

**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,  
А.М. Шилов,  
Э.Г.Щербакова

**Учредитель:**

ООО «Издательский дом «М-Вести»

**Издатель:**

ООО «Издательский дом «М-Вести»

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

**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:** gm-vesti@mtu-net.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>

Перепечатка материалов только с разрешения  
главного редактора и издателя.

Ответственность за достоверность рекламных  
публикаций несут рекламодатели

РОССИЙСКИЕ  
МЕДИЦИНСКИЕ  
*Вести*

**В номере:**

Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии

Различия в этиологической структуре циррозов и цирроза-рака печени

Новые подходы к ведению больных с внебольничной пневмонией в стационаре

Использование лечебно-диагностического комплекса для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений

Ультразвуковая оценка расстройств внутривисцерального кровотока и нарушений уродинамики у больных острой обструкцией верхних мочевых путей

Морфологические исследования после имплантации антиглаукоматозного коллагенового дренажа

Пострадиационно-мастэктомический синдром (О правомочности уточнения терминологии)

Календарный план важнейших мероприятий РАМН в IV квартале 2005 г.

## Лекции, обзоры

- Синопальников А.И.*  
Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии ..... 4

## Исследования

- Хазанов А.И., Плюсин С.В., Павлов А.И., Пехташев С.Г.,  
Васильев А.П., Пономаренко Д.С.*  
Различия в этиологической структуре циррозов и цирроза-рака печени,  
включая заболевания с летальным исходом, у стационарных больных ..... 21
- Антипин А.Н.*  
Новые подходы к ведению больных с внебольничной пневмонией в стационаре ..... 28
- Варданян А.В., Мумладзе Р.Б., Ройтман Е.В., Коваленко Т.Ф.,  
Патрушев Л.И., Зорина Н.А., Выренкова Н.Ю., Логинов С.В.*  
Оценка эффективности лечебно-диагностического комплекса, используемого  
для профилактики венозных тромбозных осложнений ..... 42
- Белый Л.Е.*  
Ультразвуковая оценка расстройств внутрипочечного кровотока и нарушений  
уродинамики у больных с острой обструкцией верхних мочевых путей ..... 49
- Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Ларионов Е.В., Автандилов Г.Г.*  
Морфологические исследования после имплантации антиглаукоматозного  
коллагенового дренажа ..... 53
- Матрос О.И., Гранитов В.М., Кочнева Г.В., Шустов А.В.,  
Гражданцева А.А., Сиволобова Г.Ф., Чуб Е.В., Нетесов С.В.*  
Особенности вирусных гепатитов в Алтайском крае в первые годы XXI века:  
клиника и эпидемиология ..... 57
- Гаджиева Т.А., Хачиров Д.Г., Измайлов Р.С.*  
Экологическая эпидемиология бронхиальной астмы у детей, проживающих  
в сельской местности Республики Дагестан ..... 61

## Особое мнение

- Вавилов М.П., Кижаяев Е.В., Кусевич М.Н.*  
Пострадиационно-мастэктомический синдром  
(о правомочности уточнения терминологии) ..... 67

## Информация

- Календарный план проведения форумов, конгрессов, съездов, конференций,  
симпозиумов и других научных мероприятий по медицинским проблемам РАМН  
на IV квартал 2005 года ..... 70

# CONTENTS № 3, 2005

## Lectures, reviews

- Sinopalnikov A.I.*  
Diagnostics and antibacterial therapy of nosocomial pneumonia ..... 4

## Investigations

- Khazanov A.I., Pl'usnin S.V., Pavlov A.I., Pekhtashev S.G.,  
Vasiliev A.P., Ponomarenko D.S.*  
Differences in cirrhosis's etiological structure and in cirrhosis – liver cancer,  
including lethal diseases in hospital patients ..... 21
- Antipin A.N.*  
New approaches to patient's treatment with out-of-hospital pneumonia at hospital ..... 28
- Vardan'an A.V., Mumladze R.B., Roitnam E.V., Kovalenko N.F.,  
Partushev K.I., Zorina N.A., Vyrenkova N.Y., Loginov S.V.*  
Estimation of treatment-diagnostic complex efficiency applied for venous thrombus  
embolic complications ..... 42
- Bely L.Ye.*  
Ultrasound evaluation of interregnal blood flow disorders and urino dynamic  
impairments in patients with acute of upper urinary tract obstruction ..... 49
- Anisimova S.Y., Anisimov S.I., Larionov E.V., Avtandilov G.G.*  
Morphological researches after implantation of anti-glaucomatic collagen drainage ..... 53
- Matros O.I., Granitov V.M., Kochneva G.V., Shustov A.V.,  
Grazhdantseva A.A., Sivolobova G.F., Chub Ye.V., Netesov S.V.*  
Features of viral hepatitis at the Altai region in the first years of 21<sup>st</sup> century:  
clinical manifestations and epidemiology ..... 57
- Ganzhieva T.A., Hachirov D.G., Izmailov R.S.*  
Ecological epidemiology of bronchial asthma in children living  
in Dagestan republic rural area ..... 61

## Special Opinion

- Vavilov M.P., Kizhaev E.V., Kusevich M.N.*  
Postradiation-mastectomy syndrome  
(on competency of terminology specification) ..... 67

## Information

- The calendar shedule of forums, congresses, conferencees, workshops  
and others scientific medical meeting of the RAMS in IV quarters of the year 2005 ..... 70

УДК 616.24-002.363

## Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии\*

А.И. Синопальников

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



7 сентября 2005 г. исполняется 50 лет заместителю главного редактора журнала «Российские медицинские вести», начальнику кафедры пульмонологии с курсом фтизиатрии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, главному пульмонологу Министерства обороны РФ, заслуженному врачу РФ, профессору **Александру Игоревичу Синопальникову**.

Редакционная коллегия журнала сердечно поздравляет Александра Игоревича с юбилеем, желает ему крепкого здоровья, творческих успехов, счастья и удачи на многие годы.

### ВВЕДЕНИЕ

Серьезность прогноза, потенциальная полиэтиологичность, объективные трудности клинической и микробиологической диагностики нозокомиальной пневмонии (НП) обусловили создание в 90-х годах прошлого века в ряде стран – Австралии, Канаде, США, Швеции, Франции, Гонконге – национальных рекомендаций, регламентирующих ведение больных с данной патологией [1]. При этом необходимо отметить, что в отличие от внебольничных инфекций (например, внебольничной пневмонии), количество возбудителей которых ограничено, уровень устойчивости в пределах обширных географических регионов предсказуем, значит, существует реальная возможность потенциально эффективной эмпирической антибактериальной терапии, круг возбудителей НП более широк, без учета локального мониторинга резистентности невозможно прогнозировать актуальный уровень их чувствительности, а следовательно, чрезвычайно сложна, если вообще возможна, разработка универсальных рекомендаций. Вот почему доступные современному врачу рекомендации по ведению больных НП, скорее, следует рассматривать не как безальтернативное «руководство к действию», а как разумный клинический алгоритм, способный минимизировать возможные диагностические и лечебные

ошибки при подозрении на это заболевание.

Из числа упомянутых рекомендаций наибольшей популярностью пользовались рекомендации Американского торакального общества, опубликованные в 1996 г. [4]. Однако, несмотря на общую высокую оценку, они не были свободны от недостатков, особенно с позиции сегодняшнего дня, оставляя ряд важных вопросов без ответов.

А. Необходимость учета в предлагаемых протоколах эмпирической антибактериальной терапии НП состояния локальной эпидемиологии резистентности.

Б. Ориентация только на ведение иммунокомпетентных больных НП.

В. Отсутствие определенных ответов на тактические вопросы:

- Каким пациентам и как часто следует проводить инвазивные диагностические процедуры?
- Нужно ли всякий раз осуществлять количественную оценку микробной обсемененности исследуемого материала?
- Возможны ли ложноотрицательные результаты микробиологических исследований у пациентов, которым была проведена антибактериальная терапия/профилактика?

Г. Какова оптимальная длительность антибактериальной терапии НП? Американские эксперты ограничивались рассмотре-

\* По материалам пособия для врачей «Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике». А.Г.Чучалин, А.И.Синопальников, Л.С.Страчунский и соавт. [Клин. микроб. антимикроб. химиотер. 2005; 7(1): 4-31].

нием длительности лечения лишь в ряде конкретных клинических ситуаций: мультилобарная пневмония, деструктивная пневмония, пневмония, вызываемая грамотрицательными возбудителями.

Д. Отсутствие современных антибиотиков в схемах эмпирической антибактериальной терапии НП: цефалоспоринов IV поколения, «респираторных» фторхинолонов, новых карбапенемов, оксазолидинонов.

Е. Каково влияние эмпирической антибактериальной терапии на состояние локальной антибиотикорезистентности? И в связи с этим – целесообразность циклической смены антибиотиков, деэскалационной терапии.

Ж. Ограничивает ли эмпирическая антибактериальная терапия проведение инвазивных диагностических манипуляций с целью выделения вероятных возбудителей НП?

В определенной степени указанные недостатки и ограничения устраняют недавно опубликованные согласительные рекомендации, подготовленные экспертами Общества по химиотерапии им. П.Эрлиха, Немецкого пульмонологического общества и Немецкого общества по анестезиологии и интенсивной терапии [5], и готовящиеся к выходу в свет рекомендации Американского торакального общества [10]. Попытка ответить на эти и другие вопросы, касающиеся ведения взрослых больных НП, предпринята и в первых Российских национальных рекомендациях, созданных экспертами Российского респираторного общества, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и Федерации анестезиологов и реаниматологов России [2].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

НП занимает второе место среди всех нозокомиальных инфекций (13–18%) и является самой частой госпитальной инфекцией ( $\geq 45\%$ ) в отделениях интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) [15]. Последнее, по крайней мере, частично может быть объяснено частым выполнением инвазивных вмешательств (эндотрахеальная интубация и др.); следует учитывать также более тяжелое течение основного и сопутствующих заболеваний у пациентов данной категории. Согласно результатам большинства исследований, пациенты с НП составляют 0,5–1% от общего числа госпитализированных больных и 15–20% от числа больных, находящихся в ОИТР. Так, например, в США НП ежегодно диагностируют у 250 000–300 000 пациентов [10], в Германии – у 200 000 [5]. Данные о распространенности НП в Российской Федерации немногочисленны [1].

Заболеваемость НП зависит от возраста, составляя около 5% среди пациентов в возрасте до 35 лет

и более 15% среди больных старше 65 лет. Хотя большинство случаев заболевания диагностируют в отделениях общего профиля, наибольшая частота развития НП отмечается в ОИТР, особенно среди больных, находящихся на механической вентиляции, – так называемая вентиляторассоциированная пневмония (ВАП) – более 30%. Временной интервал между госпитализацией, помещением пациента в ОИТР, интубацией и развитием ВАП составляет в среднем 3,3; 4,5 и 5,4 дня соответственно.

Однако данные о распространенности НП не бесспорны. Так, если у больных с типичными симптомами НП (лихорадка, выделение гнойного секрета из трахеи и бронхов, «свежие» очагово-инфильтративные изменения в легких на рентгенограмме) осуществить количественную оценку микробной обсемененности фибробронхоскопических аспиратов, то клинический диагноз будет подтвержден микробиологическим менее чем в половине случаев. При этом часть больных, у которых получены отрицательные результаты микробиологического исследования и которым не проводили антибактериальную терапию, впоследствии выздоравливают, а у умерших на вскрытии не удается обнаружить признаки пневмонии [8]. Это позволяет предположить, что данные о частоте развития НП могут не соответствовать действительности вследствие установления ошибочного диагноза НП при наличии других заболеваний (инфаркт легкого, ателектаз и пр.).

Среди всех нозокомиальных инфекций НП ассоциируется с наиболее высокой летальностью, при этом общая летальность достигает 50%. Столь высокие показатели летальности могут вводить в заблуждение, поскольку у большого числа пациентов с НП имеются тяжелые сопутствующие заболевания и пневмония не является непосредственной причиной смерти. При этом очень сложно определить так называемую атрибутивную летальность, т.е. непосредственно связываемую с НП. Наличием у большинства пациентов множества приводящих факторов (предшествующие заболевания, перенесенные оперативные вмешательства, сложные диагностические и лечебные манипуляции) объясняется сложность (или невозможность) определения «вклада» НП в татогенез в том или ином случае. Согласно имеющимся данным, атрибутивная летальность среди пациентов с НП колеблется в широких пределах – от 10 до 50%, составляя в среднем 30%. Аtribuтивная летальность среди пациентов с ВАП достигает 50% и более [9, 22].

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония – заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме**

**«свежих» очагово-инfiltrативных изменений в легких спустя 48 ч и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими их инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или бронхиальная секреция, лейкоцитоз и пр.), при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар.**

Определение НП содержит два ключевых положения, предложенных в свое время экспертами Американского торакального общества (1995) [4]:

- развитие заболевания спустя 48 ч и более с момента госпитализации пациента;
- на момент поступления в стационар у пациента не было инфекционного заболевания в инкубационном периоде.

В настоящее время, однако, имеются многочисленные свидетельства возможности развития пневмонии и в более ранние сроки после поступления в стационар, особенно у пациентов, подвергшихся экстренной интубации. У больных этой категории легочно-сердечное реанимационное пособие и длительное применение седативных средств оказываются независимыми факторами риска развития ВАП, даже если им была проведена антибактериальная терапия. Впрочем, несмотря на спорность указанного временного критерия (48 ч и более), он остается общепринятым диагностическим признаком НП.

Важно отметить, что в ряде клинических ситуаций высок риск колонизации больных госпитальной (нозокомиальной) флорой, даже если они не госпитализированы. Если же у данного пациента развивается пневмония, то весьма вероятно, что она будет вызвана нозокомиальным возбудителем, а само заболевание приобретает черты соответствующей нозокомиальной инфекции.

К числу подобных клинических ситуаций следует отнести развитие пневмонии у больных:

- госпитализированных относительно недавно, но к моменту развития пневмонии уже выписанных из стационара;
- которым проводили антибактериальную терапию, особенно если антибиотики вводили внутривенно;
- которым недавно обрабатывали рану или оказывали другую медицинскую помощь;
- находящихся в учреждениях длительного ухода (дома престарелых и пр.).

Традиционно выделяют **раннюю** НП, развившуюся в течение первых 5 дней госпитализации или интубации, и **позднюю**, возникшую спустя 5 дней с момента госпитализации или интубации.

Особое значение данное разделение имеет у больных с ВАП. Ранняя ВАП развивается, как правило, вследствие аспирации эндогенных «внебольничных» микроорганизмов – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (основными факторами риска развития пневмонии в этой клинической ситуации являются эндотрахеальная интубация и нарушение сознания). Поздняя ВАП, наоборот, развивается вследствие аспирации орофарингеального или желудочного секрета, нередко содержащего лекарственно-устойчивые нозокомиальные возбудители.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Необходимость классификации, которая позволила бы с большей вероятностью предположить этиологию НП и облегчила выбор адекватной эмпирической антибактериальной терапии заболевания, очевидна. До настоящего времени наиболее популярной была классификация НП, разработанная экспертами Американского торакального общества [4]. В основе этой классификации лежит выделение групп пациентов, различающихся по тяжести течения НП, наличию или отсутствию факторов риска, предрасполагающих к появлению специфических возбудителей, и

**Схема. 1.** Классификация НП (согласно рекомендациям Американского торакального общества, 1995 [4])

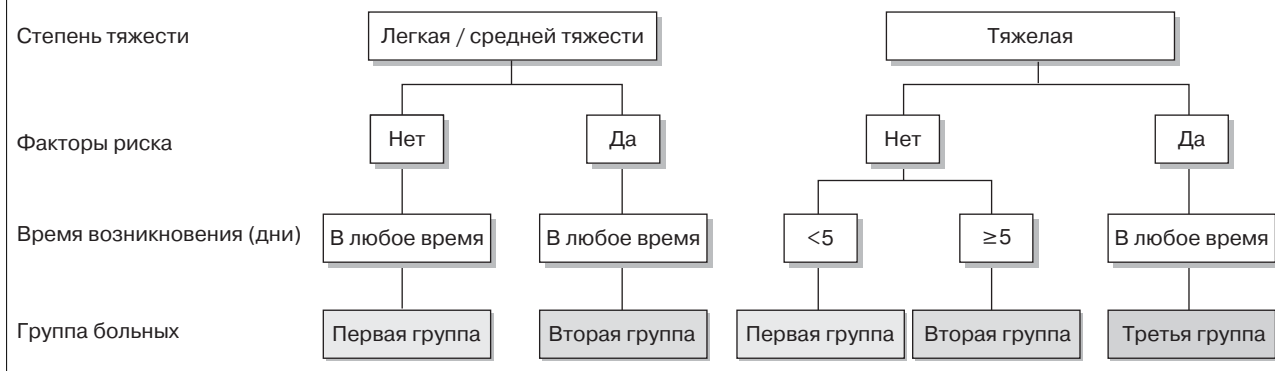


Таблица 1

**Этиология ВАП в зависимости от длительности механической вентиляции и предшествующей антибактериальной терапии/профилактики [25]**

Возбудитель	МВ <7 дней		МВ >7 дней	
	АнТ(+)	АнТ(-)	АнТ(+)	АнТ(-)
<i>P. aeruginosa</i>	19%	—	21%	6%
<i>Acinetobacter</i> spp.	5%	—	12%	3%
<i>Enterobacteriaceae</i>	19%	18%	11%	22%
<i>H. influenzae</i>	10%	19%	2%	3%
MRSA	5%	—	20%	3%
MSSA	—	14%	4%	22%
<i>Str. pneumoniae</i>	—	9%	—	—

Условные обозначения. МВ – механическая вентиляция; АнТ – антибактериальная терапия/профилактика.

срокам начала заболевания – ранняя НП (меньше 5 дней со дня госпитализации) или поздняя НП (5 дней со дня госпитализации и более) (схема 1). Предложено выделять следующие три группы пациентов.

**Первая группа** – пациенты с нетяжелой НП, без факторов риска специфических возбудителей, независимо от времени возникновения заболевания или пациенты с рано развившейся и тяжело протекающей НП. Для этой группы пациентов характерны следующие *основные возбудители* НП:

- грамотрицательные энтеробактерии – *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *H. influenzae*, *Serratia marcescens*;
- штаммы *S. aureus*, чувствительные к метициллину (MSSA);
- *Str. pneumoniae*.

**Вторая группа** – пациенты с нетяжелой НП, с факторами риска специфических возбудителей, независимо от времени возникновения заболевания. В развитии НП у больных этой группы, помимо *основных возбудителей*, в конкретных клинических ситуациях, возможно, участвуют следующие:

- анаэробы (абдоминальное оперативное вмешательство, аспирация);
- *S. aureus* (кома, травма головы, сахарный диабет, почечная недостаточность);
- *Legionella* spp. (высокодозная стероидная терапия);
- *Pseudomonas aeruginosa* (длительное пребывание в ОРИТ, стероидная терапия, предшествующий прием антибиотиков, развитие НП у больных муковисцидозом, с бронхоэктазами).

**Третья группа** – тяжелая НП\* с факторами риска специфических возбудителей, с ранним началом

или тяжелая НП, с поздним началом, независимо от наличия/отсутствия факторов риска специфических возбудителей. Для этой группы пациентов, помимо *основных возбудителей*, характерны:

- *P. aeruginosa*;
- *Acinetobacter* spp.;
- штаммы *S. aureus*, нечувствительные к метициллину (MRSA).

Помимо данной классификации, широкую известность получила классификация ВАП, разработанная европейскими экспертами [25], в соответствии с которой для установления возможной этиологии этой формы НП следует учитывать длительность механической вентиляции и факт предшествующей антибактериальной терапии/профилактики (табл. 1).

Несмотря на известную условность соответствующих положений классификаций, предложенных Американским торакальным обществом [4] и J.L. Trouillet и соавт. [25], объясняемую необходимостью знать локальную эпидемиологию резистентности и широким спектром потенциальных возбудителей НП, их практическая польза в установлении этиологии заболевания и в настоящее время остается весьма высокой.

Российские эксперты предложили классификацию, согласно которой учитывают сроки развития НП и наличие или отсутствие факторов риска полирезистентных возбудителей заболевания [2]. В соответствии с этой классификацией выделяют:

- **раннюю НП**, возникающую **в течение 5 дней** с момента госпитализации, чаще вызываемую возбудителями (табл. 2), чувствительными к традиционно используемым антибиотикам, и имеющую более благоприятный прогноз;

\* Критерии тяжелого течения НП:

- пребывание в ОРИТ;
- острая дыхательная недостаточность, требующая механической вентиляции или ингаляции  $O_2$  (>35%) для поддержания  $SaO_2$  >90%;

- быстрое прогрессирование инфильтрации, мультилобарная инфильтрация или кавитация;
- признаки тяжелого сепсиса с гипотензией и/или тяжелой органной дисфункцией.

Таблица 2

**Предполагаемые возбудители НП в зависимости от сроков возникновения заболевания и наличия факторов риска полирезистентных возбудителей [2]**

Группировка пациентов	Предполагаемые возбудители
Ранняя НП, отсутствие факторов риска полирезистентных возбудителей	<i>Str. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> Энтеробактерии – <i>E. coli</i> – <i>K. pneumoniae</i> – <i>Enterobacter</i> spp. – <i>Proteus</i> spp. – <i>Ser. marcescens</i>
Поздняя НП или НП с факторами риска полирезистентных возбудителей (независимо от сроков возникновения заболевания)	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> (БЛРС*) <i>Acinetobacter</i> spp. <i>L. pneumophila</i> Штамм <i>S. aureus</i> , резистентный к метициллину (MRSA)

\* Штаммы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра.

• **позднюю НП**, развивающуюся **не ранее 6-го дня с момента госпитализации**, которая характеризуется более высоким риском наличия полирезистентных возбудителей и менее благоприятным прогнозом.

Однако у пациентов с ранней НП и наличием приводимых далее факторов риска также высока вероятность выделения полирезистентных возбудителей:

- антибактериальная терапия в предшествующие 90 дней;
- высокая распространенность антимикробной резистентности у основных возбудителей во внебольничных условиях или в конкретных отделениях стационаров;
- госпитализация в течение 48 ч и более в предшествующие 90 дней;
- пребывание в домах длительного ухода (дома престарелых, инвалидов и др.);
- проведение инфузионной терапии на дому;
- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- лечение ран в домашних условиях;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным полирезистентными возбудителями;
- наличие иммунодефицитного состояния и/или проведение иммуносупрессивной терапии.

Таким пациентам нужно проводить эмпирическую антибактериальную терапию, как и при поздней НП.

**ФАКТОРЫ РИСКА И ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА**

Патогенез НП мультифакторный, причем факторы нередко взаимодействуют между собой (схема 2).

Как известно, нижние дыхательные пути обладают собственными механизмами противoinфекционной защиты, включая иммунную систему, физические факторы (мукоцилиарный клиренс, кашель) др. Как и при пневмонии любой другой этиологии, обязательным условием развития НП является преодоление этих защитных механизмов, что имеет место в следующих случаях:

- повреждение защитных механизмов;
- проникновение в нижние отделы дыхательных путей большого числа (инокулюма) микроорганизмов, преодолевающих соответствующие механизмы противoinфекционной защиты;
- проникновение в нижние отделы дыхательных путей высоковирулентных микроорганизмов.

