излишними, но в настоящее время более безопасно быть предусмотрительным, пусть даже и чрезмерно.

В целом проблема защиты медицинского персонала от инфицирования в процессе профессиональной деятельности требует системной разработки и программного научного обоснования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимкин В.Г. Эпидемиология и направления профилактики гепатитов В и С в лечебно-профилактических уч-

реждениях // Мир вирусных гепатитов. – 2004. – принята в печать.

2. Акимкин А.Г., Лыцарь Б.Н., Скворцов С.В. и др. Эпидемиологическая характеристика частоты выявления

- маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С в крови медицинского персонала лечебно-диагностических отделений стационара // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 4. – С. 21–24.
3. Каира А.Н., Ющенко Г.В. Вирусные гепатиты В и С среди медицинских работников Московской области и их профилактика // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 2. – С. 30–34.
 4. Ковалева Е.П. Профилактика внутрибольничных инфекций у медицинского персонала // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 5. – С. 17–20.
 5. Ковалева Е.П., Семина Н.А., Храпунова И.А. и др. Артифициальный механизм передачи возбудителей вирусных гепатитов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 2. – С. 40–43.
 6. Кузин М.И. Особенности работы хирурга с ВИЧ-инфицированными больными // Хирургия. – 1991. – № 10. – С. 6–10.
 7. Кузин М.И., Крылов Н.Н. Хирургические проблемы СПИДа // Клин. мед. – 1991. – № 7. – С. 9–15.
 8. Кукулевич М.В. ЦНИИ гастроэнтерологии сегодня и завтра // Больница. – 2003. – № 1. – С. 2–10.
 9. Лысенко А.Я., Турьянов М.Х., Лавдовская М.В., Подольский В.М. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания. – М., 1996. – 624 с.
 10. Протокол 2473-го заседания Хирургического общества Москвы и Московской области от 06.05.99. Особенности острых хирургических заболеваний у больных с ВИЧ- и СПИД-инфекциями // Хирургия. – 1999. – № 12. – С. 67–68.
 11. Селькова Е.П., Панкова Г.Ю. Профилактика парентеральных вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции у медицинского персонала учреждений здравоохранения. – М., 1999. – С. 12.
 12. СПИД – проблема общенациональная (материалы круглого стола) // Рос.мед.вести. – 1998. – № 1. – С. 4–18.
 13. Хазанов А.И. Острый вирусный гепатит в хирургической практике // Ан.хир.гепатологии. – 2000. – № 1. – С. 125–130.
 14. Храпунова И.А. 10-летний опыт работы отдела организации надзора за лечебно-профилактическими учреждениями Центра Госсанэпиднадзора в г. Москве по профилактике внутрибольничных инфекций // Внутрибольничные инфекции: Материалы секции по внутрибольничным инфекциям VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М., 2002. – С. 73–80.
 15. Храпунова И.А. Состояние внутрибольничной инфекционной заболеваемости медицинских работников в лечебно-профилактических учреждениях Москвы // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 2. – С. 20–23.
 16. Шахильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) // М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 384 с.
 17. Шевченко Ю.Л. Значение социальных факторов во взаимодействии человека и микроорганизмов. Роль здравоохранения в профилактике и лечении инфекционных болезней // Вестн. АМН РФ. – 2000. – № 11. – С. 7–11.
 18. Юрин О.Г. Зона особого внимания: ВИЧ – социальная болезнь // Медицинская кафедра. – 2002. – С. 39–42.
 19. Centers for Disease Control and Prevention. Case control study of HIV seroconversion in health-care workers percutaneous exposure to HIV-infected blood – France, United Kingdom and United States, January 1988 – August 1994 // MMWR. – Vol. 44. – P. 929–933.
 20. Easterbrook P., Ippolito G. Prophylaxis after occupational exposure to HIV. // Brit. Med. J. – 1997. – Vol. 315. – P. 557–558.
 21. Henderson D.K. Risk for occupational exposure of HIV-1 associated with clinical exposures // Arch. Int. Med. – 1990. – Vol. 113. – P. 740–746.
 22. Hu D.J., Kane M.A., Heymann D.I. Transmissin of HIV, hepatitis B virus and other blood bone pathogens in health care settings: a review of risk factors and guidelines for prevention // Bull.WHO. – 1991. – Vol. 69. – P. 623–630.
 23. Ho D.D. Quantition of HIV type I in the blood of infected patients. // New Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 321. – P.1621–1625.
 24. Jension S.A. Quatitative analysis of hepatitis B virus DNA in saliva and semen of chronically infected homosexual men // J. Inf. Dis. – 1987. – Vol. 156. – P. 299–307.
 25. Mast S.T., Woolwine J.D., Gerberding J.L. Efficacy of gloves in reduction blood volumes transferred during simulated needlestick injury // J. Infect. Dis. – 1993. – Vol. 168. – P. 1589–1592.
 26. Murta E.C., Silva C.S., Junior O.A. Frequency of glove perforation and the protective effect of double gloves in gynecological surgery // Arch. Gynec. Obstet. – 2003. – Vol. 174. – P. 369–375.
 27. Nystrom P.O., Witmann D. Patient to surgeon infection – fact or fiction // Brit. J. Surg. – 2003. – Vol. 90. – P. 1315–1316.
 28. Perry J., Parcer G., Jagger J. EPINet report: 2001 percutaneous injury rates // Adv. Exposure Prev. – 2003. – Vol. 6. – P. 32–36.
 29. Quebbeman E.J., Telford G.L., Wadsworth K. et al. Double gloving. Protecting surgeons from blood contamination in the operating room // Arch. Surg. – 1992. – Vol. 127. – P. 213–217.
 30. Raahave D., Bremmelgaard A. New operative technique to reduce surgeons' rick of HIV infection // J. Hosp. Infect. – 1991. – Vol. 18 (suppl A). – P. 177–183.
 31. Wall S.D., Howe J.M., Sawhney R. Human immunodeficiency virus infection and hepatitis: biosafety in radiology // Radiology. – 1997. – Vol. 205. – P. 619–628.
 32. Wittmann M.M., Wittmann A., Wittmann D.H. AIDS, emergency operations, and infection control // Inf. Control. Hosp. Epidemiol. – 1996. – Vol. 17. – P. 532–538.

Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти

Г.И.Нечаева, В.П. Конев, И.А.Викторова, М.А.Шилова, И.В.Друк, М.В.Вершинина

Омская медицинская академия, Городская поликлиника № 12, г. Омск

РЕЗЮМЕ

В статье анализируется опыт 12-летней курации пациентов с синдромными и несиндромными формами дисплазии соединительной ткани в рамках специальности «семейный врач» с многоуровневой профилактикой ранней и внезапной смерти. Анализ клинкоморфологических параллелей позволил выделить основные синдромы, определяющие танатогенез у лиц с дисплазией соединительной ткани: аритмический, клапанный, сосудистый, торакодиафрагмальный, синкопы и пресинкопы. Показаны возможности эффективного решения многоплановых системных проблем пациентов с дисплазией соединительной ткани всех возрастов семейным врачом, целесообразность проведения комплексной физической и психической реабилитации подростков и молодых лиц, квалифицированного консультирования и интериоризации пациентов, медикаментозной коррекции. Комплексное перманентное проведение профилактических мероприятий в течение 12 лет у лиц с дисплазией соединительной ткани семейным врачом ассоциировалось со снижением частоты первичного выхода на инвалидность и общей летальности, отсутствием случаев ранней и внезапной смерти в курируемой группе пациентов. Анализ реальной практики семейного врача за 12 лет демонстрирует уменьшение использования ресурсоемких технологий в медицине (стационарная и скорая помощь).

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, внезапная смерть, профилактика, семейная медицина.

Изменение эпидемиологии внезапной смерти за счет ее «омоложения» обуславливает необходимость разработки системы профилактики ранней и внезапной смерти [1], ориентированной в первую очередь на первичное звено здравоохранения в условиях перехода к семейной медицине. Широкая распространенность костно-мышечных и висцеральных проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [2] в популяции обуславливает необходимость искать причину повышения частоты ранней и внезапной смерти, проводя клинкоморфологические параллели между этими фактами, а также выясняя закономерности танатогенеза ранней и внезапной смерти больных с ДСТ.

Трудности курации пациентов с ДСТ связаны с тем, что патология внутренних органов у них полисистемна и по тяжести и течению значительно отли-

чается от таковой у лиц без внешних проявлений ДСТ [3]. Внимание к данной категории больных повышено и в связи с тем, что период активной жизнедеятельности у лиц с синдромными формами ДСТ (синдромы Марфана, Элерса – Данло, несовершенного остеогенеза) укорочен вследствие ранней инвалидизации и скоростижной смерти [4]. Предполагают, что квалифицированная курация пациентов с ДСТ семейным врачом с многоуровневой профилактикой ранней и внезапной смерти позволит избежать летальных исходов в 20–40 лет.

Цель данного исследования – разработка методологии курации пациентов с ДСТ семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти на основе ее эпидемиологического анализа и установления закономерностей танатогенеза при ДСТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования представлял собой когортное проспективное 12-летнее ведение семей 400 больных с ДСТ с многоуровневым устранением предполагаемых механизмов ранней и внезапной смерти. Расчет минимально необходимого размера выборки проводили по номограмме Альтмана. Все пациенты с помощью метода стратифицированной рандомизации были разделены на две группы по 200 человек. В каждую группу было включено одинаковое количество больных с синдромальными формами ДСТ (синдром Марфана, гипермобильный синдром, несовершенный остеогенез, синдром Стиклера) и недифференцирующимися в определенный синдром дисплазиями. По возрасту пациенты были распределены в соответствии с рекомендациями Европейского регионального бюро ВОЗ (1953 г.) в 5 подгрупп по 80 человек в каждой: дошкольного, школьного, молодого, среднего и пожилого возраста. В подгруппах определяли выраженность ДСТ в соответствии с критериями, разработанными ранее [3]. Внутри подгрупп пациенты были стратифицированы по признакам, оказывающим максимальное влияние на исход и прогноз, и только после этого в каждой подгруппе проводили рандомизацию «методом конвертов».

Больные первой группы находились под нашим диспансерным наблюдением и получали медицинскую помощь в объеме специализации «семейная медицина»: им проводили комплексное восстановительное лечение, немедикаментозную и медикаментозную первичную и вторичную профилактику. Пациенты второй группы, аналогичной первой по полу, возрасту больных и выраженности признаков ДСТ, находились под наблюдением врачей городских муниципальных поликлиник по месту жительства, которые проводили ежегодный сбор информации путем опроса их по телефону.

Кроме того, было проведено простое ретроспективное исследование 100 трупов внезапно умерших молодых людей с признаками ДСТ (средний возраст 27,5 лет) для выяснения основных причин внезапной смерти. Контрольную группу составили внезапно умершие лица (45) без признаков ДСТ аналогичного возраста и пола. Детальному изучению подверглась сердечно-сосудистая система с морфометрическим и патогистологическим исследованием сердца, клапанов, элементов проводящей системы сердца (ПСС) и крупных сосудов сердца. При морфометрическом исследовании изучали форму, положение, размеры сердца и его крупных сосудов, при этом учитывали следующие показатели: длину, ширину, толщину стенок, массу сердца, периметр клапанных колец. Для патогистологического исследования отбирали участки в зоне синусно-предсердного, атрио-

вентрикулярного узлов, общего пучка Гиса, а также створки клапанов сердца.

При статистической обработке материала по группам больных рассчитывали средние арифметические величины (M) и их ошибки (m) в случае нормального распределения. Статистическую значимость различий в группах сравнения определяли путем вычисления t -критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и критерия Манна – Уитни (при ненормальном распределении). Для сравнения качественных величин применяли критерий χ^2 Пирсона. Анализ связей между выборками проводили с помощью коэффициента корреляции Пирсона r и его непараметрического аналога – рангового коэффициента корреляции Спирмена r_s [5].

С целью разработки диагностических и прогностических тестов для обоснования алгоритма профилактики ранней и внезапной смерти и оценки прогностической значимости признаков ДСТ осуществляли вычисление их информативности (I) по формуле Кульбака.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На вскрытии 100 трупов внезапно умерших лиц были выявлены внешние признаки ДСТ, по совокупности которых в сочетании с ретроспективными данными анамнеза и медицинской документации были диагностированы синдром Марфана (11 больных), MASS-фенотип (8), марфаноподобный габитус (15), элерсоподобный фенотип (13), синдром гипермобильности суставов (9), контрактурная арахнодактилия (2), семейное расслаивание аорты (1), семейная грудная аневризма аорты (2), семейный синдром пролапса митрального клапана (7), синдром Стиклера – наследственная артрофальмопатия (1), кифосколиоз позвоночника III–IV степени (4), воронкообразная деформация грудной клетки II–III степени (5), состояние, недифференцируемое в определенный соединительнотканый синдром (22).

При патоморфологическом исследовании констатировано «капельное» сердце, характеризовавшееся увеличением продольного размера сердца, его преобладанием над поперечным. Сердце приобретало вытянутую форму, располагаясь вдоль позвоночного столба. В 18 случаях выявлена гипоплазия сердца, характеризовавшаяся его небольшими размерами, уменьшением периметра основных сосудистых стволов – аорты и легочной артерии. Удлинение основных сосудов и слабость мышечной системы наряду с небольшими размерами сердца обуславливали изменение его положения и повышенную подвижность.

Количественные показатели аорты характеризовались уменьшением периметра грудного и брюшного отделов с 60 до 20 мм. Во всех случаях аорта име-

ла выраженную извитость и снижение диастаза до 10–15 мм. При патогистологическом исследовании стенки аорты были выявлены признаки разрастания коллагеновых волокон, значительное уменьшение числа и фрагментация эластических структур. Внутренняя эластическая мембрана часто отсутствовала, местами наблюдалась ее фрагментация.

При исследовании полостей сердца в 58 случаях в левом и правом желудочках обнаруживали аномально расположенные хорды, иногда создававшие картину «рыбачьей сети», в которой определялось большое количество пристеночных межтрабекулярных тромбов и свертков крови. Эти хорды располагались хаотично, преимущественно в верхнем и среднем поперечном положении. Изменений объема полостей не отмечено. В 9 случаях в желудочках выявлено аномальное расположение сосочковых мышц в сочетании с пролапсом митрального и аортального клапанов. Сосочковые мышцы были резко гипертрофированы, укорочены. При патогистологическом исследовании в толще мышц обнаруживали мелкие кровоизлияния с очагами разрастания соединительной ткани, глубокие дистрофические изменения и неравномерную гипертрофию мышечных волокон.

Клапанная патология при диспластическом сердце была представлена пролапсами митрального клапана (у 20 больных), клапанов аорты (у 3), трехстворчатого клапана (у 7). Периметр клапанных колец превышал нормальные показатели на 2–3 см, створки клапанов были гипопластичны, утолщены, не смыкались, вследствие чего формировалась недостаточность того или иного клапана. При патогистологическом исследовании выявляли грубое разрастание коллагеновых волокон и очаговое скопление гликозаминогликанов, что подтверждалось выраженной альцианофилией отдельных участков.

При исследовании ПСС установлены неспецифические признаки: кровоизлияния в проекции ПСС, нарушение микроциркуляции в основных узлах ПСС, их дистрофические изменения, склерозирование и фиброз стромы всех проводящих путей.

Таким образом, нарушение форм основных элементов соединительной ткани приводило к слабости не только вспомогательного аппарата сердца (стромы), но и его паренхиматозных элементов, определяющих функциональные возможности сердца. Гипоплазия и «капельное» сердце при скелетопатии способствовали недостаточности кровообращения, связанной с небольшим сердечным выбросом и усугубляющейся клапанной патологией. Нарушение метаболизма в ПСС и миокарде, аномально расположенные хорды и сосочковые мышцы являлись фактором риска возникновения эктопических импульсов, ведущих к фатальным нарушениям ритма. Незначительные провоцирующие факторы в виде повышения физической активности, простудных и других интер-

куррентных заболеваний, изменения привычного режима жизни могли привести к значительному функциональному перенапряжению сердечно-сосудистой системы, срыву компенсаторных механизмов и наступлению внезапной смерти. Поиск патологии сердца и крупных сосудов при ДСТ был определяющим для установления танатологической причины, являющейся ведущей в генезе смерти. Патогномичными синдромами танатогенеза при ДСТ являлись: клапанный, сосудистый, аритмический, торакодиафрагмальный, которые можно считать предвестниками ранней и внезапной смерти. Эти синдромы определяли направленность профилактических мероприятий.

Методология курации пациентов с ДСТ семейным врачом строилась на принципе профилактики ранней и внезапной смерти. Система профилактических мероприятий была многоуровневой и начиналась с профилактики «смерти в колыбели» у новорожденных.

У новорожденного в семье больных с признаками ДСТ выявляемость их была минимальной: арахнодактилия (I=2,22), гипопластическое телосложение с отставанием от нормы всех параметров в сочетании с тремя и более микроаномалиями (I=2,21), искривление оси туловища (I=0,81). Следует отметить, что в периоде новорожденности диспластические изменения клапанов сердца и сосудов, согласно результатам ультразвукового исследования, отсутствовали. При профилактике прогрессирования существующих и появления новых костно-мышечных признаков ДСТ мы учитывали данные о неблагоприятном влиянии скелетопатий на внутриторакальные взаимоотношения и формировании в течение жизни индивидуума торакодиафрагмального синдрома, сопровождающегося нарушениями метаболизма и электрической стабильности миокарда [3, 6].

Проводили консультирование родителей и формирование у них мотивации для укрепления здоровья ребенка, закаливания, целенаправленной стимуляции двигательных и речевых навыков. Пропагандирование семейным врачом грудного вскармливания и демонстрация его преимуществ, по нашему мнению, являлись залогом успеха профилактических мероприятий. Важным элементом профилактики являлось назначение кормящей матери комплекса макро- и микроэлементов, витаминов в профилактических суточных дозах в соответствии с ежедневными потребностями данного контингента лиц. Предложенная нами схема составлена на основе компонентов, стимулирующих коллагенообразование [7]: препарат магния (магнерот) по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 нед, затем 1% раствор меди сульфата по 10 капель в молоке 2–3 раза в день во время еды в течение 2 нед. Через 1 мес после первого курса проводили второй по той же схеме, а далее

Таблица 1

Схема вторичной профилактики прогрессирования признаков ДСТ и предвестников ранней и внезапной смерти у детей дошкольного возраста

Признаки ДСТ, угрожаемые состояния	Мероприятия
Деформации грудной клетки и позвоночника, торакодиафрагмальные синдромы	Физическая реабилитация (ежедневная гимнастика с укреплением мышц груди, живота и паравертебральных, ручной массаж – ежемесячные курсы по 5–7 дней) Выявление и коррекция патологии ЛОР-органов
Клапанные и сосудистые дефекты	ЭхоКГ в динамике (1 раз с полугода) Профилактика инфекционного эндокардита [9]
Аномалии проводящей системы сердца, аномалии отхождения коронарных артерий	ЭКГ в 12 отведениях (3 раза в течение года) для выявления синдромов преэкситации желудочков (WPW, LGL, CLC), Brugada, удлинённого интервала Q–T, экстрасистолии, электролитных нарушений, оценки состояния миокарда и т.д.
Вегетативная дисфункция с эпизодами аритмии, удлинённый интервал Q–T на ЭКГ	«Базисное» лечение препаратами магния (магнерот) [8]

осуществляли рациональное введение прикорма малышу. Для физической реабилитации новорожденного родителей обучали навыкам ручного массажа малыша, корригирующей гимнастике и плаванию.

Обращал на себя внимание тот факт, что на фоне коррекционных мероприятий и применения дифференцированных режимов выхаживания у находившихся под нашим наблюдением детей отмечалось более значительное увеличение массы тела, роста и окружности грудной клетки. Это особенно наглядно при сравнении исходных показателей при рождении массы тела ($2859 \pm 64,7$ против $3036,7 \pm 56,8$ у новорожденных без ДСТ; $t=2,05$, $0,01 < p < 0,05$), роста ($47,0 \pm 1,5$ против $50,9 \pm 1,2$; $t=2,03$, $0,01 < p < 0,05$) и окружности грудной клетки ($34,0 \pm 0,7$ против $36,2 \pm 0,8$, $t=2,07$; $0,01 < p < 0,05$). После использования описанного выше комплекса мероприятий по оздоровлению и закаливанию ребёнка, применения препаратов магния (магнерот) и меди, коррекции выявленных изменений через 1 год отмечен опережающий рост указанных показателей в этой группе. Лучшие массо-ростовые показатели в группе наблюдения свидетельствовали о положительном влиянии проводимых мероприятий на трофические процессы в соединительной ткани, устранение известных факторов риска «смерти в колыбели» – низкой массы тела новорожденного и конституционального дефицита магния, ассоциирующийся с неблагоприятным катехоламиновым воздействием на миокард, его электрической нестабильностью [1, 8].

В дошкольном возрасте подходы к проведению профилактических мероприятий изменялись в связи с расширением спектра признаков ДСТ. В первую очередь увеличивалась выраженность проявлений костно-мышечной дисплазии: гипермобильность су-

ставов ($I=4,50$), арахнодактилия ($I=4,12$), кифосколиоз ($I=3,49$), брахидактилия ($I=1,67$), деформации грудной клетки ($I=1,48$), сколиоз ($I=1,19$), плоскостопие ($I=1,19$). Кроме того, появлялись висцеральные маркеры ДСТ: патология клапанов сердца – пролапсы ($I=0,84$), патология зрения – близорукость ($I=0,52$). Прогностическая значимость признаков ДСТ в этом возрасте определялась их дальнейшим быстрым прогрессированием, приводившим к тяжёлым инвалидизирующим последствиям ($r_s=0,65$, $p < 0,05$) и, возможно, ранней и внезапной смерти. Программа вторичной профилактики была направлена на предотвращение прогрессирования признаков ДСТ (табл. 1) и включала консультации специалистов, рекомендации относительно физической активности, комплексной реабилитации детей, а также экспертизу признаков инвалидизации.

Выявляемость признаков ДСТ у подростков и молодых лиц была максимальной: костно-мышечные дисплазии (нарушения осанки и сколиоз – у 64,8%, продольное и поперечное плоскостопие – у 60,5%), близорукость (54%), дисплазия зубочелюстной системы (аномалии прикуса – у 46%, неправильный рост зубов – у 41%), пролапсы клапанов сердца (у 23%), дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (у 16%), расширение крупных сосудов (у 1,2%). Именно в этом возрасте были зафиксированы два случая ранней смерти в группе сравнения. Первый – девушка 17 лет, прооперированная повторно по поводу кифосколиоза IV степени, умерла в раннем послеоперационном периоде от острой легочно-сердечной недостаточности, развившейся в результате тромбоэмболии системы легочной артерии на фоне кифосколиотического сердца (гипертрофия миокарда правого желудочка до 0,6 см с миогенной дилатацией его полости, смещение сердца с пе-

рекрутом магистральных артерий вокруг оси). Гипертензия малого круга в данном случае усугублялась очаговой гипоплазией левого легкого. Второй случай – смерть мужчины 33 лет с синдромом Марфана в результате быстро прогрессирующей сердечной недостаточности, обусловленной расширением корня аорты. В связи с нарастающей аортальной недостаточностью, развившейся после респираторной инфекции и ангины (согласно записям в медицинской документации), вероятно, требовалась ее хирургическая коррекция, однако пластика аорты и протезирование клапана не были произведены из-за объективных обстоятельств.

Изучение структуры признаков ДСТ и инструментальное исследование позволили выявить две группы патогномичных синдромов у подростков и молодых лиц. Синдромы первой группы способствовали значительному ухудшению качества жизни и психосоциальной дезадаптации больных: вегетативная дисфункция (у 39%), астенический синдром (у 32%), косметический (у 27%) и вертеброгенный (у 21%). Синдромы второй группы, учитывая патоморфологические данные, выделены нами как предикторы ранней и внезапной смерти: аритмический (у 11%), клапанный (у 8%), сосудистый (у 7%), пресинкопы, синкопы (у 2%). Таким образом, на основании результатов клинико-морфологических исследований и проведения параллелей было сформировано представление об основных синдромах, определяющих танатогенез у подростков и молодых лиц с ДСТ: клапанный, сосудистый, аритмический, торакодиафрагмальный.

Для профилактики ранней и внезапной смерти проводили квалифицированную экспертизу годности к службе в армии, профориентацию, определение возможности беременности и родов, экспертизу трудоспособности и комплексную реабилитацию, давали рекомендации по соблюдению правил физической активности. Диалог с пациентом на основе разработанной нами схемы беседы позволял доступно объяснить суть выявленных изменений и возможности их коррекции [1].

Комплексную реабилитацию подростков и молодых лиц с ДСТ осуществляли в условиях специально созданного в Омске при Городской поликлинике №12 «Центра восстановительного лечения пациентов с ДСТ». Она включала: психотестирование, психокоррекцию, физиотерапию, ручной массаж, аэробные тренировки после определения толерантности к физической нагрузке, выполнение гимнастических упражнений с целью укрепления мышц груди, спины, живота, конечностей. Для коррекции вегетативной дисфункции всем подросткам назначали магнетот по 3 таблетки в день.

Цели комплексной реабилитации – расширение адаптационно-компенсаторных возможностей сер-

дечно-сосудистой и дыхательной систем, повышение сопротивляемости организма инфекциям. Анализ результатов клинико-инструментальных исследований, проведенных до и после 12-недельных курсов реабилитации у 100 молодых пациентов показал исчезновение (у 34%) или значительное уменьшение выраженности (55%) субъективных симптомов, исчезновение тахикардии (у 11%), отсутствие прогрессирования пролабирования клапанов и регургитации. В 2 случаях пролапса митрального клапана при отсутствии регургитации отмечено уменьшение пролабирования на 1 и 2 мм. Не наблюдалось новых случаев расширения корня аорты, а также прогрессирования имевшихся (у 11 больных).

Частота аритмических эксцессов (экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия) не увеличилась за время наблюдения в группе реабилитации и несколько возросла в группе сравнения. На фоне физической реабилитации произошло улучшение показателя физической работоспособности по Карпману (табл. 2).

Согласно результатам эхокардиографии и доплерокардиографии, увеличился конечно-диастолический размер левого желудочка при увеличении массы миокарда (изначально показатели ниже, чем в контрольной группе), снизились и приблизились к нормальным значениям общее периферическое сопротивление сосудов и среднее давление в легочной артерии (см. табл. 2). На фоне физической реабилитации отмечено увеличение изначально уменьшенного процента укорочения переднезаднего размера левого желудочка к систолу (% ΔS), повышение скорости циркулярного укорочения волокон миокарда (V_{cf}), несколько возросла фракция выброса. В целом благоприятное влияние комплексной реабилитации на показатели деятельности сердечно-сосудистой системы у подростков и молодых лиц с ДСТ можно рассматривать как фактор, способствующий снижению риска ранней и внезапной смерти.

Приоритетной задачей семейного врача являлась выработка у пациента с ДСТ установки на соблюдение рекомендаций в течение всей жизни: интериоризация пациента, направленная на коррекцию и предотвращение дальнейшего прогрессирования деформации позвоночника, увеличение и сохранение тонуса паравертебральных мышц, мышц живота, а также формирование установки на ежедневную тренировку кардиореспираторной системы (аэробная нагрузка в течение 30–60 мин в нарастающем темпе при сохранении комфортного самочувствия). Эти же принципы курации применяли у пациентов среднего и пожилого возраста, делая акцент на кинезотерапии и психокоррекции.