Для понимания основ патогенеза НП важно также знание соответствующих путей проникновения инфекции в нижние дыхательные пути и легочную ткань:

- аспирация секрета ротоглотки, содержащего потенциальных возбудителей НП;
- аспирация нестерильного содержимого пищевода/желудка;
- ингаляция микробного аэрозоля;
- гематогенное распространение из отдаленного очага инфекции;
- непосредственное попадание возбудителей в дыхательные пути через интубационную трубку или от медицинских работников.

Очевидно, что патогенетическое значение упомянутых путей проникновения инфекции в дыхательные пути неравнозначно, основным является аспирация содержимого ротоглотки, контаминированного соответствующими микроорганизмами.



Схема 2. Принципиальная схема патогенеза нозокомиальной пневмонии [12]



## Аспирация

### Колонизация и аспирация секрета ротоглотки

Колонизация ротоглотки отдельными микроорганизмами, в том числе пневмококком, анаэробами, реже гемофильной палочкой, является универсальным процессом, который наблюдается у здоровых индивидов. Инфицирование секрета ротоглотки грамотрицательными микроорганизмами, прежде всего такими высоковирулентными, как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., у здоровых обследуемых, наоборот, отмечается крайне редко. Однако вероятность орофарингеальной/трахеальной колонизации *P. aeruginosa* и грамотрицательными энтеробактериями возрастает по мере увеличения продолжительности пребывания в стационаре и/или тяжести течения заболевания. Это, в частности, объясняется потерей клетками слизистой оболочки ротоглотки поверхностного фибронектина и обнажением соответствующих рецепторных образований, аффинных к грамотрицательным микроорганизмам. При этом вероятность развития НП у пациентов, у которых произошла колонизация верхних дыхательных путей грамотрицательными

микроорганизмами, увеличивается практически в 10 раз по сравнению с пациентами, у которых она отсутствует.

Аспирация орофарингеального секрета наблюдается едва ли не у половины здоровых лиц, особенно во время сна. Частота аспирации существенно повышается в следующих клинических ситуациях:

- нарушения сознания;
- расстройства акта глотания;
- снижение рвотного рефлекса;
- замедление опорожнения желудка;
- замедление моторики желудочно-кишечного тракта.

### Аспирация нестерильного содержимого пищевода/ желудка

В эзофагеальной жидкости находятся микроорганизмы, но содержимое желудка обычно стерильное, прежде всего вследствие его кислой реакции (низкие значения pH). Колонизация содержимого желудка может произойти в следующих ситуациях:

- ахлоргидрия/гипохлоргидрия;
- мальнотриция;
- энтеральное питание;

Таблица 3

**Факторы риска развития нозокомиальной пневмонии****Факторы риска пациента**

- Преклонный возраст
- Курение
- Заболевания органов дыхания (хронические обструктивные болезни легких, дыхательная недостаточность, грипп)
- Прочие заболевания (сахарный диабет, почечная недостаточность, алкоголизм, мальнутриция и пр.)
- Кома
- Метаболический ацидоз
- Носительство (на слизистой оболочке носа) *S. aureus*
- Любой очаг инфекции в организме, который потенциально может стать источником ее гематогенного распространения

**Факторы контроля инфекционных заболеваний**

- Перекрестные инфекции
- Плохая гигиена полости рта

**Факторы риска, связанные с медицинскими манипуляциями**

- Длительная госпитализация
- Эндотрахеальная интубация
- Медикаментозная терапия (седативные лекарственные средства, миорелаксанты, антациды, блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов, глюкокортикоиды и другие иммуносупрессоры, цитотоксические препараты)
- Длительные и сложные оперативные вмешательства (особенно на органах грудной клетки и брюшной полости)
- Установка назогастрального зонда и питание через него
- Использование внутривенных катетеров
- Кормление в положении лежа

• прием лекарственных средств, повышающих рН желудочного содержимого (антациды, блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов и особенно ингибиторы протонной помпы).

Рефлюкс и аспирация нестерильного содержимого желудка – возможный механизм проникновения возбудителей в дистальные дыхательные пути и респираторные отделы легких, однако роль этого механизма в развитии НП существенно скромнее, чем аспирации секрета ротоглотки.

**Факторы риска развития НП**

Формально можно выделить большое число факторов риска развития НП (табл. 3).

Значение отдельных факторов риска в патогенезе НП не вызывает сомнений. Одним из них традиционно считают преклонный возраст. Имеются свидетельства связи курения (и его интенсивности, оцениваемой числом «пачка-год») с вероятностью развития НП.

Мальнутриция ассоциируется с высоким риском развития НП, возможно, вследствие транслокации бактерий через поврежденный эпителий желудочно-кишечного тракта.

Рано начатое введение пищи через назогастральный зонд способствует сохранению целостности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и предотвращает тем самым транслокацию бактерий че-

рез этот барьер. В то же время данная манипуляция увеличивает риск развития НП. Отчасти это объясняется тем, что при назогастральном питании повышается рН содержимого желудка, способствуя тем самым колонизации желудка, увеличивается его объем и возрастает внутрижелудочное давление, что может привести к рефлюксу и аспирации. Помимо этого, назогастральный зонд может обусловить развитие НП вследствие миграции потенциальных патогенов в ротоглотку; следует учитывать также возможность развития нозокомиального синусита, который является дополнительным фактором риска развития НП. Примечательно, что орогастральная интубация характеризуется более низкой частотой развития нозокомиального бактериального синусита по сравнению с назогастральным расположением зонда.

Общеизвестно, что риск развития НП возрастает после оперативного вмешательства. Особенно это актуально для пациентов, перенесших операции на органах грудной клетки и брюшной полости, для которых характерны развитие ателектазов, а также послеоперационные боли, нарушающие клиренс бронхиального секрета. При этом относительно простые манипуляции/подходы способны существенно уменьшить риск развития послеоперационной пневмонии:

- адекватное обезболивание;
- регулярная физиотерапия грудной клетки (массаж, постуральный дренаж, дыхательные упражнения);

- «поощрение» кашля у невентилируемых пациентов;
- ранняя активизация пациентов (насколько это возможно);
- прием пищи в положении полусидя.

Фибробронхоскопия является самостоятельным фактором риска развития НП у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Отчасти это может быть связано с тем, что продвигаемый через ротоглотку бронхоскоп вызывает колонизацию нижних отделов дыхательных путей потенциально патогенными бактериями. Продвижение бронхоскопа способствует также смещению бактерий, локализующихся на биопленках, выстилающих слизистую оболочку бронхов. Помимо этого, нередко жидкость, вводимая в большом количестве через бронхоскоп, затрудняет клиренс бактерий из нижних отделов дыхательных путей. И хотя связь между этой врачебной манипуляцией и колонизацией дыхательных путей не является безусловной, тем не менее, рекомендуется сдержанный подход к применению фибробронхоскопии у пациентов, находящихся на ИВЛ.

На поверхности интубационной трубки часто образуются биопленки. Источниками бактерий являются поверхность кожи самого пациента, руки врача и медицинской сестры, медицинское оборудование и пр. Биопленки усиливают аккумуляцию бактерий и вырабатывают факторы, снижающие эффективность антибактериальной терапии. Это происходит вследствие более низкого напряжения кислорода и меньшего содержания железа в биопленках, что предполагает анаэробный рост бактерий и меньшую скорость деления клеток. Вследствие этого, например, снижается активность бета-лактамов, поскольку эти антибиотики наиболее активны в отношении делящихся клеток, а активность аминогликозидов уменьшается, так как эти антибиотики активны в отношении аэробных бактерий.

Применение лекарственных средств отдельных классов сопровождается увеличением риска развития НП. Так, седативные препараты увеличивают риск аспирации, снижают кашлевой рефлекс, тем самым способствуя застою бронхиального секрета. Наиболее демонстративны эти эффекты у лиц пожилого возраста и пациентов с расстройствами глотания. У больных, находящихся на ИВЛ, седативные препараты замедляют возвращение к спонтанному дыханию, увеличивают длительность ИВЛ, а значит, и риск развития ВАП. Имеются доказательства того, что применение миорелаксантов также является самостоятельным фактором риска развития НП. Вероятность развития НП увеличивают глюкокортикоиды, цитотоксические препараты.

Применение антацидов и блокаторов гистаминовых  $H_2$ -рецепторов с целью профилактики стрессор-

ных кровотечений из желудочно-кишечного тракта у тяжелобольных приводит к повышению рН содержимого желудка, способствуя тем самым бактериальной колонизации его слизистой оболочки. При применении сукральфата с целью профилактики гастроинтестинальных кровотечений риск развития ВАП ниже.

### Механическая вентиляция

Имеются многочисленные доказательства значительного возрастания риска развития НП у пациентов, находящихся на ИВЛ, равно как и связи между частотой развития НП и длительностью механической вентиляции. При нахождении эндотрахеальной трубки в дыхательных путях пациента нарушаются многие защитные механизмы, а именно:

- затрудняется или полностью исключается отделение образующегося в норме бронхиального секрета посредством мукоцилиарного клиренса и кашля;
- нарушается целостность эпителиальной выстилки трахеи;
- эндотрахеальная трубка представляет собой своеобразную ловушку для секрета, локализуемого выше раздуваемой манжеты, т.е. проксимальнее трахеи. Это может привести к колонизации ротоглотки нозокомиальными бактериями, и контаминированный секрет, просачиваясь между раздутой манжетой и стенкой трахеи, проникает в нижние отделы дыхательных путей;

• бактериальная колонизация может произойти и в процессе отсасывания секрета выше манжеты эндотрахеальной трубки, и бактерии могут оказаться непосредственно в нижних отделах респираторного тракта. Следует учитывать и возможность контаминации увлажняющего резервуара в контуре механической вентиляции, в результате чего пациент ингалирует микробный аэрозоль.

Несмотря на то что в традиционном определении НП фигурирует известный временной критерий – пребывание в стационаре более 48 ч, в настоящее время есть основания считать, что у пациентов, находящихся на механической вентиляции, ВАП может развиваться и в первые 2 сут. Самостоятельными факторами развития ВАП в эти сроки являются:

- сердечно-легочная реанимация;
- остановка сердечной деятельности или дыхания либо нарушения сознания, потребовавшие проведения интубации;
- экстренная интубация независимо от ее причины;
- интегральная оценка состояния пациента по шкале Glasgow менее 9 баллов;
- макроаспирация;
- продолжающееся введение седативных препаратов.

Предшествующее применение антибиотиков уменьшает вероятность развития ВАП в первые 48 ч, но не оказывает профилактического действия в отношении заболевания, развившегося спустя 2 сут от момента госпитализации.

## ДИАГНОСТИКА

Несмотря на известные ограничения, клиническое обследование остается «точкой отсчета» в диагностике НП, и результаты других исследований (в том числе инвазивных) интерпретируют с учетом их возможности уменьшить частоту ложноположительных случаев клинически диагностируемого заболевания.

Клиническая картина НП характеризуется появлением «свежих» очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме грудной клетки в сочетании с такими признаками инфекционного заболевания, как лихорадка, экспекторация гнойной мокроты и/или лейкоцитоз. В связи с этим к числу формализованных диагностических критериев НП относят следующие.

1. Появление на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких.

2. Два из приведенных ниже признаков:

- лихорадка  $>39,3$  °С;
- бронхиальная гиперсекреция;
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^* \leq 240$ .

3. Два из приведенных ниже признаков:

- кашель, тахипноэ, локально выслушиваемые инспираторная крепитация, влажные хрипы, бронхиальное дыхание;
- лейкопения ( $<4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ) или лейкоцитоз ( $>12,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ), палочкоядерный сдвиг ( $>10\%$ );
- гнойная мокрота/бронхиальный секрет ( $>25$  полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения при малом увеличении –  $\times 100$ ).

Однако на практике представленные клинические, лабораторные и рентгенологические критерии в диагностике НП оказываются не вполне надежными, особенно у пациентов, находящихся на ИВЛ. Сходную картину могут давать тромбоемболия ветвей легочной артерии с развитием инфаркта легкого, ателектазы, лекарственные реакции, легочные геморрагии, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и др. Указанные критерии могут оказаться слишком «либеральными» и для пациентов с предшествующими или конкурирующими сердечно-сосудистыми или бронхолегочными заболеваниями. Так, клинический диагноз НП в 10–29% случаев не нахо-

дит подтверждения post mortem; в то же время обнаруживаемая на вскрытии НП в 20–40% случаев не была распознана на основании результатов прижизненного клинико-рентгенологического обследования [8].

Для оценки вероятности наличия у пациента НП может быть использована шкала клинической оценки инфекции легких (Clinical Pulmonary Infection Score – CPIS) [21], с помощью которой осуществляют балльную оценку 7 клинических, лабораторных и рентгенологических параметров (табл. 4). Общая сумма баллов 7 и более с высокой долей вероятности указывает на то, что определяемая у пациента клиническая симптоматика обусловлена инфекционным процессом в легких, а при показателе  $\leq 6$  баллов диагноз НП сомнителен. Шкала CPIS также может быть применена для контроля динамики состояния пациента в процессе лечения и принятия решения о необходимости изменения или возможности прекращения антибактериальной терапии.

Независимо от актуальной клинической ситуации, доступности соответствующих методов инвазивного исследования и прочее при подозрении на НП все пациенты должны подвергаться определенному клиническому обследованию. Оно включает изучение истории заболевания, учет специфических клинических симптомов, свидетельствующих о большой вероятности конкретных возбудителей заболевания, физическое обследование.

Всем пациентам должна быть выполнена рентгенография органов грудной клетки в заднепередней и боковой проекциях. Рентгенография дает возможность не только установить сам факт очаговой инфильтрации легочной ткани (с определением ее локализации), но и оценить степень тяжести НП (мультилобарная распространенность, быстрое прогрессирование пневмонической инфильтрации, кавитация). Очевидна польза рентгенографии и в выявлении такого осложнения НП, как плеврит.

У всех пациентов должно быть проведено исследование содержания газов в артериальной крови или пульсоксиметрия с оценкой сатурации ( $\text{SaO}_2$ ).

При обследовании пациента, у которого заподозрена НП, обязательно выполняют исследование гемокультуры. По возможности до начала антибактериальной терапии следует произвести посевы венозной крови (осуществляют забор 2 образцов крови из 2 разных вен). При заборе крови нужно соблюдать классические правила асептики и стерилизовать место забора 70% этиловым спиртом, а затем 1–2% раствором йода. У взрослых пациентов необходимо получить не менее 20 мл крови для каждого образца, так как это приводит к существенному повышению частоты положительных результатов. Исследование гемокультуры имеет определенное диагностическое и прогностическое значение, при этом у пациентов,

\*  $\text{PaO}_2$  – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, мм рт. ст.,  $\text{FiO}_2$  – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе, %.

Таблица 4

**Шкала клинической оценки инфекции лёгких (CPIS) [21]**

Показатель	Количество баллов
<b>Температура тела, °С</b>	
> 36,5, но < 38,4	0
> 38,5, но < 38,9	1
> 39,0 или < 36,0	2
<b>Количество лейкоцитов в крови, мм<sup>3</sup></b>	
≥ 4000 но ≤ 11000	0
< 4000 или > 11000	1 + 1 (при наличии юных форм ≥ 50%)
<b>Трахеальный секрет</b>	
Отсутствует	0
Негнойный	1
Гнойный	2
<b>Оксигенация (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)</b>	
> 240 или наличие ОРДС (диагноз ОРДС устанавливают при соотношении PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 или при давлении заклинивания в лёгочной артерии < 18 мм рт. ст. и наличии двусторонних очагов инфильтрации)	0
≤ 240 и отсутствие ОРДС	2
<b>Рентгенография органов грудной клетки</b>	
Отсутствие инфильтратов	0
Диффузный инфильтрат	1
Очаговый инфильтрат	2
<b>Прогрессирование процесса в лёгких</b>	
Отсутствие рентгенографического прогрессирования	0
Рентгенографическое прогрессирование (после исключения ОРДС и застойной сердечной недостаточности)	2
<b>Культуральное исследование трахеального аспирата</b>	
Малое количество патогенных (преобладающих) бактерий или отсутствие роста	0
Умеренное или значительное количество патогенных (преобладающих) бактерий	1 + 1 (при наличии аналогичных бактерий при окраске по Граму)
<b>Оценка: общая сумма 7 баллов и более подтверждает диагноз пневмонии</b>	

у которых получены положительные результаты, увеличивается вероятность осложненного течения НП. К сожалению, чувствительность этого метода не превышает 10–25%, а специфичность ограничена из-за большой вероятности того, что у госпитализированных пациентов (особенно тяжелобольных) могут иметь место многочисленные источники бактериемии. Следовательно, микроорганизмы, выделенные из крови, можно рассматривать как возбудителей НП лишь в тех случаях, если аналогичную микробиологическую «находку» удастся обнаружить и при исследовании выделений из верхних дыхательных путей.

Диагностический торакоцентез, безусловно, показан при наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме 10 мм и больше, прежде всего для исключения эмпиемы плевры. Исследование плевральной жидкос-

ти должно включать определение содержания белка, глюкозы, активности лактатдегидрогеназы, pH, подсчет форменных элементов крови, окраску по Граму и на кислотоустойчивые палочки, микроскопию мазков плевральной жидкости и ее посев, в том числе на *Mycobacterium tuberculosis*.

Серологические исследования имеют ограниченную диагностическую ценность, поэтому при обследовании пациентов, у которых заподозрена НП, их, как правило, не используют. Эти тесты, имеющие эпидемиологическое значение, в части случаев могут оказаться полезными в ретроспективной диагностике, например легионеллезной инфекции.

Применение микробиологического исследования мокроты (бактериоскопия мазков, окрашенных по Граму, посев) у неинтубированных пациентов, у которых заподозрена НП, ограничено. Основное значение культурального исследования мокроты

состоит в выявлении устойчивых штаммов вероятных возбудителей НП. Однако специфичность этого метода в плане выявления возможной этиологии заболевания низкая (0–30%), что объясняется контаминацией образцов мокроты микрофлорой, привычно колонизирующей ротоглотку/верхние дыхательные пути у госпитализированных пациентов. У пациентов, которым не проводили антибактериальную терапию, отрицательные результаты бактериоскопии/посева мокроты с большой вероятностью свидетельствуют об отсутствии НП как возможной причины лихорадки и инфильтрации легочной ткани.

У интубированных пациентов, у которых заподозрена НП, наиболее доступным способом получения материала для микробиологического исследования является эндотрахеальная аспирация (ЭТА). Подобно исследованию мокроты у неинтубированных пациентов, ЭТА характеризуется ограниченной диагностической ценностью – при чувствительности, достигающей 82–88%, специфичность метода не превышает 27–33%. В связи с этим основное значение микробиологического исследования эндотрахеальных аспиратов состоит в исключении определенных видов возбудителей НП при отрицательных результатах исследования. Так, отсутствие *Pseudomonas* spp. в материале, полученном с помощью ЭТА, указывает на крайне низкую вероятность синегнойной этиологии заболевания. При количественной оценке микробной обсемененности аспиратов диагностически значимыми являются титры микробных тел  $10^5$  КОЕ и выше. В случаях превышения указанных пороговых значений микробной обсемененности значительно возрастает специфичность исследования (до 95%), но одновременно существенно снижается его чувствительность (до 43%).

Данные о роли инвазивных диагностических методов при обследовании пациентов с клинически предполагаемой НП противоречивы. Наиболее популярным из этих методов является «защищенная» браш-биопсия слизистой оболочки бронхов. Данный метод заключается в использовании «защищенной» катетра-щеточки, которую выдвигают примерно на 3 см от конца бронхоскопа в нужный субсегментарный отдел бронхиального дерева. Если при этом визуализируется гнойный секрет, то щетку проворачивают в нем несколько раз; после взятия материала щетку втягивают во внутреннюю канюлю, а ту – в наружную, после чего катетер извлекают из внутреннего канала фиброbronхоскопа. После очистки канюли 70% этиловым спиртом ее отрезают стерильными ножницами, помещают в пузырек, содержащий 1 мл транспортной среды, и без промедления доставляют в микробиологическую лабораторию. Диагностически значимым уровнем микробной обсемененности, разделяющим «колониализацию» и «инфекцию», является титр микробных

тел  $10^3$  КОЕ и выше. При этом чувствительность и специфичность «защищенной» браш-биопсии достигают 82 и 89% соответственно. К сожалению, воспроизводимость этого метода у одного и того же больного невысока. Еще одно обстоятельство, ограничивающее диагностическую ценность «защищенной» браш-биопсии, – уменьшение числа микробных тел в случаях предшествующей антибактериальной терапии.

В отличие от «защищенной» браш-биопсии на основании результатов исследования жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), можно судить о микробной обсемененности огромного числа альвеол ( $10^6$ ). Чувствительность и специфичность посева этой жидкости при титре микробных тел более  $10^4$  КОЕ сравнимы с таковыми «защищенной» браш-биопсии и достигают 91 и 100% соответственно.

Очевидно, что роль и место неинвазивных (ЭТА) и инвазивных («защищенная» браш-биопсия, БАЛ) диагностических методов при обследовании пациентов, у которых заподозрена НП, нужно определять, исходя из клинической целесообразности их применения и доступности. При этом следует иметь в виду, что применение микробиологического исследования с целью минимизировать частоту ложноположительной диагностики НП не дает ожидаемого результата в случаях высокой вероятности установления диагноза заболевания с клинико-рентгенологических позиций. «Конечной точкой» в определении диагностической ценности неинвазивных и инвазивных методов исследования являются результаты лечения. В связи с этим важно подчеркнуть, что до настоящего времени не получены данные, которые бы свидетельствовали об оптимизации исходов НП при использовании «агрессивной» диагностической тактики.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Исследования, выполненные в последние годы, позволили определить два важнейших правила, которые следует соблюдать при лечении пациентов с НП:

- обеспечить проведение адекватной антибактериальной терапии (АБТ);
- избегать нерационального и избыточного применения антибиотиков у пациентов данной категории.

Для выполнения первого условия необходимы своевременное выявление пациентов с НП и незамедлительное назначение им эмпирической АБТ, предположение об эффективности которой в данной клинической ситуации основывается на сведениях о наиболее вероятных возбудителях инфекции и локальных данных о профиле их резистентности к антибиотикам.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что ключевым моментом, во многом определяющим исход лечения пациента с НП, является незамедлительное назначение эффективной эмпирической

кой АБТ. Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют, что при неадекватном выборе стартового режима АБТ его изменения в процессе лечения уже не могут оказать благоприятное влияние на показатели летальности среди пациентов с НП [12, 13, 16, 24].

Для реализации второго правила АБТ в последние годы был предложен ряд подходов: улучшение качества диагностики НП и отказ от проведения АБТ при сомнении в диагнозе заболевания; административные ограничения на назначение антибиотиков (позволяют уменьшить неоправданно частое применение некоторых высокоэффективных препаратов); тактика деэскалации (замена антибиотиков широкого спектра действия на препараты более узкого спектра); уменьшение общей длительности курса приема антибиотиков на основании регулярного контроля за состоянием пациента и результатами микробиологического исследования [3].

Далее представлена краткая характеристика антибиотиков, используемых в лечении больных НП.

### Бета-лактамы антибиотики

#### Пенициллины

Из пенициллинов в настоящее время на российском рынке нет препаратов, обладающих достаточной активностью против основных возбудителей НП. Антистафилококковые пенициллины (например, оксациллин) обладают клинически значимой активностью только в отношении *Staphylococcus* spp., однако во многих ОРИТ отмечается высокая частота выделения MRSA, резистентных ко всем β-лактамам антибиотикам и антибиотикам многих других классов (полирезистентные стафилококки).

#### Ингибиторозащищённые пенициллины

Из ингибиторозащищённых пенициллинов можно рекомендовать амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат и пиперациллин/тазобактам. Эти препараты активны в отношении как пневмококков, так и пенициллино-резистентных *S. aureus*. Кроме того, они действуют и на анаэробы, что следует учитывать в тех случаях, когда нельзя исключить аспирационный синдром.

Несомненным достоинством ампициллина/сульбактама является его действие на *Acinetobacter* spp., что обусловлено антимикробной активностью сульбактама в отношении данного микроорганизма.

Тикарциллин/клавуланат обладает высокой активностью в отношении *P. aeruginosa*, активен против *S. maltophilia* и некоторых штаммов *B. cepacia*.

Пиперациллин/тазобактам, обладает высокой активностью против *P. aeruginosa* и, кроме того, са-

мый активный из препаратов этой группы в отношении *Enterococcus* spp.

Все ингибиторозащищённые пенициллины не действуют на MRSA и *Legionella* spp., обладают активностью *in vitro* в отношении БЛРС-продуцирующих грамотрицательных бактерий, однако достоверные данные об их клинической эффективности отсутствуют.

#### Цефалоспорины

Из цефалоспоринов при лечении НП используют только препараты III и IV поколений. Эти антибиотики с практической точки зрения целесообразно разделить на 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия антисинегнойной активности. Цефотаксим и цефтриаксон такой активностью не обладают в отличие от цефтазидима, цефоперазона и цефепима. По антисинегнойной активности последние можно расположить следующим образом: цефоперазон < цефтазидим = цефепим. К достоинствам последнего следует отнести его более высокую активность в отношении *Staphylococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp. и *Serratia* spp. по сравнению с цефалоспорином III поколения, что необходимо принимать во внимание в стационарах, где преобладают эти возбудители.

Цефалоспорины не действуют на MRSA и БЛРС-продуцирующие грамотрицательные бактерии. Наибольшей активностью *in vitro* в отношении БЛРС-продуцирующих микроорганизмов обладает цефепим, однако клиническое значение этого феномена неясно. Кроме того, цефалоспорины неактивны против *Legionella* spp.

#### Ингибиторозащищённые цефалоспорины

Данная группа представлена только одним препаратом – цефоперазоном/сульбактамом, который характеризуется более широким спектром активности, чем цефоперазон и другие цефалоспорины. *In vitro* он действует на многие БЛРС-продуцирующие микроорганизмы, анаэробы, *Acinetobacter* spp. (благодаря сульбактаму).

#### Карбапенемы

В России из препаратов данной группы при лечении НП используют имипенем и меропенем. С практической точки зрения, важнейшее значение имеет активность карбапенемов в отношении БЛРС-продуцирующих микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*. Кроме того, они действуют на *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* и анаэробы. Карбапенемы нельзя применять совместно с другими бета-лактамами

антибиотиками, но можно комбинировать с фторхинолонами, амикацином, линезолидом.

Новый препарат этой группы – эртапенем, преимуществом которого является возможность однократного применения. Следует помнить, что он не обладает клинически значимой активностью в отношении *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Все карбапенемы не действуют на MRSA и *Legionella* spp.

#### *Другие бета-лактамы антибиотики*

Из других бета-лактамов может быть применен азтреонам, обладающий активностью только против грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa*. Следует помнить, что он, так же как пенициллины и цефалоспорины, разрушается БЛРС.

#### **Аминогликозиды**

Из аминогликозидов наиболее важным препаратом является амикацин. Это объясняется тем, что в России грамотрицательные бактерии в большинстве случаев обладают перекрёстной резистентностью к другим аминогликозидам (гентамицину, тобрамицину и нетилмицину).

В последнее время значение аминогликозидов существенно уменьшилось не только из-за повышения частоты развития резистентности к ним, но также в связи с появлением данных, свидетельствующих о том, что применение препаратов этой группы не приводит к повышению эффективности терапии [7, 20]. Кроме того, аминогликозиды достаточно сложно дозировать (дозу рассчитывают в миллиграммах на 1 кг с учетом должной массы тела, функции почек и пр.), при их применении требуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга, который недоступен большинству лабораторий. Следует помнить, что всю суточную дозу аминогликозидов можно вводить однократно внутривенно капельно.

#### **Фторхинолоны**

Из препаратов этой группы наиболее широкое распространение получили цiproфлоксацин и левофлоксацин, которые обладают выраженной активностью против грамотрицательных аэробных бактерий, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* spp. (за исключением MRSA), *Legionella* spp., причём левофлоксацин более активен, чем цiproфлоксацин, в отношении *Staphylococcus* spp., *S. pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Chlamydophila* spp. и *Mycoplasma* spp. Самым активным в отношении *S. pneumoniae*, *Staphylococcus* spp. среди фторхинолонов является моксифлоксацин, однако он не обладает клинически значимой активностью в отношении *P. aeruginosa*.

#### **Макролиды**

Значение этих препаратов при лечении НП невелико: их можно использовать только при доказанной «атипичной» этиологии в качестве одного из компонентов комбинированной терапии. Однако и эта сфера их применения сокращается в связи с использованием в клинической практике фторхинолонов, спектр активности которых включает как «типичные», так и «атипичные» возбудители.

#### **Ванкомицин**

Ванкомицин обладает доказанной эффективностью в отношении MRSA. Ванкомицинорезистентные штаммы (3) *S. aureus* описаны только в США, однако в России у грамположительных бактерий резистентность к этому антибиотику не выявлена.

#### **Оксазолидиноны**

Из препаратов нового класса оксазолидинонов в клинической практике используют линезолид, основное значение которого заключается в активности против полирезистентных грамположительных микроорганизмов, включая MRSA и ванкомицинорезистентные штаммы *Enterococcus* spp. (VRE). Преимуществом этого препарата является наличие лекарственных форм для парентерального и перорального введения, причём биодоступность последней составляет около 100%.

#### **Препараты других групп**

Основное значение ко-тримоксазола заключается в его активности в отношении *Stenotrophomonas maltophilia*, обладающей природной полирезистентностью, в том числе к карбапенемам. Кроме того, данный препарат иногда действует на MRSA, но его назначение при инфекции, вызванной этим возбудителем, возможно только после подтверждения его чувствительности *in vitro*.

Значение полимиксина Б определяется его уникальной активностью в отношении полирезистентных *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Однако при его применении развивается ряд нежелательных реакций, к тому же отсутствуют данные, подтверждающие клиническую эффективность препарата при НП. В настоящее время также проводят исследования с целью оптимизации режима дозирования и разработки критериев оценки чувствительности полимиксина Б.

#### **Комбинированная терапия**

До настоящего времени остаётся открытым вопрос о необходимости назначения комбинированной тера-



пии при НП. С одной стороны, появление препаратов ультраширокого спектра действия (например, карбапенемов), обладающих активностью в отношении большинства возбудителей НП, а также данные об отсутствии повышения эффективности терапии при использовании комбинации антимикробных препаратов [11, 19], свидетельствуют в пользу монотерапии. С другой стороны, уменьшение риска развития резистентности, например у штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., при проведении комбинированной АБТ, теоретическая возможность синергизма между некоторыми антибиотиками (например, бета-лактамами и аминогликозидами) указывают на потенциальные преимущества использования комбинаций.

Наиболее обоснованным представляется следующий подход к назначению АБТ в зависимости от сроков развития НП. При ранней НП, развившейся у пациентов, у которых отсутствуют факторы риска, рекомендуется проведение монотерапии. При поздней НП или НП, развившейся у пациентов, у которых

имеются известные факторы риска полирезистентных возбудителей, использование комбинации антибиотиков более оправданно, по крайней мере, до идентификации возбудителя и определения его чувствительности.

Предлагаемые схемы эмпирической АБТ НП и рекомендуемые дозы антибиотиков для внутривенного введения представлены в табл. 5 и 6.

### Пути введения антибиотиков

В начале лечения большинству пациентов с НП антибиотики необходимо вводить внутривенно. В дальнейшем в случае клинической эффективности терапии и отсутствия нарушений функций желудочно-кишечного тракта возможен пероральный прием препаратов, обладающих хорошей биодоступностью (например, фторхинолонов и линезолида) – так называемая ступенчатая терапия.

Перспективным подходом также является введе-

Таблица 5

#### Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии [10]

Группировка пациентов	Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые антибиотики / комбинации антибиотиков
Ранняя НП, отсутствие факторов риска полирезистентных возбудителей	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> Энтеробактерии: <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>S. marcescens</i>	Цефалоспорин без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим) или Бета-лактамы без антисинегнойной активности (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) или Левифлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин или Карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем)
Поздняя НП или НП с факторами риска полирезистентных возбудителей (независимо от сроков возникновения)  MRSA	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> (БЛРС)* <i>Acinetobacter</i> spp.* <i>L. pneumophila</i> *	Цефалоспорин с антисинегнойной активностью (цефепим, цефтазидим, цефоперазон) или Карбапенем с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем) или Бета-лактамы с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат) + Фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин или левифлоксацин) или Амикацин + Линезолид или ванкомицин (при наличии факторов риска наличия MRSA)

\* При наличии БЛРС-продуцирующего штамма (например, *K. pneumoniae*) или подозрении на *Acinetobacter* spp. оптимальным выбором является карбапенем. При подозрении на *L. pneumophila* в качестве одного из компонентов терапии предпочтение следует отдавать фторхинолону (а не аминогликозиду).

Таблица 6

**Дозы внутривенно вводимых антибиотиков, применяемых при эмпирической терапии нозокомиальной пневмонии у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и печени**

Препарат	Доза
Цефалоспорины без антисинегнойной активности	
Цефотаксим	1–2 г 3 раза в сутки
Цефтриаксон	1–2 г 1 раз в сутки
Цефалоспорины с антисинегнойной активностью	
Цефепим	2 г 2–3 раза в сутки
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефоперазон	2–3 г 2–3 раза в сутки
Карбапенемы	
Имипенем	0,5 г 4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки
Меропенем	1 г 3 раза в сутки
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
Ингибиторозащищенные бета-лактамы антибиотики	
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3–4 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	1,5 г 3–4 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	2,25–4,5 г 3–4 раза в сутки
Тикарциллин/клавуланат	3,1 г 3–4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	2–4 г 2–3 раза в сутки
Другие бета-лактамы антибиотики	
Азтреонам	1–2 г 3–4 раза в сутки
Аминогликозиды	
Гентамицин	5 мг/кг в сутки*
Амикацин	15–20 мг/кг в сутки*
Фторхинолоны без антисинегнойной активности	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Фторхинолоны с антисинегнойной активностью	
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки
Левифлоксацин	500–750 мг 1 раз в сутки
Препараты с активностью против MRSA	
Ванкомицин	15 мг/кг 2 раза в сутки **
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки

\* Остаточные концентрации гентамицина и амикацина должны быть соответственно меньше 1 и 4–5 мкг/мл.

\*\* Остаточные концентрации ванкомицина должны быть 15–20 мкг/мл.

ние бета-лактамов антибиотиков путем постоянной инфузии, которая имеет определенные фармакокинетические, экономические и, возможно, клинические преимущества перед традиционным интермиттирующим введением.

В последние годы также появляются данные об аэрозольном введении некоторых препаратов, в частности аминогликозидов и полимиксина Б. Несмотря на теоретические преимущества подобного подхода (более высокие концентрации препаратов в лёгочной ткани и пр.) и отдельные сообщения об его эффективности при выявлении полирезистентных *P. aeruginosa* (для полимиксина Б), необходимо получить более достоверные данные для определения

возможности широкого клинического применения этого пути введения.

**Длительность антибактериальной терапии**

Традиционно рекомендуемая длительность терапии НП 14–21 день. В то же время было показано, что при ВАП значительное клиническое улучшение наблюдалось в течение первых 6 дней терапии, а увеличение её длительности до 14 дней приводило к колонизации *P. aeruginosa* и микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* [23].

Возможность уменьшения длительности терапии НП подтверждается результатами контролируемых

клинических исследований. Так, в частности, у пациентов с ВАП эффективность адекватной эмпирической терапии, которую проводили в течение 8 и 15 дней, была одинаковой [6]. В еще одном из недавно завершившихся исследований благодаря использованию тактики быстрой (в течение 48 ч) отмены антибиотиков у пациентов с ВАП при разрешении клинических симптомов инфекционного поражения легких удалось уменьшить длительность лечения до 5,8 дня при пневмонии, вызванной грамотрицательными бактериями, даже несмотря на выделение резистентных штаммов этих микроорганизмов [18].

### Оценка эффективности терапии

Клиническая оценка эффективности основывается на определении динамики таких показателей, как лихорадка, количество и характер мокроты, лейкоцитоз или лейкопения, оксигенация крови, рентгенологическая картина, результаты оценки состояния других органов и систем. Клиническое улучшение обычно отмечается через 48–72 ч после начала терапии, поэтому стартовую терапию НП в течение этого периода времени, как правило, не меняют. Исключение составляют случаи, когда отмечается прогрессирующее ухудшение состояния больного или полученные при микробиологическом исследовании данные свидетельствуют о необходимости изменения АБТ.

Рентгенография органов грудной клетки имеет ограниченную ценность при анализе динамики течения тяжёлой НП, так как при этом часто первоначально отмечается рентгенологическое ухудшение, особенно у пациентов с бактериемией или инфекцией, вызванной высоковирулентными микроорганизмами. Кроме того, у пожилых пациентов и лиц с со-

путствующими заболеваниями (например, ХОБЛ) рентгенологическое разрешение значительно отстает от клинического улучшения. Прогностически неблагоприятными рентгенологическими признаками являются поражение других долей легкого, увеличение размера инфильтрата более чем на 50% в течение 48 ч, появление очагов деструкции, наличие большого количества плеврального выпота.

Существенную помощь в клинической оценке динамики состояния пациента с НП может оказать использование шкалы CPIS [13].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что приведенные выше положения Российских рекомендаций по проведению эмпирической антибактериальной терапии НП имеют ориентировочный, в определенном смысле условный характер, поскольку только знание локальной эпидемиологии и резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций дает возможность создать стандарты лечения этого заболевания. Рекомендации необходимо регулярно пересматривать, уточнять и обновлять, учитывая множество динамично меняющихся факторов (появление новых антибактериальных препаратов, развитие устойчивости к доступным антибиотикам и др.), способных изменить наши привычные представления о подходах к терапии НП. Однако не вызывает сомнения и тот факт, что представленные рекомендации по диагностике и эмпирической антибактериальной терапии НП, хотя и являются в определенной степени условными, но их отсутствие порождало небезопасную разноречивость в подходах к лечению этого тяжелого, нередко угрожающего жизни заболевания.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. Нозокомиальная пневмония в хирургии: Метод. рекомендации РАСХИ. – М., 2003.
2. Чучалин А.Г., Синапольников А.И., Страчунский Л.С. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Клин. микроб. антимикроб. химиотер. – 2005; 7(1): 4–31.
3. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in Intensive Care Unit: ICU Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med 1996; 22: 387–394.
4. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies. Amer. J. Respir Crit Care Med 1996; 153: 1711–1725.
5. Bodmann K.-F., Lorenz J., Bauer T.T. et al. Nosocomial pneumonia: prevention, diagnosis, and treatment. Chemother J 2003; 12: 33–44.
6. Chastre J., Wolff M., Fagon J.-Y. et al. Comparison of

8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. A randomized trial. JAMA 2003; 290: 2588–2598.

7. Cometta A.J., Baumgartner D., Lew D. et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 1309–1313.

8. Fabregas N., Ewig S., Torres A. et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. Thorax 1999; 54: 867–873.

9. Heyland D.K., Cook D.J., Griffith L. et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Amer J Crit Care Med 1999; 159: 1249–1256.

10. Hospital-acquired Pneumonia Guideline Committee of the American Thoracic Society & Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and healthcare-associated pneumonia. Amer J Respir Crit Care Med 2005 (в печати).

11. *Iregui M., Ward S., Sherman G.* et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122: 262–268.
12. *Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E.* APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–829.
13. *Kollef M.H.* Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl. 4): S131–S138.
14. *Kollef M.H.* The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital-acquired infections. *Amer J Med* 2003; 115: 582–584.
15. *Kollef M.H.* Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:1396–1405.
16. *Kollef M.H., Scherman G., Want S.* et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462–474.
17. *Mandell L.A., Campbell G.D.Jr.* Nosocomial pneumonia guidelines. An international perspective. *Chest* 1998; 113 (Suppl.): 188S–193S.
18. *Micek S.T., Ward S., Fraser V.J.* et al. A randomized controlled trial of antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1791–1799.
19. *Niederman M.S.* Therapy of ventilator-associated pneumonia: What more can we do to use less antibiotics? *Crit Care Med* 2004; 32: 2344–2345.
20. *Paul M., Benuri-Silbiger I., Soares-Weiser K.* et al. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* – 2004; 328: 668.
21. *Pugin J., Auckenthaler R., Mili N.* et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic blind broncho-alveolar lavage fluid. *Amer Rev Respir Dis* 1991; 143: 1121–1129.
22. *Rello J., Ollendorf D.A., Oster C.* et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2115–2121.
23. *Singh N., Rogers P., Atwood C.W.* et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. *Amer J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505–511.
24. *Teasdale C., Jennett B.* Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81–83.
25. *Trouillet J.L., Chastre J., Vuagnat A.* et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Amer J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531–539.

## Различия в этиологической структуре циррозов и цирроза-рака печени, включая заболевания с летальным исходом, у стационарных больных

А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, А.И. Павлов, С.Г. Пехташев, А.П. Васильев, Д.С. Пономаренко

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого, Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

### РЕЗЮМЕ

Изучены этиологические факторы у 1945 больных циррозом печени (ЦП) и 73 больных циррозом-раком печени. Выделены три группы больных. Первая – 882 стационарных больных ЦП, леченных в 1992–2003 гг. в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, из них вирусные ЦП диагностированы у 44,3%, алкогольные – у 40,9%. На протяжении 12 лет у этих больных отмечены снижение частоты развития HCV-ЦП, дальнейшее уменьшение доли HBV-ЦП и некоторое увеличение доли алкогольных ЦП. Вторая группа – 62 больных ЦП с летальным исходом, леченных в 3-м ЦВКГ им. А.А. Вишневого в 1996–2004 гг., из них вирусные циррозы выявлены у 20,9%, алкогольные – у 56,4%. Полученные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности профилактики и лечения быстро прогрессирующих циррозов, в первую очередь алкогольных. Суммарного роста числа умерших больных ЦП за 9 лет не отмечено. Третья группа – 73 больных циррозом-раком печени, леченных в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и 3-м ЦВКГ им. А.А. Вишневого. Вирусзависимые карциномы развились у 47,9% больных, алкогольные – у 38,4%. Этиологическая структура цирроза-рака ближе к таковой в первой группе больных. В этих группах у большинства больных наблюдались медленно прогрессирующие формы ЦП.

Полученные результаты отражают определенные успехи лечебно-профилактических мероприятий в отношении вирусных заболеваний печени и отсутствие таковых в отношении алкогольных заболеваний печени.

**Ключевые слова:** вирусные и алкогольные циррозы печени, цирроз-рак печени.

Проблема циррозов печени (ЦП) вызывает у врачей определенную тревогу: смертность при этом заболевании заметно не уменьшается, на ЦП и цирроз-рак приходится до 90% летальных исходов всех хронических заболеваний печени [4, 7, 8, 13, 20, 27]. Правда, появились первые сообщения о значительной эффективности лечения части больных ЦП, возможности снижения у них интенсивности фиброза печени и прекращения развития осложнений заболевания. Так, S. Serpaggi и соавт. [36] провели курсы лечения 136 больных ЦП с последующим 10-летним наблюдением и повторной биопсией печени. У 22 (16,2%) из них отмечено уменьшение индекса фиброза по Metavir в среднем на 1,35: у 14 больных – HCV-ЦП (10,3% случаев заболевания этой этиологии), 3 – HBV-ЦП (18,7%),

у 5 – аутоиммунным ЦП (50%) и ни у одного больного алкогольным ЦП.

В связи с повышением критерия оценки течения ЦП – уровня фиброза – пристальное внимание привлечено к изучению фиброгенеза печени [10, 21, 23, 25], что позволяет уточнить механизмы формирования фиброза.

В прогрессировании ряда хронических заболеваний печени все большее значение придают стеатозу, как бы открывающему путь к развитию фиброза печени [13, 16, 24–26, 33]. Этот путь часто определяется интенсивностью воспалительно-некротического процесса – активностью стеатогепатита [16, 24]. Раньше считали, что инсулинорезистентность является лишь одной из характеристик стеатогепатита, в последние годы роль инсулинорезистентности в про-

грессировании фиброза все более повышается. Это касается больных с ожирением и сахарными диабетом 2-го типа, а также больных стеатозом, развившимся на фоне хронического гепатита С [32, 34, 37]. Существует мнение о самостоятельной роли инсулинорезистентности в прогрессировании фиброза [30, 31]. В связи с этим средства борьбы с инсулинорезистентностью начинают рассматривать как мероприятия, препятствующие дальнейшему прогрессированию фиброза печени.

Все больше внимания уделяют изучению ангиогенеза при хронических заболеваниях печени. Под ангиогенезом подразумевают новообразование мельчайших артерий, вен и лимфатических сосудов на фоне воспалительных процессов, приводящих к прогрессированию фиброза печени. В этих процессах велика роль васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), большая часть которого производится, по-видимому, поврежденными перипортальными гепатоцитами. По крайней мере, начальная фаза патологического ангиогенеза тесно связана с состоянием синусоидов печени, особенно с клетками Купфера и Ито. Как известно, эти клетки производят значительную часть провоспалительных и фиброгенных цитокинов. В настоящее время идет поиск блокаторов VEGF, патогенных цитокинов и эндотоксина. В качестве блокаторов VEGF, правда, малоэффективных, предложены талидомид и метотрексат. Заслуживает внимания эдаравон, в последние годы используемый в Японии как эффективное средство при мозговых инсультах, а также с успехом применяемый в экспериментах и клинической практике при острых повреждениях печени. Препарат обладает свойствами мощного антиоксиданта, блокатора эндотоксина, провоспалительных и фиброгенных цитокинов [29, 30, 38, 39].

Результаты исследования по изучению роли неалкогольного стеатогепатита, инсулинорезистентности и ангиогенеза в прогрессировании фиброза, а следовательно, и ЦП в настоящей статье не приводятся, поскольку эти исследования еще не закончены.

До сих пор малоизвестны различия в этиологической структуре всех ЦП и летальных исходов этих заболеваний, а также цирроза-рака. Подобные данные позволили бы оценить эффективность лечебно-профилактических мероприятий и наметить дальнейшие пути их совершенствования.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения этих задач проведено исследование этиологических факторов ЦП, а также цирроза-рака в двух крупных многопрофильных стационарах – ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и 3-м ЦВКГ им. А.А. Вишневого, обслуживающих четко очерченную группу населения. Среди больных преобладали

мужчины старше 30 лет. Полученные результаты приближаются к данным о частоте этиологических форм перечисленных заболеваний печени в популяции.