Причинами смерти 3 больных среднего возраста (45–60 лет) в группе наблюдения семейным врачом послужили аневризма аномально отходившей левой

Таблица 2

Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с ДСТ до и после комплексной реабилитации в Центре восстановительного лечения (интервал 1 год)

Показатель	Пациенты с ДСТ		Контрольная группа
	до лечения	после лечения	
Частота сердечных сокращений в 1 мин	75,53±1,96	70,38±1,08* t=2,30	68,64±0,87* t=3,21
Конечно-диастолический объем, мл	104,28±7,02	124,68±7,10* t=2,04	114,41±3,52** t=1,29
Конечно-систолический объем, мл	37,86±2,01	37,91±2,00** t=0,02	38,98±1,83** t=0,41
Ударный объем, мл	75,42±3,54	78,45±3,20** t=0,63	78,44±2,63** t=0,68
Минутный объем кровообращения, л/мин	5,79±0,48	5,88±0,48** t=0,13	5,69±0,59** t=0,13
Фракция выброса, %	65,13±1,62	67,47±1,06** t=1,2	68,06±1,09** t=1,50
Степень систолического укорочения передне-заднего диаметра левого желудочка, %	38,03±1,21	36,12±1,19** t=1,13	36,73±0,86** t=0,88
Индекс средней скорости циркулярного укорочения волокон миокарда (V_{cf}), 1/с	1,11±0,05	1,12±0,06** t=0,13	1,14±0,03** t=0,52
Систолический меридиональный стресс стенки левого желудочка, дин/см ²	58,70±4,18	54,17±4,67** t=0,72	46,64±4,44* t=1,98
Масса миокарда, г	112,14±4,52	123,86±4,89** t=1,76	126,40±4,32* t=2,28
Периферическое сопротивление сосудов, дин/с/см ⁵	1730,53±154,81	1467,09±160,01** t=1,18	1249,07±104,03* t=2,58
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	22,90±2,05	19,23±1,91 t=1,31	18,07±1,38** t=1,96
Показатель физической работоспособности по Карпману – PWC ₁₅₀	681,49±38,72	769,49±30,13** t=1,79	820,50±39,14* t=2,53

Примечание: * p<0,05; ** – различия с показателями до лечения недостоверны.

коронарной артерии с разрывом и гемотампонадой сердца, системная красная волчанка с хронической почечной недостаточностью, автомобильная травма. В группе сравнения причинами смерти 7 больных были прогрессирующий инфильтративный туберкулёз легких с дыхательной недостаточностью; фиброзно-кавернозный туберкулёз с лёгочно-сердечной недостаточностью; разрыв артериовенозной аневризмы с кровоизлиянием в мозг (при подъеме штанги); генерализация рака прямой кишки спустя 3 года после радикального лечения; хронический сепсис, бактериальный эндокардит, септикопиемия у пациентки с синдромом Марфана после гинекологического вмешательства; самоубийство на фоне некорригированной депрессии; отравление суррогатом алкоголя.

Обращал на себя внимание тот факт, что летальные исходы среди лиц с ДСТ группы сравнения были связаны с отсутствием информированности пациентов о возможностях занятий спортом, двигательной

активности, профилактики бактериального эндокардита. Так, у молодого человека 40 лет на фоне занятий тяжелой атлетикой во время подъема штанги произошло обширное кровоизлияние в мозг в зоне аневризмы мозгового сосуда. Другой случай демонстрировал несоблюдение правил профилактики бактериального эндокардита. У пациентки 40 лет с синдромом Марфана и миксоматозно изменёнными створками клапанов в течение нескольких месяцев после медицинского аборта (без надлежащей профилактики антибиотиками) сохранялась температурная реакция, в связи с чем ей беспорядочно назначали антибиотики по поводу ОРЗ, хронического бронхита, тонзиллита и т.д. Диагноз хронического сепсиса был установлен с опозданием: больная умерла при явлениях сердечной недостаточности и септикопиемии.

В группе курации семейным врачом смерть больных была обусловлена, как правило, неотвратимыми причинами, не связанными с действиями врача

Таблица 3

Летальность среди пациентов с ДСТ, находившихся под наблюдением семейного врача (группа наблюдения) и в общей лечебной сети (группа сравнения)

Показатель	Группа наблюдения		Группа сравнения	
	абс. число *	на 100 человек в год	абс. число *	на 100 человек в год
Первичный выход на инвалидность	2	0,083	6	0,250
Летальность:				
в возрасте 18–44 лет	0	0	2	0,083
» 45–59 »	3	0,125	7	0,292
» 60–75 »	6	0,250	5	0,208
общая	9	0,375	14	0,580

* Показатель на 200 пациентов за 12 лет наблюдения.

состояниями или их осложнениями. Так, у пациента в возрасте 63 лет не удалось купировать очередное обострение длительно леченного (в течение 10 лет) фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в связи с полирезистентностью микобактерий туберкулеза к антибиотикам и декомпенсацией хронического легочного сердца.

Заслуживает внимания случай длительного наблюдения семейным врачом пациента с синдромом Марфана. Расширение корня аорты было диагностировано ещё в молодом возрасте, о чем больной был предупрежден. Постоянная курация семейным врачом, проведение корректирующей терапии, соблюдение указаний по двигательной активности, режима труда и отдыха позволили продлить жизнь пациента до 66 лет, что значительно выше среднестатистических показателей продолжительности жизни таких больных [4] и показателей, зафиксированных в группе сравнения, в которой 2 больных умерли в молодом возрасте – 33 и 40 лет.

За 12 лет наблюдения доказана эффективность разработанной модели курации пациентов с ДСТ: уменьшилось количество вызовов скорой помощи к лицам, находившимся под наблюдением семейного врача ($0,2 \pm 0,09$ против $0,5 \pm 0,08$; $t=2,49$, $p<0,05$), а также среднее количество случаев госпитализации ($0,4 \pm 0,1$ против $0,9 \pm 0,2$; $t=2,24$, $p<0,05$), случаев временной нетрудоспособности в течение года на одного пациента ($2,3 \pm 0,7$ против $3,5 \pm 0,5$; $t=1,65$, $p=0,10$) и количество дней временной нетрудоспособности ($27,4 \pm 3,0$ против $36,4 \pm 3,2$; $t=2,05$, $p<0,05$). Основным положительным итогом курации лиц с ДСТ было уменьшение количества случаев вы-

хода на инвалидность в 3 раза (0,083 против 0,250) и летальности в молодом и среднем возрасте, что привело к снижению общей летальности среди курируемых пациентов в 1,5 раза (табл. 3).

ВЫВОДЫ

1. Анализ клинико-морфологических параллелей позволил выделить основные синдромы, определяющие танатогенез у лиц с ДСТ: аритмический, клапанный, сосудистый, торакодиафрагмальный, синкопы и пресинкопы.

2. Методология курации пациентов с ДСТ семейным врачом основана на решении их полисистемных многоплановых проблем и включает многоуровневую профилактику ранней и внезапной смерти.

3. Применение апробированной методологии курации и комплексной реабилитации пациентов с ДСТ привело к стабилизации, а в некоторых случаях к регрессу признаков, ассоциирующихся с ранней и внезапной смертью пациентов данной категории: адекватное повышение массо-ростовых показателей у новорожденных, отсутствие прогрессирования расширения корня аорты, пролабирования клапанов и регургитации, снижение частоты аритмических эксцессов по сравнению с группой сравнения, а также положительные изменения кардиогемодинамики.

4. Комплексное перманентное проведение профилактических мероприятий в течение 12 лет у лиц с ДСТ ассоциировалось с уменьшением случаев первичного выхода на инвалидность, снижением общей летальности, отсутствием случаев ранней и внезапной смерти в курируемой группе пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Викторова И.А.* Методология и экономическая эффективность курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в практике семейного врача // Диспла-

зия соединительной ткани. – Омск: Издательство ОГМА, 2002. – С. 11–24.

2. *Кадурина Т.И.* Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 270 с.

3. *Нечаева Г.И.* Торакодиафрагмальное сердце при дисплазиях соединительной ткани – природно-экспериментальная модель диастолической дисфункции // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 6. – С. 284-286.
4. *Нечаева Г.И., Викторова И.А., Желтухова Е.В., Майоров А.М.* Частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани у подростков // Дисплазия соединительной ткани. – Омск: Издательство ОГМА, 2002. – С. 61–72.
5. *Петри А.* Наглядная статистика в медицине / А.Петри, К.Сэбин. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
6. *Шилов А.М.* Предвестники и возможные пути профилактики внезапной сердечной смерти / А.М.Шилов, М.В. Мельник. – М.: Барс, 2004. – 128 с.
7. *Яковлев В.М.* Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева. – Омск: Издательство ОГМА, 1994. – 217 с.
8. *Fazekas T., Scherlag B.J., Vos M.* Magnesium and heart: Antiarrhythmic therapy with magnesium // Clin. Cardiol. – 1993. – Vol 16, N 11. – P. 768-774.
9. *Raghunath M.* Das Marfan Syndrom // Z. Klin Med. – 2000. – P. 67.
10. *Paeppe A., Devereux R.B., Dietz H.C.* et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // Amer. J. Med. Genetics. – 1996. – Vol. 62. – P. 417–426.
11. *Wren C., O'Sullivan J.J., Wright C.* Sudden death in children and adolescents // Heart. – 2000. – Vol. 3, N 4. – P. 410–413.

Прогностическое значение взаимосвязи показателей внешнего дыхания и уровня среднего давления в легочной артерии

О.В. Лышова, В.М. Провоторов

Кафедра факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

РЕЗЮМЕ

В работе освещается взаимосвязь степени нарушения функции внешнего дыхания, уровня среднего давления в легочной артерии и развития сердечных аритмий у больных при обострении хронической бронхолегочной патологии. На фоне повышения среднего давления в стволе легочной артерии отмечается нелинейное снижение скоростных показателей внешнего дыхания, индекса Тиффно и максимальной вентиляции легких. Среднее давление в легочной артерии выше нормальных значений можно рассматривать как один из неблагоприятных прогностических факторов развития тяжелых нарушений сердечного ритма.

Ключевые слова: легочная гипертензия, показатели внешнего дыхания, аритмии сердца.

Актуальность исследования обусловлена наблюдающимся в последние годы катастрофическим ростом заболеваемости хроническими заболеваниями дыхательной системы, одним из грозных осложнений которых является легочная гипертензия. Анализ взаимосвязи характера поражения бронхиального дерева, гемодинамики малого круга и нарушений сердечного ритма вызывает большой интерес у исследователей и практикующих врачей, поскольку вопросы прогнозирования развития легочной гипертензии и сердечных аритмий мало изучены.

Цель работы – оценка взаимосвязи уровня среднего давления в легочной артерии, показателей внешнего дыхания и нарушений сердечного ритма при обострении хронической бронхолегочной патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 32 больных (18 мужчин и 14 женщин в возрасте 23–75 лет), которые находились на стационарном лечении. У 15 из них диагностирована бронхиальная астма, у остальных – хроническая обструктивная болезнь легких различной степени тяжести. Всем больным, помимо клинического обследования, лабораторного, биохимического, электрокардиографического (ЭКГ), рентгенологического и спиритографического исследова-

ний проводили импульсную доплерэхокардиографию с последующим расчетом среднего давления в легочной артерии (ЛА). Для этого из первых семи измерений определяли временные показатели систолического потока в выходном отделе правого желудочка: время ускорения кровотока от начала изгнания до его вершины (мс); продолжительность изгнания крови из правого желудочка, соответствующую времени от начала до окончания тока крови (мс). Затем рассчитывали их соотношение и соответствующее ему среднее давление в ЛА по таблице, предложенной А. Kitabatake и соавт. (1983). Согласно полученным данным все больные были разделены на две группы: первую составили 13 пациентов с нормальным средним давлением в ЛА (9–13 мм рт. ст.), вторую – 19 больных с повышенным давлением (14–50 мм рт. ст.). Кроме того, у всех обследованных на фоне лекарственной терапии проводили суточное мониторирование ЭКГ («Кардиотехника-4000-3»).

Для обработки полученных данных использовали компьютерную программу «БИОСТАТ». С ее помощью определяли медиану и процентиля, проводили межгрупповой сравнительный анализ, применив непараметрические критерии Крускала – Уоллиса и Данна, а также коэффициент ранговой корреляции Спирмена и его чувствительность для установления степени статистической связи между изучаемыми признаками.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больные с нормальным средним давлением в ЛА (первая группа) отличались от больных с его повышенным уровнем (вторая группа) по возрасту, продолжительности основного бронхолегочного заболевания, степени его тяжести и наличию осложнений. Возраст обследованных первой группы находился в пределах от 23 до 62 лет (медиана 44 года), второй группы – от 42 до 75 лет (медиана 55 лет) ($p=0,004$). По половому признаку исследуемые группы не различались: женщины составили 46,2 и 42,1%, мужчины – 53,8 и 57,9% от общего количества больных в первой и второй группах соответственно.

У больных второй группы большинство показателей внешнего дыхания были достоверно более низкими, чем в первой (табл. 1). Среди них максимальные (мгновенные), пиковые и средние объёмные скорости движения воздуха на различных участках кривой форсированного выдоха (МОС_{25,50,75}, ПОС, СОС), а также максимальная вентиляция легких (МВЛ). Несмотря на имеющуюся тенденцию к различию между объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) маневра форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и отсутствию таковой по максимальной жизненной емкости легких (ЖЕЛ), различия по их соотношению (индекс Тиффно – ИТ) в исследуемых группах оказались статистически значимыми ($p=0,022$).

В табл. 2 представлены данные о распределении больных по степени выраженности изменений функции внешнего дыхания или их отсутствию. В группе с нормальным средним давлением в ЛА у одной по-

ловины больных выявлены нормальные, условно нормальные или умеренно сниженные величины таких основных спирографических показателей, как ЖЕЛ, МВЛ, ОФВ₁, ИТ, а также отмечена наименьшая продолжительность бронхолегочного заболевания (от нескольких месяцев до 1 года). У другой половины больных этой группы зарегистрированы значительные отклонения этих показателей от должных величин. Продолжительность заболевания у них составила от 10 до 20 лет. Значительно выраженное снижение ЖЕЛ, ОФВ₁, МВЛ и ИТ в первой группе наблюдалось только у одного больного с хронической обструктивной болезнью легких III стадии (продолжительность заболевания более 10 лет).

В группе с повышенным средним давлением в ЛА преобладали больные с выраженным и значительно выраженным снижением ЖЕЛ, ОФВ₁ и МВЛ, при этом значение ИТ у 12 человек было в пределах нормы, из них у 3 – в пределах условной нормы. Продолжительность заболевания у большинства больных второй группы составила более 20 лет.

Поиск взаимосвязи уровня среднего давления в ЛА и показателей внешнего дыхания позволил выявить наличие достоверной отрицательной корреляционной зависимости средней силы между большинством из них (табл. 3). Особое внимание следует обратить на наибольший из выявленных коэффициентов корреляции, который составил 0,45 ($p=0,01$) для ИТ и МВЛ. Корреляционная связь отсутствовала между уровнем среднего давления в ЛА, ЖЕЛ и МОС₇₅. Необходимо подчеркнуть, что чувствительность обнаруженных связей ($\alpha=0,05$) оказалась достаточно низкой: от 1,1% для ОФВ₁ до 21% для МОС₂₅.

Таблица 1

Показатели внешнего дыхания у больных с хронической бронхолегочной патологией при нормальном и повышенном среднем давлении в легочной артерии

Показатель	Первая группа			Вторая группа		
	медиана	25 процентиль	75 процентиль	медиана	25 процентиль	75 процентиль
ЖЕЛ	74,93	64,88	83,40	66,00	51,08	87,01
ФЖЕЛ	70,99	61,93	83,88	56,42	36,77	75,52
ОФВ ₁	61,90	49,60	69,01	45,85	23,63	50,80
ИТ	79,46*	75,72	87,33	70,61*	52,16	81,39
ПОС	65,68*	51,11	73,31	37,75*	21,37	59,17
МОС ₂₅	57,46*	45,34	69,06	25,63*	16,37	57,80
МОС ₅₀	41,35*	35,13	56,05	22,49*	12,00	41,72
МОС ₇₅	46,08*	31,00	57,00	28,79*	16,02	46,26
СОС	43,86*	39,28	54,05	25,10*	19,13	46,44
МВЛ	75,00*	62,00	86,00	45,00*	27,00	73,00

* $p<0,05$ по критериям Крускала – Уоллиса и Данна.

Таблица 2

Распределение больных с хронической бронхолегочной патологией по степени отклонения от нормы некоторых показателей внешнего дыхания

Градация	Первая группа				Вторая группа			
	ЖЕЛ, % от должной	МВЛ, % от должной	ОФВ ₁ , % от должного	ИТ	ЖЕЛ, % от должной	МВЛ, % от должной	ОФВ ₁ , % от должного	ИТ
Норма	3	5	0	11	4	2	0	9
Условная норма	2	3	3	1	2	3	2	3
Умеренные изменения (I степень)	4	2	5	0	2	1	2	2
Выраженные изменения (II степень)	3	2	4	1	7	7	9	4
Значительно выраженные изменения (III степень)	1	1	1	0	4	6	6	1

При суточном мониторинге ЭКГ у всех обследованных наблюдался синусовый ритм. Средняя частота сердечных сокращений в дневное и ночное время находилась в пределах нормы, достоверных различий по этому показателю между исследуемыми группами не выявлено. У больных с повышенным средним давлением в ЛА отмечались эпизоды миграции водителя ритма (у 1), атриовентрикулярной блокады II степени 1-го типа (у 1), синоатриальной блокады 2-го типа (у 1). Одиночные наджелудочковые и желудочковые преждевременные сокращения регистрировали довольно часто и примерно с одинаковой частотой: в первой группе у 12 и 7 (92,3 и 53,8%) больных, во второй – у 18 и 12 (94,7 и 63,2%) соответственно. Парные и групповые наджелудочковые экстрасистолы примерно в 2 раза чаще определяли у

больных с повышенным средним давлением в ЛА, чем при его нормальных значениях. По одному эпизоду парной монотрофной желудочковой экстрасистолы отмечено в обеих группах. Исключительно во второй группе регистрировали пароксизмы наджелудочковой тахикардии и неустойчивой желудочковой тахикардии (частота выявления 21,1 и 5,3% соответственно).

В отечественной литературе мы обнаружили сведения о небольшом количестве исследований, посвященных изучению взаимосвязей среднего давления в ЛА и показателей внешнего дыхания. Это может быть обусловлено методическими сложностями. Известно и о технических проблемах ультразвуковой визуализации сердца, а уж тем более ЛА у больных с эмфиземой легких. Несмотря на это мы все-таки

Таблица 3

Результаты рангового корреляционного анализа Спирмена между уровнем среднего давления в легочной артерии и показателями внешнего дыхания

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена, rs	Уровень достоверности, р	Чувствительность коэффициента корреляции, %
ЖЕЛ	-0,34	0,06	9,6
ФЖЕЛ	-0,41*	0,02	3,1
ОФВ ₁	-0,39*	0,03	1,1
ИТ	-0,45*	0,01	9,1
ПОС	-0,38*	0,04	14,8
МОС ₂₅	-0,40*	0,02	21,0
МОС ₅₀	-0,418	0,02	20,0
МОС ₇₅	-0,33	0,07	17,9
СОС	-0,37*	0,04	17,6
МВЛ	-0,45*	0,01	15,4

* Достоверные коэффициенты корреляции.

применили ультразвуковой метод определения среднего давления в ЛА, так как он наиболее доступен в большинстве медицинских учреждений. Данный метод относительно прост и в то же время обладает достаточной точностью при определении среднего давления в ЛА. Больных с плохим ультразвуковым «окном» в исследование не включали.

Вполне можно ожидать ухудшения показателей внешнего дыхания с увеличением давления в малом круге кровообращения. Некоторые ученые [1] сообщают о линейной зависимости между средним давлением в ЛА и некоторыми показателями внешнего дыхания, однако мы не обнаружили подобной связи. Исходя из полученных данных, мы можем согласиться только с наличием обратной зависимости между этими показателями. Тем же авторам удалось обнаружить некоторую зависимость между функцией внешнего дыхания и средним давлением в ЛА. Одна из них касается больных хроническим бронхитом и заключается в том, что при снижении MOC_{25} до уровня менее 50% среднее давление в ЛА повышается более чем до 26 мм рт.ст. Другая связана с больными бронхиальной астмой, у которых при снижении MOC_{50} до уровня менее 60% можно ожидать повышения среднего давления в ЛА более чем до 21 мм рт.ст. Однако в проведенном нами исследовании подобные зависимости не установлены. Вероят-

но, это связано с небольшим количеством наблюдений, что нашло свое отражение в невысокой чувствительности коэффициента корреляции по всем показателям спирометрии. Известно, что повысить чувствительность можно, увеличив количество наблюдений.

Сужение дыхательных путей вследствие воспаления, увеличение количества мокроты, ухудшение её мукоцилиарного клиренса приводят к значительному снижению вентиляции альвеол во многих зонах легких. Всё это обуславливает неадекватность соотношения вентиляция – перфузия, формирование альвеолярной гипоксии, развитие метаболических нарушений. Сочетание нескольких патогенетических механизмов в конечном итоге вызывает развитие аритмий и гипертензии в малом круге кровообращения у больных с бронхолегочной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Повышение среднего давления в легочной артерии сопровождается нелинейным снижением скоростных показателей внешнего дыхания, индекса Тиффно и максимальной вентиляции легких.

2. Повышение среднего давления в легочной артерии является неблагоприятным фактором при определении прогноза развития тяжести нарушений сердечного ритма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бахарева И.В.* Легочная гипертензия у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной аст-

мой и её коррекция бронходилататорами Д: Автореф. дис... канд. мед. наук / Алтайский гос. мед. университет. – Барнаул, 2002. – 19 с.

Скрининг и диагностика предраковых изменений слизистой оболочки желудка у больных с синдромом диспепсии

С.М. Котелевец, Т.Г. Розенберг, В.Д. Пасечников, А.Н. Мостовов, С.З. Чуков, В.П. Мернова

Ставропольская государственная медицинская академия

РЕЗЮМЕ

Исследование проведено у 230 H.pylori-положительных пациентов с диспепсией. Результаты исследования показали, что оценка функционального состояния слизистой оболочки желудка посредством иммуноферментного анализа является методом скрининга пациентов с диспепсией. Выявление атрофического гастрита обуславливает необходимость дальнейшего расширенного (хромоскопического и гистологического) исследования с целью ранней диагностики предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова:

В настоящее время получены убедительные доказательства отсутствия случаев развития рака в здоровой слизистой оболочке желудка. В основе современных представлений о желудочном канцерогенезе лежит концепция, согласно которой хроническую инфекцию H.pylori в подавляющем большинстве случаев рассматривают как пусковой механизм развития рака желудка [3]. Результаты эпидемиологических исследований, посвященных изучению взаимосвязи H.pylori с развитием рака желудка, не оставляют сомнений в том, что подобная связь существует [6].

Считается, что H. pylori действует скорее в качестве промотора, чем инициатора желудочного канцерогенеза. При инфицировании H.pylori отмечаются воспалительная реакция в слизистой оболочке желудка, продукция реактивных кислородных метаболитов нейтрофильными лейкоцитами, высвобождение цитокинов из клеток воспалительного инфильтрата. Комбинированное воздействие этих факторов приводит к гиперпролиферации клеток и повреждению ДНК. Сочетание предраковых состояний (хронические гастриты, язвы, полипы желудка, оперированный желудок) с предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка (атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия) реально повышает риск развития рака [5,15]. Возможность предотвратить его обусловлена потенциальной обратимостью этих изменений, что в свою очередь зависит от их ранней диагностики.

Выявление предраковых изменений слизистой оболочки желудка или рака желудка на курабельных стадиях представляет собой серьезную проблему, поскольку для этого необходимо располагать методами диагностики, позволяющими обследовать большие группы пациентов, т. е. осуществлять скрининг. Логично предположить, что объектом скрининга должно быть «первое звено» в цепи предраковых изменений – хронический атрофический гастрит, а метод скрининга – неинвазивным и достоверным.

В настоящее время появились методы серологического скрининга атрофии желудка, основанные на применении иммуноферментного анализа, позволяющие выявлять функциональную недостаточность слизистой оболочки желудка [7, 8, 16]. В то же время спорным остается вопрос о возможности использования позитивных результатов иммуноферментного анализа для обоснованного суждения о степени риска развития предраковых изменений и рака желудка у конкретного пациента.

Цель настоящего исследования – оценка эффективности скрининга атрофического гастрита с помощью иммуноферментного анализа прекурсоров атрофии (пепсиногена и гастрин) как этапа диагностики предраковых изменений слизистой оболочки и рака желудка с помощью хромоэндоскопии и морфологического исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено у 230 Н.рyлог-положительных пациентов обоего пола, у которых наблюдались симптомы диспепсии. Проводили иммуноферментный анализ сыворотки крови с определением концентраций G17 и PG1, используя наборы Biohit GastroPanel® («Biohit Plc», Хельсинки, Финляндия). В соответствии с инструкцией фирмы-производителя маркером атрофии слизистой оболочки тела желудка считали уровни PG1 <25 мкг/л, антрального отдела – уровни G17 <5 пмоль/л. Сывороточные уровни G17 <10 пмоль/л в сочетании с уровнями PG1 <50 мкг/л расценивали как маркеры слабовыраженной атрофии слизистой оболочки тела желудка. Количественные значения исследуемых параметров анализировали с помощью программы GastroSoft® («Biohit Plc», Хельсинки, Финляндия), прилагаемой к тест-системам Biohit GastroPanel®.

Больным с предполагаемой атрофией проводили хромоэндоскопическое исследование желудка с метиленовым синим после предварительного отмывания слизистой оболочки желудка от слизи по общепринятой методике и эндоскопическое исследование с биопсией слизистой оболочки желудка в области тела и антрума, а также в зонах с фиксированным красителем. Из общего числа пациентов выбрали 76 человек, у которых было получено заключение программы GastroSoft® о наличии атрофии в теле желудка, и 77 пациентов с серологическим диагнозом атрофии в антруме. Биоптаты слизистой оболочки желудка из антрального и фундального отделов (по два биоптата из каждого) обрабатывали по общепринятой методике, срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также посредством PAS-реакции в сочетании с альциановым синим при pH 2,5. Степень атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка оценивали в баллах от 0 до 3 в соответствии с визуально-аналоговой шкалой по модифицированной Сиднейской системе, степень дисплазии – в баллах от 1 до 3, согласно принятому подразделению ее на слабую, умеренную и тяжелую.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое исследование биоптатов, полученных у 76 пациентов с серологическим диагнозом атрофии слизистой оболочки тела желудка, показало следующее: у 31 (40,79%) больного выявлена слабовыраженная атрофия слизистой оболочки, у 22 (28,95%) – умеренная, у 23 (30,26%) – значительно выраженная. Из 77 пациентов с атрофией слизистой оболочки антрального отдела желудка, установленной по результатам иммуноферментного анали-

за, при гистологическом исследовании у 2 (2,6%) диагностирована слабовыраженная атрофия, у 14 (18,18%) – умеренная и у 61 (79,22%) – значительно выраженная.

Помимо атрофических изменений слизистой оболочки желудка, при гистологическом исследовании биоптатов у данных пациентов обнаружены и другие морфологические изменения, включенные в разряд предраковых, – кишечная метаплазия и дисплазия. Из 76 пациентов с атрофией слизистой оболочки тела желудка кишечная метаплазия желудочного эпителия выявлена у 50 (65,8%). В зависимости от степени выраженности метапластических изменений пациенты распределились следующим образом (рис. 1): слабовыраженная кишечная метаплазия выявлена у 24 (31,6%), умеренная – у 14 (18,4%), значительно выраженная – у 12 (15,8%). Дисплазия желудочного эпителия в этой группе пациентов наблюдалась у 40 (52,6%), при этом слабовыраженная дисплазия отмечена у 25 (32,9%), умеренная – у 13 (17,1%), тяжелая – у 2 (2,6%).