Изучены этиологические факторы у 1945 больных ЦП и 73 больных циррозом-раком. Диагноз у большинства больных ЦП (1682 – 86,5%) подтвержден на вскрытии, а также результатами лапароскопий и биопсий печени. У остальных диагностированы активные хронические заболевания печени с признаками портальной гипертензии, установленной при инструментальных исследованиях. Из больных ЦП выделены две группы: первая – 882 больных, лечившихся в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в 1992–2003 гг., вторая – 62 больных ЦП с летальным исходом, леченных в 3-м ЦВКГ им. А.А. Вишневого в 1996–2004 гг.; третью группу составили 73 больных, леченных по поводу цирроза-рака печени в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и 3-м ЦВКГ им. А.А. Вишневого. У всех 73 больных циррозом-раком диагноз подтвержден морфологически.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При наблюдении за больными первой группы в течение 12 лет установлено, что доля пациентов с HCV-ЦП и алкогольным ЦП несколько увеличилась, а больных HBV-ЦП уменьшилась (табл. 1).

Соотношение больных хроническими гепатитами С и В (предшественники вирусных циррозов) в гепатологических отделениях составляет 3–5:1 [3, 19], а больных HCV- и HBV-ЦП – 1,3:1. Эти данные дают основание полагать, что циррогенность хронического гепатита С в 2–3 раза ниже, чем циррогенность хронического гепатита В.

Оценено влияние противоэпидемических мероприятий по борьбе с HBV-инфекцией на частоту развития ЦП (табл. 2). При наблюдении в течение 31 года доля HBV-ЦП уменьшилась с 41,1 до 17,1%, т. е. в 2,4 раза. Первоначальное уменьшение связано, по-видимому, с проведением противоэпидемических мероприятий, в первую очередь с отсевом доноров, у которых получены положительные результаты анализа на наличие HBsAg. Через 14 лет после начала этого отсева доля HBV-ЦП начала уменьшаться, и такая тенденция наблюдалась в дальнейшем. В последние 10 лет эта положительная тенденция сохраняется также благодаря лечению хронических гепатитов В и HBV-ЦП (класс А по Чайльду–Пью) антивирусными препаратами.

Важную роль в развитии и прогрессировании вирусных циррозов играют дополнительные факторы (табл. 3). Они выявлены у 62,4% больных HCV-ЦП и 32,4% пациентов с HBV-ЦП. Таким образом, появляется основание говорить о важности защиты боль-

**Таблица 1**

**Частота выявления основных этиологических факторов в развитии циррозов печени (1992–2003 гг., ГВКГ им. Н.Н. Бурденко)**

Этиологический фактор	1992–1995 гг.		1996–2000 гг.		2001–2003 гг.		Всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
HCV (суммарно)	67	23,6	87	26,1	67	25,4	221	25,1
HBV (суммарно)	62	21,8	62	18,6	45	17,1	169	19,2
Алкоголь	110	38,7	139	41,7	112	42,6	361	40,9
Прочие	26	9,1	27	8,1	24	9,1	77	8,7
Не установлен (криптогенный цирроз)	19	6,7	20	6,0	15	5,7	54	6,1
<b>Итого...</b>	<b>284</b>	<b>100,0</b>	<b>335</b>	<b>100,0</b>	<b>263</b>	<b>100,0</b>	<b>882</b>	<b>100,0</b>

**Таблица 2**

**Динамика противоэпидемических мероприятий, включая расширение возможностей диагностики HBV-инфекцией, в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и оценка их эффективности по частоте развития HBV-циррозов печени**

1967–1969 гг.	Централизованная стерилизация шприцев и систем, начало применения индивидуальных шприцев и систем Существенно ограничены показания к переливанию крови
1969 г.	Начато определение HBsAg у больных гепатологического отделения
1971 г.	Начато определение HBsAg в лаборатории госпиталя
1972 г.	Начата браковка крови доноров по HBsAg в отделении переливания крови
1992 г.	Начата вакцинация против HBV-инфекций
<b>Доля HBV-циррозов, диагностированных в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко</b>	
<b>1972–1984 гг. – 41,1%      1992–1995 гг. – 21,8%</b> <b>1986–1988 гг. – 36%        2001–2003 гг. – 17,1%</b>	

**Таблица 3**

**Признанные (алкоголь) и вероятные дополнительные этиологические факторы в развитии вирусных циррозов печени (ГВКГ им. Н.Н. Бурденко)**

Этиологический фактор	HCV (суммарно 109 человек – 100%)		HBV (суммарно 74 человека – 100%)	
	абс. число	%	абс. число	%
Алкоголь	31	28,4	10	13,5
Подпеченочный холестаз (преимущественно холедохолитиаз и стенозирующий дуоденальный папиллит)	14	12,8	5	6,8
Длительный прием гепатотоксичных и иммунодепрессивных лекарств	12	11,0	5	6,8
Недостаточность кровообращения II–III степени	11	10,1	4	5,4
Всего с дополнительными этиологическими факторами	68	62,4	24	32,4
<b>Моноэтиологические циррозы</b>	<b>41</b>	<b>37,6</b>	<b>50</b>	<b>67,6</b>

ных, особенно HCV-ЦП, от дополнительных патогенных факторов [1, 11, 14, 18].

Самые длительные наблюдения (58 лет) проведены за больными алкогольным ЦП (табл. 4).

Таблица 4

**Роль алкоголя в развитии цирроза печени у стационарных больных (ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, наблюдение в течение 58 лет)**

Период наблюдения, годы	Больные ЦП		В том числе алкогольной этиологии		Потребление алкоголя на человека в год
	абс. число	%	абс. число	%	
1946–1958	183	100,0	37	20,2	3 л (1946–1947 гг.)
1959–1970	334	100,0	116	34,7	
1972–1984	584	100,0	208	35,6	
1992–1995	284	100,0	110	38,7	
1996–2000	335	100,0	139	41,5	
2001–2003	263	100,0	127	48,2	
Всего ...	1983	100,0	737	37,2	15 л + 6 л из подпольных источников

Таблица 5

**Этиология циррозов печени с летальным исходом и средний возраст больных, умерших в 1996–2004 гг. (3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневского)**

Этиологический фактор	Умершие больные		Средний возраст умерших больных, годы
	абс. число	%	
Алкоголь	34	54,8	51,7±24,3
HBV	7	11,3	49,6±13,8
HCV	4	6,4	72,0±4,2
HBV + HCV	1	1,6	81,0
HBV + алкоголь	2	3,2	59,5±6,8
ПБЦ	3	4,8	58,5±7,3
ВБЦ	1	1,6	45,0
Не установлен (криптогенный цирроз)	10	16,1	58,3±12,4
Всего ...	62	100,0	55,3±25,7

Условные обозначения. ПБЦ – первичный билиарный цирроз; ВБЦ – вторичный билиарный цирроз.

Число больных алкогольным ЦП, ежегодно поступавших в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, в 1946–1958 гг. равнялось 3, а в 2001–2003 гг. – 42, т. е. за 43 года наблюдения увеличилось в 14 раз. Столь значительное увеличение числа больных свидетельствует об отсутствии антиалкогольной направленности в деятельности здравоохранения в нашей стране [4, 14], которая подразумевает осуществление действий, направленных против широкого использования токсичных доз алкоголя, особенно учитывая их ведущую роль в депопуляции населения страны.

Далее рассмотрим этиологическую структуру ЦП с летальным исходом [9, 17].

Из данных, представленных в табл. 5, видно, что в этиологической структуре этой группы циррозов HCV-ЦП (суммарно) составил 8%, HBV-ЦП (суммарно) – 12,9%, а алкогольный ЦП – 56,4%. Именно эти цифры могут помочь оценить степень опасно-

сти ЦП разной этиологии. Схожие результаты получены другими исследователями [7, 8, 27].

Особое внимание необходимо уделить обсуждению вопроса о причине преобладания больных с алкогольными заболеваниями в группе умерших. Конечно, в случаях с летальным исходом чаще всего отмечалось тяжелое течение болезни. Существенные различия в частоте этиологических факторов в первой и второй группах частично можно объяснить разным подходом больных к лечению заболевания. Большинство больных вирусными гепатитами и ЦП активно участвуют в борьбе с причиной болезни, в частности способствуют проведению противовирусного лечения, тем самым замедляя или даже останавливая прогрессирование болезни.

Прямо противоположный подход наблюдается у большинства (около 70%) больных алкогольными



Таблица 6

**Этиологическая структура циррозов печени, на фоне которых развились гепатоцеллюлярные карциномы (ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и 3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого)**

Этиологический фактор	Больные	
	абс. число	%
Алкоголь	28	38,4
HBV	19	26,0
HCV	16	21,9
Не установлен	10	13,7
Всего...	73	100,0

1969–1975 гг. после того, как население начало употреблять алкоголь в больших дозах. Интервал в 25–30 лет, возможно, оказался недостаточным для более частого развития цирроза-рака печени на фоне хронической алкогольной интоксикации. При дальнейшем наблюдении может быть выявлена и другая закономерность: алкогольный цирроз характеризуется более низкой онкогенностью, чем вирусные и вирусно-алкогольные.

Результаты изучения этиологических факторов в двух группах больных ЦП и больных циррозом-раком печени представлены в табл. 7.

Значительные различия выявлены в первой (все больные ЦП) и второй (больные ЦП с летальным исходом) группах. Во второй группе число больных ал-

Таблица 7

**Сопоставление основных этиологических факторов в развитии циррозов печени у стационарных больных (ГВКГ им. Н.Н. Бурденко), больных циррозом печени с летальным исходом (3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого) и циррозом-раком с летальным исходом**

Этиологический фактор	Все стационарные больные ЦП (ГВКГ)		Умершие больные ЦП (3-й ЦВКГ)		Умершие больные циррозом-раком (ГВКГ и 3-й ЦВКГ)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
HCV	67	25,5	5	8,0	16	21,9
HBV	45	17,1	8	12,9	19	26,0
Алкоголь	112	42,6	35	56,4	28	38,4
Прочие	24	9,1	4	6,4	–	–
Не установлен (криптогенный цирроз)	15	5,7	10	16,1	10	13,7
Всего...	263	100,0	62	100,0	73	100,0

стеатогепатитом и ЦП. Узнав о причине болезни – хронической интоксикации алкоголем, эти больные продолжают употреблять его в токсичных дозах. В результате болезнь прогрессирует и часто через этап острого алкогольного гепатита доходит до терминальной стадии.

При изучении этиологии цирроза-рака печени с летальным исходом установлено, что вирусзависимые карциномы развились у 47,9% больных, алкогольные – у 38,4% (табл. 6). Представленные данные служат еще одним подтверждением значения HBV и HCV в развитии этого тяжелого заболевания [12, 18].

Можно высказать предположение, что вирусная инфекция проявилась в качестве этиологического фактора цирроза-рака спустя 30–45 лет после заражения. Вероятно, заражение происходило еще до отсева доноров с HBV-инфекцией (начато в 1972 г.) и, конечно, до более позднего отсева доноров с HCV-инфекцией (начато в 1994 г.).

Существенное увеличение числа больных с алкогольным циррозом (см. табл. 4) отмечено в

когда алкогольный ЦП составило 56,4%, тогда как в первой – 40,9%. Этиологический профиль в третьей группе (больные циррозом-раком) оказался заметно ближе к таковому в первой группе, чем во второй.

Различия этиологических характеристик ЦП и цирроза-рака с летальным исходом, в дополнение к изложенному выше, можно объяснить следующим образом. Во второй группе больных ЦП летальные исходы отмечены в основном при сравнительно редких, быстро прогрессирующих формах заболевания [13], карциномы же чаще развивались на фоне медленно прогрессирующих и вялотекущих форм заболевания, которые составляют большую часть ЦП (70%), поэтому этиологическая структура цирроза-рака ближе к этиологическим факторам, установленным у основной массы стационарных больных ЦП, а не у больных ЦП с летальным исходом. Увеличения общего числа летальных исходов ЦП в последние годы не отмечено: частота развития вирусных циррозов несколько снизилась, алкогольных несколько повысилась. Таким образом, появляются основания говорить о некотором смягчении прогноза

при вирусных циррозах, в первую очередь HCV-ЦП [28, 40], и некотором утяжелении прогноза при алкогольном ЦП [14, 27].

Полученные данные отражают определенные ус-

пехи лечебно-профилактических мероприятий в отношении вирусных заболеваний печени и отсутствия таковых в отношении алкогольных заболеваний печени.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абдурахманов Д.Т.* Хронический гепатит В и D // Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. – М., 2004. – С. 58–77.
2. *Апросина З.Г.* Аутоиммунный гепатит // Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. – М., 2004. – С. 101–105.
3. *Балоян С.Г., Михайлов М.И.* Вирусные гепатиты. Энциклопедический словарь. – М.: Новая слобода, 1999.
4. *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина.* – М.: Изд. дом М-Вести, 2002. – 416 с.
5. *Герасименко Н.Ф.* Здоровое население как фактор обеспечения национальной безопасности России // Рос. мед. вести. – 1997. – № 3. – С. 5–14.
6. *Игнатова Т.М.* Хронический гепатит С // Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. – М., 2004. – С. 78–95.
7. *Краснова М.В., Бедин В.В., Баранов Е.Н., Шамрай М.А.* Летальность у пациентов с циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – № 1, Приложение 24. – С. 37.
8. *Новокишенова Т.П., Кирсанова А.И., Язенок Н.С., Гусинин С.Е.* Сравнительный анализ вирусных и алкогольных циррозов печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – № 1, Приложение 24. – С. 38.
9. *Павлов А.И., Плюснин С.В., Хазанов А.И.* и др. Этиологические факторы циррозов печени с летальным исходом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 68–72.
10. *Павлов Ч.С., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т.* Современное представление о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 13–20.
11. *Танащук Е.Л.* Хронические заболевания печени у больных, злоупотребляющих алкоголем и инфицированных вирусами гепатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999.
12. *Хазанов А.И.* Первичный рак печени и цирроз печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 1. – С. 83–88.
13. *Хазанов А.И.* Цирроз печени // Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней / Под ред. Ф.И. Комарова. – М.: Медицина, 2003.
14. *Хазанов А.И.* Эволюция этиологических факторов циррозов печени по результатам 58-летних наблюдений за больными в крупном многопрофильном стационаре // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 3. – С. 66–72.
15. *Хазанов А.И.* Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: основные характеристики и принципы лечения // Рос. мед. вести. – 2004. – № 3. – С. 4–11.
16. *Хазанов А.И.* Возможность прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 26–32.
17. *Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П.* и др. Анализ летальных исходов острых вирусных и алкогольных гепатитов, а также циррозов печени: Материалы 6-й Всерос. конф. «Вирусные гепатиты». – М., 2005. – С. 355–357.
18. *Хронический вирусный гепатит / Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной.* – М.: Медицина, 2002.
19. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Хухлович П.А.* и др. Современная эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов (гепатитов В и С) в Российской Федерации: Материалы 6-й Всерос. конф. «Вирусные гепатиты». – М., 2005. – С. 380–384.
20. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчевыводящих путей: Пер. с англ. – М.: Гэотар-Медицина, 1999. – 864 с.
21. Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени: Редакционная статья // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 1. – С. 2–8.
22. *Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D.* The histological course of non alcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42, N 1. – P. 132–138.
23. *Arthur M.J.P.* Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122. – P. 1525–1528.
24. *Asselach T., Boyer N., Guimont M.C.* et al. Liver fibrosis is not associated with steatosis but with necroinflammation in French patients with chronic hepatitis C // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 1638–1643.
25. *Castera L., Hezode C., Roudot-Thoraval F.* et al. Worsening of steatosis in an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 288–292.
26. *Dam-Larsen S., Franzmann M., Andersen I.V.* et al. Long-term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 750–755.
27. *Jepsen P., Vilstrup H., Sorensen H.T.* et al. Galactose elimination capacity and prognosis of patients with liver cirrhosis – a danish registry based cohort study with complete long-term follow-up // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40, Suppl. 1. – P. 69.
28. *Kenny-Walsh E.* Clinical outcomes after hepatitis C infectionform contained anti D immunoglobulin // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 228–333.
29. *Lai W.K., Adams D.H.* Angiogenesis and chronic inflammations; the potential for novel therapeutic approaches in chronic liver disease // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 7–11.
30. *Medina J., Arroyo A., Sanchez-Madrid F.* et al. Angiogenesis in chronic inflammatory liver disease // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 39. – P. 1185–1195.
31. *Muzzy A., Leandro G., Rubbia-Brandt L.* et al. Insulini resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 41–46.
32. *Piche T., Vandebos F., Abakar-Mahamat A.* et al. The severity of liver fibrosis is associated with high levels in chronic hepatitis C // J. Virol. Hepatol. – 2004. – Vol. 11. – P. 91–96.
33. *Ratziu V., Poynard T.* NASH: a hidden and silent fibros-

- er finally revealed? // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 12–14.
34. *Ratziu V., Munteanu M., Charbotte M.* et al. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 39. – P. 1049–1055.
35. *Rosenberg W.M.C., Voelker M., Thiel R.* et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127. – P. 1704–1713.
36. *Serpaggi S., Lebray P., Nalpas B.* et al. Reversibility of cirrhosis is associated with decrease of liver-related complications // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40, Suppl. 1. – P. 71.
37. *Shintani V., Fujie H., Miyoshi H.* et al. Hepatitis C virus infection in the development of insulin resistance // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126. – P. 840–848.
38. *Tada S., Nakamoto N., Kameyama K.* et al. Clinical usefulness of edaravone for the acute liver injury // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 18. – P. 851–857.
39. *Tsuji K., Kwon A-H., Yosida H.* et al. Free radical scavenger (edaravone) prevents endotoxin-induced liver injury after partial hepatectomy in rats // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 94–101.
40. *Wiese M., Berz F., Lafrenz M.* et al. Low frequency of cirrhosis in hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32. – P. 91–96.

# Новые подходы к ведению больных с внебольничной пневмонией в стационаре

А.Н. Антипин

Медицинский центр Банка России, Москва

**РЕЗЮМЕ**

Несмотря на развитие медицинской науки и создание новых высокоэффективных антибактериальных препаратов, проблема лечения больных внебольничной пневмонией остается весьма актуальной. Особенно остро стоит вопрос о снижении стоимости лечения пациентов с одновременным повышением его качества и эффективности. Автор предлагает современный подход к ведению больных внебольничной пневмонией с использованием технологических карт и карт экспертизы, апробированный на 250 больных, находившихся на лечении в многопрофильном стационаре. Благодаря применению новой медицинской технологии удалось значительно повысить эффективность и качество лечения и одновременно снизить стоимость медицинской помощи.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, лечение, клиничко-экономический анализ.

Ежегодная заболеваемость *внебольничной пневмонией* (ВП) во взрослой популяции составляет 5–11 случаев на 1000 населения [5]. В России в 1999 г. было официально зарегистрировано более 440 000 больных ВП [1]. Летальность при ВП колеблется от 3,5 до 35% в зависимости от степени тяжести [3].

Происходившие в последние годы значительные изменения в политическом и экономическом развитии страны не могли не оказать влияния на условия, в которых функционируют учреждения российского здравоохранения. Эти условия определяются непредсказуемостью процесса преобразований, увеличением стоимости медицинских услуг, дефицитом государственного финансирования и отсутствием в настоящее время одинаковой доступности медицинской помощи для всех групп населения [7]. В результате перехода к рыночным отношениям увеличилась потребность в качественной медицинской помощи, существенно изменились отношения между врачом и пациентом, врачом и руководителем лечебного учреждения [6]. Наряду с этим в развитых странах появилась вызывающая тревогу информация о снижении безопасности пациентов в процессе лечения, повышении больничной летальности, связанной с ошибками в лечении [12, 14].

Одним из эффективных способов сдерживания повышения стоимости медицинской помощи и одновременно сохранения ее качества и безопасности пациентов на должном уровне является создание современных технологий, гарантирующих минимально достаточные, но максимально эффективные пути ведения больных [7].

За рубежом для достижения установленного уровня качества медицинских услуг используют систему менеджмента качества услуг, соответствующую требованиям международных стандартов ИСО серии 9000 [5]. В нашей стране внедрение новых технологий и эффективных лекарственных средств как важнейший этап непрерывного обеспечения качества медицинской помощи реализуется с помощью создания протоколов ведения больных [3, 10, 11]. Однако, с нашей точки зрения, эти протоколы имеют несколько серьезных недостатков:

- они представляют собой лишь перечень необходимых мероприятий с указанием кратности их выполнения без уточнения конкретных сроков и места проведения;

- в них не указаны контрольные этапы (точки) для оценки качества и эффективности проводимых мероприятий с целью своевременной адекватной коррекции в процессе лечения больного;

- не указаны индикаторы, по которым можно

оценить качество и эффективность лечения в каждом конкретном законченном случае;

– не учтены и не могут быть учтены технические, кадровые, материальные и другие возможности каждого конкретного лечебного учреждения.

По мнению авторитетных международных врачебных организаций, реформирование клинической медицины, направленное на улучшение качества ведения больных и снижение риска лечения, предусматривает организацию работы по управлению медицинскими технологическими процессами, внедрению вычислительных технологий управления информацией и непрерывное обучение персонала [9].

Медицинский *технологический процесс* – это система взаимосвязанных минимально необходимых, но достаточных и научно обоснованных лечебно-диагностических мероприятий, выполнение которых позволит наиболее рационально провести лечение и обеспечить максимальное соответствие научно прогнозируемых результатов реальным [7].

Не умаляя значения врачебного опыта и индивидуальных особенностей течения заболеваний у больного, мы считаем, что в настоящее время необходимо иметь конкретный план ведения пациента с определенным основным заболеванием. В нем должна быть указана последовательность выполнения элементов оказания медицинской помощи врачами, медицинскими сестрами и другими сотрудниками лечебного учреждения с целью оптимизации использования его ресурсов, достижения максимально возможного качества медицинской помощи с минимальными задержками, отклонениями и риском для пациента. Кроме того, для того чтобы можно было дать оценку адекватности и качества выполнения этого плана, в нем должны быть указаны контрольные точки и индикаторы качества процесса.

*Контрольные точки* – характерные участки процесса, в которых достоверно наиболее часто возникают системные отклонения от плана.

*Индикаторы качества* – показатели, используемые для поиска возможных отклонений.

В такой план ведения пациента целесообразно включать информационную поддержку для врача, облегчающую выбор вариантов лечения, показаний к проведению срочных дополнительных исследований, манипуляций, консультаций и т. д.

Такой план ведения пациента в нашем учреждении назван *технологической картой* (ТК). Это документ, разработанный специалистами лечебного учреждения, в котором отображен проект лечебно-диагностического процесса ведения больного с установленным диагнозом, созданный в данном учреждении с учетом его технических и кадровых ресурсов, утвержденный администрацией и служащий методическим пособием для лечащих врачей [7].

В приложении 1 приведена ТК ведения пациента

с ВП. Основой для составления такой карты послужили клинические рекомендации международных врачебных ассоциаций и современные отечественные рекомендации и стандарты [9].