Из 77 пациентов с атрофией слизистой оболочки антрального отдела желудка кишечная метаплазия желудочного эпителия выявлена у 60 (77,92%), при этом, как показано на рис. 2, у 25 (32,47%) пациентов обнаружена слабая степень распространенности кишечной метаплазии, у 23 (29,87%) – умеренная, у 12 (15,58%) – выраженная. Дисплазия желудочного эпителия в этой группе диагностирована также у

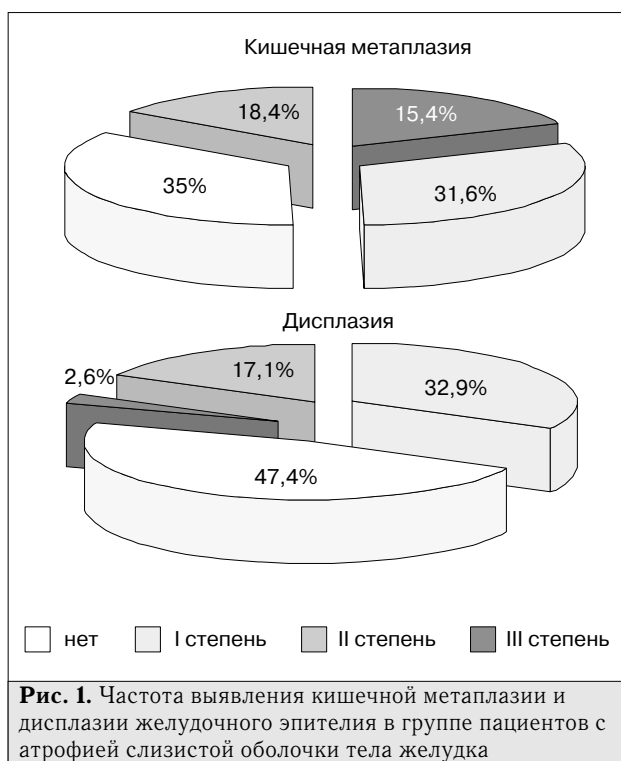


Рис. 1. Частота выявления кишечной метаплазии и дисплазии желудочного эпителия в группе пациентов с атрофией слизистой оболочки тела желудка

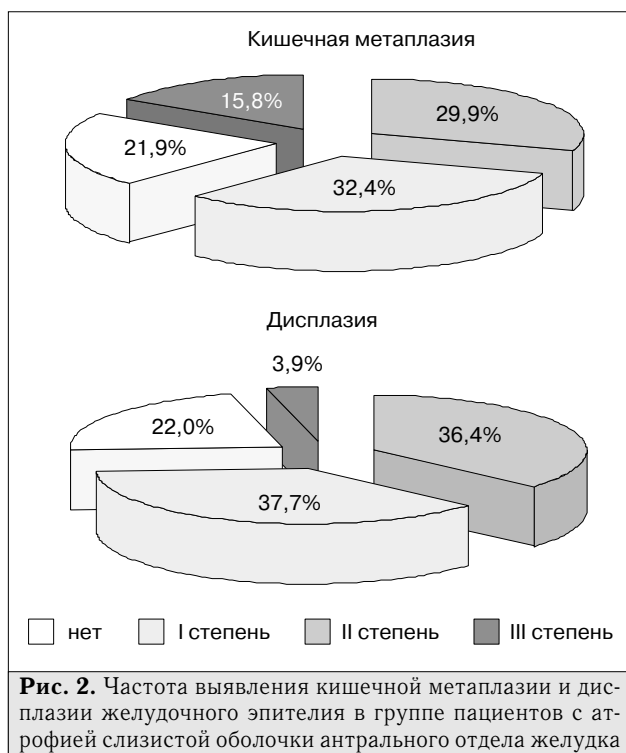


Рис. 2. Частота выявления кишечной метаплазии и дисплазии желудочного эпителия в группе пациентов с атрофией слизистой оболочки антрального отдела желудка

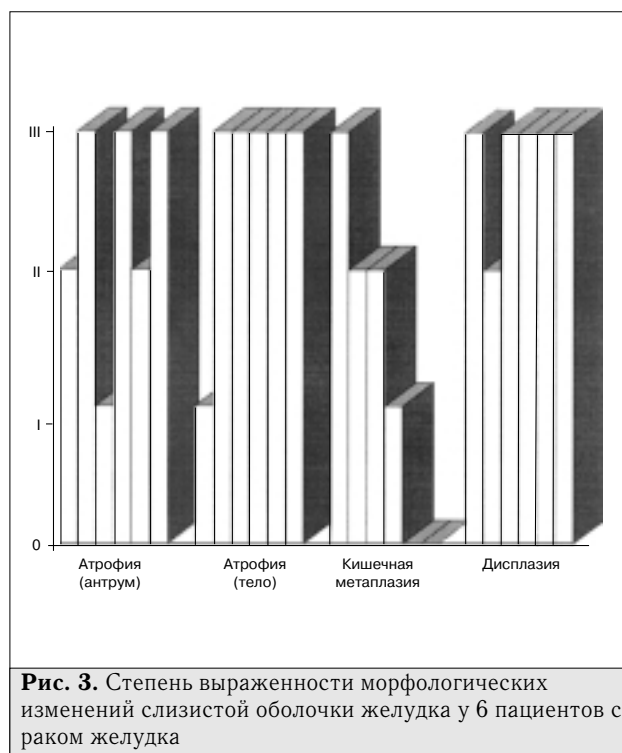


Рис. 3. Степень выраженности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у 6 пациентов с раком желудка

60 (77,92%) пациентов, в том числе слабовыраженная – у 29 (37,66%), умеренная – у 28 (36,36%), тяжелая – у 3 (3,90%).

Среди лиц, включенных в исследование, мы выявили 6 пациентов с раком желудка (3 с ранним, 3 с инвазивным). У этих пациентов установлен значительный разброс средних значений маркеров функциональной активности слизистой оболочки желудка: PG1 – $46,73 \pm 22,25$ (6,4 – 148,1) мкг/л, G17 – $4,78 \pm 2,086$ (0,1 – 11,0) пмоль/л. Выявленные при гистологическом исследовании биоптатов атрофия слизистой оболочки желудка и дисплазия кишечного эпителия были преимущественно значительно выраженными, явления кишечной метаплазии отсутствовали у 2 из 6 пациентов (рис. 3).

Настоящее исследование посвящено оценке возможностей диагностики морфологических изменений слизистой оболочки желудка, при прогрессировании которых существует риск развития рака. Ранее нами была показана возможность проведения серологического скрининга атрофии, характеризующегося высоким уровнем специфичности и чувствительности [1]. Общеизвестно, что гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка, полученных во время эндоскопии, позволяет выявить изменения, которые невозможно обнаружить с помощью других методов [12, 13]. Помимо установления факта инфицирования *H. pylori*, гистологическое исследование дает возможность определить степень выраженности, распространенность и топогра-

фию гастрита и связанных с ним морфологических изменений [17]. Полученная информация обеспечивает возможность оценки риска и вероятности развития последствий атрофического гастрита. Интерпретация выраженности гастрита и атрофических изменений слизистой оболочки на основе только результатов эндоскопического исследования, без данных, полученных при гистологическом исследовании, может привести к ошибочному диагностическому заключению в плане как гипо-, так и гипердиагностики статуса слизистой оболочки. Даже опытный эндоскопист, диагностирующий гастрит, получает подтверждение при гистологическом исследовании только в 83% случаев [11]. Атрофия слизистой оболочки желудка сопровождается снижением его секреторной функции, причем для больных раком желудка характерен мультифокальный гастрит с выраженной атрофией [18,19]. Значительно выраженные атрофия и кишечная метаплазия, ограниченные телом или антральным отделом желудка, также ассоциируются с повышенным риском развития рака желудка. Ретроспективные исследования типа случай – контроль показывают, что атрофический гастрит тела и антрального отдела желудка являются независимыми факторами риска развития рака желудка и что этот риск экспоненциально возрастает при увеличении степени выраженности атрофии. Максимальный риск имеет место у пациентов с распространенной (мультифокальной) и выраженной атрофией, он в 90 раз превышает риск развития рака желуд-

ка у пациентов с нормальной слизистой оболочкой желудка [19].

Проведенное нами исследование показало, что скрининг атрофии слизистой оболочки желудка служит этапом, предшествующим диагностике ее предраковых изменений. Последовательное прогрессирование морфологических изменений слизистой оболочки желудка от атрофии через этапы кишечной метаплазии и дисплазии к развитию рака отмечено многими исследователями [2]. В связи с этим выполнение хромоэндоскопического исследования с биопсией пациентам с атрофическим гастритом, метаплазией и дисплазией эпителия способствует выявлению предраковых изменений на ранних стадиях.

Хотя оптимальная тактика лечения таких пациентов не разработана [21], они, несомненно, должны находиться под тщательным наблюдением [9, 10]. С помощью динамического эндоскопического исследования продемонстрировано прогрессирование атрофии слизистой оболочки желудка в кишечную метаплазию в течение нескольких лет [20], а также показана взаимосвязь толстокишечной метаплазии с развитием рака желудка [4, 22]. Исследования, проведенные J.L. Whiting и соавт. [21], доказывают необходимость последующей динамической оценки состояния желудка у пациентов, у которых выявлены изменения (атрофия и кишечная метаплазия). На основании результатов 10-летнего ежегодного обследования пациентов с различными состояниями и изменениями слизистой оболочки желудка установлено, что фовеолярная гиперплазия и регенераторные изменения, а также зарубцевавшиеся язвы в отсутствие атрофии и кишечной метаплазии не являются факторами, повышающими риск развития рака желудка. Авторы не наблюдали развития рака при наличии полипов без кишечной метаплазии, однако число наблюдений было небольшим. Дисплазия эпителия желудка низкой степени, по мнению большинства исследователей, не опасна в плане малигнизации [9, 14] и в большинстве случаев относится к регенераторным изменениям. В исследовании, проведенном J.L. Whiting и соавт. [21], в 6 из 7 случаев выявленная дисплазия относилась именно к данной категории. Опухоли, не диагностированные при начальной эндоскопии, представляют собой известную проблему: это в первую очередь

ранний рак желудка, который может развиваться в течение многих лет на основе атрофического гастрита с кишечной метаплазией или дисплазией. При раннем выявлении таких опухолей операбельность может повыситься до 93% [21].

Таким образом, для эффективного скрининга пациентов с целью раннего выявления рака желудка и предраковых состояний необходим метод, характеризующийся оптимальными доступностью, чувствительностью и специфичностью. В проведенном нами исследовании с помощью серологического скрининга были выявлены пациенты с атрофией слизистой оболочки желудка, подтвержденной при гистологическом исследовании. В то же время у пациентов с атрофическим гастритом хромоэндоскопия с последующим гистологическим исследованием биоптата позволили диагностировать процессы, представляющие собой эволюцию атрофических изменений в предраковом каскаде: кишечную метаплазию и дисплазию. Кроме того, результаты исследования показали, что у больных раком желудка не всегда имела место функциональная недостаточность слизистой оболочки желудка и при серологическом исследовании у них не были выявлены какие-либо специфические изменения концентраций PG1 и G17. Возможно, этот факт обусловлен небольшим числом больных в данной группе.

ВЫВОДЫ

Проведенное нами исследование показало, что серологический скрининг, основанный на оценке функционального состояния слизистой оболочки желудка с помощью иммуноферментного анализа, позволяет на первом этапе выявить больных с атрофическим гастритом среди пациентов с диспепсией. Вторым этапом является проведение более углубленного морфологического (эндоскопического и гистологического) исследования с целью ранней диагностики предраковых изменений слизистой оболочки желудка. Проведение динамического эндоскопического мониторинга состояния слизистой оболочки желудка позволяет на третьем этапе своевременно диагностировать ранний рак у больных с предраковыми изменениями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пасечников В.Д., Котелевец С.М., Чуков С.З., Мостовов А.Н. Морфофункциональные проявления атрофии слизистой оболочки желудка при *H. pylori*-ассоциированном гастрите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. 14, №1. – С. 26–32.
2. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – first American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention // Cancer Res. – 1992. – Vol. 52. – P. 6735–6740.
3. Danesh J. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies // Aliment Pharmacol Ther. – 1999. – Vol. 13. – P. 851–856.
4. Filipic M.I., Munoz N., Matko I. et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia // Int. J. Cancer. – 1994. – Vol. 57. – P. 324–329.
5. Hamamoto T, Yokzaki H, Semba S. et al. Altered microsatellites in incomplete-type intestinal metaplasia adjacent to primary gastric cancers // J. Clin. Pathol. – 1997. – Vol. 50. – P. 841–846.

6. Huang J.-Q., Sridhar S., Chen Y., Hunt R.H. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114. – P. 1169–1179.
7. Hunter F.M., Correa P., Fontham E. et al. Serum pepsinogens as markers of response to therapy for *Helicobacter pylori* gastritis // Dig. Dis. Sci. – 1993. – Vol.38. – P.2081–2086.
8. Kiyohira K., Yoshihara M., Iio M. et al. Serum pepsinogen concentration as a marker of *Helicobacter pylori* infection and the histologic grade of gastritis; evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels // J. Gastroenterol. – 2003. – Vol.38. – P.332–338.
9. Kokkola A., Haapiainen R., Laxen F. et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow up study // J. Clin. Pathol. – 1996. – Vol. 49. – P. 979–984.
10. Lansdown M., Quirke P., Dixon M.F. et al. High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric carcinoma // Gut. – 1990. – Vol. 31. – P. 977–983.
11. Mihara M., Haruma K., Kamada T. et al. The role of endoscopic findings for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: evaluation in a country with high prevalence of atrophic gastritis // Helicobacter. – 1999. – Vol. 4. – P. 40–48.
12. Misiewicz J.J. The Sydney system: a new classification of gastritis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991. – Vol. 6. – P. 207–208.
13. Price A.B. The Sydney system: histological division // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991. – Vol. 6. – P. 209–222.
14. Rugge M., Farinati F., Bajfa R. et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107. – P. 1288–1296.
15. Schlemper R.J., Itabashi M., Kato Y. et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologists // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1725–1729.
16. Sipponen P., Ranta P., Helske T. et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis. An observational case-control study // Scand. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol.37. – P.785–791.
17. Sipponen P., Kekki M., Siurala M. The Sydney system: epidemiology and natural history of chronic gastritis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991. – Vol. 6. – P. 244–251.
18. Sipponen P., Hyvarinen H., Siurala M. H. pylori corpus gastritis: relation to acid output // J.Physiol. Pharmacol. – 1996. – Vol. 47. – P. 151–159.
19. Sipponen P., Kekki M., Haapakoski J. et al. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data // Int. J. Cancer. – 1985. – Vol. 35. – P. 173–177.
20. Villako K., Kekki M., Maaros H.I. et al. Chronic gastritis: progression of inflammation and atrophy in a six-year endoscopic follow-up of a random sample of 142 Estonian urban subjects // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. – 1991. – Vol. 186. – P. 135–141.
21. Whiting J.L., Sigurdsson A., Rowlands D.C. et al. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 378–381.
22. Wu M.S., Shun C.T., Lee W.C. et al. Gastric cancer risk in relation to *Helicobacter pylori* infection and subtypes of intestinal metaplasia // Brit. J. Cancer. – 1998. – Vol. 78. – P. 125–128.

Современный способ оценки степени выраженности посттравматической субатрофии глаза с помощью ультразвукового сканирования

К.Э. Слободин

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва

В настоящее время существенного снижения частоты травм глаза не отмечается, что обусловлено, в частности, ведением большого количества локальных войн в конце XX – начале XXI века. Глазная травма может составлять до 30% всех повреждений, а в структуре боевых огнестрельных ранений – до 10%. Ранения глаз составляют до 85% всех повреждений органа зрения, полученных в условиях боевых действий [4, 5, 9]. Повреждения глаз относятся к числу наиболее тяжелых травм. Очень часто они сочетаются с травмой лица, головы и других частей тела, существенно утяжеляя течение травматической болезни, однако даже сами по себе травмы глаз в дальнейшем нередко приводят к выраженным нарушениям здоровья или инвалидизации пострадавшего [6–8].

Посттравматическая субатрофия глаза – тяжелое осложнение травмы, частота развития которого достигает 9,2–14,3% всех механических повреждений глаз, регистрируемых в военное и мирное время [10]. Она имеет характерную клиническую симптоматику: рубцовые изменения фиброзной капсулы глаза, деформация и уменьшение размеров глазного яблока, снижение зрительных функций. Лечебные мероприятия при этой патологии направлены на ликвидацию и/или стабилизацию главных патогенетических механизмов, ведущих к прогрессированию субатрофии глаза, основными из которых являются вялотекущий воспалительный процесс иммунного генеза в травмированном глазу и возможное развитие симпатического воспаления в парном глазу [1, 2].

Трудности ранней диагностики и лечения субатрофии глазного яблока обусловлены гипотонией, помутнением светопроводящих сред глаза и отслойкой оболочек. Важную роль в оценке выраженности атрофического процесса в глазу играет ультразвуковая диагностика, основанная на определении длины переднезадней оси глаза (ПЗО). На этом принципе

базируется и классификация субатрофии глаза, предложенная Р.А. Гундоровой [3].

При травмах, полученных как в мирное, так и в военное время, повреждения переднего отдела глаза (с повреждением и/или разрушением передней камеры) наблюдаются очень часто. Также отмечаются существенные различия в размерах глаз у лиц с рефракцией различных видов. В связи с этим индивидуальная оценка утраченного объема содержимого полости стекловидного тела в процессе травмы или операции очень приближительна и неточна, поэтому мы сочли целесообразным выработать более адекватные критерии инструментальной диагностики посттравматического уменьшения размеров глаза и скорости развития его субатрофии после травмы. Решению именно этой задачи и было посвящено проведенное нами исследование.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализу были подвергнуты результаты обследования двух групп пациентов. Первую группу составили 135 человек, обследованных с целью исключения органической патологии головного мозга, ЛОР-органов, эндокринной системы, которая у них не выявлена. Среди этих больных были 60 пациентов с миопией, проходивших предоперационную подготовку. Анализ результатов обследования пациентов контрольной группы позволил определить исходное (базисное) состояние глаз по их основным биометрическим показателям, создать атлас нормальной лучевой анатомии глаз. Во вторую группу были включены 36 больных с посттравматической субатрофией глаза различной степени выраженности, за которыми вели динамическое наблюдение.

Основу инструментальной диагностики составляло ультразвуковое исследование (УЗИ), которое проводили в положении пациента лежа на спине.

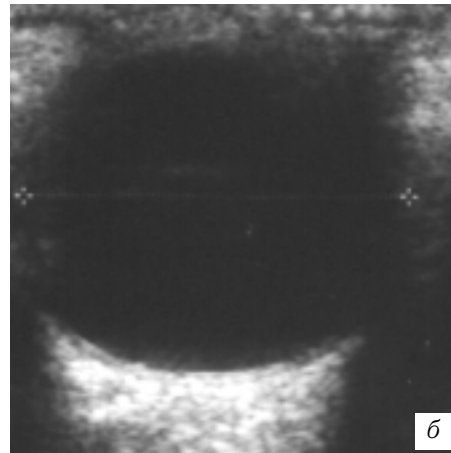
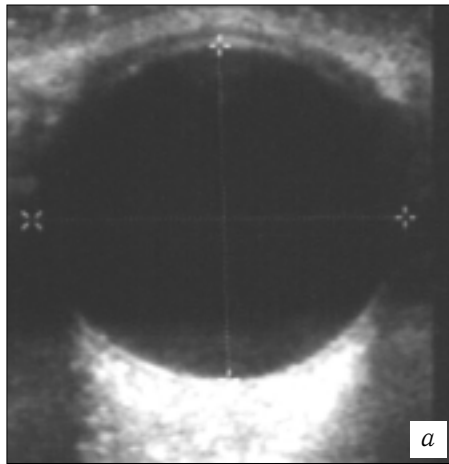


Рис. 1. Определение объема полости стекловидного тела. Крестиками отмечены три размера: верхненижний, переднезадний (а) и ширина полости стекловидного тела (б)

Ультразвуковое сканирование выполняли с помощью диагностических систем фирм «Siemens» («Sonoline Elegra») и «ATL» («Ultramark 9», «ATL 3500», «ATL 5000»). Мы использовали трансдюсеры с частотой ультразвука 5–12 МГц, обеспечивающие хорошее вертикальное и горизонтальное разрешение. Мощность ультразвукового потока ограничивали (механический индекс не более 0,25–0,3) с целью устранения возможного отрицательного биологического воздействия ультразвука на структуры глаза. Перед исследованием на кожу закрытого верхнего века наносили контактный эхо-гель. УЗИ выполняли в сагиттальной и фронтальной плоскостях, для чего датчик прибора располагали над закрытым веком и ультразвуковой луч направляли спереди назад. Для лучшей визуализации переднего отдела глаза ис-

пользовали водный болюс. В процессе исследования давление на глаз было минимальным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

УЗИ проводили последовательно и полипозиционно: изучение переднего, среднего и заднего сегментов глаза, а по возможности и ретробульбарного пространства, включая оценку особенностей его кровотока.

При ультразвуковом сканировании обращали внимание на подвижность глазного яблока, его форму, размеры, четкость контуров, как правило, в сравнении с аналогичными показателями, характеризовавшими второй глаз, либо с предположительной

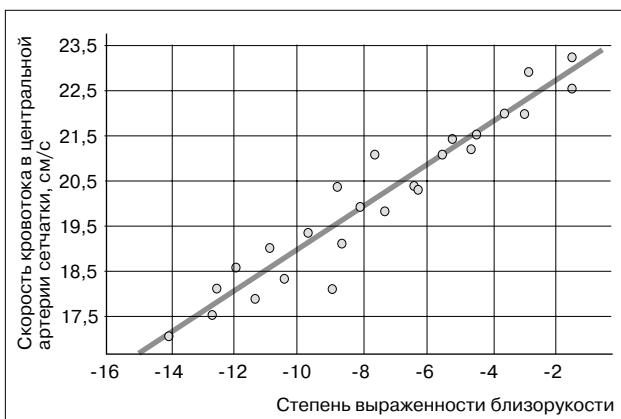


Рис. 2. Взаимоотношение степени выраженности близорукости и скорости кровотока в центральной артерии сетчатки

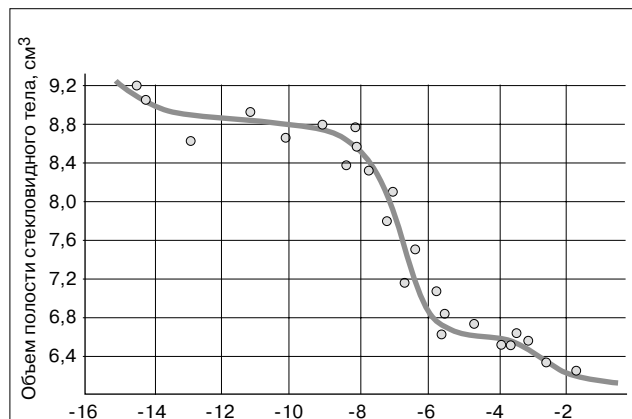


Рис. 3. Взаимоотношение степени выраженности близорукости и объема полости стекловидного тела



Рис. 4. Фрагменты эхограммы, выполненной в В-режиме. Субатрофия глаза после проникающего ранения тяжелой степени. Уменьшение объема полости стекловидного тела до $2,8 \text{ см}^3$ (в норме около 6 см^3) (а) с признаками грубых изменений светпроводящих структур, отслойки оболочек и развитием воспалительных изменений (б)

нормой. Регистрировали наличие и расположение интраокулярных искусственных линз. Оценивали структурность, экзогенность, расположение и размеры основных анатомических образований глаз (роговицы, передней камеры, радужки, хрусталика, стекловидного тела, задней стенки, области зрительного нерва). В процессе исследования определяли дополнительные образования (включения) и структуры, несвойственные предположительной норме. При оценке последних в протоколе исследования указывали их ориентировочную характеристику: инородное тело, кровь, гной, витриальные тяжистые включения, а также их количество и смещаемость при полипозиционном исследовании и изменении направления взгляда. Основные биометрические показатели глаза, полученные при УЗИ у лиц с эметропической рефракцией, приведены в табл. 1.

Основным объективным критерием оценки размеров глазного яблока был его объем, который определяли по объему полости стекловидного тела. Для

этого проводили его расчет по формуле: $V = \pi D^3 / 6$, где D – диаметр глаза. D был средней арифметической величиной верхненижнего, переднезаднего размеров и ширины полости стекловидного тела в соответствующей плоскости наибольшего сечения (рис. 1).

В процессе обследования лиц контрольной группы с эметропической рефракцией статистически достоверных различий в биометрических показателях и показателях кровотока левого и правого глаза не выявлено ($p > 0,05$). Не установлены значимые различия и в оцененных показателях у мужчин и женщин. У лиц с близорукостью рефракцией определены статистически достоверные изменения объема полости стекловидного тела и кровотока в центральной артерии сетчатки (рис. 2, 3). Эти изменения находятся в прямо пропорциональной зависимости: с увеличением степени выраженности близорукости увеличивается объем полости стекловидного тела, появляются признаки его «деструкции» в виде экзогенных «плавающих» включений и замедляется кровотоков в мелких артериях глаз.

Субатрофия глаза – тяжелое осложнение травмы. Функция глаза во многом определяется развитием и прогрессированием атрофического процесса (рис. 4). Критерии его оценки, согласно результатам УЗИ, представлены в табл. 2.

При легкой степени субатрофии глаза уменьшение объема полости стекловидного тела составило $0,75 \text{ см}^3$, средней – не менее $1,25 \text{ см}^3$, тяжелой – более $1,5 \text{ см}^3$. Если за полгода объем полости стекловидного тела уменьшался на 1 см^3 и более, то такое прогрессирование процесса считали быстрым. При уменьшении не более чем на $0,5 \text{ см}^3$ его расценивали как медленное. В том случае, если объем полости

Таблица 1

Биометрические показатели глаза у обследованных контрольной группы

Показатель	Величина показателя
Длина переднезадней оси глаза, мм	$24,8 \pm 0,16$
Объем полости стекловидного тела, см^3	$5,88 \pm 0,25$
Толщина роговицы, мм	$0,76 \pm 0,05$
Глубина передней камеры, мм	$3 \pm 0,2$
Переднезадний размер хрусталика, мм	$3,8 \pm 0,16$
Толщина ствола зрительного нерва, мм	$2,9 \pm 0,2$

Таблица 2

Критерии оценки степени выраженности субатрофии глаза с учетом уменьшения объема полости стекловидного тела

Степень выраженности субатрофии	Величина уменьшения объема полости, см ³	Прогрессирование за полгода
Легкая	0,75	Медленное
Средняя	1,25	Быстрое
Тяжелая	Более 1,5	Быстрое

стекловидного тела практически не изменялся в течение года, целесообразно говорить о стабилизации атрофического процесса.

Таким образом, объем полости стекловидного тела является важным критерием оценки субатрофического процесса в глазу после травмы. Измерение

объема полости стекловидного тела с помощью ультразвукового метода позволяет достоверно и точно определять степень выраженности и скорость прогрессирования патологического процесса с учетом анатомо-функциональных особенностей глаз конкретного пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Вериго Е.Н.* Консервативная терапия при посттравматической субатрофии глаза // Вестн. офтальмол. – 1989. – Т.105, № 6. – С.73–75.
2. *Вериго Е.Н., Герчиков А.Н., Фридман Ф.Е.* Значение эхографической диагностики заднего увеита в реабилитации больных с посттравматической субатрофией глаза // Вестн. офтальмол. – 1987. – Т.103, № 1. – С.32–35.
3. *Герчиков А.Н., Вериго Е.Н., Беглярбекян В.Н.* Эхографические исследования при посттравматической субатрофии глаза // Вестн. офтальмол. – 1983. – № 5. – С.70–73.
4. *Данилчев В.Ф., Трояновский Р.Л., Монахов Б.В.* Опыт оказания офтальмологической помощи раненым // Воен.-мед. журн. – 1992. – № 6. – С.24–28.
5. *Кишковский А.Н., Горбунов А.А.* Компьютерная томография в распознавании повреждений глаза и глазницы // Вестн. рентгенол. и радиол. – 1987. – № 4. – С.36–41.
6. *Кугоева Е.Э., Асланова А.Ф., Кулиева З.Т.* Особенности клинической картины сочетанных повреждений органа зрения и придаточного аппарата в условиях мирной и боевой травм // Вестн. офтальмол. – 2002. – Т.118, № 4. – С.11–13.
7. *Кугоева Е.Э., Асланова А.Ф., Кулиева З.Т., Бабаев Т.А.* Особенности лечения больных с сочетанными повреждениями орбиты и глаза в позднем периоде в условиях мирной и боевой травмы // Вестн. офтальмол. – 2002. – Т.118, № 4. – С.11–14.
8. *Кудрявцев В.В., Гареев Р.А.* Динамика оценки повреждений инвалидности у бывших военнослужащих в РФ и ее субъектах за 1993–2000 г. – М., 2001. – 21 с.
9. *Максимов И.Б.* Диагностика и лечебная тактика при современных боевых огнестрельных повреждениях глаз // Тезисы докладов VII съезда офтальмологов России. Т. 2. – М., 2000. – С.87.
10. *Слободин К.Э.* Современное комплексное ультразвуковое исследование в решении проблемы диагностики боевых повреждений глаз: Дис. ... д-ра мед. наук. – М.: ГВКГ им Н.Н.Бурденко, 2002. – 208 с.

Фармакоэкономические аспекты лечения больных внебольничной пневмонией средней степени тяжести в стационаре

А.А. Зайцев, М.Б. Миронов

Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

В открытом сравнительном нерандомизированном исследовании изучена эффективность (клиническая и биологическая), а также фармакоэкономические аспекты двух режимов антибактериальной терапии (монотерапия цефтриаксоном внутривенно и ступенчатая терапия – цефтриаксон внутривенно с последующим переходом на цефуроксим аксетил внутрь), использованных при лечении больных внебольничной пневмонией средней степени тяжести в стационаре. В ходе исследования использовали один из видов полного экономического анализа – анализ эффективности затрат, при котором одновременно оценивают стоимость и результат лечения.

Полученные данные свидетельствуют о сопоставимости клинической и микробиологической эффективности исследуемых режимов лечения больных с внебольничной пневмонией, однако ступенчатая антибактериальная терапия фармакологически более выгодна и позволяет уменьшить расходы на лечение больных в стационаре.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, фармакоэкономический анализ, цефтриаксон, цефуроксим аксетил, ступенчатая терапия.

В настоящее время внебольничную пневмонию (ВП) справедливо рассматривают как актуальную медико-социальную и экономическую проблему. Так, затраты на ведение больных ВП в США в 1998 г. составили 8,4 млрд, причем материальные ресурсы здравоохранения в основном (около 90%) расходуются на лечение больных в стационаре [4, 6]. Увеличение общей стоимости пребывания больного в лечебном учреждении обусловило использование экономических (стоимостных) показателей как одних из наиболее важных при оценке эффективности и целесообразности применения того или иного метода лечения [1, 5]. В связи с этим особый интерес вызывает изучение потенциально эффективных схем антимикробной химиотерапии, характеризующихся более высокой экономической рентабельностью [1, 2].

Одним из методов, направленных на уменьшение затрат на лечение больных ВП, является так называемая ступенчатая (step-down therapy) антибактериальная терапия, заключающаяся в последовательном, чаще всего двухэтапном, применении антибактериальных препаратов, а именно: переходе от парентерального (внутривенного или внутримышечно-

го) введения антибиотика к приему внутрь в возможно более короткие сроки без ущерба для конечной эффективности лечения [3, 6, 8].

В открытом сравнительном нерандомизированном исследовании нами изучена эффективность (клиническая и микробиологическая), а также фармакоэкономические аспекты двух режимов антибактериальной терапии (I режим - монотерапия цефтриаксоном по 1 г внутривенно 1 раз в сутки в течение 7–10 дней, II режим – ступенчатая терапия: цефтриаксон по 1 г внутривенно 1 раз в сутки в течение 2–3 дней с последующим переходом на цефуроксим аксетил по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–8 дней), примененных при лечении госпитализированных больных с ВП средней степени тяжести.

В ходе исследования использовали один из видов полного экономического анализа – анализ эффективности затрат (АЭЗ), предполагающий одновременную оценку стоимости и результатов проводимого лечения. Этот подход позволяет сравнить стоимостные аспекты антибактериальной терапии больных ВП в зависимости от результатов лечения [1, 2, 5]. При этом учитывали не только прямые затраты: стоимость госпитализации, диагностических процедур,

антибиотика(ов) и расходуемых материалов (одноразовые шприцы, иглы, системы для внутривенных вливаний, стерильные растворы и др.), необходимых для внутривенного введения препаратов, но также затраты на лечение осложнений и побочных эффектов, наблюдаемых при назначении того или иного режима антибактериальной терапии. Для оценки стоимости госпитализации и различных диагностических процедур использованы тарифы, действующие в окружном военном госпитале Московского военного округа (г. Подольск). Оптовые цены на препараты цефтриаксон («Герцеф» фирмы «Балканфарма»), цефутоксим аксетил («Зиннат» фирмы «GlaxoSmithKline») и расходуемые материалы взяты из официального Регистра лекарственных средств России (2003/2004 гг.); использованы также данные фирм-производителей и крупных поставщиков лекарственных средств, в частности компании «Протек». Для наглядности сравнения оценивали стандартные дозы препаратов для взрослых пациентов, которые не изменяли в процессе лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с февраля по сентябрь 2003 г. под нашим наблюдением находились 117 больных ВП в возрасте от 18 до 50 лет. Критериями для установления диагноза пневмонии являлись рентгенологически подтвержденная инфильтрация легочной ткани и наличие, по крайней мере, двух из перечисленных клинических/лабораторных признаков: лихорадка 38° С и выше, кашель с отделением мокроты, физические признаки пневмонической инфильтрации (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое/бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука, усиление бронхофонии/голосового дрожания), лейкоцитоз (количество лейкоцитов $>10,0 \cdot 10^9$ /л) и/или палочкоядерный сдвиг ($>10\%$).

В первую группу (монотерапия цефтриаксоном внутривенно) вошли 62 больных, средний возраст которых составил $28,1 \pm 7,9$ года, из них было 59 (95,2%) мужчин и 3 (4,8%) женщины. Вторую группу (цефтриаксон внутривенно с переходом на цефутоксим аксетил внутрь) составили 55 человек, из них 2 женщины (3,6%) и 53 мужчины (96,4%), средний возраст которых $25,6 \pm 4,7$ года.

Перечень необходимых методов исследования включал: клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи, микроскопия мазка мокроты, окрашенного по Граму, посев мокроты с определением чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам, исследование гемокультуры, рентгенографию (крупнокадровая флюорография) органов грудной клетки в двух проекциях (заднепередняя и боковая), плевральная пункция при наличии плеврального выпота. Все диагностические и ле-

чебные мероприятия, которые не входили в расчет стоимости дня госпитализации больного ВП, оценивали отдельно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе чувствительности микроорганизмов к антибиотикам установлено, что выделенные из мокроты обследованных пациентов *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* обладают абсолютной чувствительностью к цефтриаксону и цефутоксим аксетилу.

Согласно результатам исследования, монотерапия цефтриаксоном оказалась эффективна у 91,9% больных ВП. При этом длительность лечения антибиотиком составила в среднем $7,7 \pm 0,7$ дня, продолжительность «рентгенологического» разрешения пневмонической инфильтрации при данном режиме – $16,0 \pm 7,9$ дня, средняя длительность пребывания больного в стационаре – $19,8 \pm 4,2$ дня.

При внутривенном введении препарата наблюдались следующие постинъекционные осложнения: гематома – у 6 (9,7%) пациентов, флебит – у одного (1,6%). У одного пациента возникла потребность в отмене цефтриаксона из-за развития эозинофилии крови. У 3 больных на фоне лечения препаратом отмечено умеренное и транзитное повышение активности аминотрансфераз.

При переходе от парентерального введения цефтриаксона к приему цефутоксима аксетила внутрь использованы критерии, предложенные J.A. Ramirez (1995 г.) [7, 8]: нормальная температура тела при ее последовательном измерении с 8-часовым интервалом, уменьшение кашля, других респираторных симптомов, явлений интоксикации, тенденция к нормализации количества лейкоцитов в периферической крови, отсутствие объективных/рентгенологических признаков прогрессирования очагово-инфильтративных изменений в легких и нарушений гастроинтестинальной абсорбции, согласие (настроенность) больного на пероральное лечение.

Клиническая эффективность лечения больных ВП в режиме ступенчатой терапии (цефтриаксон по 1 г внутривенно 1 раз в сутки в течение 2–3 дней, а затем цефутоксим аксетил по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–8 дней) составила 94,6%. Переход на прием препарата внутрь осуществляли в большинстве случаев (81,8%) на 3-й день лечения. Длительность антибиотикотерапии составила в среднем $7,9 \pm 0,8$ дня, продолжительность «рентгенологического» разрешения пневмонической инфильтрации – $16,1 \pm 5,5$ дня, а средняя длительность пребывания больного в стационаре – $17,8 \pm 4,3$ дня. Наблюдаемые нами побочные эффекты: тошнота у 4 (7,3%)



больных, боли в эпигастральной области у одного (1,8%), послабление стула у 5 (9,1%), не требовали отмены препарата.

Анализ эффективности сравниваемых режимов антимикробной химиотерапии ВП у взрослых пациентов (в возрасте 18 лет и старше) показал, что интегральная клиническая эффективность (случаи излечения и клинического улучшения) и микробиологическая эффективность были сопоставимы в обеих группах, тогда как частота нежелательных явлений у пациентов второй группы (ступенчатая терапия) оказалась достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у больных первой группы (см. рисунок).

Экономический анализ стоимости стационарного лечения больных ВП показал, что в структуре общей стоимости лечения значительную долю составляет стоимость собственно госпитализации, т. е. пребывания пациента на больничной койке и соответствующих диагностических процедур – 91,6%. Расходы на

лабораторные и рентгенологические исследования составили 5,2 и 5,7% от этой суммы соответственно, на антибактериальные препараты – $5,8 \pm 0,9\%$ в первой группе и $5,6 \pm 1,2\%$ во второй.

При фармакоэкономической оценке установлено, что полная стоимость лечения больного ВП в режиме монотерапии цефтриаксоном составляет 20444 ± 3352 руб., тогда как стоимость ступенчатой терапии достоверно ниже – 18139 ± 3877 руб. ($p < 0,05$; см. таблицу). Собственно расходы на антибактериальные препараты оказались достоверно ниже ($p < 0,05$) при проведении ступенчатой терапии: 1139 ± 181 руб. в первой группе и 988 ± 166 руб. во второй. При анализе стоимости расходных материалов (шприцы, вата, раствор хлорида натрия) оказалось, что при лечении пациентов в режиме монотерапии цефтриаксоном в среднем на пациента израсходовано $40,9 \pm 3,0$ руб., тогда как при ступенчатой терапии расходы на внутривенное введение препарата составили $17,0 \pm 1,0$ руб. Такая, на первый взгляд, небольшая разница в совокупности приводит к увеличению общей стоимости лечения. Следовательно, учитывая расходы на введение препарата, стоимость курса лечения цефтриаксоном составила 1179 руб., а ступенчатой терапии – 1005 руб. Из этих данных видно, что даже при условии использования в качестве перорального антибиотика одного из наиболее дорогих препаратов – цефуроксим аксетила (торговое название «Зиннат», компании «GlaxoSmithKline»), экономия средств от ступенчатого лечения пневмонии только при проведении антимикробной химиотерапии составила в среднем 174 руб. на одного пациента.

Обобщив изложенное выше, можно констатировать, что ступенчатая антибактериальная терапия позволяет снизить расходы на лечение больных ВП в среднем на 11%. Поскольку основной целью проведенного нами исследования являлась оценка эффективности двух режимов терапии, все пациенты находились в стационаре до полного разрешения пневмонии, однако у 47 (85,4%) больных второй группы к 4–5-му дню лечения благодаря стабилизации состояния имелась возможность продолжить лечение

Анализ стоимости лечения больных внебольничной пневмонией

Показатель	Режим лечения		Экономия средств, %
	I – монотерапия	II – ступенчатая терапия	
Полная стоимость лечения, руб.	20444 ± 3352 *	18139 ± 3877 *	11,3
Стоимость курса лечения антибактериальным препаратом, руб.	1179 ± 181 *	1005 ± 166 *	14,8
Стоимость расходных материалов, руб.	$40,9 \pm 3,0$ *	$17,0 \pm 1,0$ *	58,4

* Различия между сравниваемыми режимами антибактериальной терапии статистически достоверны ($p < 0,05$).

в амбулаторных условиях. В данном случае экономия материальных средств при проведении ступенчатой терапии достигает 60–70%.

ВЫВОДЫ

1. Ступенчатая терапия больных ВП по клинической эффективности не уступает парентеральной

антибактериальной терапии, но при этом характеризуется меньшей частотой нежелательных явлений.

2. Лечение больных ВП в рамках ступенчатой терапии (цефтриаксон внутривенно с последующим переходом на цефуроксим аксетил внутрь) фармакоэкономически более выгодно по сравнению с монотерапией цефтриаксоном.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Омельяновский В.В., Белоусов Ю.Б., Попова Ю.Н.* Что такое фармакоэкономика. Методы экономической оценки стоимости и затрат на лечение.
2. *Филипс С., Томпсон Г.* Что такое затратная эффективность? // *Клин. фармакол. и тер.* – 1999. № 1. – 51–53.
3. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В.* и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. – М. 2003. – С. 29–30.
4. *Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A.* et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America* // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31. – P. 347–382.
5. *Drummond M.F., O'Brien B., Stoddart G.L., Torrance G.W.* Methods for the economic evaluation of health care programs. – Oxford: Oxford University Press, 1997.
6. *Niederman M.* Cost-effective antibiotic management of community acquired pneumonia // *Europ. Res. Mon.* – 2004. – Vol. 28. – P. 198–210.
7. *Ramirez J.A., Vargas S., Ritter G.W.* et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: A prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 2449–2454.
8. *Ramirez J.A.* Switch therapy in community-acquired pneumonia // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 22. – P. 219–223.

Применение фраксипарина в лечении острой непроходимости центральной артерии сетчатки и ишемической нейропатии

Л.К. Моштова, О.Ю. Яценко, А.П. Мизгирева, Г.А. Яровая, Е.А. Нешкова, И.Ф. Борисенко

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены результаты применения низкомолекулярного гепарина — фраксипарина в комплексном лечении острого нарушения кровообращения в центральной артерии сетчатки и сосудах, питающих диск зрительного нерва. Представлены показатели коагулограммы крови и слезной жидкости (индекс коагуляции, фибринолитическая активность, активность α_2 -макроглобулина) этих больных. Приведены данные о динамике остроты зрения и изменений на глазном дне у пациентов с острым нарушением кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва.

Ключевые слова: фраксипарин, гепарин, слезная жидкость, индекс коагуляции, фибринолитическая активность, α_2 -макроглобулин.

Несмотря на значительные достижения современной медицины в диагностике и лечении острых заболеваний сосудов сетчатки и зрительного нерва, число больных с этими заболеваниями в последние годы продолжает увеличиваться [9], причем среди лиц не только пожилого, но и работоспособного возраста [2]. Распространенность заболеваний сосудов составляет 41,6–54,9% от общего количества заболеваний сетчатки и зрительного нерва [20, 23]. Острые нарушения кровообращения в системе центральной артерии сетчатки и сосудах, питающих диск зрительного нерва, — одна из тяжелых форм патологии органа зрения, которая приводит к быстрой и часто необратимой потере зрительных функций, являясь одной из основных причин слепоты и слабовидения [11]. По данным А.И. Антоновой,

удельный вес первичных инвалидов из-за атрофии зрительного нерва после сосудистой катастрофы в нем составляет 30–35% от общего числа больных с атрофией зрительного нерва [3].

Острые нарушения кровообращения в системе центральной артерии сетчатки и сосудах, питающих диск зрительного нерва, в подавляющем большинстве случаев развиваются на фоне общих заболеваний, чаще всего при гипертонической болезни, атеросклерозе, сахарном диабете, височном артериите, поражении сонных артерий и клапанов сердца, ишемической болезни сердца (ИБС) с атеросклеротическим кардиосклерозом, расслоении стенки сонных артерий, ревматизме, тромбозе каротидного синуса, инфекционно-аллергических заболеваниях, вегетососудистой дистонии, системной красной волчанке, коагу-

лопатии, массивных кровопотерях, шейном остеохондрозе, антифосфолипидном синдроме [10, 12, 21, 26].

Выделяют следующие факторы риска, повышающие вероятность развития заболеваний артерий: пожилой возраст, нерациональное питание, избыточная масса тела, курение, недостаточная физическая активность, неблагоприятные факторы внешней среды, сопутствующие заболевания, ортостатический коллапс при резком подъеме из положения лежа на фоне сосудистой дистонии, нарушение липидного метаболизма (повышение уровня липопротеидов низкой плотности и снижение уровня холестерина), высокий гематокрит, изменение иммунного статуса, стресс, нарушения реологических свойств крови и в системе гемостаза, отягощенная наследственность [15].

В патогенезе острого расстройства артериального кровообращения в сетчатке и зрительного нерва выделяют следующие основные состояния: тромбоз, эмболию, спазм и артериит [13, 24], которые могут действовать изолированно или в сочетании друг с другом. В возникновении ишемического процесса в глазу особую роль играет редукция кровотока, которая обусловлена снижением перфузионного давления в сосудах сетчатки и зрительного нерва под воздействием различных факторов (быстрое снижение системного АД, транзиторная каротидная гипотония, повышение внутриглазного давления и т. д.). Это связано как с анатомическими особенностями (конечный тип артериальной системы), так и с чрезвычайной чувствительностью нервных элементов к ишемии.

Таким образом, тромбоз является одной из основных причин острого нарушения кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва. В одних случаях он принимает непосредственное участие в развитии патологического процесса, в других, присоединяясь вторично, действует в сочетании с эмболией, ангиитом, спазмом и усугубляет течение ишемического процесса. В возникновении тромба большое значение имеют следующие моменты: местные локальные изменения сосудистой стенки, приводящие к нарушению физико-химических свойств интимы, изменяющие местный коагуляционный потенциал; нарушения общей гемодинамики и тонуса сосудистой стенки; коагуляционные сдвиги крови [1].

В комплексном лечении острой сосудистой патологии сетчатки широко применяют антикоагулянты [13, 14, 22]. Наиболее распространенный во всем мире антикоагулянт – нефракционированный гепарин. Однако он обладает рядом нежелательных свойств и приводит к развитию побочных явлений, таких как ге-

парининдуцированная тромбоцитопения, остеопороз, зуд [6]. Препарат характеризуется низкой биодоступностью, обусловленной гетерогенностью молекулярной массы, низкой эффективностью в ингибировании тромбина, связанного с фибрином, а следовательно, и в ограничении роста тромба, к тому же отмечаются затруднения при подборе индивидуальной дозы, чувствительность которой варьирует в широких пределах, особенно при врожденном и приобретенном дефиците антитромбина III (АТ III). Гепарин инактивируется фактором 4 тромбозитов, вызывает потребление АТ III, изменение метаболизма липидов. При использовании нефракционированного гепарина требуется регулярный лабораторный контроль в связи с непостоянным антикоагулянтным эффектом [17].

Учитывая нежелательные свойства гепарина, а также результаты лечения, которые не могут в полной мере удовлетворить ни врача, ни пациента, поиск новых, более эффективных методов лечения заболеваний сосудов глаза является актуальной задачей офтальмологии.

Цель настоящей работы – изучение эффективности низкомолекулярного гепарина – фраксипарина в комплексном лечении заболеваний сосудов сетчатки и зрительного нерва.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 78 больных (35 мужчин и 43 женщины, возраст которых варьировал от 20 до 85 лет, в среднем составил $62,3 \pm 9,3$ года). Острое нарушение кровообращения в центральной артерии сетчатки диагностировано у 46 больных, в сосудах питающих диск зрительного нерва, – у 32. Правый глаз был поражен у 40 пациентов, левый – у 38.

Всем больным проведено стандартное офтальмологическое ис-

следование, включавшее визометрию, биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию в обратном и прямом виде, периметрию, исследование критической частоты слияния мельканий (КЧСМ), порога электрической чувствительности, лабильности зрительного нерва, флюоресцентную ангиографию, фоторегистрацию глазного дна.

Проводили исследование коагулограммы крови, в которой определяли следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время рекальцификации (АВР), уровень протромбина и фибриногена, лизис эритроглобулиновой фракции, растворимые фибринмономерные комплексы (протаминсульфатный, этаноловый и ортофенантролиновый тесты), спонтанный лизис цельной крови, ретракцию кровяного сгустка, агрегацию тромбоцитов. Оценивали индекс коагуляции и фибринолитическую активность слезной жидкости, уровень α_2 -макроглобулина в ней.

Больные были разделены на две группы. В первую вошли 37 человек (22 с острым нарушением кровообращения в артериях сетчатки, 15 с ишемической нейропатией), получавших, наряду со стандартной терапией нефракционированный гепарин. Вторую группу составил 41 больной (24 с острым нарушением кровообращения в артериях сетчатки, 17 с ишемической нейропатией), получавших наряду со стандартной терапией фраксипарин, который вводили по 0,3 мл в подкожную жировую клетчатку живота 1 раз в сутки в течение 7 дней.

Фраксипарин состоит из коротких полисахаридных цепочек с молекулярной массой 3–4 кДа. В отличие от гепарина, инактивирующего тромбин и значительно слабее IXa, Xa, XIa, XIIa факторы свертывания, фраксипарин в основном инактивирует факторы Xa, XIa и калликреин [8]. Соотношение анти-Xa: анти-IIa у фракси-

Таблица 1

Активность α_2 -макроглобулина и индекс коагуляции в слезной жидкости здоровых людей

Показатель	Число исследований	$M \pm m$
Активность α_2 -макроглобулина, ИЕ/мл	13	0,17±0,018
Индекс коагуляции	15	0,94±0,017

парина равно 4:1, у гепарина – 1:1. Таким образом, способность гепаринов участвовать в инактивации тромбина уменьшается со снижением молекулярной массы, в то время как скорость ингибирования фактора Ха возрастает [27].

Фраксипарин в меньшей степени связывается с эндотелием и плазменными белками, имеет большую биодоступность, чем стандартный гепарин (соответственно почти 100 и 30%), не инактивируется фактором 4 тромбоцитов, период полувыведения превышает 4 ч [4]. Фраксипарин не только блокирует активацию плазменных факторов, но и улучшает реологические свойства крови, активирует фибринолиз. Он не проникает через плаценту в организм плода, поэтому может быть применен при лечении тромбозов у беременных. Фраксипарин не дает тератогенного эффекта, не вызывает повышения концентрации триглицеридов в плазме, не влияет на проницаемость стенки сосудов [4]. Препарат оказывает лишь незначительное влия-

ние на показатели свертываемости крови, поэтому при его использовании нет необходимости в ее систематическом контроле [5]. В клинической практике фраксипарин оказался эффективным при лечении как венозных [7], так и артериальных тромбозов [25].

Контрольную группу составили 28 здоровых лиц, в слезной жидкости которых определяли активность α_2 -макроглобулина и индекс коагуляции (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Причиной нарушения кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва являлись гипертоническая болезнь (у 23 пациентов), атеросклероз (у 10), атеросклероз в сочетании с гипертонической болезнью (у 16), дисциркуляторная энцефалопатия (у 5), вегетососудистая дистония (у 3), шейный остеохондроз (у 2), сахарный диабет (у 3), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (у 2), хронический гайморит (у 1),

вазомоторный ринит (у 1), бронхиальная астма (у 1). У 11 больных этиология не установлена.

Сроки поступления в стационар варьировали от 12 ч до 11 дней от начала заболевания. При поступлении в группе пациентов с острым нарушением кровообращения в центральной артерии сетчатки острота зрения 0,01 и ниже отмечена у 21, 0,02–0,09 – у 7, 0,1–0,5 – у 11, 0,6 и выше – у 7. Поле зрения было нормальным у 5 больных, концентрическое сужение отмечено у 7, секторальное выпадение в носовой половине поля зрения – у 4, в височной половине – у 1, в нижней половине – у 6, в верхней половине – у 2, центральная скотома – у 8, остаточное поле зрения в височной половине – у 2. У 11 человек с низкой остротой зрения определить поле зрения не удалось.

В группе пациентов с острым нарушением кровообращения в сосудах, питающих диск зрительного нерва, острота зрения 0,01 и ниже зарегистрирована у 10, 0,02–0,09 – у 10, 0,1–0,5 – у 4, 0,6 и выше – у 8. Поле зрения было нормальным у 5 больных, концентрическое сужение отмечено у 6, секторальное выпадение в носовой половине поля зрения – у 4, в височной половине – у 1, в нижней половине – у 1, в верхней половине – у 1, центральная скотома – у 4, абсолютная скотома в пространстве Бьерума – у 2, остаточное поле зрения в височной

Таблица 2

Индекс коагуляции, фибринолитическая активность и активность α_2 -макроглобулина в слезной жидкости больных с острым нарушением кровообращения в артериях сетчатки и ишемической нейропатией до лечения

Заболевание	Индекс коагуляции	Фибринолитическая активность, с	Активность α_2 -макроглобулина, ИЕ/мл
Норма	0,94±0,017	47,0±9,2	0,17±0,018
Острое нарушение кровообращения в артериях сетчатки	1,2±0,02*	6,71±1,63*	0,25±0,014*
Ишемическая нейропатия	1,2±0,02*	3,79±1,61*	0,2±0,003

* Различия статистически значимы по сравнению с нормой ($p < 0,01$).

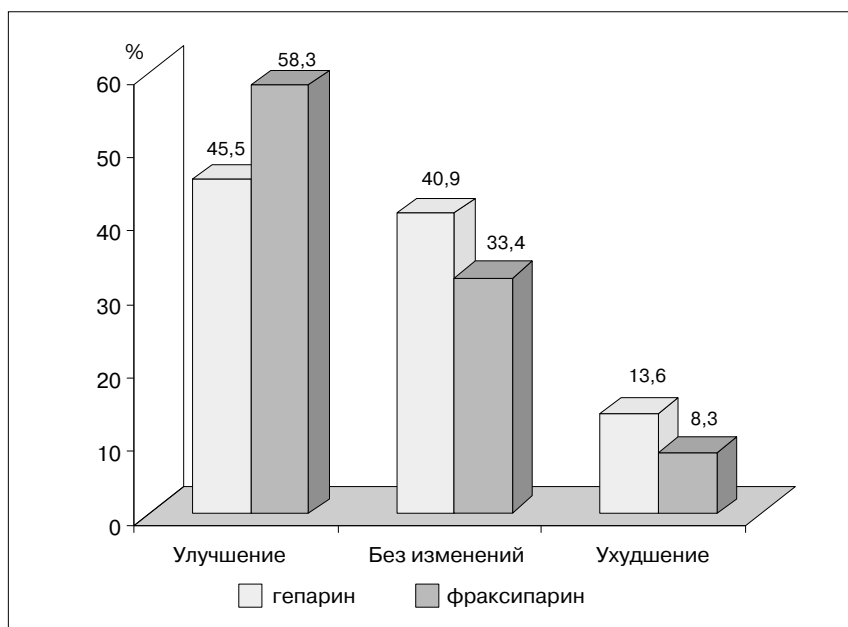


Рис. 1. Динамика остроты зрения у больных с острым нарушением кровообращения в центральной артерии сетчатки

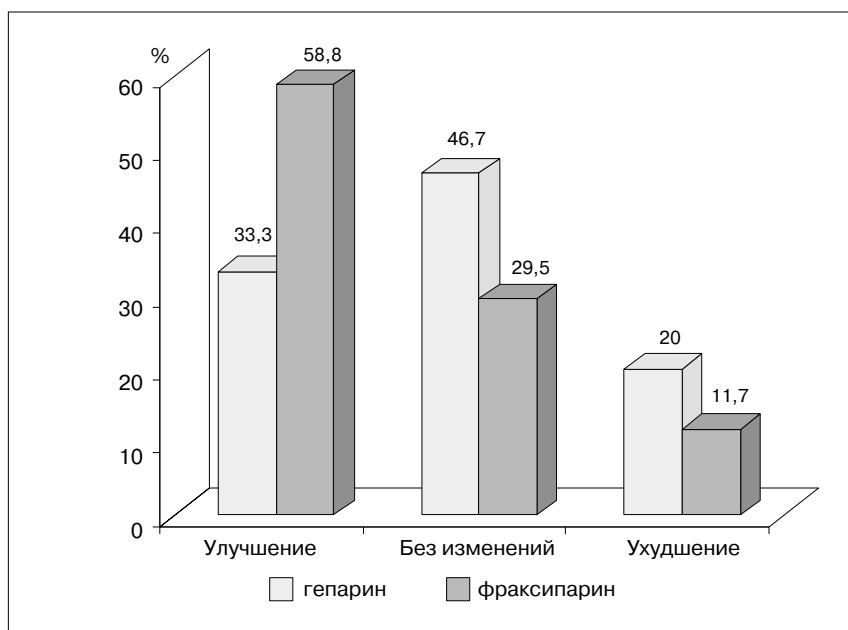


Рис. 2. Динамика остроты зрения у больных с острым нарушением кровообращения в сосудах, питающих диск зрительного нерва

половине – у 2. У 6 человек с низкой остротой зрения поле зрения определить не удалось.