Основная задача внедрения технологической модели лечебно-диагностического процесса заключается в создании эффективных механизмов мониторинга осуществления намеченного плана диагностики и лечения заболевания. Целесообразно проводить выборочный контроль лечебно-диагностического процесса с целью выявления параметров (индикаторов), по которым будут оценивать качество лечения, выявлять системные отклонения, принимать управленческие решения по коррекции технологического процесса.

Одним из инструментов непрерывного совершенствования качества медицинской помощи является его экспертиза – текущая и заключительная. Текущую экспертизу проводят во время пребывания пациента в стационаре. Для ее облегчения, систематизации и автоматизированной обработки результатов текущая экспертиза может состоять в заполнении формализованной карты. Однако опыт показывает, что текущая экспертиза менее эффективна в плане выявления технологических отклонений, не позволяет проводить системный анализ и влиять на процесс ведения пациентов с определенной нозологией в целом, поэтому наиболее важна заключительная оценка качества лечения.

Группой специалистов МЦ разработана карта заключительной экспертизы качества медицинской помощи больному ВП (приложение 2). Основные параметры оценивают по трехбалльной шкале, что позволяет анализировать и обобщать полученные данные, выявлять наиболее принципиальные отклонения в технологии обследования и лечения пациентов на каждом этапе медицинской помощи. В конце карты эксперт подсчитывает сумму баллов: отклонение от «стандарта» (ТК) более чем на 15% служит поводом для проведения более тщательного анализа законченного случая, при выявлении систематических отклонений принимают меры организационного характера (оценка профессионализма врачей, обучение персонала, внесение изменений в технологический процесс).

В конечном виде, пригодном для систематизации полученных данных, заключительная экспертиза законченного случая может быть представлена в виде унифицированной автоматизированной модели (приложение 3).

*Цель исследования* – оценка предлагаемой технологии ведения больных ВП с использованием технологической карты и карты заключительной экспертизы и влияния ее на повышение качества, эффективности и оптимизацию фармакоэкономических параметров лечения.

Таблица 1

## Основные характеристики больных

Характеристики	Контрольная группа		Основная группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Возраст, годы:					
меньше 65	215	86,0	217	74,8	<0,002
больше 65	35	14,0	73	25,2	<0,002
Пол:					
мужчины	117	46,8	144	49,7	>0,5
женщины	133	53,2	146	50,3	>0,5
Число пациентов с «модифицирующими факторами»	120	48,0	210	72,4	< 0,001
Течение ВП:					
нетяжелое	240	96,0	254	87,6	< 0,001
тяжелое	10	4,0	36	12,4	< 0,001

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленная технология апробирована на 290 больных ВП, находившихся на стационарном лечении в МЦ с 2001 по 2003 г. (основная группа). Для сравнения был проведен ретроспективный анализ 250 историй болезни пациентов, лечившихся в период с 1997 по 2000 г. (контрольная группа).

Обе группы были статистически достоверно сопоставимы по полу, отмечалось увеличение доли пациентов пожилого и старческого возраста, больных с модифицирующими факторами и более тяжелым течением заболевания в основной группе (табл. 1).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего для оценки качества процесса ведения больных ВП оценивали по индикаторам качества (рис. 1).

Анализ приведенных данных свидетельствует о достоверном улучшении диагностики и повышении эффективности антибактериальной терапии (АБТ) пневмоний с использованием ТК. Своевременная этиологическая диагностика заболевания позволяла правильно оценить клиническую ситуацию и провести адекватную антимикробную терапию при неэффективности ее на начальном этапе лечения. В 82,1% случаев АБТ, назначенная с учетом ТК, была эффективной, в связи с чем не потребовалось ее коррекции в процессе лечения. Спорным остается вопрос о целесообразности исследования гемокультуры у всех госпитализированных пациентов. Нами на основании

собственного опыта сделан вывод о необходимости этого исследования только у пациентов с тяжело протекающей ВП.

С целью оценки эффективности лечения проведен сравнительный анализ сроков рентгенологического разрешения изменений в легких, длительности АБТ и стационарного лечения в целом (табл. 2).

Отмечено достоверное улучшение перечисленных выше показателей эффективности лечения в группе пациентов, ведение которых осуществляли с помощью апробированной технологии.

Внедрение новых технологий в клиническую практику в течение последних 20 лет привело к значительному повышению стоимости медицинской помощи. В ряде исследований было показано, что на

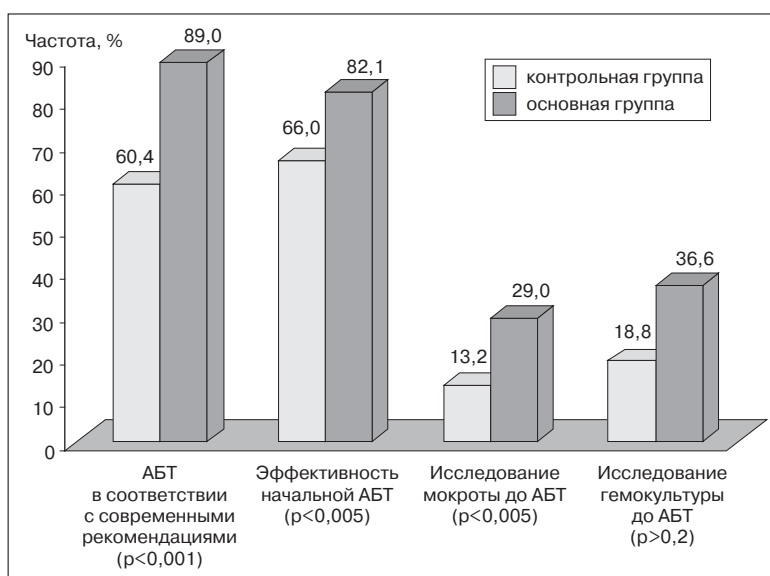


Рис. 1. Частота соответствия индикаторам качества

Таблица 2

## Сравнительная оценка показателей эффективности лечения

Группа	Сроки рентгенологического разрешения			Длительность АБТ			Длительность стационарного лечения		
	М	SD	p	М	SD	p	М	SD	p
Контрольная	16,3	1,54	<0,002	10,3	0,1	<0,05	22,1	0,79	<0,001
Основная	12,1	1,04		8,2	1,33		14,7	2,27	

Условные обозначения. М – медиана; SD – стандартное отклонение.

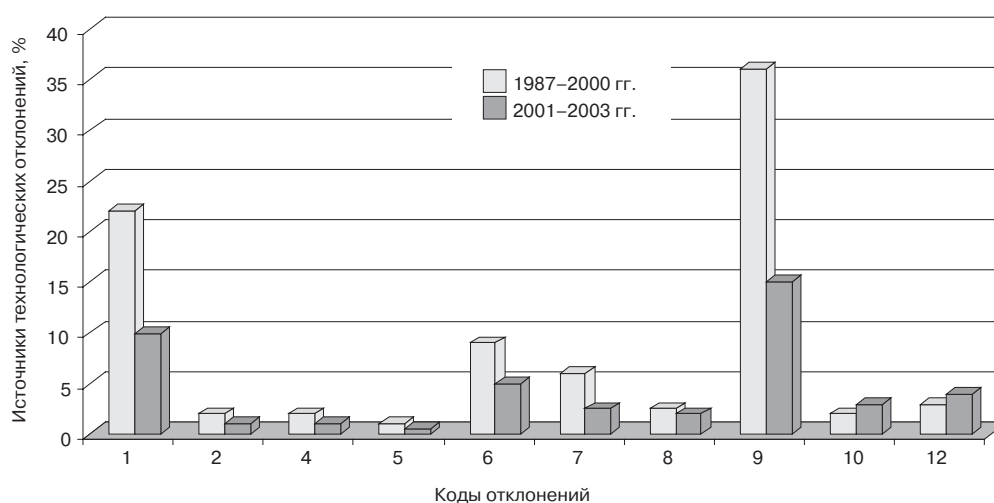


Рис. 2. Динамика источников технологических отклонений по годам

стоимость и клиническую эффективность АБТ оказывают влияние своевременность назначения антибиотика, правильный выбор препарата в соответствии с современными доказательными исследованиями и применение режима «ступенчатой» терапии [16].

Нами проведен сравнительный клинко-экономический анализ лечения пациентов обеих групп по соотношению затраты/эффективность. Затраты на единицу объема медицинской помощи рассчитывали в соответствии с «Инструкцией по расчету стоимости медицинских услуг» [4].

В связи со снижением соотношения затраты/эффективность с 512,5 до 321,3 благодаря высокой эффективности АБТ и достоверным уменьшением продолжительности стационарного лечения в основной группе удалось снизить среднюю стоимость лечения одного больного на 28,5%.

Немаловажное значение в достижении полученных результатов имело проведение заключительной экспертизы законченных случаев лечения пациентов с ВП. В обеих группах экспертиза 50% историй болезни проведена независимыми экспертами. Использование ТК ведения пациентов с ВП и использо-

вание карты экспертизы лечебно-диагностического процесса позволили выявить и устранить «узкие места» в технологии ведения пациентов с данным заболеванием. При проведении заключительной экспертизы после внедрения в практику работы больницы ТК ведения больного с ВП отмечено значительно меньше нарушений, связанных с невыполнением современных требований к лечению пациентов с данной нозологией (рис. 2).

Коды даны в соответствии с таблицей кодовых обозначений источников технологических отклонений, приведенных в приложении 3.

## ВЫВОДЫ

1. Внедрение в клиническую практику современных инструментов управления медицинским технологическим процессом способствовало повышению качества лечения пациентов с внебольничной пневмонией.

2. Применение технологической карты позволило достоверно уменьшить продолжительность стационарного лечения, оптимизировать отношение затраты/эффективность.

3. Экспертиза выполнения технологии ведения пациентов с внебольничной пневмонией, основанная на современных рекомендациях, является важ-

нейшим инструментом в поддержании и непрерывном совершенствовании качества лечения пациентов.

## Приложение 1

Технологическая карта: *Внебольничная пневмония неосложненного течения*

Место	Поликлиника, здравпункт	Приемное отделение	Клиническое отделение	Реабилитационное отделение
Продолжительность	В течение суток	1–1,5 ч	14–21 день	14 дней
Кто ведет	Терапевт	Терапевт	Ординатор	Ординатор
Консультации	Пульмонолог ПП	Реаниматолог ПП	Врачи ЛФК и ФТО	Врачи ЛФК и ФТО
<b>Физикальные данные</b>				
Оценка гемодинамики (АД, ЧСС, состояние печени, отеки, диурез)	+	+	+	+
Оценка проявлений дыхательной недостаточности (ЧДД, цианоз, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры)	+	+	3 раза в день при наличии признаков ОДН	
<b>Манипуляции и исследования</b>				
Термометрия	+	+	+	+
Рентгенография органов грудной клетки	+	+	Через 10–14 дней при стабилизации состояния и каждые 3 дня при нестабильном состоянии	ПП
ЭКГ в 12 отведениях	+	+	Каждые 7–10 дней	Каждые 7–10 дней
КТ грудной клетки	ПП*	ПП	ПП	ПП
ФВД			При снижении температуры тела и каждые 7 дней	В начале и в конце лечения
Бронхоскопия			ПП	
Кислород через носовой катетер*	ПП*		+	
Пульсоксиметрия	+	+	ПП*	
<b>Лабораторные исследования</b>				
Общий анализ крови + СОЭ	+	+	1 раз в 7–10 дней	Каждые 10 дней
Биохимический анализ		+	1 раз в 7–10 дней	Каждые 10 дней
HBS, HCV, RW, ВИЧ		+		
Группа крови		+		
Общий анализ мочи		+	1 раз в 10 дней	Каждые 10 дней
Бактериоскопия мокроты		+	+	
Общий анализ мокроты			При поступлении	
Посев мокроты на микрофлору		+	При поступлении и через 3 дня при наличии мокроты	
Исследование гемокультуры			Двукратно до назначения антибиотиков*	
Исследование бронхиального смыва			ПП	
Исследование крови на антитела к атипичным возбудителям			ПП	
Исследование КОС		ПП	ПП	



Место	Поликлиника, здравпункт	Приемное отделение	Клиническое отделение	Реабилитационное отделение
Оценка класса риска по M.J. Fine				
Лечебные мероприятия				
Антибактериальная терапия			+ (по стандартам)	
Антипиретики при температуре тела >38,5 °С			+	
Муколитики			+	ПП
Внутривенная дезинтоксикация			ПП	
Двигательная активность				
Режим	Протокол расширения двигательного режима, лечебной физкультуры*			
Образование пациента				
Обучение умению пользоваться системой вызова дежурного медперсонала				
Объяснения по поводу лекарств, диеты и режима				
Беседа о характере заболевания и плане лечения				
Критерии выписки				
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Стабильные жизненные функции в течение более 24 ч.</li> <li>2. Нормализация или положительная динамика при контрольном рентгенологическом исследовании.</li> <li>3. Отсутствие симптомов интоксикации.</li> <li>4. Спонтанное дыхание с ЧДД менее 24 в минуту.</li> <li>5. Систолическое АД &gt;90 мм рт. ст.</li> <li>6. SaO<sub>2</sub> более 90% при дыхании комнатным воздухом.</li> <li>7. Способность самостоятельно принимать таблетки.</li> <li>8. Отсутствие обострения тяжелой сопутствующей патологии.</li> <li>9. Нормальное сознание.</li> </ol>			
Индикаторы качества				
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пневмония подтверждена результатами рентгенологического исследования.</li> <li>2. Пациенты получали кислородотерапию при SaO<sub>2</sub> &lt;90%.</li> <li>3. Время от госпитализации до приема первого парентерального антибиотика не более 8 ч.</li> <li>4. Культуру крови исследовали до назначения антибиотика.</li> <li>5. Забор мокроты произведен до назначения антибиотика.</li> <li>6. Соответствие АБТ современным рекомендациям.</li> </ol>			
Типичные технологические отклонения				
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Назначение эмпирической АБТ не по утвержденным стандартам.</li> <li>2. Назначение АБТ до забора мокроты.</li> <li>3. Назначение АБТ до исследования крови на гемокультуру.</li> <li>4. Недооценка степени тяжести заболевания.</li> </ol>			

\* Показания представлены в разделе «Информационная поддержка».

### Информационная поддержка

#### Показания к консультации пульмонолога:

- наличие типичной клинической картины при отсутствии рентгенологического подтверждения;
- отсутствие положительной динамики в течении заболевания в течение 3 сут.

**Факторы, увеличивающие риск летального исхода, по М.Ж. Fine [9]**

Характеристика признака	Баллы
<b>Демографические факторы</b>	
Возраст, годы	(число лет -10)
мужчины	
женщины	
Пребывание в домах ухода	+10
<b>Сопутствующая патология</b>	
Новообразования	+10
Заболевания печени	+20
Застойная сердечная недостаточность	+10
Цереброваскулярные расстройства	+10
Заболевания почек	+10
Наличие выпота в плевральной полости	+10
<b>Результаты физикального обследования</b>	
Нарушение сознания	+20
ЧДД >30 в минуту	+20
Систолическое АД <90 мм рт. ст.	+20
Температура тела <35 °С или >40 °С	+15
Пульс > 125 в минуту	+10
<b>Лабораторные данные</b>	
pH <7,35	+30
Мочевина крови >10,7 ммоль/л	+20
Натрий <130 ммоль/л	+20
Глюкоза крови >14 ммоль/л	+10
Гематокрит <30%	+10
PaO <sub>2</sub> <60 мм рт. ст.	+10

**Стратификация факторов риска по М.Ж. Fine [9]**

Риск	Класс	Баллы	Летальность, %
Низкий	I	-	0,1
Низкий	II	<70	0,6
Низкий	III	71-90	2,8
Средний	IV	91-130	8,2
Высокий	V	>130	29,2

**Показания к назначению консультации реаниматолога и определению газов крови:**

- ЧДД >30 в минуту;
- систолическое АД < 90 мм рт. ст., диастолическое АД < 60 мм рт. ст.;
- SaO<sub>2</sub> < 90%.

**Показания к проведению кислородотерапии и мониторинга SaO<sub>2</sub> (пульсоксиметрия):**

- PaO<sub>2</sub> < 60 мм рт. ст., SaO<sub>2</sub> < 90%.

**Показания к КТ органов грудной клетки:**

- наличие типичной клинической картины при отсутствии инфильтрации на рентгенограмме;
- подозрение на осложнение (абсцедирование);

- отрицательная динамика при контрольном рентгенологическом исследовании;
- необходимость дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, имеющими сходные проявления.

**Показания к проведению бронхоскопии:**

- необходимость дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, имеющими сходные проявления;
- тяжелое течение болезни (с целью санации трахеобронхиального дерева и взятия материала для микробиологического исследования).

АЛГОРИТМЫ СТАРТОВОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

**Схема эмпирической антибиотикотерапии ВП у пациентов, не имеющих «модифицирующих факторов» (факторов, увеличивающих риск летального исхода)**

Предшествующая АБТ	Антибиотик
Не проводили	Ампициллин по 1–2 г внутримышечно или внутривенно каждые 6 ч в зависимости от степени тяжести заболевания Амоксициллин / клавуланат при легком течении по 625 мг 3 раза в сутки, при течении средней тяжести и тяжелом первые 3 дня внутривенно 1,2 г 3 раза в сутки, затем переход на пероральный прием Левифлоксацин по 500 мг внутривенно при течении средней тяжести и тяжелом с переходом на пероральный прием по 500 мг в сутки при легком течении Азитромицин (или другие макролиды) при подозрении на наличие атипичного возбудителя по схеме. При течении средней тяжести и тяжелом «ступенчатая» терапия кларитромицином

**Схема эмпирической антибактериальной терапии ВП у пациентов, имеющих «модифицирующие факторы» (факторы, увеличивающие риск летального исхода)**

Сопутствующие заболевания, факторы риска	Антибиотик
Алкоголизм, сахарный диабет, сердечная недостаточность, ХОБЛ, прием кортикостероидов, возраст более 60 лет	Цефотаксим по 1 г внутримышечно или внутривенно 3 раза в день Амоксициллин / клавуланат (пероральные или парентеральные формы в зависимости от степени тяжести) по предыдущей схеме + макролиды внутривенно или внутрь Левифлоксацин по 500 мг 1 раз в день по схеме «ступенчатой» терапии
Предшествующая химиотерапия, нейтропения	Имипенем / циластатин парентерально по 0,5 г 3–4 раза в сутки Цефтазидим внутримышечно по 1 г 3 раза в день + аминогликозид
Риск пневмоцистной инфекции	Левифлоксацин внутривенно + ко-тримаксозол внутривенно или внутрь

**Антибиотикотерапия тяжелых пневмоний независимо от возраста больных**

Цефотаксим или цефтираксон, или амоксициллин / клавуланат внутривенно + макролид для парентерального введения или левифлоксацин внутривенно в виде монотерапии. При наличии факторов риска синегнойной инфекции: антипсевдомонадные  $\beta$ -лактамы (цефепим, имипенем, меропенем) + ципрофлоксацин + аминогликозид.

## Карта экспертной оценки лечебно-диагностического процесса

Отделение \_\_\_\_\_ История болезни № \_\_\_\_\_  
 Ф.И.О. больного \_\_\_\_\_ Возраст \_\_\_\_\_  
 Канал поступления \_\_\_\_\_  
 Нозологическая форма Пневмония (внебольничная)

## Правильность формулировки диагноза

Формулировка диагноза	Да (балл)	Нет (балл)
Врачом направившего учреждения	1	-1
Врачом неотложной помощи	0,5	-0,5
Врачом приемного покоя	1	-1
В клиническом отделении	3	-3
Заключительного	3	-3
Совпадение диагноза, установленного врачом неотложной помощи, с диагнозом ПО	1	-1
Совпадение диагноза, установленного в ПО, с клиническим диагнозом	2	-2
Совпадение диагноза при направлении с заключительным диагнозом	1	-1
<b>Итого...</b>	<b>12,5</b>	<b>-12,5</b>

## Объем диагностических исследований

Этапы оказания медицинской помощи	Да (балл)	Нет (балл)
<b>На догоспитальном этапе</b>		
Клинический анализ крови	0,5	-0,5
Рентгенологическое исследование	1	1
<b>В приемном отделении</b>		
Клинический анализ крови	2	-2
Рентгенография легких по показаниям	3	-3
Бактериоскопия мокроты	0,5	-0,5
Определение показаний к интенсивной терапии	2	-2
<b>В клиническом отделении</b>		
Бактериоскопия мокроты в первые сутки после поступления	1	-1
Бактериологическое исследование мокроты в первые сутки	1	-1
Определение антител к атипичным возбудителям	0,5	0,5
Исследование ФВД при отсутствии противопоказаний	1	-1
ЭКГ в первые сутки	1	-1
Определение газов крови при наличии показаний	1	-1
Контрольная рентгенография легких через 10–12 дней	2	-2
<b>Соответствие отраслевым стандартам (прилагаются)</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>Итого...</b>	<b>16,5</b>	<b>-16,5</b>

## Объем лечебных мероприятий

Этапы оказания медицинской помощи	Да (балл)	Нет (балл)
<b>На догоспитальном этапе</b>		
При развитии острой дыхательной недостаточности – кислородотерапия	3	-3
При развитии проявлений острой сосудистой недостаточности – оказание неотложной помощи (глюкоза, изотонический раствор хлорида натрия, симпатомиметики, гормоны внутривенно капельно)	3	-3
<b>В приемном отделении</b>		
При тяжелом течении заболевания – в отделение реанимации и интенсивной терапии для больных терапевтического профиля, минуя приемное отделение	3	-3
<b>В клиническом отделении</b>		
Антибактериальная терапия в соответствии со стандартами (прилагаются)	3	-3
Муколитическая терапия (АЦЦ, флуимуцил, мукопронт и т. д.)	2	-2
Бронхолитическая терапия по показаниям (по клиническим данным и результатам исследований ФВД)	1	-1
Дезинтоксикационная терапия при наличии признаков интоксикации	1	-1
Кислородотерапия при наличии признаков дыхательной недостаточности	1	-1
Физиотерапия	0,5	-0,5
ЛФК	0,5	-0,5
<b>Соответствие отраслевым стандартам</b>	+	-
<b>Итого ...</b>	<b>18</b>	<b>-18</b>

## Своевременность оказания медицинской помощи

Показатель	Да (балл)	Нет (балл)
Продолжительность догоспитального этапа не более 3 сут	1	-1
Продолжительность пребывания в ПО не более 1 ч	1	-1
Своевременное назначение медикаментозной терапии	3	-3
Своевременное проведение диагностических исследований	2	-2
<b>Итого ...</b>	<b>7</b>	<b>-7</b>

## Индикаторы качества

Показатель	Да (балл)	Нет (балл)
Антибактериальный препарат выбран правильно в соответствии с ТК	3	-3
При неэффективности проводимой терапии произведена своевременная замена антибиотика, на основании результатов бактериологического исследования мокроты, серологического исследования или ТК	3	-3
Мокрота взята на бактериологическое исследование до начала антибиотикотерапии	3	-3
Кровь взята на бактериологическое исследование до начала антибиотикотерапии	3	-3
<b>Итого ...</b>	<b>12</b>	<b>-12</b>