При поступлении из 27 пациентов с острым нарушением кровообращения в центральной артерии сетчатки у 9 (33%) в коагуло-

грамме было выявлено ускорение АЧТВ, у 13 (48%) – повышение уровня фибриногена, у 8 (30%) – снижение ХПз-зависимого эуглобулинового лизиса. Из 18 пациентов с острым нарушением кровообращения в сосудах, питающих

диск зрительного нерва, у 12 (63%) в коагулограмме было обнаружено повышение уровня фибриногена, у 6 (33%) – снижение ХПз-зависимого эуглобулинового лизиса, что подтверждает данные литературы [18].

В слезной жидкости больных при поступлении выявлено повышение индекса коагуляции, снижение фибринолитической активности в обеих группах и повышение уровня α_2 -макроглобулина у пациентов с острым нарушением кровообращения в центральной артерии сетчатки (табл. 2), что соответствует данным многих авторов [11, 16, 19].

В результате комплексного лечения с применением фраксипарина и нефракционированного гепарина у пациентов с острым нарушением кровообращения в центральной артерии сетчатки выявлены следующие изменения остроты зрения: повышение остроты зрения в группе больных, получавших фраксипарин, было более значительным, чем в группе больных, леченных гепарином (58,3 и 45,5% соответственно); больных, у которых острота зрения осталась без изменения, было больше в первой группе (40,9 и 33,4%); в группе больных, получавших гепарин, снижение остроты зрения наступило у 13,6%, при применении фраксипарина – у 8,3% больных (рис. 1). У пациентов с ишемической нейропатией зафиксированы следующие изменения остроты зрения: повышение остроты зрения в группе больных, получавших фраксипарин, было более значительным, чем в группе больных, леченных гепарином (58,8 и 33,3% соответственно); больных, у которых острота зрения осталась без изменения, было больше в первой группе (46,7 и 29,5%); в группе больных, получавших гепарин, снижение остроты зрения наступило у 20%, при применении фраксипарина – у 11,7% больных (рис. 2).

При исследовании индекса коагуляции в слезной жидкости па-

Таблица 3

Индекс коагуляции (ИК) и фибринолитическая активность (ФА) в слезной жидкости больных с острым нарушением кровообращения в артериях сетчатки и ишемической нейропатией после лечения

День заболевания	Острое нарушение кровообращения в артериях сетчатки				Ишемическая нейропатия			
	первая группа		вторая группа		первая группа		вторая группа	
	ИК	ФА, с	ИК	ФА, с	ИК	ФА, с	ИК	ФА, с
1-й	1,21±0,046**	7,5±3,97**	1,196±0,03**	6,13±1,64**	1,2±0,04**	4,14±3,69**	1,205±0,03**	3,43±2,18**
3-й	1,14±0,03**	10,2±0,94**	1,12±0,026**	11,3±3,07**	1,15±0,019**	7,4±2,45**	1,12±0,06**	8,4±1,87**
5-й	1,06±0,018**	9±5,34**	1,075±0,05*	16,3±3,74**	1,04±0,024**	11±2,92**	1,05±0,034**	15,33 ±5,52**
7-й	1,02±0,028*	13,2±2,38**	0,98±0,024	27,75±2,82	0,98±0,02	12,35±2,3**	0,98±0,04	28,71±4,47

*, ** Различия статистически значимы по сравнению с нормой ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно).

циентов с острым нарушением кровообращения в центральной артерии сетчатки и сосудах, питающих диск зрительного нерва, выявлено постепенное снижение повышенной коагуляционной активности на 3-й ($1,14 \pm 0,03$ и $1,15 \pm 0,019$ в первой группе, $1,12 \pm 0,026$ и $1,12 \pm 0,06$ во второй) и 5-й ($1,06 \pm 0,018$ и $1,04 \pm 0,024$; $1,075 \pm 0,05$ и $1,05 \pm 0,034$ соответственно) день. На 7-й день отмечена нормализация индекса коагуляции в обеих группах больных с ишемической нейропатией и в группе больных с острым нарушением кровообращения в центральной артерии сетчатки, получавших фраксипарин ($0,97 \pm 0,03$). В группе пациентов, получавших гепарин, индекс коагуляции остался повышенным ($1,02 \pm 0,028$) (табл. 3).

Фибринолитическая активность в слезной жидкости в 1-й день была снижена у всех больных ($7,5 \pm 3,97$ и $4,14 \pm 3,69$ с в первой группе, и $6,13 \pm 1,64$ с и $3,43 \pm 2,18$ с во второй). У больных, получавших фраксипарин, установлено повышение фибринолитической активности на 3-й ($11,3 \pm 3,07$ и $8,4 \pm 1,87$ с) и 5-й ($16,3 \pm 3,74$ и $15,33 \pm 5,52$ с) день в обеих группах. На 7-й день фибринолитическая активность повысилась до $27,75 \pm 2,82$ с у пациентов с острым нарушением кровообращения в центральной артерии сетчатки и до $28,71 \pm 4,47$ с у больных с ишемической нейропатией. В слезной жидкости у больных, получавших гепарин, также выявлено постепенное повышение фибринолитической активности

к 3-му ($10,2 \pm 0,94$ и $7,4 \pm 2,45$ с), 5-му ($9 \pm 5,34$ с и $11 \pm 2,92$ с) и 7-му ($13,2 \pm 2,38$ с и $12,35 \pm 2,3$ с) дню. Статистический анализ показал, что фибринолитическая активность на 7-й день осталась достоверно сниженной у всех больных, леченных гепарином, и достоверно сниженной у больных, получавших фраксипарин (см. табл. 3).

При исследовании активности α_2 -макроглобулина в слезной жидкости в 1-й день выявлено повышение ее в обеих группах ($0,268 \pm 0,018$ и $0,231 \pm 0,02$ ИЕ/мл) у пациентов с острым нарушением кровообращения в артериях сетчатки. На 4–5-й день активность α_2 -макроглобулина снижалась в обеих группах ($0,208 \pm 0,02$ и $0,203 \pm 0,014$ ИЕ/мл), на 7-й день

Таблица 4

Активность α_2 -макроглобулина (ИЕ/мл) в слезной жидкости больных с острым нарушением кровообращения в артериях сетчатки и ишемической нейропатией

День исследования	Острое нарушение кровообращения в артериях сетчатки		Ишемическая нейропатия	
	первая группа	вторая группа	первая группа	вторая группа
1–2-й	0,268±0,018**	0,231±0,02*	0,201±0,0048	0,199±0,005
4–5-й	0,208±0,02	0,203±0,014	0,197±0,004	0,185±0,005
7-й	0,187±0,017	0,183±0,006	0,188±0,0036	0,186±0,012

*, ** Различия статистически значимы по сравнению с нормой ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно).

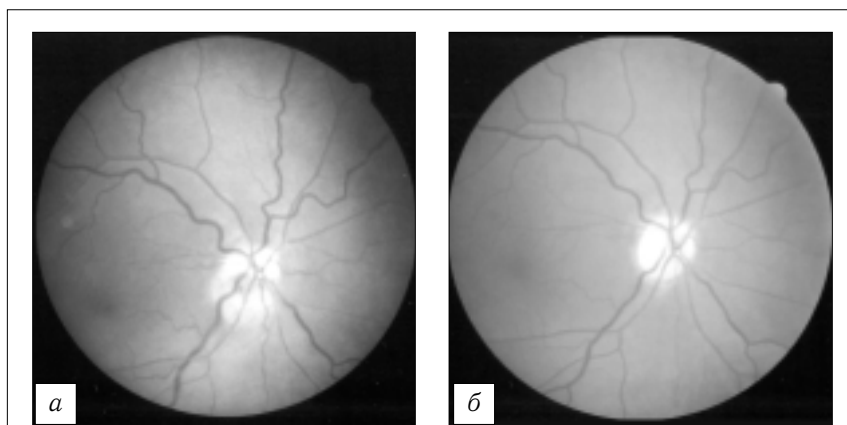


Рис. 3. Глазное дно больной с передней ишемической нейропатией, получавшей фраксипарин.
а – 3-й день; б – 32-й день

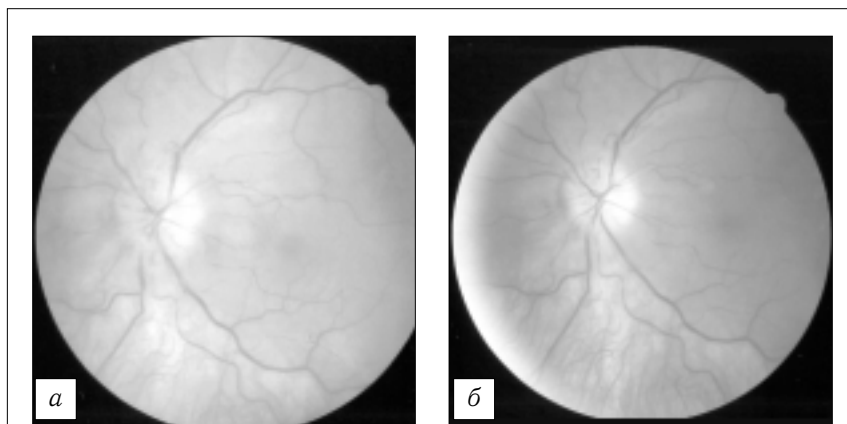


Рис. 4. Глазное дно больного с передней ишемической нейропатией, получавшего фраксипарин.
а – 4-й день; б – 16-й день

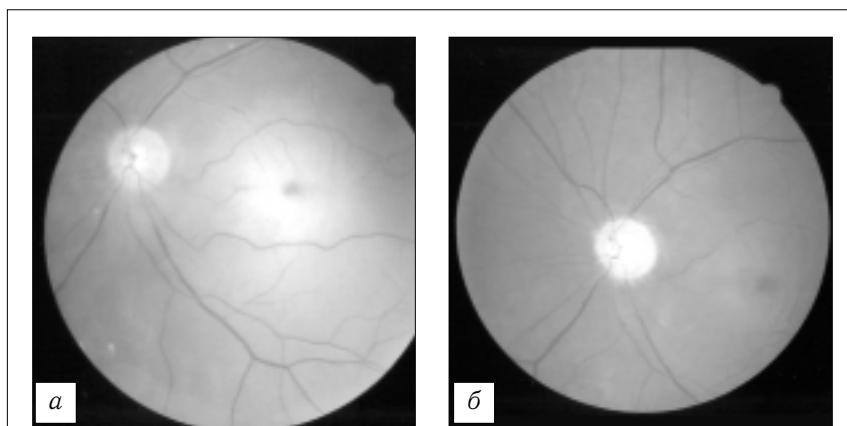


Рис. 5. Глазное дно больного с острым нарушением кровообращения в центральной артерии сетчатки, получавшего фраксипарин.
а – 3-й день; б – 28-й день

нормализовывалась ($0,187 \pm 0,017$ и $0,183 \pm 0,006$ ИЕ/мл). У больных с ишемической нейропатией в 1-й день отмечено повышение активности α_2 -макроглобулина ($0,201 \pm 0,0048$ и $0,199 \pm 0,005$ ИЕ/мл), однако оно было статистически недостоверным. К 7-му дню активность α_2 -макроглобулина снижалась до нормы ($0,188 \pm 0,0036$ и $0,186 \pm 0,012$ ИЕ/мл) (табл. 4).

На глазном дне больных, получавших фраксипарин, отмечены значительное уменьшение ишемического отека сетчатки и диска зрительного нерва, более раннее восстановление кровообращения в артериях сетчатки по сравнению с больными, леченными гепарином (рис. 3–5).

ВЫВОДЫ

1. Острое нарушение кровообращения в центральной артерии сетчатки и сосудах, питающих диск зрительного нерва, сопровождается как изменениями общей коагулограммы (снижение АЧТВ, повышение уровня фибриногена, снижение XIa-зависимого эгглобулинового лизиса), так и локальными изменениями индекса коагуляции и фибринолитической активности в слезной жидкости (увеличение индекса коагуляции, снижение фибринолитической активности у больных обеих групп, повышение уровня α_2 -макроглобулина у больных с острым нарушением кровообращения в центральной артерии сетчатки).

2. Введение фраксипарина по 0,3 мл в подкожную жировую клетчатку живота 1 раз в сутки в течение 7 дней приводит к уменьшению индекса коагуляции, увеличению фибринолитической активности, снижению уровня α_2 -макроглобулина в слезной жидкости.

3. Применение фраксипарина в комплексном лечении больных с острым нарушением кровообращения в центральной артерии сет-

чатки и ишемической нейропатией сопровождается более значительным повышением остроты

зрения, уменьшением ишемического отека сетчатки и диска зрительного нерва, более ранним вос-

становлением кровообращения в артериях сетчатки по сравнению с больными, получавшими гепарин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Л.Л. Исследование гемодинамических показателей больных тромбозом вен сетчатки с целью оптимизации его лечения: Дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 1996. – 132 с.
2. Антонова А.И. Распространенность острых сосудистых оптических нейропатий в Донецкой области // Офтальмол. журн. – 1989. – №7. – С. 411–413.
3. Антонова А.И. Острые сосудистые оптические нейропатии, обусловленные атеросклерозом (особенности патогенеза, клинического течения и лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1989. – 49 с.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. О мониторинговании антикоагулянтной терапии у больных пожилого и старческого возраста // Клин. геронтол. – 2000. – Т. 6, № 3–4. – С. 47–53.
5. Баркаган З.С., Цивкина Л.П., Момот А.П., Шилова А.Н. Ошибки, просчеты и пути совершенствования клинического применения низкомолекулярных гепаринов // Клин. фармакол. и тер. – 2002. – Т. 11, № 1. – С. 78–83.
6. Баркаган З.С. Клиническое значение и проблемы лечения больных с индуцированной гепарином тромбоцитопенией // Тер. арх. – 1999. – № 7. – С. 72–76.
7. Богачев В.Ю. Фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Хирургия. Приложение. – 2003. – № 1. – С. 12–16.
8. Добротворская Т.Е., Медынцев Н.М., Швеиц О. И. Низкомолекулярные гепарины – клиническая эффективность при различных патологических состояниях // Московск. мед. журн. – 1997. – № 2. – С. 33–37.
9. Касимова М.С. Результаты лечения острой непроходимости сосудов сетчатки фраксипарином и тиклидом // Вестн. офтальмол. – 1998. – № 4. – С.21–24.
10. Кацнельсон Л.А., Марченко И.Н., Никольская В.В. Исследование локальной фибринолитической активности слезной жидкости у больных артериальной гипертонией // Вестн. офтальмол. – 1994. – №1. – С.16–18.
11. Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С. Патология сетчатой оболочки глаза // Рос. мед. журн. – 1999. – № 3. – С.45–49.
12. Киселева Т.Н. Глазной ишемический синдром (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 32 с.
13. Краснов М.Л., Шульпина Н.Б. Терапевтическая офтальмология. – М., 1985. – 560 с.
14. Мирошникова Л.М., Дроздовская В.С., Смилович Л.Г., Аль-Захер Сами Мутанос. Клиника и лечение острых сосудистых оптических нейропатий // Офтальмол. журн. – 1989. – №6. – С. 374–376.
15. Кошкин В. М. Консервативное лечение хронической артериальной недостаточности нижних конечностей // 50 лекций по хирургии / Под ред. В.С. Савельева. – 2003. – С. 86–92.
16. Никольская В.В. Патогенез, клиника и лечение гипертонических тромбозов вен сетчатки: Дис. ... д-ра мед. наук – М., 1987. – 379 с.
17. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Возможности диагностики нарушений гемостаза и перспективные направления антитромботической терапии при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1996. – № 5. – С. 4–10.
18. Пименов И.В., Зайцева Н.С., Волколакова Р.Ю. Состояние гемостаза у больных с патологией сетчатки и сосудистого тракта глаза // Вестн. офтальмол. – 1992. – № 2. – С. 27–30.
19. Сомов Е.Е., Бржевский В.В. Коагуляционная и фибринолитическая активность слезной жидкости у здоровых людей и при острых нарушениях кровообращения в глазу // Вестн. офтальмол. – 1992. – № 3. – С. 38–41.
20. Старков Г.Л. Эпидемиология ретинальной патологии и диспансеризация старших возрастных групп городского населения // Офтальмол. журн. – 1987. – № 2. – С. 69–72.
21. Тарасова Л.Н., Киселева Т.Н., Фокина А.А. Глазной ишемический синдром. – М., 2003. – С.176.
22. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки. – М., 2000. – 263 с.
23. Шульпина Н.Б., Трутнева К. Б. и др. Тезисы докладов VI Всесоюзного съезда офтальмологов. Т. 3 – М., 1985. – С. 12–24.
24. Douglas D.I., Schuler J.J., Buchbinder D. et. al. The Association of central retinal artery occlusion and extracranial carotid artery disease // Ann. Surg. – 1988. – Vol. 208, N 1. – P. 85–90.
25. Edmondson R.A., Cohen A.T., Das S.K. Low molecular weight heparin versus aspirin and dipyridamol after femoropopliteal bypass grafting // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 914–918.
26. Gupta A., Jalali S., Bansal R. K., Grewal S.P. Anterior ischemic optic neuropathy and branch retinal artery occlusion in cavernous sinus thrombosis // J. Neuroophthalmol. – 1990. – Vol. 10, N 3. – P. 193–196.
27. Zmuda K., Neofotistos D., Tsao C.H. Effects of unfractionated heparin and heparinoid on thromboelastographic of blood coagulation // Amer. J. Clin. Pathol. – 2000. – Vol. 113. – P. 725–731.

Врожденная диафрагмальная грыжа у новорожденных группы высокого риска

В.Е. Щитинин, А.В. Арапова, Н.И. Мельникова, Е.В. Карцева, Е.В. Кузнецова

Кафедра детской хирургии РМАПО, Детская городская клиническая больница Св. Владимира, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлен опыт лечения новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей из группы риска. Улучшения результатов лечения и снижения летальности с 80 до 25% удалось добиться благодаря внедрению в практику разработанной в клинике тактики лечения больных с этой тяжелой патологией. Приведены доказательства преимущества и меньшей травматичности лапаротомного доступа и целесообразности бездренажного ведения плевральной полости после операции.

Сделан акцент на важности отсроченной операции, патогенетически обоснованного лечения легочной гипертензии вазоактивными препаратами, уменьшения дыхательной недостаточности путем адекватного подбора параметров искусственной вентиляции легких и эффективно-го лечения возникших осложнений и инфекции.

Ключевые слова: новорожденные, диафрагмальная грыжа, живот.

Проблема лечения новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей (ВДГ) остается чрезвычайно важной в неонатальной хирургии. За последнее десятилетие отмечена тенденция к уменьшению летальности среди этих больных благодаря достижениям в хирургии, реаниматологии и интенсивной терапии. К группе высокого риска относятся младенцы, у которых в первые 6 ч жизни развивается тяжелая легочно-сердечная недостаточность.

Данные литературы свидетельствуют о значительной частоте этого порока развития – 1 случай на 2000–3000 новорожденных, включая мертворожденных, при этом левостороннюю ВДГ выявляют в 78% наблюдений, правостороннюю – в 21%, двустороннюю – в 1%. Летальность среди младенцев с ВДГ, входящих в группу риска, достигает 46–89%. Нали-

чие тяжелых сочетанных аномалий (пороки развития сердца, легких, ЦНС, трисомия 13 и 18), недоношенность и многоводие у матери сопровождаются увеличением летальности до 93% [1, 2, 13, 16]. Основные причины неблагоприятных исходов – тяжелая гипоплазия легких и легочная гипертензия (ЛГ) с развитием персистирующего фетального кровотока (ПФК) и правожелудочковой недостаточности. Возникающие при этом гипоксия, гиперкапния и ацидоз нарастают, если развивается пневмония, интерстициальная эмфизема с осложнением в пневмоторакс, внутриутробная инфекция.

Главные звенья в патогенезе дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности – выраженная паренхиматозная гипоплазия легких и тяжелая легочная гипертензия. Гипоплазия брюшной полости и нарушение механики ды-

хания, возникающее в связи с перемещением органов, по значимости отходят на второй план.

Понимание особенностей гипоплазии легких и развивающейся легочной гипертензии во многом определяет патогенетическое лечение. Паренхиматозная гипоплазия легких у новорожденных с ВДГ проявляется уменьшением количества бронхиальных ветвей и альвеол, а также ветвей легочной артерии, которые имеют меньший диаметр и характеризуются избыточным развитием мышечного слоя. В морфологических исследованиях, проведенных рядом авторов [12, 14], установлено, что последнее состояние обратимо: при благоприятных условиях (адекватная терапия ЛГ) к 7–8-м суткам жизни просвет сосудов увеличивается, а гиперплазия мышечной стенки начинает уменьшаться. В гипоплазированных легких газообмен снижен вследст-

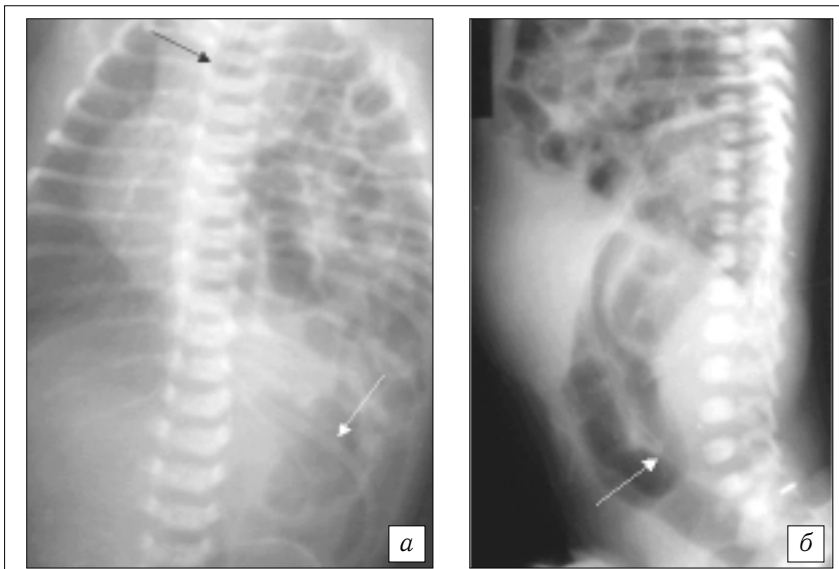


Рис. 1. Рентгенограммы органов грудной и брюшной полости новорожденного с ложной левосторонней ВДГ.

а – в прямой проекции: заполненный газом кишечник расположен в левой половине грудной клетки, средостение резко смещено вправо, интубационная трубка отклонена вправо (черная стрелка), желудок находится в брюшной полости, виден зонд (белая стрелка); *б* – в боковой проекции: брюшная полость содержит мало кишечных петель, большинство их перемещено в левую половину грудной клетки, хорошо визуализируется зонд в желудке (стрелка)



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной и брюшной полости новорожденного с ложной правосторонней ВДГ. Средостение смещено влево, видна медиастинальная грыжа, кишечные петли частично перемещены в правую половину грудной клетки, более плотная тень – часть правой доли печени

вие уменьшения поверхности как альвеол, так и капиллярного русла. Такие легкие малоподатливы и медленно расправляются.

В основе развития легочной гипертензии лежат прежде всего органические нарушения: уменьшение объема капиллярного русла;

повышенная резистентность аномально толстой мышечной стенки артерий; шунтирование крови справа налево через артериальный проток и овальное окно. Кроме того, наблюдается патологически обостренная реакция легочных артериол на воздействие медиаторов вазоконстрикции (гипоксия, гиперкапния, ацидоз, гипотермия, эндотелин, адреналин и пр.), т. е. развивается так называемая функциональная, или реактивная, ЛГ, которую усугубляют гиповолемия, системная гипотония, увеличение давления в дыхательных путях. Шунтирование крови и низкое PaO_2 в дистальной аорте приводят к ишемии печени, кишок и почек. В результате образуется порочный круг, на разрыв которого направлены усилия врачей, в первую очередь реаниматологов.

Согласно законам логики, для коррекции дыхательной недостаточности необходимо уменьшить

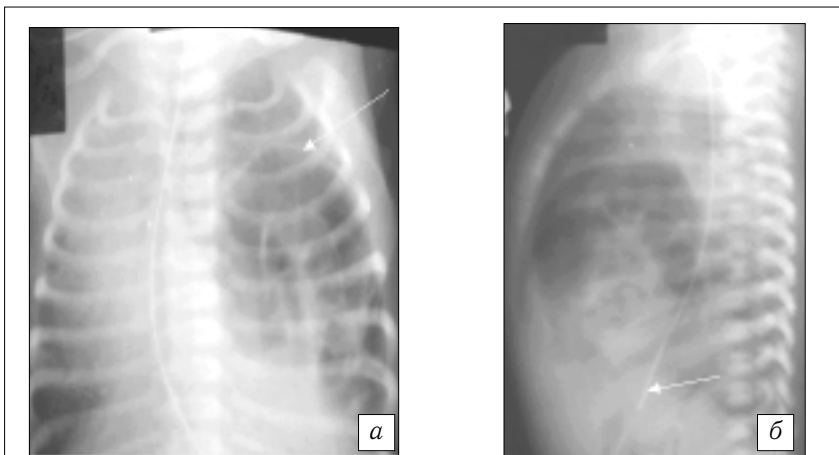


Рис. 3. Рентгенограммы органов грудной клетки новорожденного с истинной левосторонней ВДГ.

а – в прямой проекции: сердце и пищевод смещены вправо, хорошо виден ровный контур верхушки грыжевого мешка (стрелка), в который перемещены кишечные петли; *б* – в боковой проекции: в брюшной полости находится желудок (виден зонд – стрелка), мало кишечных петель, большинство их перемещено в грыжевой мешок, находящийся в левой половине грудной клетки

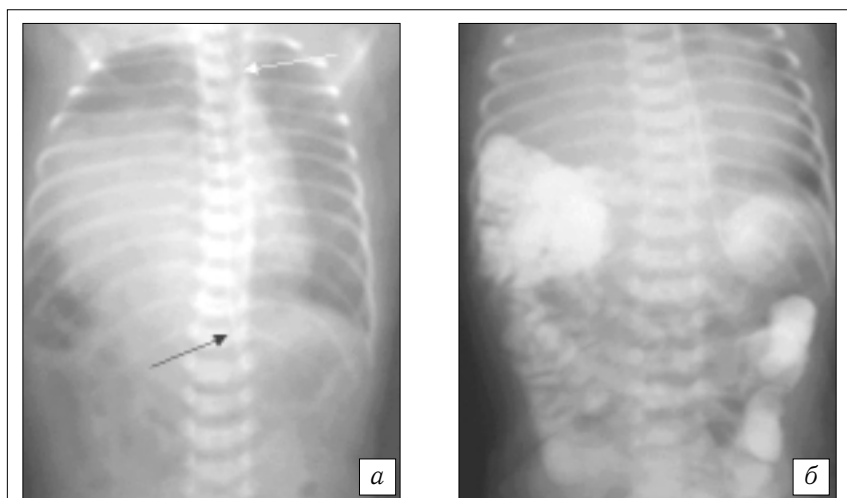


Рис 4. Рентгенограммы органов грудной и брюшной полости новорожденного с истинной правосторонней ВДГ.