## Оценка эффективности лечения

Показатель	Да (балл)	Нет (балл)
Поставленная цель лечения достигнута	3	-3
Продолжительность стационарного лечения: до 16 дней при нетяжелом течении заболевания, 30 при тяжелом течении	3	-3
<b>Итого ...</b>	<b>6</b>	<b>-6</b>

Общая сумма баллов:

Комментарии:

**Заключение**

Общая оценка качества медицинской помощи	Да/Нет
Ведение пациента соответствует современным требованиям При ведении больного допущены ошибки, не повлиявшие на исход заболевания При ведении больного допущены ошибки, послужившие причиной увеличения продолжительности лечения При ведении больного допущены ошибки, повлиявшие на исход заболевания Случай подлежит клиническому разбору Ведение данного пациента может быть принято в качестве стандарта	

## Заключительная экспертиза

Пациент	Возраст	Номер ИБ	Дата поступления	Лечащий врач	Отделение
#####	####	####	#####	#####	ОТДЕЛЕНИЕ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

## Диагноз при поступлении

Полисегментарная внебольничная двусторонняя пневмония

## Диагноз на дату экспертизы

Внебольничная полисегментарная двусторонняя пневмония, класс риска 2

Госпитализация	При ведении пациента допущены отклонения от современной технологии	Технологическая карта
Первичная	Да	Есть

## Структура технологических нарушений

№ п/п	Вид технологических нарушений	Код источника технологических отклонений (проставляется в соответствии с нижеследующей таблицей)			
		БИТ	Поликлиника	Приемное отделение	Стационар
1	Уменьшен объем исследований				6
2	Неадекватно увеличен объем исследований				
3	Уменьшен объем консультаций				
4	Поздняя диагностика				
5	Поздняя госпитализация		1		
6	Увеличена продолжительность этапа оказания помощи				
7	Дефекты оформления медицинской документации				6
8	Уменьшен объем лечения				
9	Увеличен объем лечения				
10	Возникли непрогнозируемые осложнения манипуляций				
11	Возникли осложнения медикаментозного лечения				
12	Не проанализирована ситуация в контрольных точках				
13	Госпитализация в непрофильное отделение				

Таблица кодовых обозначений источников технологических отклонений

Источник технологических отклонений	Код
Неправильная интерпретация результатов клинического обследования	1
Неправильная интерпретация результатов инструментального обследования	2
Неправильная интерпретация результатов лабораторного исследования	3
Отсутствие достаточных манипуляционных навыков	4
Несоблюдение необходимых технических условий при выполнении манипуляций (неправильно выбраны инструменты, аппаратура и пр.)	5
Недостаточная осведомленность о современных методах ведения пациента	6
Недостаточное использование современной фармакотерапии	7
Неэффективная дифференциальная диагностика	8
Отклонение от нормативной базы	9
Нерациональная организация работы и плохое взаимодействие между персоналом	10
Недостаточная техническая оснащенность (недоступность исследования, неисправность прибора и пр.), не зависящие от врача причины	11
Отказ пациента от сотрудничества с врачом, тяжелое состояние, позднее обращение за помощью	12

Дата заполнения \_\_\_\_\_ Эксперт \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. – М., 2003.
2. «Временные отраслевые стандарты объема медицинской помощи». Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации № 134 от 18.04.96. – С. 735–846.
3. *Вялков А.И.* Стандартизация как основа создания государственной программы обеспечения качества медицинской помощи // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2001. – № 2. – С. 3–10.
4. Инструкция по расчету стоимости медицинских услуг (временная) МЗ РФ № 01-23/4-10 от 10.11.99. и РАМН № 01-02/41 от 10.11.99.
5. Международные стандарты ИСО серии 9000 и 10000 на системы качества: версии 1994 г. – М.: Стандарты, 1995.
6. *Морозов П.* Взаимоотношения в системе врач – пациент – руководитель стационара и проблемы здравоохранения // Врач. – 2005. – № 2. – С. 4-6.
7. *Назаренко Г.И., Полубенцева Е.И.* Управление качеством медицинской помощи. – М.: Медицина, 2000. – 368 с.
8. *Назаренко Г.И., Полубенцева Е.И.* Смена парадигмы управления больницей как альтернатива «двойным» стандартам медицинской помощи // Проблемы управления здравоохранением. – 2003. – Т. 2, № 9. – С. 25–36.
9. *Назаренко Г.И., Полубенцева Е.И., Антипин А.Н.* Инструменты управления качеством лечения пациентов с внебольничной пневмонией в стационаре многопрофильного лечебного учреждения // Проблемы управления здравоохранением. – 2004. – № 3. – С. 64–72.
10. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным пневмонией». Приказ МЗ РФ №263 от 23 ноября 2004 г.
11. «Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население)». Приказ МЗ РФ № 300 от 09.10.98.
12. *Bergman D.A.* Thriving in the 21st century: outcome assessment, practice parameters, and accountability // Pediatrics. – 1995. – Vol. 96. – P. 831–835.
13. *Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A.* et al. Prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis // J.A.M.A. -1996. – Vol. 275. – P. 134–141.
14. *McGlynn E.A.* Six challenges in measuring the quality of health care // Health Aff. – 1997. – Vol. 16. – P. 7–21.
15. *Macfarlane J.T., Thomson A.* Pneumonia and other acute respiratory infections // *Gibson G.J.* et al. Respiratory Medicine. Third Edition. – Saunders, 2003. – P. 861–899.
16. *Niederman M.* Cost-effective antibiotic management of community acquired pneumonia // *Casolla M., Blasi F., Ewig S.* Antibiotics and the lung. European Respiratory Monograph. – 2004. – Vol. 9, Monograph 28. – P. 198–210.

# Оценка эффективности лечебно-диагностического комплекса, используемого для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений

А.В. Варданян, Р.Б. Мумладзе, Е.В. Ройтман, Т.Ф. Коваленко, Л.И. Патрушев,  
Н.А. Зорина, Н.Ю. Выренкова, С.В. Логинов

Кафедра общей, лазерной и эндоскопической хирургии РМАПО,  
Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты изучения эффективности лечебно-диагностических методов прогнозирования и профилактики тромбоэмболических осложнений на различных этапах хирургического лечения у 150 пациентов в возрасте от 25 до 82 лет. Основная группа – 112 оперированных пациентов, контрольная группа – 38 пациентов с тромботическим поражением в системе нижней полой вены. В режиме мониторинга выполняли ультразвуковое ангиосканирование, исследования тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Для выявления тромбоэмболических осложнений проводили перфузионную сцинтиграфию легких. У 12 (20%) пациентов, перенесших тромбоз в системе нижней полой вены, проведено генотипирование для выявления мутационных повреждений генов фактора V Leiden, протромбина G20210A, 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы C6771, позволяющее выявить наследственные нарушения системы гемостаза. В проведенных исследованиях установлена частота тромбоэмболических осложнений при различных методах профилактики. Выявление претромботического состояния системы гемостаза и ранних форм состоявшегося тромбоза позволило пересмотреть лечебную тактику, для того чтобы предотвратить развитие тромбоэмболии легочной артерии. На основании полученных данных сделан вывод, что рациональное использование диагностических методов и проведение комплексной профилактики позволяют снизить частоту тромбоэмболических осложнений.

**Ключевые слова:** тромбоз, эмболия, профилактика, мониторинг, ультразвуковое ангиосканирование, сцинтиграфия легких, система гемостаза, генотипирование.

**Т**ромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – тяжелое осложнение тромбоза глубоких вен нижних конечностей и одна из наиболее частых причин смерти больных, оперированных с благоприятным прогнозом [1].

Статистика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений по истине угрожающая. Частота развития послеоперационных тромбозов, по данным разных авторов, составляет от 20 до 59% [6, 11, 12]. Тромбозы глубоких вен нижних конечностей являются причиной ТЭЛА более чем в 90% случаев [5].

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей может протекать бессимптомно. Иногда первое и един-

ственное его проявление – массивная ТЭЛА [6]. Фактором, инициирующим возникновение тромбоза глубоких вен, является прежде всего операция [1, 19, 21]. После различных общехирургических оперативных вмешательств тромбоз глубоких вен нижних конечностей развивается в среднем у 29% больных: после гинекологических операций – у 19%, чреспузырных аденомэктомий – у 38%, протезирования тазобедренного сустава – у 59% [2, 7, 9, 13].

ТЭЛА прочно удерживает второе–третье место в структуре летальности в стационарах хирургического профиля [18]. У больных, перенесших это осложнение, в течение 3 мес формируется стойкая легочная гипертензия с прогрессирующим нарушением

Таблица 1

## Степень риска развития тромбоэмболических осложнений

Риск	Основная группа (n=112)		Контрольная группа (n=38)		Всего (n=150)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Низкий	15	13	—	—	15	10
Умеренный	37	33	6	16	43	29
Высокий	60	54	32	84	92	61

функции правых отделов сердца [6, 12, 16, 20]. Немаловажен и тот факт, что после первого эпизода эмболии сохраняется вероятность развития рецидива, нередко заканчивающегося смертью больного. Согласно результатам международного многоцентрового исследования по изучению легочной эмболии, риск летального исхода в течение 3 мес после перенесенной обструкции артериального русла легких существует у 17,5% больных, основной причиной смерти которых служит повторная эмболия [15]. В последние годы большое внимание уделяют изучению роли генетических факторов в развитии тромбофилии. Обнаружены 3 мутации в генах: фактора V Leiden, протромбина G20210A, 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) C6771, присутствие которых в геноме человека ассоциировано с развитием тромбозов [10, 14, 16, 22]. Для решения данной проблемы, особенно ранней диагностики венозных тромбозов, требуются объединенные усилия врачей всех специальностей. Эффективный метод диагностики — ультразвуковое ангиосканирование, которое благодаря своей доступности и высокой разрешающей способности является методом выбора [23]. Не менее важны выявление претромботических состояний системы гемостаза, контроль за проведением антикоагулянтной и тромболитической терапии, оценка ее эффективности, достаточности и риска побочных явлений [3, 4].

*Цель работы* — оценка эффективности лечебно-диагностических и профилактических методов предупреждения венозных тромбозов и тромбоэмболий легочных артерий.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведен анализ результатов профилактики тромбоэмболических осложнений и эффективности методов обследования у 150 пациентов с 2003 по 2005 г. Возраст больных от 25 до 82 лет. Мужчин было 63 (42%), женщин — 87 (58%). Пациенты разделены на две группы. Основная группа включала 112 оперированных больных с низким, умеренным и высоким риском развития послеоперационных тромбоэмболических осложнений. В нее вошли 76 (68%) хирургических и 36 (32%) гинекологических боль-

ных. Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы:

1-я — 73 (65%) пациента, которым проведение комплекса мероприятий по профилактике тромбоэмболических осложнений начато в предоперационном периоде и продолжено на всех этапах хирургического лечения вплоть до дня выписки из стационара;

2-я — 39 (35%) больных, которым антикоагулянтную профилактику тромбоэмболических осложнений проводили в отсроченном режиме — через 4–6 ч, а в отдельных случаях через 12 ч после операции в связи с угрозой значительного интраоперационного кровотечения.

В контрольную группу вошли 38 пациентов с тромботическим поражением в системе нижней полой вены (НПВ): 18 (47%) из них хирургическое лечение не проводили (1-я контрольная группа) и 20 (53%) была выполнена операция (2-я контрольная группа).

В основной и контрольной группах при распределении больных по степени риска развития тромбоэмболических осложнений учитывали их общее состояние, индивидуальные особенности, анамнез, наследственность и объем предстоящей операции (табл. 1).

У пациентов основной и контрольной групп проведен анализ возможных причин тромбоэмболических осложнений. Для оценки эффективности примененных мер профилактики тромботических поражений в системе НПВ осуществляли мониторинг с использованием ультразвукового ангиосканирования, в задачи которого входили: обнаружение венозного тромбоза, топическая диагностика с выявлением проксимальной части тромба и возможных признаков флотации.

Первое ангиосканирование выполняли перед операцией, а последующие исследования — в послеоперационном периоде (7–10-й день). Исследование проводили в первой половине дня, используя ультразвуковые аппараты «Logic-500» («GE», США), «Acuson Aspen» («Acuson & Siemens Company», Германия), «Image Point» («Philips», Германия) с линейными датчиками частотой 5–10 МГц и вагинальными датчиками частотой 5–7,5 МГц.

С использованием протокола исследования всем

пациентам было выполнено триплексное сканирование глубоких, подкожных и перфорантных вен голени и бедра, а также исследовали подвздошные вены, вены таза и НПВ. Проведены сравнительный анализ ультразвуковой картины вен нижних конечностей в b-режиме и оценка состояния сосудистой стенки, диаметра сосудов и состояния клапанного аппарата. Выполнены пробы с дистальной и проксимальной компрессией, тест Вальсальвы продолжительностью не менее 10 с. Проанализированы результаты цветового и энергетического картирования венозного кровотока и его спектральные характеристики.

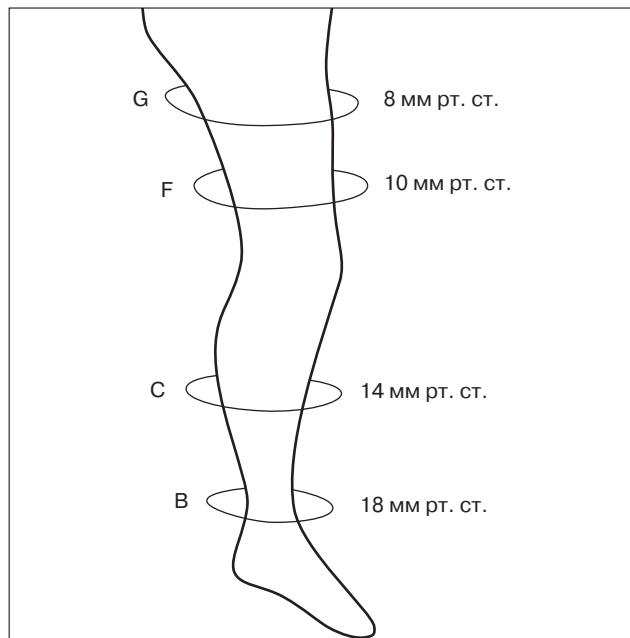
В связи с выявлением клинических признаков ТЭЛА у 10 (9%) пациентов для уточнения диагноза проведена перфузионная сцинтиграфия легких. При проксимальном уровне поражения системы НПВ 2 (2%) пациентам сцинтиграфия легких выполнена с целью выявления «бессимптомной» формы ТЭЛА. Исследование проводили с радиофармацевтическим препаратом (РФП), предназначенным для диагностических исследований, который представляет собой макроагрегаты альбумина человеческой сыворотки, меченные  $^{99m}\text{Tc}$  «МАКРОТЕХ» фирмы «Диамед». После внутривенного введения 95% препарата поступает в капиллярное русло легких и сохраняется там в течение 2–3 ч. Исследование выполняли в различных проекциях с использованием гамма-камеры ГКА-401 («Toshiba», Япония).

Начиная с дооперационного периода, гемостазиологический мониторинг выполняли для прогнозирования претромботического состояния системы гемостаза и контроля проводимой антитромботической профилактики на различных этапах хирургического лечения с исследованием тромбоцитарного звена и коагуляционной активности. Протокол обследования больных включал ряд гемостазиологических показателей: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время в виде международного нормализованного отношения (МНО), тромбиновое время, концентрацию фибриногена, содержание растворимых комплексов фибрин-мономеров, уровень антитромбина III (АТ III), протеина С, XIIa-зависимого фибринолиза, концентрацию D-димеров, активность плазминогена, общую фибринолитическую активность, содержание С-реактивного белка, вязкость крови и плазмы.

Для обнаружения наследственных нарушений гемостаза у 12 пациентов, перенесших тромбоз в системе НПВ, проведено генотипирование с целью выявления трех мутаций в генах фактора V Leiden, протромбина G20210A, МТГФР С6771. ДНК выделяли из периферической крови пациентов с помощью стандартного фенольного метода. Мутации определяли с использованием рестриктаз MspI [10], HindIII [16], HinfI [14] соответственно.

С целью профилактики тромбоемболических осложнений применяли механические (физические) методы и фармакологические средства. Наряду с ранней активизацией у всех больных использовали медицинские эластические компрессионные изделия (МЭКИ): эластические бинты для бинтования нижних конечностей либо противоэмболический (госпитальный) трикотаж градуированной компрессии (чулки, гольфы), воздействие которого обеспечивает ускорение эвакуации крови и тем самым повышает эффективность антикоагулянтной терапии.

Придерживаясь европейских стандартов МЭКИ (СЕН/ТС205/WG2), мы применяли преимущественно медицинский трикотаж «Sigvaris» производства «Ganzoni CIE & AG», внесенный в «Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств» (рис. 1).



**Рис. 1.** Показатели градуированной компрессии в области голеностопного сустава (В), средней трети голени (С), нижней трети (F) и верхней трети (G) бедра

С целью максимального увеличения скорости кровотока по венам нижних конечностей осуществляли прерывистую пневматическую компрессию ног в режиме последовательной компрессии аппаратом «Лимфа» (МИЦ «Аквита», Москва) 14 (12%) больным с умеренным риском развития тромбоемболических осложнений и 26 (23%) с высоким риском.

В основной группе 60 (54%) больным проводили антитромботическую антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами, преимущественно фраксипарином.

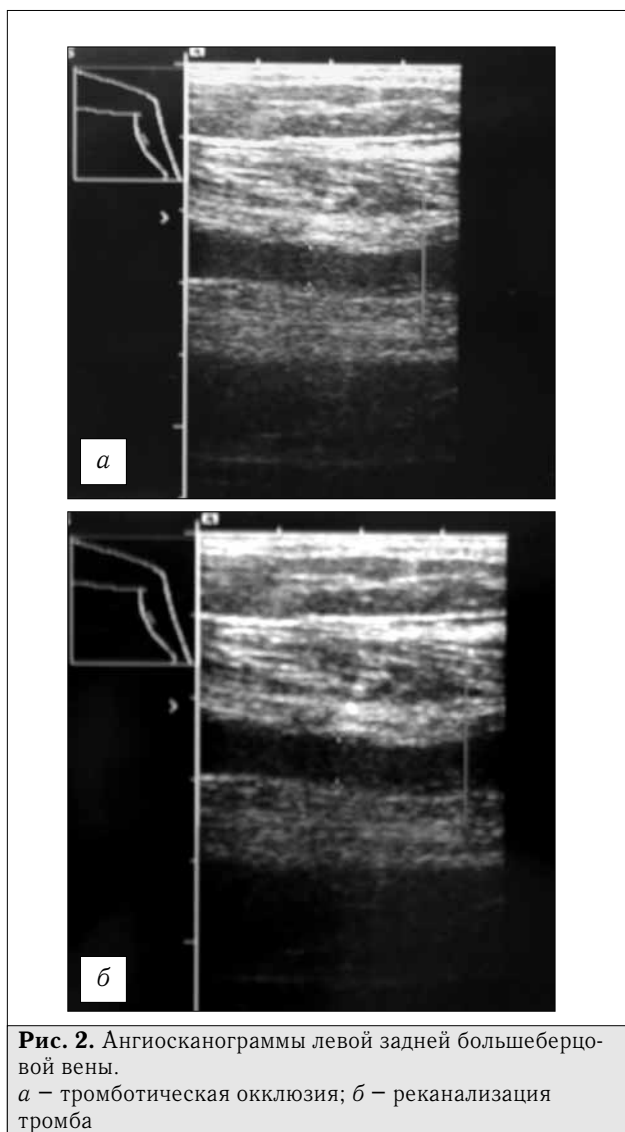
Таблица 2

## Частота тромботического поражения в системе НПВ

Уровень тромботического поражения	Основная группа				Контрольная группа		Всего
	до операции (n=73)		после операции (n=39)		абс. число	%	
	абс. число	%	абс. число	%			
Вены голени	2	3	12	30	10	26	24
Проксимальные вены	–	–	6	15	28	74	34
Итого...	2	3	18	16	38	100	58

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный мониторинг с помощью ультразвукового ангиосканирования позволил выявить частоту тромботического поражения в системе НПВ с



учетом применения антикоагулянтов до операции и после нее (в отсроченном режиме) (табл. 2).

Диагностированный при ультразвуковом ангиосканировании у 3 больных тромбофлебит поверхностных вен рассматривали как результат венозного застоя вследствие создания «эффекта жгута» в связи с отсутствием ухода за эластическими бинтами. Подобных осложнений не отмечено при применении «госпитального» медицинского компрессионного трикотажа (чулки, гольфы «Sigvaris-trombo») с заданной градуированной компрессией.

Возможности ультразвукового ангиосканирования позволили проводить не только основную оценку антитромботических профилактических мер, но и контроль за лечением при тромботическом поражении в системе НПВ.

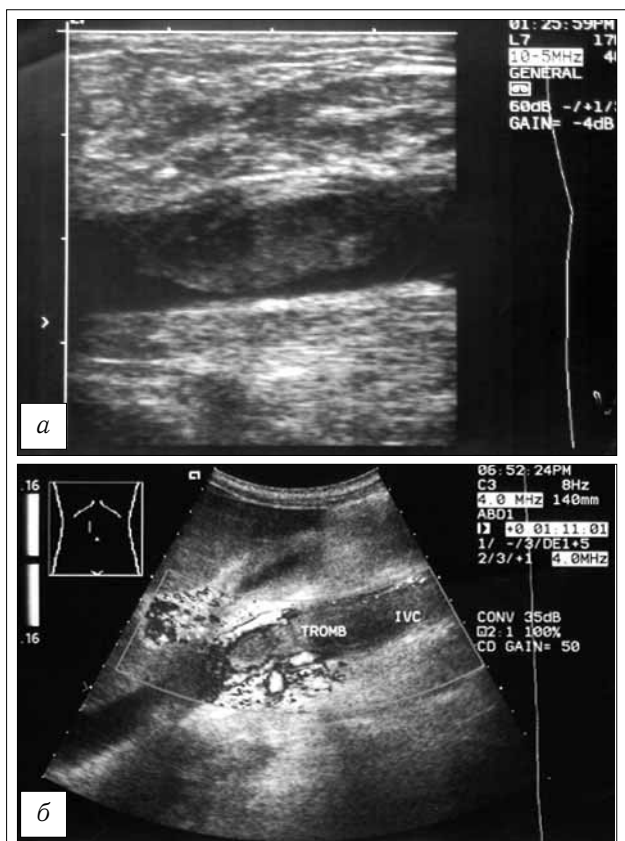
При ультразвуковом ангиосканировании тромбоз берцовых вен выявлен у 24 (16%) больных, проксимальный уровень поражения, включая тромбоз подколленно-бедренного венозного сегмента, – у 16 (11%), тромбоз илеофemorального сегмента – у 13 (9%), НПВ вплоть до устья почечных вен – у 5 (3%) (рис. 2, 3).

При перфузионной сцинтиграфии легких, подтвердившей наличие ТЭЛА у 8 (7%) больных, отмечено неравномерное распределение РФП при полипозиционном исследовании, а у 6 больных выявлены зоны пониженной фиксации РФП «треугольной формы» (рис. 4).