а – в прямой проекции: средостение смещено влево, петли кишечника частично перемещены в правую половину грудной клетки, большая плотная тень – правая доля печени, четко прослеживается контур левого купола диафрагмы, трахея отклонена влево (белая стрелка), зонд (черная стрелка) в желудке; *б* – с контрастным исследованием желудочно-кишечного тракта: видна бариевая взвесь в желудке и тонкой кишке, большая часть которой перемещена в правую половину грудной клетки.

грыжевое выпячивание, т. е. выполнить экстренное оперативное вмешательство. Однако вследствие висцероабдоминальной диспропорции и повышения внутрибрюшного давления, возникающих при перемещении органов из грудной полости в гипоплазированную брюшную, состояние больных часто еще больше ухудшается. В условиях хорошей релаксации существует возможность подобрать такие параметры искусственной вентиляции легких (ИВЛ), которые могут обеспечить достаточно эффективный газообмен до операции, и, тем самым, иметь время для необходимой коррекции дыхательных и гемодинамических нарушений. Это дает ребенку шанс на выживание: поэтому во многих клиниках перешли к тактике отсроченной операции [1, 6, 7, 8, 11, 13, 17], позволяющей улучшить гемодинамику, уменьшить легочную гипертензию благодаря применению оптимальных режимов ИВЛ, вазоактивных препаратов, ЭКМО [4, 5,

10, 11, 16, 17, 18], оксида азота [7, 17], сурфактанта, флалана, миорелаксантов, в ряде клиник стали производить операции у плода [3]. УЗИ сердца и доплеркардиография дают возможность определить уровень легочной гипертензии, установить необходимость вазоактивной терапии, выявить сопутствующий врожденный порок сердца (ВПС), уточнить сроки выполнения оперативного вмешательства.

Хирурги обсуждают вопросы о целесообразности послеоперационного дренирования плевральной полости, применения «протезов-заплат» для закрытия больших мышечно-апоневротических дефектов диафрагмы или брюшной стенки, а также о выборе доступа [1, 2, 9, 15, 17]. Данные литературы о выборе доступа к диафрагме у детей чрезвычайно противоречивы. Есть сторонники и лапаротомии, и торакотомии. С.Я.Долецкий (1960) в монографии, посвященной ВДГ, склонялся в пользу лапаротомного досту-

па. Он считал, что попытки производить торакотомию при ВДГ у детей явились следствием недостаточно обоснованного переноса принципов хирургии взрослых в хирургию детского возраста. В результате хирурги, начав операцию с торакотомии, вынуждены были перейти на лапаротомию. Выполнение этой агрессивной операции у новорожденных приводило к росту летальности.

В связи с неутешительными результатами лечения новорожденных с ВДГ группы риска (летальность в нашей клинике достигала 80%) 7 лет тому назад мы пересмотрели, с учетом скромного технического оснащения, тактику лечения этих больных, изменив подход к выбору сроков выполнения оперативного вмешательства, длительности и методов предоперационной подготовки, особенностей хирургического пособия, послеоперационного ведения больного и лечения осложнений.

Цель данной работы – представить принципы ведения новорожденных с ВДГ группы риска, разработанные в нашей клинике, которые позволили значительно улучшить результаты лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 1998 по 2003 г. в клинике на лечении находились 32 новорожденных с ВДГ группы риска, из них ложная ВДГ диагностирована у 28, истинная – у 4. Преобладали новорожденные с левосторонней грыжей – 27 (84,4%), правосторонняя грыжа выявлена лишь у 5 (15,6%), недоношенных детей было 6 (17,7%). Состояние при поступлении оценено как крайне тяжелое у 46%, очень тяжелое у 44%, тяжелое у 10% детей. Тяжесть состояния больного определялась не только легочно-сердечной недостаточностью, связанной с гипоплазией легких и легочной гипертензией, но и неблагоприятным преморбид-

ным фоном (ВПС, недоношенность, внутриутробная инфекция, сепсис, нарушение мозгового кровообращения и пр.).

Диагностику порока чаще всего осуществляли в условиях родильного дома по клиническим признакам: затрудненное дыхание, одышка, выраженный цианоз, ладьевидный живот, смещение верхушечного толчка, отсутствие дыхания на стороне расположения грыжи. У $1/3$ больных диагноз был установлен антенатально. При подозрении на диафрагмальную грыжу в желудок больного вводили зонд, осуществляли интубацию и начинали ИВЛ (вентиляция через маску противопоказана, так как при этом воздух нагнетается в желудок и кишечник и увеличивается внутригрудное напряжение). До перевода больного в хирургическую клинику проводили инфузионную и антибактериальную терапию, во время транспортировки вводили миорелаксанты, особое внимание уделяли профилактике охлаждения. Использование миорелаксантов позволяло исключить участие ребенка в борьбе за эффективное дыхание и предотвращало дальнейшее смещение кишечника в грудную клетку.

При поступлении новорожденного с ВДГ в отделение реанимации хирургического стационара для уточнения диагноза и оценки тяжести состояния проводили:

- обзорную рентгенографию грудной и брюшной полости в прямой и боковой проекциях с зондом в желудке;
- оценку тяжести состояния и прогноза;
- УЗИ и эхокардиографию для выявления сочетанных пороков развития, особенно ВПС, и степени выраженности ЛГ до и после операции в динамике;
- биохимический анализ крови, определение группы крови, КОС, среднего АД, содержания газов в крови, сатурации кислорода (SO_2).

Для оценки тяжести легочно-

сердечной недостаточности и прогноза у новорожденного с ВДГ использовали шкалу оценки степени выраженности полиорганной декомпенсации, тяжесть легочной гипертензии определяли, ориентируясь на величину среднего АД, выявив корреляционную зависимость между давлением в легочной артерии и величиной среднего АД (при ЛГ I степени среднее АД ниже 50 мм рт. ст., II степени – выше 60 мм рт. ст., III степени – выше 80 мм рт. ст.). УЗИ и эхокардиография, помимо пороков развития, позволяли выявить снижение сократительной способности сердца и увеличение его правых отделов с легочной и трикуспидальной регургитацией, что свидетельствовало о высоком давлении в легочной артерии и снижении в ней скорости кровотока.

Рентгенодиагностика диафрагмальных грыж основана на четких критериях и ориентирах. На рис. 1–4 представлены рентгенограммы новорожденных с ВДГ разных видов. Дифференциальную диагностику проводили с врожденной кистозно-аденоматозной мальформацией легких. Для исключения ошибки выполняли рентгеноконтрастное исследование: через зонд в желудок вводили водорастворимое контрастное вещество.

Предоперационная подготовка. Главная задача – перевод больного из состояния декомпенсации, возникшего вследствие дыхательных и гемодинамических нарушений, в состояние субкомпенсации. Исходя из этого, основными принципами подготовки являлись:

- проведение ИВЛ в режиме гипервентиляции ($75 \pm 15-20$ дыхательных движений в 1 мин);
- лечение реактивной легочной гипертензии;
- отсроченная операция.

Параметры ИВЛ старались регулировать так, чтобы индуцировать гипокапнию и алкалоз, избегая «жестких» режимов вентиляции (вентиляционное давление ни-

же 45 мм рт. ст.), для предупреждения повреждения гипоплазированного легкого. Стремилась по возможности быстрее перейти от FiO_2 100% к оптимальному – 60%.

Терапия легочной гипертензии состояла в индуцировании алкалоза (гипервентиляция + буферные растворы), чтобы достигнуть pH 7,4–7,5, $PaCO_2$ 28–30 мм рт. ст., PaO_2 60–80 мм рт. ст.; во введении легочных вазодилататоров (нитропруссид натрия по 2–5 мкг/кг в 1 мин, 25% раствор сульфата магния в дозе 20–30 мг/кг в 1 ч и более при ЛГ III степени); в перфузии дофамина в дозе 7,5 мкг/кг в 1 мин, при тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности дозу дофамина увеличивали до 10–20 мкг/кг в 1 мин с добавлением добутрекса, в ряде случаев применяли сердечные гликозиды.

Продолжали введение миорелаксантов, корригировали гиповолемию переливанием криоплазмы в количестве 10–15 мл/кг и 10% раствора глюкозы. Профилактику назокомиальной инфекции или лечение уже существующей внутриутробной инфекции осуществляли антибактериальными препаратами резерва. Противовирусную и иммунозаместительную терапию проводили по показаниям. Продолжительность предоперационной подготовки составила 2–10 дней (в среднем 2–3 дня) и зависела от тяжести состояния больного и эффективности проводимой терапии: чем более выражены клинические признаки легочно-сердечной недостаточности, тем продолжительнее предоперационная подготовка. Окончательное решение о возможности выполнения операции принимали реаниматолог совместно с хирургом. Применение тактики отсроченной операции позволяла улучшить и стабилизировать гемодинамику, уменьшить выраженность синдрома внутригрудного напряжения благодаря ИВЛ и декомпрессии желудка, корригировать нарушения гомеостаза, уменьшить проявления реактивной ЛГ.

Оперативное вмешательство. Во всех случаях независимо от стороны расположения ВДГ выполняли широкую срединную лапаротомию, которая обеспечивала нетравматичность доступа, хорошие условия для ревизии, репозиции органов и пластики диафрагмы, что обусловлено рядом анатомо-физиологических особенностей новорожденных с ВДГ и необходимым объемом вмешательства:

- эластичность и мягкость печени младенца, позволяющая сместить её к средней линии, и относительно неглубокий раневой канал, обеспечивающий достаточное места для выполнения манипуляций на диафрагме;

- небольшой объем брюшной полости, необходимость мануального растяжения брюшной стенки для уменьшения висцероабдоминальной диспропорции, возникающей при перемещении органов из грудной полости в брюшную;

- риск ранения нежной и хрупкой ткани печени при попытках ее погружения со стороны торакотомной раны в брюшную полость небольшого объема;

- сопутствующие пороки развития кишечника (у 15–20% больных), при которых требуются выполнение ревизии и устранение дефекта.

Содержимым грыжевого мешка или плевральной полости при ложной грыже чаще всего являлись кишечные петли, селезенка, часть или доля печени, желудок, из редких находок – внелегочная секвестрация (у 3 детей).

При наличии ложной диафрагмальной грыжи ушивали дефект диафрагмы после мобилизации мышечных валиков, в случае их отсутствия край дефекта подшивали к ребру. При истинной грыже плевроперитонеальный мешок не иссекали, а его стенки гофрировали и захватывали в узловые швы. Обязательно проводили мануальное растяжение передней брюшной стенки с целью увеличе-

ния объема брюшной полости и профилактики чрезмерного повышения внутрибрюшного давления. При больших мышечно-апоневротических дефектах применяли «протез-заплату» из биологического материала (ксеноперикард). Собственный опыт свидетельствует, что целесообразно отказаться от дренирования плевральной полости, поскольку наличие небольшого пневмоторакса и медленное рассасывание воздуха обеспечивают более постепенное расправление гипоплазированного легкого. В случае накопления жидкости выполняли 1–2 пункции плевральной полости.

В **послеоперационном периоде** лечение проводили по тем же принципам, что и до операции, добавляли лишь антигипоксанты (актовегин, инстенон), осуществляли стимуляцию моторики кишечника и лечение возникавших осложнений: бронхолегочной дисплазии, гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), ДВС-синдрома, гипербилирубинемии, хилоторакса и т. д. Энтеральное питание начинали, как правило, не ранее 4–5-х суток после восстановления моторики кишечника.

Во всех случаях отмечалось тяжелое течение послеоперационного периода, особенно в первые дни. В течение 5–7 дней после операции у больных сохранялась дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, в последующем у 13 детей развилась бронхолегочная дисплазия (БЛД); назокомиальная инфекция дыхательных путей выявлена у 6 детей, ишемически-гипоксическое поражение ЦНС III степени – у 12, гипербилирубинемия – у 9, острая печеночная недостаточность – у 4. У 2 детей возникло редкое осложнение – хилоторакс, который был устранен консервативными методами: парентеральное питание в течение 4–5 дней, инъекции сандостатина, затем энтеральное питание смеси, содержащими среднецепо-

точные триглицериды (альфаре, прегестимил). У 7 младенцев, у которых желудок первоначально располагался в грудной полости, в послеоперационном периоде довольно стойко держался ГЭР, в связи с чем потребовалось эндоскопическое проведение тонкого зонда в двенадцатиперстную кишку для энтерального питания. Жизнеопасное осложнение в виде интерстициальной эмфиземы с пневмотораксом справа выявлено у 6 детей (5 из них умерли).

К концу 1-й недели послеоперационного периода средостение перемещалось к средней линии, легкое постепенно расправлялось и к 12–14-му дню занимало весь гемиторакс. Продолжительность ИВЛ составила в среднем 11,5 койко-дня, пребывания в отделении реанимации – 21 койко-день, в стационаре – 30–38 койко-дней, последнее зависело не только от тяжести гипоплазии легких, но и от преморбидного фона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 32 больных с ВДГ группы риска умерли 8 (все с левосторонней ВДГ), из них 3 – до операции. Таким образом, общая летальность составила 25%. Операции выполнены 29 пациентам, послеоперационная летальность равнялась 17,2%. Среди умерших 3 детей были недоношенными, 5 признаны инкурабельными по тяжести двусторонней гипоплазии легких, у 2 детей, помимо ВДГ, диагностирован ВПС, один ребенок умер от обширного внутричерепного кровоизлияния.

Следует отметить, что у некоторых выживших пациентов, перенесших тяжелое гипоксическое поражение ЦНС, развилась наружная или смешанная гидроцефалия с задержкой умственного развития или неврологическими расстройствами. При тяжелых формах гипоплазии легких,

особенно при сочетании с ВПС, долго сохранялись нарушения вентиляционной функции легких, поэтому в первые месяцы очень опасно присоединение респираторной инфекции. У большинства детей через несколько месяцев исчезали признаки остаточной ЛГ, клинически не отмечалось отклонений от нормы, а при рентгенологическом исследовании выявляли нормальное положение средостения и обычную картину в легких.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработанная в клинике методика ведения новорожденных с ВДГ группы риска предусматривает выполнение следующих положений:

1) ранняя диагностика порока развития и рациональное ведение больного в родильном доме;

2) проведение патогенетически обоснованной предоперационной подготовки, направленной в первую очередь на лечение лёгоч-

ной гипертензии и уменьшение гипоксии. Продолжительность предоперационной подготовки определяется динамикой состояния больного;

3) выполнение срединной лапаротомии, создающей оптимальные условия для устранения дефекта диафрагмы и увеличения объема брюшной полости;

4) бездренажное ведение плевральной полости, позволяющее предотвратить повреждение гипоплазированного легкого.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. Т. 1. – СПб, 1996. – С. 229–243.
2. Долецкий С.Я. Диафрагмальные грыжи у детей. – М., 1960. – 242 с.
3. Alan W. Flake Fetal Surgery for Congenital Diaphragmatic Hernia // Seminars Pediatr. Surg. – 1996. – Vol. 5, N 4. – P. 266–274.
4. Andrews A.F., Nixon C.A., Cillely R.E. et al. One- to- three year outcome for 14 neonatal survivors of extracorporeal membrane oxygenation // Pediatrics. – 1986. – Vol. 78. – P. 692–698.
5. Beresford M.W., Shaw N.J. Outcome of Congenital Diaphragmatic hernia // Pediatr. Pulmonol. – 2000. – Vol. 30, N 3. – P. 249–256.
6. Clark R.H., Hardin W.D., Hirsch R.B. et al. Current surgical management of congenital diaphragmatic hernia: a report from Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group // J. Pediatr. Surg. – 1998. – Vol. 33, N 7. – P. 1004–1009.
7. Dubois A., Storme L., Jaillards, Truffert P. et al. Congenital hernia of the diaphragm. A retrospective study of 123 cases recorded in the Neonatal Medicine Department, URHC in Lille between 1985 and 1996 // Arch. Pediatr. – 2000. – Vol. 7, N 2. – P. 132–142.
8. Goh D.W., Drake D.P., Brerton R.J. et al. Delayed surgery for congenital diaphragmatic hernia // Brit. J. Surg. – 1992. – Vol. 79, N 7. – P. 644–646.
9. Jordanov I., Martinov F. Right-sided congenital Diaphragmatic hernia in infants – a report of 5 cases // E. Acush. Gynecol. (Sofia). – 1990. – Vol. 29, N 5. – P. 23–27.
10. Johnston P.W., Bashuer B., Liberman R. et al. Clinical use of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of persistent pulmonary hypertension following surgical repair of congenital diaphragmatic hernia // J. Pediatr. Surg. – 1988. – Vol. 23. – P. 908–912.
11. Kerilin K., Nobuhara, Wilson M. Pathophysiology of Congenital diaphragmatic hernia // Seminars Pediatr. Surg. – 1996. – Vol. 5, N 4. – P. 234–242.
12. Kitagawa M., Hislop A., Boyden E.A. et al. Lung hypoplasia in Congenital diaphragmatic hernia // Brit. J. Surg. – 1971. – Vol. 58. – P. 342.
13. Langer J.C., Filler R.M., Bohn D. et al. Timing of surgery for congenital diaphragmatic hernia: is emergency operation necessary? // J. Pediatr. Surg. – 1988. – Vol. 23, N 8. – P. 731–734.
14. Levin D.L. Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in CDH // J. Pediatr. – 1978. – Vol. 92. – P. 805.
15. Mark L. Cullen Congenital Diaphragmatic Hernia: Operative Considerations // Seminars Pediatr. Surg. – 1996. – Vol. 5, N 4. – P. 243–248.
16. Moyer V., Moya F., Tibboel R. et al. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants // Cochrane Database Syst. Rev. (ISSN: 1469-493.X) – 2000. – Vol. 3: CD001695.
17. Stranak Z., Janota J., Pycha K. et al. Delayed surgery in congenital diaphragmatic hernia without drainage of ipsilateral hemitorax // Rozhl. Chir. – 1999. – Vol. 78, N 12. – P. 622–626.
18. West K.N., Bengston K., Rescoria F. et al. Delayed surgical repair and ECMO improves survival in congenital diaphragmatic hernia // Ann Surg. – 1992. – Vol. 216, N 4. – P. 454–462.

Состояние системного иммунитета у беременных с функциональным запором

И.Л. Халиф, Е.А. Конович, Н.М. Подзолкова, А.Г. Гвасалия

Государственный научный центр колопроктологии Минздрава РФ и СР, кафедра акушерства и гинекологии РМАПО, Москва

РЕЗЮМЕ

Обследовано 50 беременных, у 35 из которых на основании Римских критерий II диагностирован длительно существовавший функциональный запор. Установлено, что наличие запора у беременных сопровождается комплексными изменениями иммунитета, которые включают как увеличение, так и снижение показателей, характеризующих количественное и функциональное состояние иммунокомпетентных клеток. Наиболее значимыми из них являются активация CD25⁺-Т-клеток, супрессия пролиферации лимфоцитов и бактерицидных механизмов лейкоцитов. Регуляция эвакуаторной функции толстой кишки с помощью слабительного средства «Гутталакс» оказывает нормализующее влияние на состояние иммунитета, наиболее выраженное в раннем послеродовом периоде. Лечение функционального запора слабительными средствами приводит к снижению частоты осложнений беременности, родов и послеродового периода.

Ключевые слова: беременность, функциональный запор, иммунитет, гутталакс.

Хронический запор (ХЗ) самая частая гастроэнтерологическая проблема в период гестации: он отмечается у 10–50% беременных [2]. Кроме того, качественные и количественные изменения микрофлоры толстой кишки и урогенитального тракта беременной на фоне уже существующего иммунодефицита беременности могут привести к возникновению вторичного иммунодефицита [1]. Ранее нами было установлено, что у больных с ХЗ выявляются изменения иммунного статуса, включающие как стимуляцию (CD4⁺-Т-клетки, CD25⁺-Т-клетки, спонтанная пролиферация лимфоцитов, продукция антибактериальных антител), так и супрессию (CD72⁺-В-клетки, пролиферация лимфоцитов с ФГА, фагоцитарный индекс нейтрофилов и моноцитов) иммунокомпетентных клеток [6]. Нарушения иммунитета, ассоциированные с дисбактериозом толстой кишки и увеличе-

нием проницаемости кишечной стенки, сочетаются с учащением внекишечных воспалительных заболеваний и аллергии, которые у больных с ХЗ трудно поддаются лечению [4].

Регуляция моторной функции толстой кишки является фактором коррекции нарушений микробиотоза и иммунитета и улучшает результаты лечения сопутствующих воспалительных заболеваний [4, 6].

Цель настоящего исследования – изучение иммунного статуса у беременных на фоне лечения гутталаксом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего под нашим наблюдением находились 50 беременных. В основную группу вошли 35 женщин с функциональным запором (ФЗ), длительность существования которого до наступления беремен-

ности составляла от 2 до 5 лет. В группу сравнения включены 15 практически здоровых беременных. В качестве контрольной группы были обследованы 25 здоровых женщин в возрасте 20–35 лет. Лечение гутталаксом получали 20 беременных начиная со второго триместра беременности. Максимальная доза препарата 15–16 капель в день, в среднем назначали по 10–14 капель. Беременные с ФЗ, не получавшие гутталакс (15), являлись группой сравнения. Исследование иммунного статуса проводили во втором триместре (до лечения), перед родами (после лечения) и на 4–5-й день после родов.

Субпопуляции Т-лимфоцитов, количество В-лимфоцитов в периферической крови, фагоцитарный индекс нейтрофилов и моноцитов, киллинг *Staphylococcus aureus* нейтрофилами определяли с помощью проточной цитометрии (FACSCalibur, Becton Dickinson)

[5]. Пролиферацию лимфоцитов оценивали по включению ^3H -тимидина радиометрическим методом [8], функциональное состояние нейтрофилов – методом хемилюминесценции [3], концентрацию иммуноглобулинов определяли в реакции радиальной иммунодиффузии по Манчини.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований иммунного статуса у беременных с ФЗ и без него представлены в табл. 1.

Изменения параметров клеточного иммунитета при нормально протекавшей беременности

включали уменьшение пропорции лимфоцитов при увеличении относительного количества CD3^+ -Т-клеток, уменьшение пропорций естественных киллеров (CD16^+), активированных Т-клеток (CD25^+), абсолютного количества CD8^+ -Т-клеток супрессор – цитотоксической субпопуляции и В-лимфоцитов (CD72^+). Спонтан-

Таблица 1

Показатели иммунитета у беременных с функциональным запором

Показатель	Беременные		Контрольная группа
	с ФЗ	без ФЗ	
Лейкоциты, $\times 10^6/\text{л}$	6100 \pm 326	6490 \pm 338*	5060 \pm 244
Лимфоциты, %	28,2 \pm 1,3* Δ	23,4 \pm 1,0*	33,6 \pm 1,3
Лимфоциты, $\times 10^6/\text{л}$	1720 \pm 115	1520 \pm 107	1775 \pm 120
CD3^+ -Т-клетки, %	71,7 \pm 1,8* Δ	76,6 \pm 1,7*	66,0 \pm 1,6
CD3^+ -Т-клетки, $\times 10^6/\text{л}$	1236 \pm 88	1181 \pm 96	1230 \pm 72
CD4^+ -Т-клетки, %	43,2 \pm 1,6	45,8 \pm 2,5*	40,1 \pm 1,1
CD4^+ -Т-клетки, $\times 10^6/\text{л}$	742 \pm 54	709 \pm 68	774 \pm 36
CD8^+ -Т-клетки, %	29,8 \pm 1,2 Δ	25,8 \pm 1,1	27,8 \pm 1,2
CD8^+ -Т-клетки, $\times 10^6/\text{л}$	519 \pm 42 Δ	390 \pm 31*	512 \pm 30
$\text{CD4}/\text{CD8}$	1,49 \pm 0,11	1,8 \pm 0,15*	1,4 \pm 0,08
CD16^+ -НК-клетки, %	10,1 \pm 1,0* Δ	7,1 \pm 0,5*	15,8 \pm 1,2
CD25^+ -Т-клетки, %	11,2 \pm 1,5* Δ	2,6 \pm 0,7*	5,8 \pm 0,6
CD72^+ -В-клетки, %	7,5 \pm 0,6*	6,2 \pm 0,8*	12,2 \pm 1,5
CD72^+ -В-клетки, $\times 10^6/\text{л}$	130 \pm 16,4* Δ	89,3 \pm 11,5*	201 \pm 16
Спонтанная пролиферация лимфоцитов, имп/мин	1180 \pm 115	1501 \pm 150*	844 \pm 236
Стимуляция пролиферации лимфоцитов ФГА, имп/мин	37600 \pm 4070	47400 \pm 10055	45210 \pm 9610
Индекс стимуляции	36,4 \pm 6,6	31,4 \pm 6,0	52,3 \pm 7,5
Фагоцитарный индекс нейтрофилов, %	85,2 \pm 3,0	86,2 \pm 3,0	90,0 \pm 3,5
Фагоцитарный индекс моноцитов, %	70,2 \pm 3,7*	70,0 \pm 2,9*	82,0 \pm 4,5
Спонтанная хемилюминесценция нейтрофилов, имп/мин	14,3 \pm 1,7 Δ	19,2 \pm 1,5	19,4 \pm 2,6
Хемилюминесценция при стимуляции зимозаном, имп/мин	242 \pm 28 Δ	309 \pm 19*	202 \pm 17
Индекс стимуляции	54 \pm 3,4 Δ	64 \pm 3,3*	46 \pm 3,8
Внутриклеточный киллинг нейтрофилов, %	28,8 \pm 1,1	30,9 \pm 1,3	34,7 \pm 5,6
IgG, г/л	10,9 \pm 1,1	8,8 \pm 0,9*	12,0 \pm 0,7
IgM, г/л	1,8 \pm 0,15	1,55 \pm 0,11	1,6 \pm 0,13
IgA, г/л	1,7 \pm 0,24	1,6 \pm 0,15*	2,2 \pm 0,19

* $p < 0,05$ при сравнении показателей у беременных и лиц контрольной группы.

Δ $p < 0,05$ при сравнении показателей у беременных с наличием хронического запора и без него.

ная пролиферация лимфоцитов значительно возрастала, но ее резервный потенциал при стимуляции ФГА снижался (индекс стимуляции). Изменения фагоцитарной функции заключались в уменьшении поглощения микробных клеток моноцитами, усиле-

нии метаболизма O_2 в лейкоцитах (увеличение показателя хемиллюминесценции при стимуляции зимозаном) и тенденции к снижению внутриклеточной бактерицидности. В целом в этой группе наблюдались достоверные изменения 15 (57,7%) из 26 показателей

иммунного статуса по сравнению с данными контрольной группы.