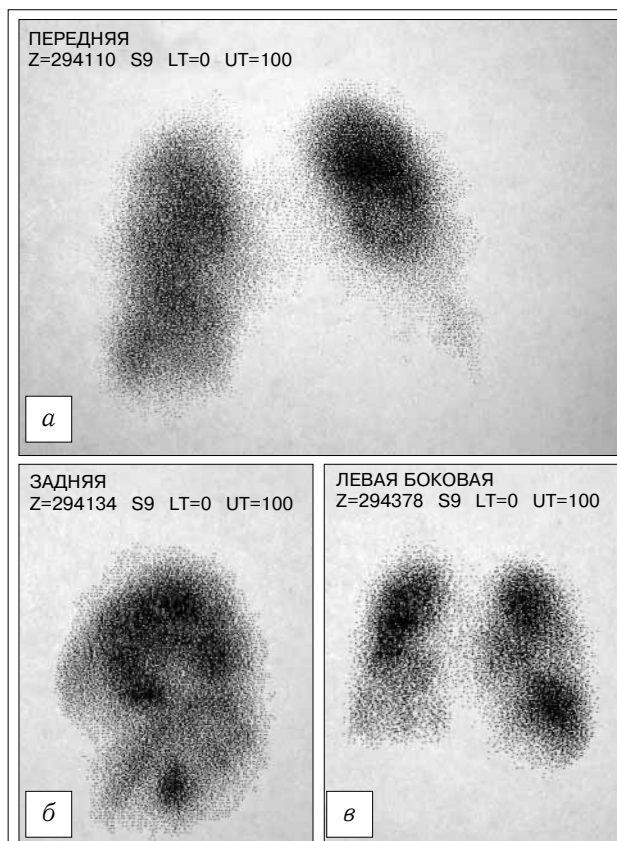
Динамический контроль на различных этапах лечения позволил оценить его результаты.

При сопоставлении результатов сцинтиграфии и рентгенологического исследования легких установлено, что у большинства (54%) больных нарушения перфузии, выявленные на сцинтиграмме, не проявлялись рентгенологическими изменениями.

Исследование тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза до операции позволило установить нарушение различных звеньев гемостаза у 30% больных с умеренным и 60% с высоким риском развития венозных тромбоэмболических осложнений. У 85% больных выявлено увеличение агрегационной активности тромбоцитов с наличием гиперагрегации. Исследование коагуляционного гемостаза по-



**Рис. 3.** Ангиосканограммы (продольные срезы) наружной подвздошной (а) и нижней полой (б) вен. В просветах гиперэхогенные образования, омываемые кровью (флотирующие тромбы)



**Рис. 4.** Сцинтиграмма легких. Нарушение капиллярно-кровообращения в обоих легких с преимущественным поражением левого легкого III степени. Признаки ТЭЛА

казало активацию свертывания крови вследствие повышения уровня тромбинемии, снижения уровня АТ III (до 60%) и протеина С в 17% наблюдений. У больных, перенесших острый тромбоз в системе НПВ, уровень D-димера в крови составлял 0,5–3,0 мкг/мл.

В послеоперационном периоде у 48% больных на фоне применения антитромботического комплекса наблюдалось снижение степени агрегации тромбоцитов. У больных отмечены снижение концентрации продуктов паракоагуляции, повышение фибриноли-

тической активности, нормализация концентрации фибриногена.

При генотипировании из 12 (20%) пациентов, перенесших тромбоз в системе НПВ, у одного выявлена гетерозиготная мутация в гене фактора V Leiden, у 2 – гомозиготная мутация МТГФР С6771 (табл. 3, рис. 5).

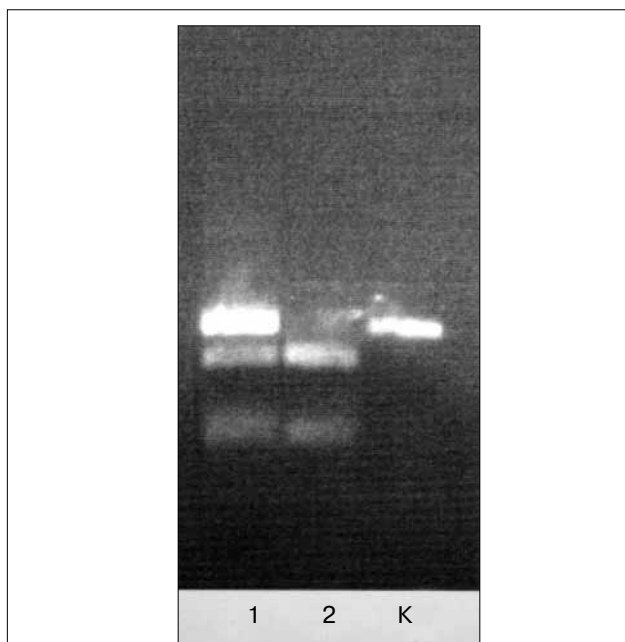
При анализе возможных причин возникновения тромбоза в системе НПВ в послеоперационном периоде у 18 (16%) больных основной группы установлено, что фармакопрофилактика низкомолекулярным

**Таблица 3**

**Характеристика мутационных повреждений генов, выявленных у пациентов, перенесших тромбоз в системе НПВ**

Ген, мутация					
Фактор V Leiden	+/-	Протромбин G 20210A	-/-	МТГФР С6771	+/- +/-+

Примечание. -/- мутации нет; +/- гетерозиготная мутация; +/-+ гомозиготная мутация.

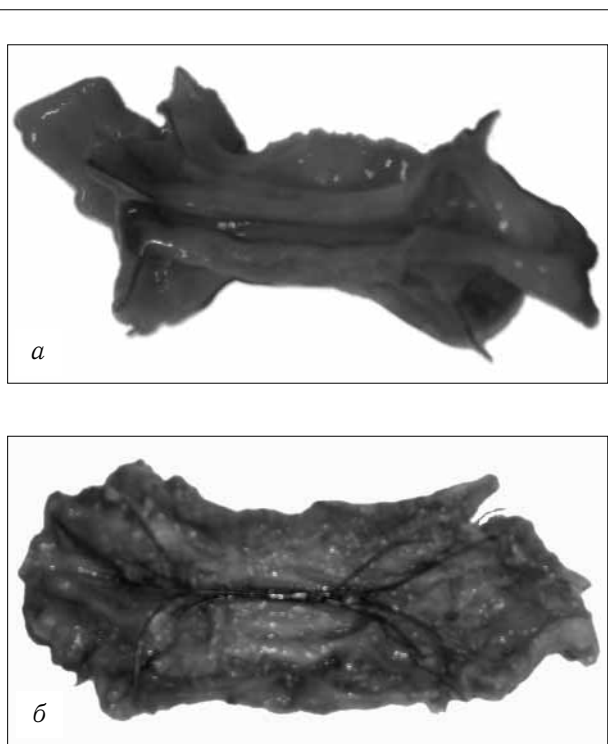


**Рис. 5.** Выявление мутации фактора V Leiden у обследованных пациентов. Продукты полимеразной цепной реакции (ПЦР), полученные при использовании ДНК 2 пациентов (1 и 2), инкубировали с рестриктазой MspI и анализировали с помощью электрофореза в 3% агарозном геле в присутствии бромистого этидия. К – контроль: продукт ПЦР 2, не инкубированный с рестриктазой. У пациента 1 выявлена гетерозиготная мутация фактора V Leiden, у пациента 2 мутация отсутствует

гепарином у этих больных проведена в отсроченном режиме. Из других причин следует отметить длительное соблюдение постельного режима 5 (4%) больными, находившимися в отделении реанимации и интенсивной терапии, динамика критического состояния которых расценивалась по шкале SAPS II от 18 до 35 баллов.

Тем не менее, применение рационального лечебно-диагностического комплекса, включавшего ультразвуковой мониторинг системы НПВ, позволило выявить ранние формы состоявшегося тромбоза и пересмотреть лечебную тактику, что чрезвычайно важно в связи с возможным распространением тромбоза в проксимальном направлении и для профилактики ТЭЛА.

У одного больного с полиорганной недостаточностью и летальным исходом, которому 7 лет назад был установлен кава-фильтр, на аутопсии тромбоз НПВ не обнаружен. При исследовании макропрепарата кава-фильтр не визуализировался, определялись лишь инфильтрация и ригидность стенок НПВ в инфраренальном сегменте, и только после препаровки удалось выделить кава-фильтр. По нашему мнению, это объясняется функциональными возможно-



**Рис. 6.** Макропрепарат инфраренального сегмента нижней полой вены. а – до препаровки; б – после препаровки: выделен кава-фильтр «песочные часы».

стями эндотелиальных клеток. Считаем целесообразным проиллюстрировать данное наблюдение, поскольку в доступной нам литературе подобного описания не обнаружили (рис. 6).

## ВЫВОДЫ

1. Рациональное использование лечебно-диагностического комплекса «мониторинг – профилактика – лечение» позволяет снизить частоту развития тромбоэмболических осложнений.

2. Ультразвуковое ангиосканирование благодаря его высокой чувствительности, неинвазивности и возможности многократного применения позволяет осуществлять мониторинг системы НПВ на различных этапах хирургического лечения для выявления ранних форм состоявшегося тромбоза.

3. Перфузионная сцинтиграфия легких, обладающая высоким диагностическим потенциалом, позволяет выявить ТЭЛА и осуществить контроль за проводимым лечением.

4. На основании результатов исследования системы гемостаза в режиме гемостазиологического мониторинга в сочетании с клиническими данными,

характеризующими степень риска развития тромбоэмболических осложнений, можно диагностировать претромботическое состояние и проводить динамический контроль лечения.

5. Генетическое исследование позволяет выявить наследственные формы тромбофилии, что особенно важно у больных, перенесших тромбоз, в связи с риском рецидивирования тромбоэмболических осложнений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Баешко А.А.* Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения: эпидемиология и профилактика // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 105–120.
2. *Баешко А.А.* и др. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и эмболия легочной артерии // *Хирургия.* – 1999. – № 3. – С. 52–58.
3. *Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П.* и др. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика. – М.: Зеркало-М, 1999. – 297 с.
4. *Баркаган З.С., Момот А.П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 286 с.
5. *Бокарев И.Н.* Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения: Материалы V Всерос. конф. – М., 2000. – С. 39–43.
6. *Савельев В.С.* Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая опасность? // *Хирургия.* – 1999. – № 6. – С. 60–63.
7. *Савельев В.С.* 50 лекций по хирургии. – М., 2003. – С. 92–99.
8. *Стойко Ю.М., Лядов К.В., Замятин М.Н.* и др. Профилактика тромбоэмболических осложнений у хирургических больных в многопрофильном стационаре: Метод. рекомендации. – М., 2004. – 26 с.
9. *Beergqvist D.* et al. Prevention of venous thromboembolism. – London: Med-Orion, 1994. – 462 p.
10. *Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T.* et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C // *Nature.* – 1994. – Vol. 369. – P. 64–67.
11. *Colditz G.A.* et al. // *Lancet.* – 1986. – Vol. 2. – P. 143–146.
12. *Eklof B.* et al. Surgery of the Veins. Grune and strattion. – Orlando (Florida), 1985. – P. 131–145.
13. European Consensus Statement. Prevention of venous thromboembolism. – Nicosia: Med-Orion, 1991. – 20 p.
14. *Frosst P., Blom H.J., Milos R.* et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase // *Nat. Genet.* – 1995. – Vol. 10. – P. 111–113.
15. *Goldhaber S.Z.* et al. International cooperative pulmonary embolism registry detects high mortality rate // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96 (suppl: 1-159). – abstract.
16. *Huber S., McMaster K.J., Voelkerding K.V.* Analytical evaluation of primer engineered multiplex polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism for detection of factor V Leiden and prothrombin G20210A // *J. Mol. Diagn.* – 2000. – Vol. 2. – P. 153–157.
17. *Jamieson S.W.* Pulmonary thromboendarterectomy // *Heart.* – 1998. – Vol. 79. – P. 118–120.
18. *Kelley M.A.* et al. // *Clin. Chest Med.* – 1994. – Vol. 15, N 3. – P. 547–560.
19. *Lord R.V.* et al. The incidence of deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy // *Med. J. Aust.* – 1996. – Vol. 164. – P. 402–405.
20. *Moser K.M.* Venous thromboembolism // *Amer. Rev. Respir. Dis.* – 1990. – Vol. 141. – P. 235–249.
21. *Olin J.W.* et al. // *Vasc. Surg.* – 1993. – Vol. 18. – P. 1037–1041.
22. *Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M.* A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis // *Blood.* – 1996. – Vol. 88. – P. 3698–3703.
23. *Wester J.P., Holtkamp M., Linnebank E.R.* et al. Noninvasive detection of deep venous thrombosis; ultrasonography versus duplex scanning // *Europ. J. Vasc. Surg.* – 1994.



# Ультразвуковая оценка расстройств внутривисочечного кровотока и нарушений уродинамики у больных с острой обструкцией верхних мочевых путей

Л.Е. Белый

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Ульяновск

## РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования, посвященного изучению нарушений почечного кровотока и уродинамики верхних мочевых путей при их обструкции. С помощью ультразвукографии обследовано 222 больных с острой обструкцией верхних мочевых путей, сопровождавшейся симптомокомплексом почечной колики. Определены количественные характеристики гемодинамических расстройств в почке и уродинамических нарушений при острой обструкции верхних мочевых путей, закономерности их прогрессирования с течением времени. Разработаны сонографические критерии острой обструкции верхних мочевых путей с учетом длительности патологического процесса.

**Ключевые слова:** мочевые пути, почечная колика, ультразвукография, уродинамика.

Обструкция верхних мочевых путей (ВМП) – актуальная проблема как фундаментальной, так и клинической медицины.

Сложный механизм процессов, происходящих в почке и ВМП при острой обструкции, имеет индивидуальные особенности и зависит от многих факторов. Любые нарушения уродинамики ВМП ввиду общности иннервации почечной паренхимы, чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и мочеточника вызывают ответную реакцию почки и ее сосудов. Этим и объясняются значительные гемодинамические нарушения в почке при острой обструкции [1, 2, 7, 8, 11].

В диагностике нарушений пассажа мочи по ВМП ультразвукография заняла ведущее место. Основным признаком обструкции ВМП при ультразвуковом исследовании в режиме реального времени – дилатация ЧЛС. Однако существует ряд патологических состояний, при которых причиной дилатации ЧЛС является не обструкция. Причинами ошибочной диагностики гидронефрозов и пиелокаликоектазий служат: перерастяжение мочевого пузыря; увеличение потока мочи; атония лоханки при острых воспалительных процессах в почечной паренхиме; туберкулез почек с деформацией ЧЛС, ампутация, склероз, дивертикулы чашечек различного генеза, пузырно-мочеточниковый рефлюкс [3, 6, 9]. В послед-

ние годы появились сообщения об использовании доплерографии в диагностике острой обструкции ВМП [4, 5, 10].

Необходимо признать, что в последнее десятилетие большое внимание было уделено выявлению причины обструкции и разработке методов ее устранения, в то время как лежащие в основе данного патологического процесса нарушения уродинамики ВМП и расстройства почечного кровотока практически не изучали. Именно этим и объясняется отсутствие четких диагностических критериев острой обструкции ВМП.

*Цель настоящего исследования* – изучение нарушений внутривисочечной гемодинамики и уродинамики ВМП при их острой обструкции с помощью ультразвукового метода, выявление закономерностей прогрессирования уро- и гемодинамических расстройств с течением времени, разработка ультразвуковых диагностических критериев обструкции ВМП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек осуществляли на аппарате «Logiq 400 CL» у 222 больных, поступившим в стационар в связи с подозрени-

**Результаты эхометрии дилатированной чашечно-лоханочной системы в зависимости от типа ее строения**

Вариант лоханки	Интрауренальный (n=91)	Экстрауренальный (n=131)	p
Размер лоханки, мм	20,1±0,53	30,0±0,56	<0,001
Размер чашечек, мм	11,3±0,27	9,4±0,23	<0,001

ем на наличие острой обструкции ВМП. С целью количественной оценки степени гидронефротической трансформации проводили эхометрию лоханки и чашечек. УЗИ почечного кровотока выполнено 38 больным с острой обструкцией ВМП и 23 больным с острым необструктивным пиелонефритом. Группу сравнения составили 38 здоровых людей в возрасте от 19 до 68 лет (средний возраст 39,3 года).

Изучение количественных параметров кровотока в межлоханочных артериях почек проводили с использованием спектрального доплеровского режима. Определяли пиковую систолическую скорость кровотока –  $V_{PS}$ , конечную диастолическую скорость кровотока –  $V_{ED}$ , индекс резистентности –  $Ri$ , равный отношению разности  $V_{PS}$  и  $V_{ED}$  к  $V_{PS}$ , разность индексов резистентности сосудов противоположных почек –  $\Delta Ri$ .

Полученные данные обработаны с использованием методов вариационной статистики. Все данные представлены в виде  $M \pm m$ . Оценку достоверности различий осуществляли с помощью критерия Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Гидронефротическая трансформация ЧЛС той или иной степени выраженности на стороне обструкции была выявлена у всех 222 больных. В группе сравнения расширения ЧЛС не наблюдалось, у 36 (94,7%) человек собирательная система лоцировалась как гиперэхогенная по сравнению с паренхимой структура – «центральный эхокомплекс», лишь в 2 (5,3%) случаях отмечена визуализация чашечек в виде эхонегативных структур диаметром до 5 мм, что мы считаем вариантом нормы и связываем с особенностями питьевого режима.

С учетом того, что степень дилатации полостной системы почки при острой обструкции ВМП зависит от варианта строения лоханки, все больные были разделены на 2 группы: с интрауренальным и экстрауренальным типом строения лоханки. При смешанном варианте больного относили в ту или иную группу в зависимости от преобладания экстра- либо интрауренального компонента. У 131 (59%) больного был отмечен внепочечный тип лоханки, у 91 (41%) – внутрипочечный. Результаты эхометрии ЧЛС почек при острой обструкции ВМП представлены в таблице.

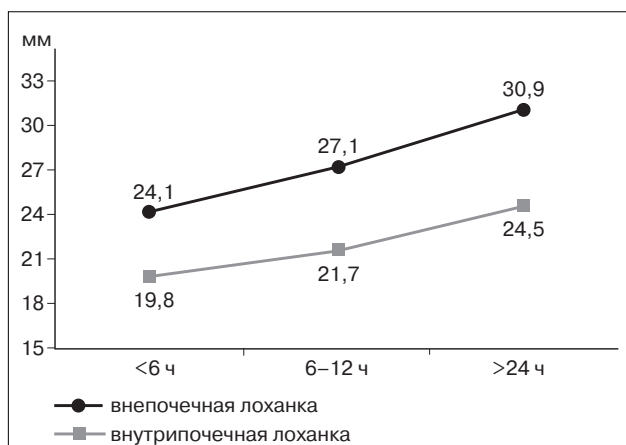
Исследования показали, что степень расширения полостной системы почки не зависит от уровня обструкции. Предположив, что на степень гидронефротической трансформации влияет ряд других факторов, мы попытались найти зависимость степени дилатации ЧЛС от длительности обструкции, поскольку очевидно, что временной фактор играет важную роль в прогрессировании уродинамических расстройств при обструкции ВМП.

Больные с острой обструкцией ВМП были разделены на 3 подгруппы в зависимости от времени, прошедшего с начала развития симптомокомплекса почечной колики до проведения ультразвукографии. В первую подгруппу были включены больные, у которых длительность патологического процесса была меньше 6 ч, во вторую вошли больные, у которых клинические признаки обструкции отмечались в течение 6–24 ч до поступления в стационар, третью составили больные, у которых в анамнезе были указания на обструкцию ВМП, сохранявшуюся более 24 ч.

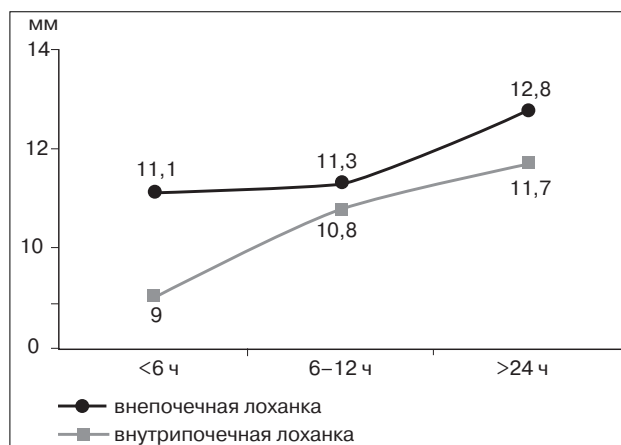
Нами определены некоторые закономерности прогрессирования гидронефротической трансформации ЧЛС в зависимости от длительности острого нарушения уродинамики ВМП с учетом строения собирательной системы почки. Отмечен восходящий характер кривых изменения размеров полостной системы почки при обструкции ВМП, т. е. в 1-е сутки от начала патологического процесса уродинамические нарушения лишь прогрессируют. Легко заметить, что скорость нарастания дилатации при обоих вариантах строения лоханки приблизительно одинакова, но дилатация экстрауренальной лоханки в связи с особенностями ее анатомического строения достигает больших значений (рис. 1).

Наблюдая за нарастанием дилатации почечных чашечек у больных с различными вариантами строения почечной лоханки, мы установили иную картину (рис. 2).

Темпы прогрессирования каликоэктазии при разных вариантах строения ЧЛС различны. Если в 1-е сутки почечные чашечки при внепочечной лоханке практически не увеличиваются, то при интрауренальном типе строения ЧЛС дилатация чашечек нарастает быстрее. Это мы объясняем значительным компенсаторным потенциалом экстрауренальной лоханки, которая в отличие от интрауренальной имеет возможность значительно расширяться, что способст-



**Рис. 1.** Прогрессирование гидронефротической трансформации лоханки



**Рис. 2.** Прогрессирование каликоэктазии

вует снижению внутрилоханочного давления, а соответственно и снижению темпов каликоэктазии.

Другим компенсаторным механизмом, обуславливающим снижение порога гидравлического давления, является включение форникального аппарата, функция которого связана с осмотическим давлением в медуллярном веществе почки и осмотическим давлением мочи, находящейся в ЧЛС. Именно этот осмотический градиент и определяет величину форникальной реабсорбции. При исчезновении разницы осмотического давления в медуллярном веществе и моче в почечной лоханке прекращается функция форникального аппарата, снижается концентрационная способность почки, может возникнуть полиурия и в ЧЛС поступает большое количество мочи с низкой плотностью, что способствует дальнейшему развитию пиелокаликоэктазии, которое наблюдается при продолжении обструкции.

Результаты эхометрии, проводимой при различных вариантах строения ЧЛС, дают возможность судить о характере нарушений уродинамики при острой обструкции ВМП с течением времени. Однако необходимо отметить, что расширение собирательной системы почки не является патогномичным признаком обструкции. Существует ряд патологических состояний, при которых причиной дилатации ЧЛС является не обструкция. Именно поэтому мы считаем, что у больных с данным патологическим состоянием, помимо выявления уродинамических расстройств, необходимо изучение состояния внутрипочечного кровотока, оценка которого возможна с помощью ультразвуковой доплерографии.