При наличии ФЗ выявлены изменения параметров клеточного иммунитета и фагоцитоза, противоположные таковым при нормальном течении беременности. Увеличение показателей, отража-

Таблица 2

Показатели иммунитета у беременных с функциональным запором на фоне лечения гутталаксом

Показатель	Беременные с ФЗ				Контрольная группа
	получавшие гутталакс		не получавшие гутталакс		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Лейкоциты, $\times 10^6$ /л	6100 \pm 326*	6630 \pm 260*	6035 \pm 308*	5970 \pm 474	5060 \pm 244
Лимфоциты, %	28,2 \pm 1,3*	26,4 \pm 1,5*	27,5 \pm 1,4*	24,8 \pm 1,4*	33,6 \pm 1,3
Лимфоциты, $\times 10^6$ /л	1723 \pm 115	1720 \pm 80	1684 \pm 92	1526 \pm 179	1775 \pm 120
CD3 ⁺ -Т-клетки, %	71,7 \pm 1,8*	76,1 \pm 1,4*	72,8 \pm 2,1*	76,0 \pm 2,4*	66,0 \pm 1,6
CD3 ⁺ -Т-клетки, $\times 10^6$ /л	1236 \pm 88	1306 \pm 61	1190 \pm 94	1176 \pm 150	1230 \pm 72
CD4 ⁺ -Т-клетки, %	43,2 \pm 1,6	45,1 \pm 1,7*	44,1 \pm 2,0	50,8 \pm 2,3* Δ^0	40,1 \pm 1,1
CD4 ⁺ -Т-клетки, $\times 10^6$ /л	742 \pm 54	776 \pm 36	712 \pm 68	790 \pm 109	774 \pm 36
CD8 ⁺ -Т-клетки, %	29,8 \pm 1,2	28,2 \pm 1,4	27,6 \pm 1,3	25,3 \pm 1,7	27,8 \pm 1,2
CD8 ⁺ -Т-клетки, $\times 10^6$ /л	519 \pm 42	490 \pm 41	508 \pm 38	374 \pm 44* Δ	512 \pm 30
CD4/CD8	1,49 \pm 0,11	1,7 \pm 0,13	1,55 \pm 0,15	2,16 \pm 0,19* Δ	1,4 \pm 0,08
CD16 ⁺ -NK-клетки, %	10,1 \pm 1,0*	8,9 \pm 0,8*	9,4 \pm 1,1*	8,7 \pm 1,7*	15,8 \pm 1,2
CD25 ⁺ -Т-клетки, %	11,2 \pm 1,5*	6,8 \pm 1,0 Δ	10,6 \pm 1,2*	2,4 \pm 0,35* Δ^0	5,8 \pm 0,6
CD72 ⁺ -В-клетки, %	7,5 \pm 0,6*	5,4 \pm 0,6* Δ	7,1 \pm 0,8*	5,0 \pm 0,6* Δ	12,2 \pm 1,5
CD72 ⁺ -В-клетки, $\times 10^6$ /л	130 \pm 16*	98 \pm 14*	125 \pm 15*	71 \pm 11* Δ	201 \pm 16
Спонтанная пролиферация лимфоцитов, имп/мин	1215 \pm 88	1125 \pm 70	1185 \pm 92	1556 \pm 246*	844 \pm 236
Стимуляция пролиферации лимфоцитов ФГА, имп/мин	37600 \pm 4071	39170 \pm 3700	36830 \pm 3840	55258 \pm 11278	45210 \pm 9610
Индекс стимуляции	36,4 \pm 6,6	36,8 \pm 4,3	34,2 \pm 7,0	48,2 \pm 11,1	52,3 \pm 7,5
Фагоцитарный индекс нейтрофилов, %	85,9 \pm 2,4	85,6 \pm 1,8	84,6 \pm 2,0	81,4 \pm 2,7	90,0 \pm 3,5
Фагоцитарный индекс моноцитов, %	70,2 \pm 3,7*	70,2 \pm 3,1*	68,1 \pm 2,8*	63,4 \pm 2,4*	82,0 \pm 4,5
Спонтанная хемиллюминесценция нейтрофилов, имп/мин	14,3 \pm 1,7	18,5 \pm 1,8	15,2 \pm 1,5	21,2 \pm 2,0 Δ	19,4 \pm 2,6
Хемиллюминесценция при стимуляции зимозаном, имп/мин	242 \pm 28	277 \pm 22 *	250 \pm 18	317 \pm 20* Δ	202 \pm 17
Индекс стимуляции	54 \pm 3,4	59 \pm 3,2 *	52 \pm 2,8	69 \pm 3,1* Δ^0	46 \pm 3,8
Внутриклеточный киллинг нейтрофилов, %	28,8 \pm 1,1	28,7 \pm 1,2	27,4 \pm 1,0	29,5 \pm 1,3	34,7 \pm 5,6
IgG, г/л	10,9 \pm 1,1	8,8 \pm 0,5*	10,1 \pm 0,8	8,0 \pm 0,4* Δ	12,0 \pm 0,7
IgM, г/л	1,8 \pm 0,15	1,7 \pm 0,1	1,6 \pm 0,12	1,9 \pm 0,15	1,6 \pm 0,13
IgA, г/л	1,7 \pm 0,24	1,7 \pm 0,19	1,6 \pm 0,2*	1,45 \pm 0,11*	2,2 \pm 0,19

* $p < 0,05$ при сравнении показателей у беременных и лиц контрольной группы.

Δ $p < 0,05$ при сравнении показателей, установленных в 1-м и 2-м исследованиях у беременных, леченных гутталаксом и не получавших его.

Δ^0 $p < 0,05$ при сравнении показателей, полученных во 2-м исследовании у беременных, леченных гутталаксом и не получавших его.

ющих стимуляцию иммунокомпетентных клеток (пропорции CD3⁺-Т-клеток, иммунорегуляторный индекс, спонтанная пролиферация лимфоцитов, хемилюминесценция при стимуляции зимозаном), в данной группе беременных было значительно менее выраженным. Наряду с этим наблюдались угнетение пролифера-

ции лимфоцитов при стимуляции ФГА и супрессия O₂-зависимых механизмов бактерицидности (снижение уровня спонтанной хемилюминесценции лейкоцитов). Параметры, отражающие физиологическую супрессию иммунокомпетентных клеток (пропорции лимфоцитов, естественных киллеров, количество CD72⁺-В-клеток), на-

оборот, были снижены в значительно меньшей степени. Установлено значительное увеличение количества лимфоцитов, несущих рецептор ИЛ-2 (CD25⁺). По 10 показателям различия между группами беременных с ФЗ и без него были статистически достоверными.

В третьем триместре у женщин с нормально протекавшей бере-

Таблица 3

Показатели иммунитета у женщин с функциональным запором в раннем послеродовом периоде после лечения гутталаксом

Показатель	Беременные			Контрольная группа
	с ФЗ		без ФЗ	
	леченные гутталаксом	не получавшие гутталакс		
Лейкоциты, 10 ⁶ /л	6235±180* ⁰	5410±3850	7240±402*	5060±244
Лимфоциты, %	25,4±1,2*	28,8±1,6*	25,2±1,4*	33,6±1,3
Лимфоциты, ×10 ⁶ /л	1596±103	1540±102	1775±67	1775±120
CD3 ⁺ -Т-клетки, %	72,0±1,5*	77,4±1,5* ⁰ Δ	71,3±1,6*	66,0±1,6
CD3 ⁺ -Т-клетки, ×10 ⁶ /л	1163±94	1195±109	1263±51	1230±72
CD4 ⁺ -Т-клетки, %	44,4±2,2	48,3±1,8*	43,6±1,6	40,1±1,1
CD4 ⁺ -Т-клетки, ×10 ⁶ /л	726±6,8	612±84	777±43	774±36
CD8 ⁺ -Т-клетки, %	28,5±1,1	26,1±2,0	27,1±0,95	27,8±1,2
CD8 ⁺ -Т-клетки, ×10 ⁶ /л	451±32	382±38* ⁰	480±24	512±30
CD4/CD8	1,61±0,12	1,96±0,15*	1,63±0,08*	1,4±0,08
CD16 ⁺ -NK-клетки, %	9,1±0,8*	7,1±0,8*	7,8±1,3*	15,8±1,2
CD25 ⁺ -Т-клетки, %	7,4±1,40	2,9±0,4 *Δ	2,9±0,3 *	5,8±0,6
CD72 ⁺ -В-клетки, %	8,9±0,9	6,1±0,65* ⁰ Δ	9,8±1,0	12,2±1,5
CD72 ⁺ -В-клетки, ×10 ⁶ /л	138±15*	87±12* ⁰ Δ	175±21	201±16
Спонтанная пролиферация лимфоцитов, имп/мин	1432±113*	964±110	1117±192	844±236
Стимуляция пролиферации лимфоцитов ФГА, имп/мин	52430±5600	36320±5210	54246±8030	45210±9610
Индекс стимуляции	35,5±3,5	36,1±5,5	63,4±13,3	52,3±7,5
Фагоцитарный индекс нейтрофилов, %	83,7±2,2	76,2±3,0* ⁰ Δ	86,2±2,4	90,0±3,5
Фагоцитарный индекс моноцитов, %	70,2±3,0*	60,1±2,8*Δ	65,4±2,3*	82,0±4,5
Спонтанная хемилюминесценция нейтрофилов, имп/мин	15,8±1,5	10,2±0,9 * ⁰ Δ	19,1±1,6	19,4±2,6
Хемилюминесценция при стимуляции зимозаном, имп/мин	288±21*	230±18 ⁰ Δ	319±15 *	202±17
Индекс стимуляции	62,3±2,9*	51,4±2,7 ⁰ Δ	66,0±2,0 *	46±3,8
Внутриклеточный киллинг нейтрофилов, %	29,5±1,5	27,1±1,10	31,1±1,5	34,7±5,6
IgG, г/л	9,4±0,7*	8,1±0,6*	9,0±0,4*	12,0±0,7
IgM, г/л	1,86±0,14	1,65±0,12	1,6±0,12	1,6±0,13
IgA, г/л	1,76±0,12	1,3±0,15*Δ	1,7±0,2	2,2±0,19

* p<0, 05 при сравнении показателей у рожениц и лиц контрольной группы.

Δ p<0, 05 при сравнении показателей у рожениц с ФЗ, леченных гутталаксом и не получавших его.

⁰ p<0, 05 при сравнении показателей у рожениц с ФЗ и без него.

менностью в целом сохранялись исходные изменения. Выявлена тенденция к увеличению ряда показателей, отражающих количество и функцию иммунокомпетентных клеток: лимфоциты – 1520 ± 107 и 1730 ± 122 , CD3⁺-Т-клетки – 1181 ± 96 и 1320 ± 91 , CD4⁺-Т-клетки – 709 ± 68 и 830 ± 70 , CD8⁺-Т-клетки – 390 ± 31 и 475 ± 39 , пролиферация лимфоцитов с ФГА – 47400 ± 10055 и 56840 ± 7350 имп/мин. Положительная динамика состояния клеточного иммунитета в раннем послеродовом периоде выражалась в отсутствии достоверности различий с контрольной группой по следующим параметрам: пропорции CD4⁺-Т-клеток, CD72⁺-В-клеток, абсолютное количество CD8⁺-Т-клеток, В-лимфоцитов и величина спонтанной пролиферации лимфоцитов. В целом достоверные различия показателей иммунного статуса в третьем триместре и раннем послеродовом периоде по сравнению с таковыми в контрольной группе отмечены по 14 и 9 параметрам соответственно.

В группе беременных с ФЗ наблюдалась выраженная нестабильность показателей иммунного статуса (табл. 2). В третьем триместре беременности у них уменьшалось количество CD8⁺- и CD25⁺-Т-клеток, CD72⁺-В-клеток, снижались концентрация IgG и фагоцитарный индекс моноцитов, значительно увеличивались пропорции CD4⁺-Т-клеток, соотношение Т-клеток хелперной и супрессор-цитотоксической субпопуляций (иммунорегуляторный индекс CD4/CD8) и показатели, отражающие метаболизм O₂ в нейтрофилах (спонтанная и индуцированная хемилюминесценция). Супрессия и стимуляция иммунокомпетентных клеток у беременных с ФЗ в третьем триместре по сравнению с таковыми во втором выражались в наличии достоверных различий по 10 показателям. В группе беременных без ФЗ таких различий не обнаружено.

В послеродовом периоде у рожениц с ФЗ сохранялись или усиливались изменения иммунного статуса, наблюдавшиеся в третьем триместре. Угнетение функций выражалось в снижении параметров фагоцитоза (хемилюминесценция лейкоцитов, фагоцитарный индекс нейтрофилов) и пролиферации лимфоцитов.

В отличие от этой группы у беременных с ФЗ, получавших гутталакс с целью регуляции стула, в третьем триместре не наблюдалось расширения спектра измененных показателей, свидетельствующих о значительной супрессии или стимуляции иммунокомпетентных клеток. Не выявлено достоверного уменьшения количества CD8⁺-Т-клеток, CD72⁺-В-клеток и фагоцитарного индекса моноцитов. В то же время отсутствовала значительная стимуляция CD4⁺-Т-клеток и O₂-зависимых механизмов бактерицидности лейкоцитов (спонтанная и индуцированная хемилюминесценция). После лечения достоверные различия с показателями, установленными у беременных, не получавших гутталакс, выявлены по 3 важным параметрам, отражающим состояние клеточного иммунитета и фагоцитоза: количеству Т-лимфоцитов хелперной субпопуляции (CD4⁺), количеству активированных Т-лимфоцитов, несущих рецептор ИЛ-2 (CD25⁺), и индексу стимуляции хемилюминесценции лейкоцитов. Одновременно необходимо отметить, что тенденция изменений ряда показателей (количество лимфоцитов, CD3⁺-Т-клеток, иммунорегуляторный индекс, фагоцитарный индекс моноцитов) схожа с таковой в группе беременных без ФЗ.

Положительная динамика показателей иммунитета после лечения гутталаксом в раннем послеродовом периоде сохраняется, а некоторых (CD3⁺-Т-клетки, CD72⁺-В-клетки, пролиферация лимфоцитов с ФГА) даже усиливается. Это находит свое отраже-

ние в достоверном различии по 13 параметрам иммунного статуса женщин, леченных гутталаксом и не получавших (табл. 3).

Результаты изучения влияния гутталакса на течение беременности и родов у женщин с ФЗ представлены в табл. 4. Средний срок родоразрешения здоровых беременных составил $39 \pm 0,17$ нед беременности. Достоверное снижение данного показателя было выявлено у женщин, не получавших гутталакс ($37 \pm 0,24$ нед), в то время как у леченых беременных он приближался к показателю у беременных без запора. Частота преждевременного излития околоплодных вод среди леченых беременных составила 20,5% по сравнению с 37,8% среди нелеченых и 14% среди беременных без ФЗ. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении средней массы тела новорожденных. Метроэндометрит развился у 4,8% леченых беременных, этот показатель приближался к таковому в группе женщин без запора (4%), в то время как среди нелеченых беременных он равнялся 17,8%.

Представленные данные подтвердили тот факт, что наличие ФЗ у беременных сопровождается комплексными изменениями иммунитета, которые включают как увеличение, так и снижение показателей, характеризующих количественное и функциональное состояние различных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Наличие ФЗ оказывает антагонистические стимулирующие и супрессивные влияния на изменения иммунитета, отмечающиеся при нормальном течении беременности. Наиболее значимыми из них являются активация CD25⁺-Т-клеток и супрессия пролиферации лимфоцитов и бактерицидных механизмов лейкоцитов. Спектр и степень выраженности изменений иммунного статуса, выявленных у беременных с ФЗ во втором триместре, увеличиваются в третьем

Таблица 4

Влияние функционального запора на течение беременности

Показатель	Беременные		
	с ФЗ		без ФЗ
	леченные гутталаксом	не получавшие гутталакс	
Срок родоразрешения, нед	38,7±0,11 ^Δ	37±0,24*	39±0,17
Преждевременное излитие околоплодных вод, %	20,5	37,8	14
Масса тела новорожденных, г	3400±30 ^Δ	2970±17*	3430±35
Частота развития эндометрита, %	4,8	17,8	4

* p < 0, 05 при сравнении показателей у беременных с ФЗ и без него.

^Δ p < 0, 05 при сравнении показателей у беременных, леченных гутталаксом и не получавших его.

триместре и раннем послеродовом периоде.

Изменения иммунитета у больных с ФЗ обычно сопутствуют нарушениям микробиоценоза в толстой кишке [6, 7]. По нашим данным, в 36–63% случаев выявляют значительное уменьшение количества облигатных микроорганизмов (бифидобактерий, лактобацилл и др.). На этом фоне наблюдается активация условно-патогенной микрофлоры (золотистый стафилококк, кишечная палочка, энтеробактерии и др.) [7]. Еще более выраженные изменения микрофлоры отмечены нами у беременных с ФЗ. Дисбактериоз толстой кишки у этих женщин сопровождался выраженными измене-

ниями микрофлоры канала шейки матки, где на фоне дефицита или полного отсутствия лактобацилл и бифидобактерий обнаруживали кишечную палочку, золотистый и эпидермальный стафилококки. Регуляция эвакуаторной функции толстой кишки приводила к значительному улучшению состава микрофлоры как самой кишки, так и канала шейки матки [2].

Как следует из представленных нами данных, лечение ФЗ у беременных гутталаксом оказывает нормализующее влияние на состояние иммунитета, что наиболее четко проявляется в раннем послеродовом периоде. Достоверные различия между группами родильниц с ФЗ, леченных гутталак-

сом и не получавших его, и группой родильниц без ФЗ наблюдались соответственно по 2 и 10 показателям иммунного статуса. У нелеченых женщин обнаружено угнетение различных звеньев иммунитета: супрессор-цитотоксической субпопуляции Т-клеток, В-лимфоцитов, пролиферации лимфоцитов, фагоцитарной функции нейтрофилов и др.

Эффективность лечения ФЗ подтверждается клиническими данными, характеризующими течение беременности, родов и послеродового периода (снижение частоты преждевременного излития околоплодных вод, развития эндометрита, увеличение массы тела новорожденных и др.)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аутеншилус А.И., Иванова О.В., Коновалова Т.Н. Состояние клеточного иммунитета у беременных с воспалительными заболеваниями почек // Иммунология. – 1998. – №4. – С. 52–55.
2. Гвасалия А.Г. Клиническое значение запоров при беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004.
3. Земсков В.М., Барсуков А.А., Безносенко С.А. и др. // Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М.: ВНИРО, 1995. – С. 156–160.
4. Максимова И.Д. Клинико-иммунологическая и психосоматическая характеристика больных функциональным запором: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003.
5. Пинегин Б.В., Ярилин А.А., Симонина А.В. и др. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: Пособие для врачей-лаборантов. – М., 2001. – С. 5–10, 31–37.
6. Khalif I., Konovitch E., Kabanova I., Maximova I. Cellular and humoral Immunity of patients with Chronic Constipation under bisacodyl treatment // 8th Congress of the Europ. Council of Coloproctology. – Prague, 2001. – P. 235–240.
7. Khalif I., Konovitch E., Maximova I. Intestinal microflora in chronically constipated patients treated with Dulcolax // Gut. – 2002. – Vol. 51, suppl. III. – P. 266.
8. Report of Committee on Clinical Immunology of the IUIS // Europ. J. Immunol. – 1976. – N 6. – P. 231–234.

Методы лимфодиагностики и оценки эффективности лечения лимфедемы, лимфовенозной патологии и трофических язв

*М.С. Любарский – член-корреспондент РАМН, заместитель директора НИИ клинической и экспериментальной лимфологии РАМН,
А.И. Шевела – профессор, руководитель лаборатории НИИ клинической и экспериментальной лимфологии РАМН*

Лимфатические отеки конечностей наблюдаются у 5–7% больных с поражением периферических сосудов, лечение которых является сложной медицинской и социальной проблемой. Выраженное нарушение транспорта лимфы, длительное существование лимфатического отека, наличие рецидивирующих рожистых воспалений приводят к фиброному перерождению подкожной жировой клетчатки в грубую соединительную ткань. Персистирование хронической инфекции усугубляет течение заболевания и обуславливает развитие трофических осложнений лимфедемы. В связи с увеличением количества операций на молочной железе по поводу рака возрастает и количество больных с постмастэктомической лимфедемой.

Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей чрезвычайно распространена в современном мире. В России ее различные формы выявлены более чем у 35 млн человек, причем у 15% из них уже имеются трофические изменения кожи, открытые или **рецидивирующие трофические язвы** – наиболее тяжелое проявление хронической венозной недостаточности. Отдельной проблемой являются трофические расстройства у пациентов с сахарным диабетом, объединенные в понятие «синдром диабетической стопы».

Одним из недостатков оказания специализированной медицинской помощи пациентам с хро-

нической лимфовенозной патологией и трофическими язвами является отсутствие методов неинвазивного контроля эффективности лечения. В НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (НИИ КиЭЛ) СО РАМН разработана программа оценки состояния лимфатического коллектора у больных с лимфедемой конечностей, хронической лимфовенозной патологией и трофическими язвами. Одним из методов является *реолимфовазография* [Способ лимфореовазографии (электроимпедансометрический способ определения параметров лимфотока, патент № 2126226 от 20.02.99 г.), которая позволяет проводить неоднократный неинвазивный функциональный контроль состояния лимфатической, венозной и артериальной систем у больных с лимфедемой конечностей. Методика важна в научно-практических исследованиях для оценки течения заболевания и эффективности лечения. Кроме того, по результатам реолимфовазографии возможно определение прогноза заболевания. Метод позволяет достоверно оценить данные параметры в любом сегменте конечности, что дает возможность провести топическую диагностику выраженности нарушения крово- и лимфотока.

Разработанная в НИИ КиЭЛ методика *импедансометрии* в сочетании с ультразвуковым исследованием подкожной жировой клетчатки является способом оценки количества внеклеточной

жидкости в биологических тканях, выраженности отека, определения стадии процесса и динамического контроля эффективности лечения. Вместе с этим она дает возможность проведения скрининга отека на стадии доклинических нарушений лимфатического оттока. Для оценки количественных и качественных характеристик отека, основанных на денситометрических и объемных показателях, используют *цифровую рентгеновскую диагностику*.

Лимфосцинтиграфию с вычислением величины транспортного индекса в НИИ КиЭЛ проводят в сложных случаях для диагностики различных форм лимфедемы конечностей, определения уровня лимфатического блока и остаточной функции лимфатического коллектора.

Нарушения микроциркуляции у пациентов с лимфовенозной недостаточностью и трофическими язвами оценивают на основании результатов лазерной доплеровской флоуметрии сосудов нижних конечностей. Важное значение в исследовании микроциркуляции с помощью *лазерной доплеровской флоуметрии* имеют различные функциональные тесты, или пробы. Функциональные тесты, вызывающие локальный стресс, могут быть использованы для оценки резервов микроциркуляции, определения функционирования механизмов регуляции тканевого кровотока.

У пациентов с трофическими язвами на фоне синдрома диабетической стопы для полноценной дифференциальной диагностики денервационных изменений в мышцах проводят *хронаксиметрическую электродиагностику*. Для оптимизации метода в НИИ КиЭЛ разработаны дополнительные параметры оценки аксоно- и миелінопатических изменений

при трофических язвах на фоне синдрома диабетической стопы, что позволяет расширить сферу применения данного метода. Проведен сравнительный анализ денервационных изменений при синдроме диабетической стопы с помощью новых электродиагностических критериев. Выявлено значительное преобладание электродиагностических признаков аксональной дегенерации и сочетанного аксоно- и миелінопатического поражения нейромышечного аппарата *m. soleus* при язвенных осложнениях синдрома диабетической стопы.

В настоящее время прямую рентгеновскую лимфографию не применяют вследствие негативного влияния контрастного вещества на эндотелий лимфатических сосудов. Однако в ряде случаев возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики патологии лимфатического коллектора. С этой целью в клинике используют *магнитно-резонансную томографию с контрастным усилением*, позволяющую визуализировать лимфатические структуры и определить уровень поражения лимфатического коллектора.

Морфологические исследования при лимфовенозной патологии применяют в исключительных случаях вследствие инвазивности

способа получения материала. Устанавливаемые при этом данные служат для определения склеротических изменений подкожной жировой клетчатки, степени и типа изменений лимфатических структур (лимфатические сосуды и узлы), верификации стадии заболевания и прогноза. На основании результатов морфологических исследований выделены виды склеротической трансформации регионарных лимфатических узлов, выявлена их корреляционная зависимость от стадии и формы заболевания.

На основании результатов исследований, проведенных в НИИ КиЭЛ, разработана программа диагностики и предложена собственная классификация методов диагностики поражения лимфатического коллектора у больных с лимфедемой конечностей, хронической лимфовенозной патологией и трофическими язвами. Наряду с традиционными методами в лечении больных с указанной патологией применяют программу лечебных мероприятий, направленных на коррекцию выявленных нарушений в лимфатической системе. Разработанные в НИИ КиЭЛ методы клинической лимфологии, которые разделены на неинвазивные, прямые и непрямые инвазивные, направлены в первую очередь на стимуляцию

регионарного лимфотока. Под неинвазивными методами подразумевается физиотерапевтическое воздействие, к ним относится электростимулирующая терапия на аппарате «Лимфавижн» в сочетании с разработанной в НИИ КиЭЛ совместно с НПФ «Метромед» методикой применения низкочастотного ультразвука на аппарате «Пролонг». При использовании прямых инвазивных методов проводят эндолимфатическое введение лекарственных препаратов. Непрямые инвазивные методы универсальны и основываются на лимфотропном введении лекарственных смесей в интерстициальное пространство (Способ лечения больных с лимфедемой конечностей, патент № 2144364 от 20.01.00 г.; способ лечения трофических язв и длительно незаживающих ран, патент № 2144381 от 20.01.00 г.). При трофических язвах стимуляцию лимфотока проводят в сочетании с протезированием функций лимфатической системы (Способ протезирования функций лимфатического региона при гнойных и воспалительных процессах мягких тканей, патент № 2132700 от 10.07.99 г.; композиция «искусственный временный лимфатический узел», патент № 2141847 от 27.11.99 г.). Результаты многолетних исследований отражены в двух монографиях.

Новые технологии в диагностике и лечении синдрома низкорослости у детей

И.И. Дедов – академик РАН и РАМН, профессор, директор Эндокринологического научного центра РАМН,

В.А. Петеркова – профессор, директор НИИ детской эндокринологии Эндокринологического научного центра РАМН

ДНК-рекомбинантная технология производства гормона роста (ГР) открыла новую эру в лечении синдрома низкорослости различного генеза у детей.

Высокая эффективность и безопасность рекомбинантных форм ГР (р-ГР) позволяют в течение многих лет проводить непрерывную заместительную терапию со-

матотропной недостаточности у детей и взрослых, добиваться уникального эффекта увеличения роста на 12–18 см в год и оказывать положительное влияние на функциональное состояние всех органов и систем.

В течение последних 10 лет в ГУ ЭНЦ РАМН проводят изучение функциональной системы, регулирующей синтез и секрецию ГР, включая регуляторные пептиды гипоталамуса, гормоны гипо-

физа, ростовые факторы, действующие на клетки-мишени, а также широкий спектр метаболических и системных эффектов ГР в разные возрастные периоды. В настоящее время открыт ряд новых генов, ответственных за закладку и развитие структурных элементов гипофиза и синтез гормонов (Pit-1, Pgor-1, Ptx, LIF, HEX-1, RPX-3 и др.).

В клинике ГУ ЭНЦ РАМН проведено исследование гена гормона роста и гена рилизинг-гормона роста. Установлено, что у детей с изолированным дефицитом ГР отмечаются различные молекулярные дефекты (делеция, сдвиг рамки считывания, нонсенс и миссенс мутации, сплайсинг мутации). При множественном дефиците гормонов гипофиза выявлены дефекты генов Pit-1 и Pgor-1. Исследования в этой области являются приоритетными, и их результаты опубликованы в ведущих зарубежных журналах. Некоторые мутации генов описаны впервые в мире.

Проведенные молекулярно-генетические исследования позволили сформулировать понятия клинической гетерогенности и молекулярного полиморфизма синдрома дефицита ГР. Это научное направление быстро развивается, расширяется клиническое использование ГР.

Впервые в России сотрудниками ГУ ЭНЦ РАМН создан Национальный регистр детей и подростков с синдромом гипофизарной карликовости. Распространенность соматотропной недостаточности в России составляет 1:13 000 детского населения и не зависит от этнической принадлежности родителей.

Десятилетний опыт применения р-ГР в клинической практике показал его высокую эффективность и безопасность (дети, обреченные быть карликами, вырастают до 160–180 см), что позволяет ставить вопрос о национальном консенсусе и национальной про-

грамме лечения р-ГР различных форм низкорослости.

Коллектив ГУ ЭНЦ РАМН проводит мониторинг здоровья детей и взрослых с дефицитом ГР на фоне лечения (исследование сердечно-сосудистой, нервной, костной, мышечной, репродуктивной и других систем) в рамках комплексного обследования, включающего клинические, гормонально-метаболические и инструментальные методы.

Впервые в рамках международного исследования изучено влияние лечения р-ГР на взрослых карликов. Показано, что в 20% случаев наблюдается изолированный дефицит ГР, в 80% – множественный дефицит гормонов гипофиза.

Продолжительность жизни больных с синдромом гипофизарной карликовости на 20–30 лет меньше, чем в популяции. Основные причины смерти – инфаркт и инсульт. В связи с этим проведено исследование обмена липидов у детей и взрослых с дефицитом ГР. Выявлено значительное повышение уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности и индекса атерогенности уже у детей, которое в отсутствие лечения прогрессирует с возрастом. Заместительная терапия р-ГР способствует нормализации показателей липидного обмена.

При исследовании сердечно-сосудистой системы выявлено улучшение функции миокарда на фоне лечения р-ГР. Эти данные послужили основанием для использования р-ГР при миокардитах, миокардиодистрофиях и сердечной недостаточности с положительным эффектом.

ГР оказывает выраженное влияние на процессы ремоделирования костной ткани. Частота переломов при дефиците ГР повышается в 3 раза у детей и в 14 раз у взрослых. Денситометрия костной ткани и определение показателей костного метаболизма позволили выявить выраженную ос-

теопению и снижение процессов остеосинтеза начиная с детства и до старости. У лиц, получающих длительную заместительную терапию р-ГР, нормализуются процессы ремоделирования костной ткани.

Большой интерес представляют результаты изучения причин идиопатической «семейной» низкорослости (3% населения) и синдромальных форм задержки роста, а также выработка показаний к проведению терапии р-ГР при подобных состояниях. Например, SHOХ-ген, открытый в 1997 г., локализованный на коротком плече X- или Y- хромосом, ответствен за развитие низкорослости при синдромах Шерешевского – Тернера и Лери – Вейлла. В проведенных нами исследованиях мутации этого гена выявлены у 1,2% детей с идиопатической низкорослостью.

Люди, заболевшие системными болезнями в раннем возрасте и длительно леченные глюкокортикоидами, нередко остаются низкорослыми на всю жизнь. Совместно с сотрудниками детской клиники ММА им. И.М. Сеченова показана эффективность и безопасность лечения р-ГР больных этой категории.

Хроническая почечная недостаточность у детей также сопровождается выраженной низкорослостью. Данные зарубежных исследователей и собственный опыт свидетельствуют об эффективности и безопасности лечения таких детей.

ГР секретируется в течение всей жизни и не только стимулирует рост. Этот гормон определяет величину и силу мышц, массу и минеральную плотность кости, регулирует жировой обмен, оказывает влияние на различные функции ЦНС и иммунитет. Это послужило основанием для применения р-ГР в клинической практике (и получены положительные результаты) при СПИДе, сепсисе, хронической печеночной недоста-

точности и других катаболических состояниях. В последние годы р-ГР с успехом используют при

выраженных формах остеопороза, системных заболеваниях костной ткани, плохо срастающихся пере-

ломах. Перспективным направлением является применение р-ГР в геронтологии.

Система крови и адаптация организма к экстремальным ситуациям

Б. Г. Юшков – профессор, заведующий лабораторией иммунофизиологии Института иммунологии и физиологии РАН

Несмотря на то что участие системы крови в реакциях организма на экстремальные воздействия неоднократно подтверждено и не вызывает сомнения, многие стороны этого процесса не изучены и относятся к разряду гипотез. Их расшифровка во многом определяется совершенствованием методических подходов к проводимым исследованиям.

Мобилизация клеток из костного мозга в большой степени определяется состоянием микрососудистого русла кроветворной ткани. Гистологические исследования костного мозга бедренной кости при действии на организм факторов, специфически индуцирующих (гипоксическая гипоксия) и ингибирующих (нормобарическая гипероксия) эритропоэз, свидетельствуют об увеличении числа синусоидов на единицу площади (0,01 мм²) препарата в области диафиза. В то же время в эпифизах бедренных костей число синусоидов уменьшается. Просвет кровеносных сосудов достоверно увеличивается только в области диафиза. Описанные изменения сосудов костного мозга сопровождаются увеличением толщины сосудистой стенки вследствие изменений эндотелиоцитов. У интактных животных в них определяются узкая, умеренно осмиофильная цитоплазма, мелкозернистый матрикс, продолговатое ядро с мягкой закругленностью контуров, а после воздействия – неравномерное

увеличение объема, грубая зернистость цитоплазматического матрикса, нечеткая плазмолемма, гипохромные митохондрии, крупные лизосомы, большое лопастное ядро. Изменения сосудов костного мозга являются неспецифическим проявлением стресс-реакции кроветворной ткани и не зависят от уменьшения или увеличения содержания кислорода в атмосферном воздухе.

Многие экстремальные воздействия на организм сопровождаются сдвигами в кислородном режиме тканей, а значит, в этих случаях требуются изменения газотранспортной функции крови. При гипоксических воздействиях в циркуляции увеличивается содержание крупных эритроцитов, что проявляется увеличением среднего объема клеток, а при гипероксии происходят изменения противоположной направленности. Установлено, что эритроциты гетерогенны по количеству гемоглобина разных типов: более крупные клетки содержат больше кислотоустойчивых фракций гемоглобина. Изменение гемоглобинового профиля крови при экстремальных воздействиях на организм связано с изменением соотношения между отдельными популяциями эритроцитов, различающихся по содержанию отдельных изоформ.

При гипоксических воздействиях (гипоксическая гипоксия, кровопотеря) после уменьшения в

первые часы абсолютного количества эритробластических островков отмечается его увеличение почти в 2 раза, главным образом за счет островков 1-го и 2-го классов зрелости и реконструирующихся (по классификации Ю.М. Захарова) без заметного изменения количества островков 3-го класса зрелости и инволюцирующих. Показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в дифференцировку также после начального снижения возрастает, однако показатель созревания эритробластических островков практически не меняется. При гипероксии количество описанных клеточных ассоциаций уменьшается.

Важную роль в отмеченных реакциях эритрона играют костномозговые макрофаги, о чем свидетельствует ряд фактов. Так, в случае эритропоэзстимулирующих воздействий их плотность возрастает, увеличивается и показатель их повторного вовлечения в эритропоэз. Блокада макрофагов каррагенаном, хотя и не предотвращает, а лишь снижает степень увеличения плотности макрофагов в костном мозге, зато практически полностью тормозит реакции эритробластических островков и отдельных фракций гемоглобина на гематотропные воздействия. При стимуляции же тамеритом островки, количество которых уменьшается, характеризуются содержанием большого числа клеток в «короне».

В реакциях кроветворной системы на повреждения важное место занимает морфогенетическая функция клеток крови. Так, в литературе достаточно давно и детально обсуждается морфогенетическая функция лимфоцитов – их способность передавать регенера-

торный стимул поврежденной ткани (А.Г. Бабаева). На примере регенерации печени (после резекции) и крови (после кровопотери) с использованием стимуляции (тамерит) и блокады (каррагенан) функциональной активности макрофагов показано, что они способны передавать регенераторный стимул как непосредственно, так и опосредованно через лимфоциты. Полученные данные позволяют теоретически обосновать целесообразность применения иммуномодуляторов для целенаправленного воздействия на регенерацию поврежденной ткани.

Исходя из влияния макрофагов на ангиогенез, разработана методика получения аутопротезов для пластики сосудов путем выращивания на вшитой под кожу основе. При этом аутопротез служит основой для формирования сосуда.

Интегрирующую роль в реакциях кроветворной ткани на экстремальные воздействия наряду с моноцитами-макрофагами играют, вероятно, тучные клетки, содержащие и синтезирующие целый комплекс физиологически активных веществ, освобождающихся в процессе дегрануляции при

гематотропных воздействиях. Действие одних из них (гистамин) направлено преимущественно на сосуды кроветворной ткани, других (гепарин, хондроитинсульфаты А, В, С глюконовой кислоты) – на поддержание гранулоцитопоеза. Установление последнего факта позволило рекомендовать использовать препараты для защиты гранулоцитарного ростка при облучении и проведении цитостатической терапии у онкологических больных. Наряду с сосудами и гемопоэтическими клетками еще одной мишенью для продуцируемых макроцитами факторов служат клетки гемопоэти-индуцирующего микроокружения. Гепарин и гистамин оказывают отчетливо выраженное ингибирующее воздействие на культуру фибробластов. Влияние хондроитинсульфата А на фибробласты обусловлено ускорением деления клеток, а не увеличением числа делящихся клеток. Хондроитинсульфат В увеличивает число пролиферирующих клеток и повышает интенсивность их пролиферации. Повышение и снижение концентрации глюконовой кислоты в крове-

творной ткани приводят к уменьшению числа пролиферирующих клеток, увеличивая генерационное время.

Сравнительная оценка содержания кислых гликозаминогликанов в костном мозге и селезенке животных различных видов свидетельствует о зависимости показателя от гемодинамики в кроветворной ткани.

Установлена отчетливая связь между состоянием тучных клеток и реакцией мегакариоцитарного ростка на экстремальные воздействия. При этом связь между ростками обеспечивают гистамин и гепарин.

Жировые клетки не только играют роль объемного буфера для гемопоэтических клеток, но и могут выступать в качестве локальных регулирующих систем. Так, при дозированном сужении а. *iliaca interna* в них накапливаются кислые гликозаминогликаны.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить ряд новых механизмов, обеспечивающих участие системы крови в адаптивных реакциях организма.

Современные методы судебно-медицинской идентификации личности

Ю.И. Пиголкин – член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины ММА им. И.М. Сеченова

В нашей стране в результате несчастных случаев, преступлений, природных и техногенных катастроф, локальных вооруженных конфликтов и по другим причинам ежегодно пропадают без вести более 5 тыс. человек. Более $\frac{2}{3}$ обнаруживаемых трупов остается неопознанными, что приводит к нарушению прав лиц, потерявших близких, и

препятствует работе правоохранительных органов.

В установлении личности неопознанных трупов ведущее значение имеет судебно-медицинская экспертиза. Процесс идентификации заключается в сравнении медико-биологических данных о разыскиваемых лицах и обнаруженных трупов.

Возможность идентификации

личности основана на различии биологических признаков у разных людей и их относительном постоянстве в течение жизни одного индивида. Теоретической базой судебно-медицинской идентификации личности является судебная антропология.

Первыми в истории научными способами идентификации личности были антропометрический метод и словесный портрет, созданные в 70-х годах XIX в. А. Бертильоном для регистрации преступников.

В настоящее время наиболее распространенными являются следующие методы идентификации личности: дактилоскопический, рентгенологический, судеб-

но-стоматологический, краниофациальный, молекулярно-генетический.

Проблемы судебно-медицинской идентификации личности

Современные методы идентификации личности высокоэффективны, однако имеют ряд недостатков, затрудняющих их использование, в частности требуется достаточная сохранность биологического материала, представленного на экспертизу. Недостаток сравнительного материала является дополнительной трудностью, ограничивающей возможности идентификации.

В случаях массовой гибели людей возникает необходимость сравнения больших объемов информации, полученной разными методами, в связи с чем требуется создание специальных компьютерных технологий.

Самые эффективные методы исследования дают результат только в том случае, если сравнить информацию о пропавших людях и неопознанных трупах, что затрудняется отсутствием в России единого банка идентификационных данных.

Строго индивидуальных биологических признаков человека не существует, поэтому необходимо сочетать разные методы, а также учитывать сходство или различие по полу, возрасту и другим групповым признакам.

Современные достижения в области идентификации личности

В рамках Научного совета РАМН и Минздрава России по судебной медицине под руководством Ю.И. Пиголкина проведена работа по созданию и интеграции новых методов идентификационных исследований.

1. Разработаны теоретические основы идентификации личности,

изучены варианты различных биологических признаков человека: особенностей внешности, краниометрических показателей и т. д.

2. Предложены алгоритмы судебно-стоматологического исследования, позволяющие сопоставлять неравнозначные по объему и нечетко сформулированные данные. В результате компьютерные программы способны оперировать с «размытыми» понятиями типа «где-то сверху», «какой-то зуб» и т. д.

3. Созданы компьютерные технологии, реализующие методы краниофациальной идентификации личности:

- технологии, которые предусматривают количественное исследование и фиксацию координат физиогномических и краниометрических точек с автоматизированным анализом степени их совпадения;

- аппаратно-программный комплекс трехмерного моделирования черепов и компьютерного совмещения моделей черепов и прижизненных снимков;

- способ определения пространственного положения головы и черепа с разработкой специализированного оборудования (координатно-управляемого штатива). Череп с помощью этого штатива ставят в тот же ракурс, в каком находится голова человека на фотографии получают его цифровое изображение и исследуют степень совпадения точек и контуров, положение которых поддается достоверному определению и по костным ориентирам, и по элементам лица;

- система поиска парных объектов идентификации с использованием банков моделей черепов и прижизненных фотографий.

4. Разработаны научно-методические принципы и алгоритм судебно-медицинской идентификации личности погибших во время чрезвычайных ситуаций с массовыми человеческими жертвами.

Ю.И. Пиголкиным созданы компьютерные технологии уста-

новления биологического возраста по результатам количественного гистологического, планиметрического и денситометрического исследований костной ткани. С этой целью изучены фрагменты третьего ребра, нижнего эпифиза и диафиза большеберцовой кости (ББК), полученные от 564 трупов лиц мужского пола с достоверно известным возрастом от 0 до 90 лет, а также рентгенограммы левой кисти рук 2000 индивидов в возрасте от 0 до 94 лет. Компьютерная система анализа изображений включала микроскоп фирмы «Zeiss», видеокамеру ProgRes 3012, сканер AGFA DuoScan T2500. При исследовании рентгенограмм кисти применяли денситометр Digital II модель 07-440 фирмы «Victoreen, LLC».

В результате проведенных морфометрических исследований установлен ряд закономерностей возрастных изменений костной ткани. Показано, что у детей и подростков с возрастом происходит увеличение толщины трабекул губчатой ткани эпифиза ББК, внутренних общих пластинок диафиза и кортикального слоя ребра, а также плотности остеона, что объясняется преобладанием остеогенеза над остеорезорбцией.

Важным признаком при определении возраста является наличие линии минерализации суставного хряща, которая возникает после 18 лет. Она имеет вид извилистой базофильной линии, отделяющей суставной хрящ от костной пластинки.

В период от 18 до 30 лет костная система в основном сформирована, поэтому с возрастом наиболее значительно изменяются структуры, перестройка которых связана с адаптацией к изменениям механической нагрузки: остеоны, гаверсовы каналы, внутренние и наружные общие пластинки диафиза ББК. Интенсивный остеогенез отмечен только в ребре, что и нашло отражение в динамике его параметров.

Для лиц до 30 лет характерно отчетливое четырехслойное строение реберного хряща на границе с костной тканью. После 30 лет почти вся хрящевая ткань приобретает строение покоящейся, а остальные слои перестают различаться.

В период от 30 до 50 лет происходит относительная стабилизация большинства показателей. После 40 лет увеличиваются диаметр гаверсовых каналов в эпифизе и диафизе ББК, общая плотность остеонов, плотность остеонов с перестроенным центральным отделом в диафизе ББК, уменьшается толщина трабекул в эпифизе ББК и слоев наружных и внутренних генеральных пластинок в диафизе ББК.

У лиц старше 50 лет в большей степени изменяются параметры, отражающие преобладание остеорезорбции: увеличивается плотность остеонов с перестроенным центральным отделом в диафизе ББК, постепенно уменьшаются толщина кортикального слоя ребра и плотность остеоцитов.

При проведении планиметрических исследований рентгенограмм кисти были установлены основные признаки возрастных изменений ее скелета. Они начинают появляться достаточно рано – в возрасте около 25 лет. Основными признаками старения являются остеофиты (апиостозы, узлы на проксимальных концах фа-

ланг), остеопороз и сужение щели межфалангового сустава. Признаки возрастной трансформации в виде апиостозов в первую очередь проявляются на дистальных фалангах кисти. В течение последующих 10 лет отмечаются накопление указанных признаков и появление новых: сужение суставной щели, появление разрастаний на диафизах средних фаланг. Возрастные маркеры в интервале от 40 до 50 лет – формирование узлов на суставных площадках, увеличение числа разрастаний на диафизах проксимальных фаланг. В возрасте 50–60 лет происходит значительное, почти скачкообразное накопление возрастных изменений. Для повышения точности оценки биологического возраста выполнено денситометрическое исследование костной ткани.

По результатам исследований создана база морфометрических и планиметрических данных, с использованием корреляционного и регрессионного анализа установлены признаки, характеризующиеся наиболее выраженной возрастной динамикой, предложен метод определения возраста, включающий технику измерения количественных признаков, комплекс математических моделей и алгоритм их применения.

Полученные данные позволили значительно повысить точность идентификации личности. Учитывая актуальность этой про-

блемы в России, следует признать необходимым продолжение научных исследований, направленных на развитие и совершенствование методов идентификации личности, позволяющих улучшить качество судебно-медицинских экспертиз и уменьшить затраты на выполняемые работы.

Результаты исследований внедрены в практику экспертных исследований 124-й Центральной лаборатории медико-криминалистической идентификации МО РФ (г. Ростов-на-Дону) и использованы для идентификации личности военнослужащих, погибших в ходе локального вооруженного конфликта в Чеченской Республике.

В настоящее время наиболее перспективны следующие направления научных исследований в области идентификации личности.

- Создание единых методических принципов и конкретных алгоритмов идентификационных исследований.
- Разработка научно-методических принципов проведения идентификации личности и их практического применения для создания системы сбора, регистрации и анализа медико-биологических данных (банка идентификационных признаков) о гражданах России.
- Организация унифицированной подготовки кадров для проведения идентификационных работ.

Клеточно-генные технологии при эндоваскулярном и хирургическом лечении заболеваний сердца и сосудов

Л.А. Бокерия – академик РАМН, профессор, директор Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН

В последние 30 лет целью многих исследователей и клиницистов стало изучение возможностей нормализации кровотока и сократительной способности миокарда при ишемичес-

кой болезни сердца (ИБС) путем стимуляции ангио- и миогенеза. Поскольку эндогенной экспрессии ангиогенных факторов при ишемии, как правило, недостаточно для развития коллатерального кро-

вотока, необходима экзогенная стимуляция, что и является задачей терапевтического ангиогенеза. С этой целью используют собственно ангиогенные факторы, кодирующие их гены (применение генных технологий предпочтительнее, чем собственно белков, так как введенные гены поддерживают более длительную и стабильную экспрессию проангиогенных факторов) и клетки-предшественники

(эмбриональные стволовые клетки, скелетные миобласты, гладкомышечные клетки, клетки костного мозга и др.).

В Научном центре сердечно-сосудистой хирургии (НЦ ССХ) им. А.Н. Бакулева генные и клеточные технологии применены при лечении 63 пациентов: 35 больных с ИБС и сердечной недостаточностью III–IV функционального класса; 2 пациентов с дилатационной кардиомиопатией; 6 детей с синдромом отхождения левой коронарной артерии от легочного ствола, 20 больных с хронической ишемией нижней конечностей. В качестве стимулирующего агента использовали ген VEGF 165 и различные клетки-предшественники (аллогенные скелетные миобласты, аутологичные клетки-предшественники CD133+, эмбриональные стволовые клетки).

Для наиболее многочисленной группы больных с ИБС критерием применения используемых нами генных и клеточных технологий (ген VEGF 165, аллогенные миобласты, клетки CD133+) является наличие ишемизированной зоны с жизнеспособным миокардом, снабжаемой крупной коронарной артерией, которая на основании коронарографии или интраоперационной ревизии признана нешунтабельной и непригодной для транслюминальной баллонной ангиопластики. Все пациенты, включенные в исследование, подписали «информированное согласие».

1. Терапевтический ангиогенез с применением гена VEGF 165

Сотрудниками НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева и Института биологии гена РАН был разработан и получен генный препарат (ангиостимулин) на основе плазмидной конструкции, содержащей ген VEGF 165 человека. После токсикологического исследования этот препарат был рекомендован для применения в клинике.

В октябре 2002 г. в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева начато исследование с целью оценки эффективности терапевтического ангиогенеза с применением ангиостимулина у больных с ИБС. К настоящему времени препарат введен 28 пациентам во время операций с использованием различных видов реваскуляризации миокарда.

Ангиостимулин (ген VEGF 165) вводили на заключительном этапе операции внутримиокардиально в общей дозе 1000 мкг в зону, в которой была необходима стимуляция неоангиогенеза. Эту зону определяли на основании результатов коронарографии, сцинтиграфии миокарда, позитронно-эмиссионной томографии, как область ишемизированного, но жизнеспособного миокарда, не подлежащую хирургической реваскуляризации по техническим причинам (плохое дистальное русло, небольшой диаметр артерии).

К настоящему времени повторное обследование в различные сроки после операции прошли 13 пациентов. У всех больных отмечено клиническое улучшение: переход стенокардии напряжения в более благоприятный класс по классификации Канадского общества кардиологов и соответственно снижение дозы принимаемых нитропрепаратов; возрастание порога толерантности при проведении пробы с физической нагрузкой; повышение качества жизни (по результатам применения опросника SF-36); уменьшение общей площади и выраженности дефектов накопления радиофармпрепарата при нагрузке и в покое (по результатам сцинтиграфии миокарда) через 3 и 6 мес после операции в сравнении с дооперационной картиной.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности применения ангиостимулина в сочетании с другими методами реваскуляризации миокарда (уменьшение площади и выраженности поражения миокарда

по данным сцинтиграфии, увеличение толерантности к нагрузке, улучшение клинического состояния и повышение качества жизни пациентов) и отсутствии побочных эффектов.

II. Стимуляция миогенеза с применением аллогенных скелетных миобластов

В 2003 г. в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева совместно с Международной организацией по клеточной трансплантологии (Cell Transplants International, LLC; Мэмфис, штат Теннесси, США), возглавляемой профессором П. Ло (Р.К. Law), начато осуществление научно-исследовательского проекта по применению аллогенных скелетных миобластов в лечении больных с ишемической кардиомиопатией. Цель данного исследования — определение безопасности и эффективности трансплантации миобластных клеток в качестве дополнения к операции аортокоронарного шунтирования (АКШ).

17 января 2003 г. были выполнены 3 операции АКШ с искусственным кровообращением в сочетании с интрамиокардиальным введением в периинфарктную зону аллогенных скелетных миобластов в количестве $1,1 \cdot 10^9$, $1,0 \cdot 10^9$, $1,2 \cdot 10^9$ на 1 мл сыворотки крови пациентов (количество инъекций 19, 19 и 20 соответственно). Всем пациентам проводили иммуносупрессивную терапию циклоспорином в дозе 5–7 мкг на 1 кг массы тела в течение 2 мес под контролем его концентрации в плазме крови. В раннем послеоперационном периоде у всех больных наблюдались транзиторные желудочковые нарушения ритма (ЖТ и/или злокачественные ЖЭ), которые были купированы амиодароном у 2 пациентов. Один больной умер на 35-е сутки после операции от рецидивировавших желудочковых аритмий, которые не удалось купировать ни медикаментозно, ни

с помощью радиочастотной абляции. Других послеоперационных осложнений не отмечено.

Согласно результатам обследования, проведенного через 1 год после операции, субъективно пациенты отмечают отсутствие симптомов стенокардии, не принимают нитраты, у них наблюдаются значительное увеличение толерантности к физическим нагрузкам, увеличение фракции выброса (ФВ ЛЖ) левого желудочка в среднем на 15%, такая же степень уменьшения площади дефектов перфузии по ОФЭКТ, как через 6 мес после операции, отсутствие нарушений ритма.

III. Стимуляция ангио- и миогенеза с применением костномозговых клеток-предшественников CD133+

С сентября 2003 г. интракоронарное введение аутологичных клеток – предшественников эндотелиоцитов (CD133+) выполнено 6 пациентам при проведении селективной коронарографии в «заинтересованную» артерию, нуждающуюся в стимуляции неангиогенеза, и во время сочетанных операций на открытом сердце. Область введения определяли на основании результатов коронарографии, сцинтиграфии миокарда, позитронно-эмиссионной томографии, ультразвукового исследования как зону жизнеспособного миокарда с нарушенной перфузией, реваскуляризация которой традиционными методами невозможна. Течение раннего послеоперационного периода соответствовало тяжести перенесенной операции, угрожающих жизни нарушений ритма не зарегистрировано.

К настоящему времени в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева выполнено повторное обследование всех пациентов в различные сроки после операции. Согласно результатам клинико-инструментальных

исследований, проведенных в динамике, у всех больных отмечено клиническое улучшение: переход стенокардии напряжения в более благоприятный класс, возрастание порога толерантности при проведении пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест), положительная динамика показателей качества жизни (оценка по результатам применения опросника SF-36), увеличение общей фракции выброса (Эхо-КГ), у 2 пациентов установлено улучшение перфузии и метаболизма миокарда (по результатам сцинтиграфии и позитронно-эмиссионной томографии); нарушений ритма не зарегистрировано.

IV. Клеточная и генная терапия при хронической ишемии нижних конечностей

В отделении сосудистой хирургии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева комбинированное лечение проведено 20 пациентам с хронической ишемией нижних конечностей, которая у 15 была обусловлена атеросклерозом, а у 5 – облитерирующим тромбангиитом. Исходно при комплексном ультразвуковом и ангиографическом исследовании у всех пациентов установлено наличие поражений артерий нижних конечностей на разных уровнях (в том числе дистального сегмента).

К маю 2004 г. проведена оценка состояния 12 пациентов в динамике после введения стимулирующего агента. Через 1 и 3 мес у всех больных отмечено клиническое улучшение: переход хронической ишемии нижних конечностей в более легкую стадию (например, из IV в IIБ), увеличение максимальной длительности ходьбы (в среднем в 1,5 раза), показателя транскутанного напряжения кислорода (в среднем на 10 мм рт.ст.), лодыжечно-плечевого индекса (в среднем на 0,11 по результатам доплерографии), сред-

него показателя перфузии, амплитудно-частотных показателей кровотока, повышение нейрогенного, мышечного и эндотелиального тонуса сосудов микроциркуляторного русла (по результатам лазерной доплеровской флоуметрии), что свидетельствует об улучшении микроциркуляции в пораженных дистальных отделах нижних конечностей. При проведении ангиографии установлено развитие коллатеральной сосудистой сети.

V. Стимуляция миогенеза с применением эмбриональных стволовых клеток у больных с некоторыми формами врожденных пороков сердца

Эмбриональные стволовые клетки применены нами (с ноября 2002 г.) при лечении 6 детей с аномальным отхождением левой коронарной артерии в возрасте от 3 мес до 3 лет. Все дети находились в крайне тяжелом состоянии с выраженной недостаточностью кровообращения (IIА–IIБ степени), несмотря на проведение массивной медикаментозной терапии, включая применение мочегонных препаратов в высоких дозах. Всех больных рассматривали как кандидатов на пересадку сердца. По результатам ультразвукового исследования, КДО левого желудочка составил от 120 до 405 мл/м², ФВ – от 18 до 34%.

Кроме введения эмбриональных стволовых клеток (от 10–50 млн) в коронарную артерию и непосредственно по границе фиброзно измененного миокарда, всем 6 больным одновременно были выполнены следующие оперативные вмешательства: 5 – прямая реимплантация левой коронарной артерии в аорту (3 – в сочетании с резекцией аневризмы левого желудочка, 2 – с протезированием митрального клапана), одному ребенку в связи с практически полным отсутствием левой коронарной артерии – ее перевязка. Ранний

послеоперационный период протекал тяжело, с явлениями сердечной недостаточности, в связи с чем потребовалась кардиотоническая поддержка. Улучшение сократительной функции миокарда наступало через 5–10 дней после операции.

Во всех случаях получен хороший клинический результат, подтвержденный результатами исследований. Через 4 и 6 мес после операции отмечены улучшение самочувствия, снижение выраженности недостаточности кровообращения (до II степени), улучшение показателей эхокардиографического исследования: уменьшение КДО

левого желудочка на 20–50% от исходного объема и увеличение ФВ левого желудочка до 40–55% по сравнению с дооперационной (18–25%). Все пациенты продолжают получать мочегонные препараты в умеренных дозах. Согласно результатам радионуклидных исследований (сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография), выявлено уменьшение зон поражения миокарда (с нарушением метаболизма).

В связи с недостатком органов для трансплантации, клеточные технологии являются новой и многообещающей стратегией лечения пациентов с сердечно-сосуди-

стыми заболеваниями. Несмотря на обнадеживающие результаты экспериментов на животных и немногочисленных клинических исследований, пока преждевременно делать какие-либо заключительные выводы о безопасности и эффективности данной терапии. Тем не менее, полученные нами данные позволяют надеяться, что совместные усилия представителей разных специальностей – кардиологов, кардиохирургов, молекулярных биологов – могут открыть новые перспективы в лечении тяжелых заболеваний сердца и сосудов.