При изучении почечной гемодинамики больные с острой обструкцией ВМП были разделены на 2 группы в зависимости от ее длительности. В первую группу вошли больные (17) с обструкцией длительностью менее 6 ч, во вторую — больные (21), у кото-

рых продолжительность патологического процесса составила более 6 ч. У всех больных наличие обструкции в дальнейшем было подтверждено результатами экскреторной урографии. Среднее значение  $R_i$  для всех пациентов составило  $0,7 \pm 0,01$  в сосудах обструктивной почки и  $0,63 \pm 0,01$  в сосудах контралатеральной почки ( $p < 0,001$ ). В группе сравнения  $R_i$  справа составил  $0,59 \pm 0,03$ , слева —  $0,61 \pm 0,01$ .

При анализе изменений  $R_i$  в зависимости от длительности обструкции нами обнаружена определенная закономерность. У 17 больных, длительность обструкции у которых не превышала 6 ч, среднее значение  $R_i$  составило  $0,63 \pm 0,02$  на стороне обструкции и  $0,62 \pm 0,02$  в сосудах контралатеральной почки. Причиной отсутствия принципиальных различий количественных параметров кровотока в обструктивной и здоровой почке является транзиторная вазодилатация на стороне обструкции, вызванная простагландинами  $E_2$  и  $I_2$ . У остальных больных, длительность обструкции у которых превысила 6 ч,  $R_i$  на стороне патологического процесса составил  $0,72 \pm 0,02$ , а на противоположной стороне —  $0,63 \pm 0,01$  ( $p < 0,001$ ), что объясняется сменой вазодилатации на вазоконстрикцию, вызванную тромбоксаном  $A_2$ . При этом увеличивается постгломерулярное сосудистое сопротивление и уменьшается почечный кровоток, что приводит к прогрессированию внутрилоханочной гипертензии. У больных с острым односторонним необструктивным пиелонефритом  $R_i$  на стороне поражения составил  $0,58 \pm 0,03$ , на противоположной стороне —  $0,6 \pm 0,01$ .

В группе больных с пиелонефритом у 9 (39%) была отмечена дилатация ЧЛС. Средние размеры лоханки составили  $19 \pm 1,5$  мм, чашечек —  $6,5 \pm 0,7$  мм. При проведении доплерографии  $R_i$  в междольевых артериях на стороне патологического процесса равнялся  $0,57 \pm 0,03$ , в сосудах контралатеральной поч-

ки  $-0,55 \pm 0,02$ . Отсутствие достоверных различий в количественных параметрах кровотока свидетельствует о необструктивном генезе дилатации собирательной системы почки. В дальнейшем, во время пребывания этих больных в стационаре, им была проведена экскреторная урография. На урограммах признаков обструкции не обнаружено. Все изложенное выше свидетельствует о том, что дилатация ЧЛС была обусловлена ее воспалительной атонией.

У больных обеих групп мы оценивали также  $\Delta Ri$ . В группе больных с обструкцией ВМП длительностью менее 6 ч  $\Delta Ri$  составила  $0,013 \pm 0,003$ , более 6 ч  $-0,09 \pm 0,007$ , в то время как в группе больных с необструктивным пиелонефритом этот показатель был равен  $0,017 \pm 0,001$ .

Таким образом, обструкция ВМП вызывает значительные нарушения почечной гемодинамики и компенсаторно-приспособительных механизмов, существующих на уровне микроциркуляторного русла, недостаточно для адекватного кровоснабжения обструктивной почки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что нарушения уродинамики ВМП прогрессируют с течением времени. Степень выраженности уродинамических расстройств коррелирует с типом строения собирательной системы почки и не зависит от уровня обструкции. Полученные данные дают основание считать, что при длительности патологического процесса более 6 ч выявление дилатации ЧЛС в совокупности с  $Ri \geq 0,72 \pm 0,02$  и  $\Delta Ri \geq 0,09 \pm 0,007$  свидетельствует о наличии обструкции ВМП. Внедрение ультразвукового исследования почечных сосудов в диагностические стандарты обследования urgentных больных, у которых заподозрена обструкция ВМП, позволит упростить диагностический поиск.

Тем не менее, в случае отсутствия дилатации собирательной системы почки и изменений количественных параметров кровотока в почечных сосудах в первые часы заболевания нельзя исключить наличие обструкции ВМП, в связи с чем требуется проведение динамического ультразвукового мониторинга.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Газимиев М.А.* Ультразвуковые методы функциональной диагностики в урологической практике. – М.: Р.Валент, 2001. – 192 с.
2. *Пытель А.Я.* Почечная колика и возникающие при ней пиелоренальные рефлюксы // Хирургия. – 1975. № 5. – С. 151–156.
3. *Amis E.S., Cronan J.J., Pfister R.C., Yoder I.C.* Ultrasonic inaccuracies in diagnosing renal obstruction // Urol. – 1982. – Vol. 19, N 1. – P. 101–105.
4. *De Toledo L.S., Martinez-Berganza A. T., Cozxluela C.R.* et al. Doppler-duplex ultrasound in renal colic // Europ. J. Radiol. – 1996. – Vol. 23, N 2. – P.143–148.
5. *Karadeniz T., Topsakal M., Eksioglu A.* et al. Renal hemodynamics in patients with obstructive uropathy evaluated by color Doppler sonography // Europ. Urol. – 1996. – Vol. 29, N 3. – P.298–301.
6. *Keyserling H.F., Fielding J.R., Mittelstaedt C.A.* Renal sonography in the intensive Care Unit // J. Ultrasound. Med. – 2002. – Vol. 21. – P. 517–520.
7. *Navar L.G.* Regulation of renal hemodynamics // Advan. Physiol. Edu. – 1998. – Vol. 275. – P. 221–235.
8. *Palmieri P.A.* Obstructive nephropathy: pathophysiology, diagnosis, and collaborative management // Nephrol. Nursing J. – 2002. – Vol. 29, N 1. – P. 15–22.
9. *Patel U., Huntley L., Kellett M.J.* Sonographic features of renal obstruction mimicked by peripelvic cysts // Clin. Radiol. – 1994. – Vol. 49, N 7. – P.481–484.
10. *Platt J.F., Ellis J.H., Rubin J.M.* Role of renal Doppler imaging in the evaluation of acute renal obstruction // Amer. J. Roentgenol. – 1995. – Vol. 164, N 2. – P. 379–380.
11. *Wahlberg J., Karlberg L., Persson A.E.* Total and regional renal blood flow during complete unilateral ureteral obstruction // Acta Physiol. Scand. – 1984. – Vol. 121, N 2. – P. 111–118.

# Морфологические исследования после имплантации антиглаукоматозного коллагенового дренажа

С.Ю. Анисимова, С.И. Анисимов, Е.В. Ларионов, Г.Г. Автандилов

Глазной центр «Восток-Прозрение», Российская медицинская академия последиplomного образования, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

Проведено гистологическое исследование материала, из которого изготовлен антиглаукоматозный коллагеновый дренаж, имплантированный в мышечную ткань 30 крыс, в соответствии с требованиями ГОСТ Р-50444. Установлено, что через 1 нед после операции вокруг имплантата наблюдалась умеренно выраженная воспалительная реакция, через 14 дней отмечено появление фибробластов, через 1 мес – формирование рыхлых волокнистых структур. Спустя 2 мес краевая часть имплантата была замещена окружающей соединительной тканью, а через 4 мес возникали краевая деструкция и минимально выраженный фиброз. При этом имплантат сохранял пористо-ламеллярную структуру без признаков распада стромы.

**Ключевые слова:** глаукома, дренаж коллагеновый антиглаукоматозный.

**Ц**ель любой антиглаукоматозной операции – снижение внутриглазного давления (ВГД) до определенного переносимого уровня.

Применение дренажей в зоне оперативного вмешательства – наиболее эффективный способ сохранения созданных в ходе антиглаукоматозных операций путей оттока внутриглазной жидкости [4, 11, 19–21]. Дренажи различных конструкций при глаукоме используют для лечения рефрактерных типов глаукомы с 1969 г. [14, 16, 18, 26, 27].

Преимущество операций с формированием дренажей по сравнению с традиционными вмешательствами – создание резервуара для дренирования влаги. Модификации и различные дизайны дренажей позволяют повысить эффективность лечения. По данным литературы, частота нормализации ВГД после оперативных вмешательств с применением дренажей колеблется от 20 до 75% [4, 10, 23]. Дренажи из тканей самого пациента – аутодренажи (чаще аутосклера) – широко используют уже в течение длительного периода времени. Предложено много модификаций антиглаукоматозных операций, при которых пластинку аутосклеры заправляют либо в супрахориоидальное пространство, активизируя увеосклеральный путь оттока, либо в переднюю камеру, расширяя профиль угла и облегчая отток внутриглазной жидкости через дренажную систему глаза [7]. Аутодренажи быстро подвергаются организа-

ции, ток жидкости по сформированным в ходе операции путям прекращается, и они зарастают, что сводит на нет все усилия хирурга. В связи с этим ряд авторов предлагают в послеоперационном периоде использовать химиотерапевтические и физические методы воздействия на раневой процесс, ингибирующие заживление [5, 10]. Наиболее хорошо изучены результаты воздействия на раневой процесс радиационного излучения, 5-фторурацила и противоопухолевого антибиотика митомицина С. Однако ингибирующая терапия сопряжена с рядом тяжелых осложнений: поздней инфекцией, эндофтальмитами, склеромалией, кератопатией, гипотонией с макулопатией [8].

По мнению подавляющего большинства исследователей, более перспективными могут быть дренажи из полимерных материалов – эксплантодренажи. Однако к материалам, устройства из которых имплантируют в глаз, предъявляют более высокие требования, чем к материалам, используемым для изготовления эксплантатов, применяемых при патологии другой локализации, причем даже выполнение этих требований не исключает грубое инкапсулирование дренажа с утратой его основной функции.

В литературе представлены результаты использования созданного российскими учеными коллагенового дренажного устройства, изготовленного из лиофилизированного коллагена склеры свиней, имеющего

форму цилиндра размером 1,0×1,0×2,5 мм [6, 15, 17, 23, 25]. Этот биологический материал ареактивен. Дренаж имплантируют в интрасклеральное пространство при выполнении непроникающей глубокой склерлимибэктомии. Коллагеновый имплантат рассасывается через несколько месяцев после операции (согласно результатам ультразвуковой биомикроскопии) и замещается молодой рыхлой соединительной тканью, над которой образуется фильтрационная подушка [13]. Применение этого материала в клинических условиях показало, что в отдаленном послеоперационном периоде его фильтрационная способность быстро снижается и становится недостаточной (слабая выраженность фильтрационных подушечек).

Нами был создан принципиально иной тип дренажа коллагенового антиглаукоматозного (ДКА) на основе костного коллагена, особенностями которого являются нерастворимость в кислотах и щелочах в физиологических концентрациях, а также устойчивость к действию протеолитических ферментов [3].

При изготовлении материала для ДКА в блоки костного коллагена добавляли сульфатированные гликозаминогликаны (сГАГ) в концентрации 800 мкг/мл. сГАГ – сложные полисахариды, входящие в состав протеогликанов, которые представляют собой сложные соединения полисахаридов с белком, являющиеся одним из компонентов межклеточного матрикса соединительной ткани [1, 2]. Введение в материал сГАГ обусловлено их регулирующим влиянием на процессы репарации и способностью повышать биосовместимость биоматериалов.

*Цель настоящей работы* – проведение морфологических исследований дренажа, изготовленного на основе костного коллагена и предназначенного для имплантации в мышечную ткань при антиглаукоматозных операциях.

В опытах на животных было изучено влияние имплантированного материала на течение восстановительных процессов и ткани, окружающие имплантат.

Экспериментальные исследования проводили на базе vivария ГУН ЦИТО им. Н.Н. Приорова, морфологические – на кафедре патологической анатомии Российской медицинской академии последипломного образования.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сырьем для создания ДКА является костная ткань здоровых сельскохозяйственных животных, которая прошла соответствующий ветеринарный и микробиологический контроль и имеет сертификаты качества.

### Технология создания ДКА.

1. Получение деминерализованного костного коллагена.

2. Приготовление блоков определенного размера.
3. Предварительное отмывание блоков.
4. Деминерализация костных блоков.
5. Финальная отмывка блоков.
6. Насыщение блоков сГАГ.

**Контроль материала.** Контроль на неколлагеновые белки проводили спектрофотометрически по Бредфорду–Лоури после отмывки. Содержание неколлагеновых белков в материале не более 0,001% по сухому весу.

Контроль на липиды осуществляли путем окраски образцов суданом черным. Положительный результат – отсутствие окраски.

Контроль на сГАГ проводили спектрофотометрически по Farndale при длине волны 735 нм и путем окрашивания образцов альциановым синим.

**Контроль стерильности.** Каждая партия стерилизованного материала проходит микробиологический (бактериологический) контроль стерильности в Институте биофизики.

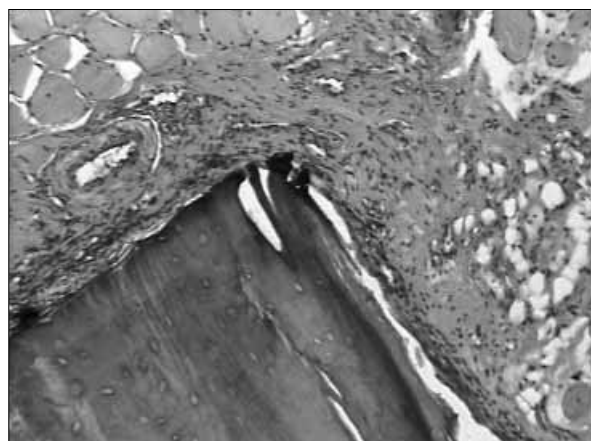
Экспериментальные исследования материала для ДКА проводили на общепринятых моделях данного вида материалов с целью оценки биосовместимости и безопасности в соответствии с требованиями ГОСТ Р-50444 путем имплантации в мышечную ткань крыс породы Вистар (самцы) массой 180–210 г (всего 30 животных), которым под местной анестезией 0,5% раствором дикаина производили кожные разрезы, отсепааровывали часть широкой мышцы спины, делали надрез фасции и помещали в мышечную ткань блоки материала. Рану послойно ушивали наглухо. Операцию выполняли в асептических условиях.

Через 7, 14 дней, 1, 2, 3 и 4 мес животных (по 4–5 на каждом сроке) выводили из эксперимента, для чего в соответствии с требованием Минздравсоцразвития РФ под общим наркозом с использованием 1% раствора тиопентал-натрия осуществляли внутривенную и внутрисердечную воздушную эмболию.

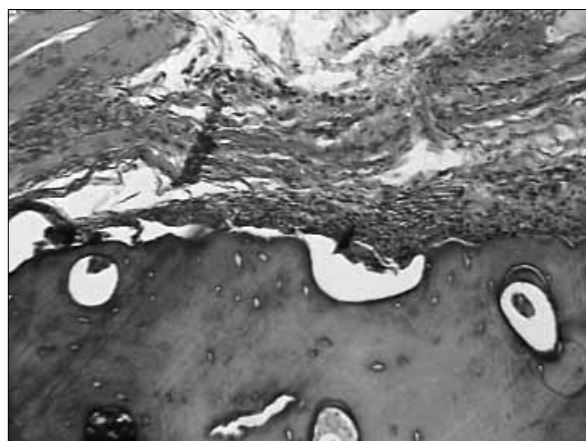
Кусочки ткани вырезали блоками с имплантированным материалом и готовили рутинные гистологические препараты, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты изучали и фотографировали на фотомикроскопе Mild–Leitz (Германия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

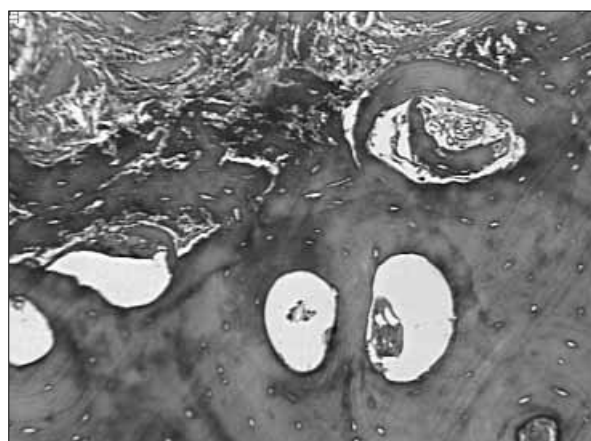
Через 7 дней после операции вокруг имплантата отмечалась умеренно выраженная воспалительная реакция без макрофагальной или лимфоидной инфильтрации (рис. 1). Вокруг имплантата из клеточных элементов преобладали молодые фибробласты с сочной базофильной цитоплазмой. Материал имел плотную структуру, свойственную костной ткани.



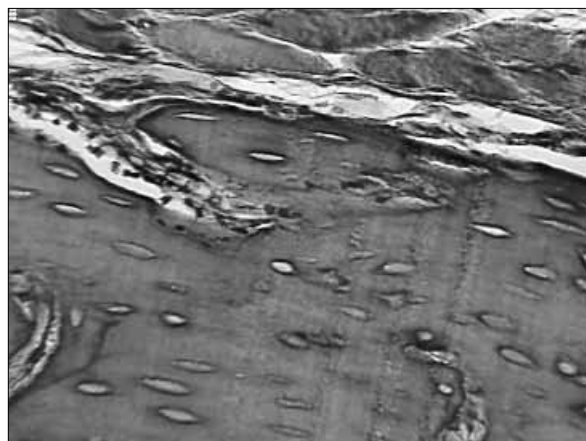
**Рис. 1.** Гистологическая картина имплантата через 7 дней после операции. Вокруг имплантата отмечается умеренно выраженная воспалительная реакция. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$



**Рис. 2.** Гистологическая картина имплантата через 1 мес после операции. Вокруг имплантата формируется слабо выраженная фиброзная капсула. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$



**Рис. 3.** Гистологическая картина имплантата через 2 мес после операции. Частичная деструкция краевой зоны имплантата, формируется слабо выраженная фиброзная капсула. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$



**Рис. 4.** Гистологическая картина имплантата через 4 мес после операции. Имплантат в периферической части и основной строме частично замещен соединительной тканью, сформировалась слабо выраженная фиброзная капсула. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

Внутри материала были видны полости и лакуны, лишенные клеток.

Спустя 14 дней после операции явления воспаления умеренные, отмечались миграция фибробластов вблизи имплантата и начало формирования фиброзной капсулы вокруг него.

Через 1 мес после операции на гистологических препаратах этой серии эксперимента вокруг имплантата наблюдали формирование рыхлых волокнистых структур, стенки которых были представлены соединительной тканью и которые были инфильтрированы преимущественно фибробластами, гистиоцитами и немногочисленными лимфоцитами. В полостях встречались бесструктурные фрагменты импланта-

та. Морфологических признаков воспаления у животных этой группы не наблюдалось. Явления воспаления отсутствовали, вокруг имплантата сформировалась тонкая фиброзная капсула (рис. 2).

Спустя 2 мес после имплантации на гистологических препаратах данной серии эксперимента отмечали постепенное замещение краевой части имплантата окружающей соединительной тканью. Лакуны коллагенового имплантата оставались свободными. Явлений воспаления не наблюдалось. Фиброзная капсула вокруг имплантата незначительной толщины и не спаяна с окружающей тканью (рис. 3).

Через 4 мес после операции при гистологическом исследовании материала установлено, что в зоне им-

плантата отмечается его краевая деструкция, явления фиброза минимальны. Сосудистых реакций на имплантат не выявлено. Имплантат в основном сохраняет пористо-ламеллярную структуру без явления распада стромы (рис. 4).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данной серии экспериментов свидетельствуют, что при имплантации ДКА в мышечную ткань животных не возникает ни острой, ни хронической воспалительной реакции, не происходит его

быстрой деструкции в окружающей ткани. Частичная краевая деструкция имплантата не приводит к разрушению его стромы.

Таким образом, в проведенных нами экспериментальных исследованиях материала ДКА на основе костного коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов установлено, что материал, из которого изготавливают ДКА для антиглаукоматозных операций, обладает биосовместимостью с тканями реципиента при длительных сроках имплантации в мышечную ткань экспериментальных животных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. *Автандилов Г.Г., Яблучанский Н.И., Губенко В.Г.* Системная стереометрия в изучении патологического процесса. – М.: Медицина, 1982. – 216 с.
3. *Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Рогачева И.В.* и др. Новый нерассасываемый коллагеновый дренаж для повышения эффективности непроникающей глубокой склерлимбэктомии // Глаукома. – 2003. – № 1. – С. 19–24.
4. *Бессмертный А.М., Червяков А.Ю.* Применение имплантатов в лечении рефрактерной глаукомы // Глаукома. – 2001. – № 1. – С. 44–47.
5. *Еричев В.П., Слепова О.С., Ловпаче Дж.Н.* Цитокиновый скрининг при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. – 2001. – № 1. – С. 11–16.
6. *Козлов В.И., Багров С.Н., Анисимова С.Ю.* и др. Непроникающая глубокая склерэктомия с коллагеном // Офтальмохирургия. – 1989. – № 3. – С. 44–46.
7. *Корнилаева Г.Г.* Хирургическая активизация переднего и заднего пути оттока при первичной глаукоме // Вестн. офтальмол. – 2000. – № 1. – С. 42–44.
8. *Нестеров А.П.* Первичная глаукома. – М., 1995. – 265 с.
9. *Хорошилова-Маслова И.П., Ганковская Л.В., Андреева Л.Д.* и др. Ингибирующее влияние комплекса цитокинов на заживление ран после глаукомофильтрующей операции в эксперименте // Вестн. офтальмол. – 2000. – № 1. – С. 5–8.
10. *Чеглаков Ю.А.* Медико-биологические аспекты комплексного лечения пациентов с вторичной глаукомой: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1989.
11. *Чеглаков Ю.А., Чеглаков В.Ю.* Эффективность глубокой склерэктомии с применением биодеструктирующего гелеобразного дренажа, оснащенного гликозамингликанами и дексазоном // Проблемы офтальмологии: итоги и перспективы развития. – Уфа, 2001. – С. 370–373.
12. *Чеглаков Ю.А., Кадымова Ф.З., Копаева С.В.* Эффективность глубокой склерэктомии с применением дренажа из гидрогеля в отдаленном периоде наблюдения // Офтальмохирургия. – 1990. – № 2. – С. 28–31.
13. *Chiou A., Mermoud A., Hediguer S.* et al. Ultrasound biomicroscopy of eyes undergoing deep sclerectomy with collagen implant // Brit. J. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 80, N 6. – P. 541–544.
14. *Garcia-Feijoo J., Cuina-Sardina R., Mendez-Fernandes C.* et al. Peritubular filtration as cause of severe hypotony after Ahmed valve implantation fo glaucoma // Amer. J. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 132, N 10. – P. 572–573.
15. *Hamel M., Shaaraway T., Mermoud A.* Deep sclerectomy with collagen implant in patients with glaucoma and high myopia // J. Cataract Refract. Surg. – 2001. – Vol. 27, N 9. – P. 1410–1417.
16. *Honrubia F.M., Gomes M.J.* et al. Long-term results of silicone tube in filtering surgery for eyes with neovascular glaucoma // Amer. J. Ophthalmol. – 1984. – Vol. 97, N 4. – P. 501–505.
17. *Huang M., Netland P., Coleman A.* et al. Intermediate-term clinical experience with the Ahmed glaucoma valve implant // Amer. J. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 127. – P. 27–33.
18. *Krishna R., Gofrey D., Budenz D.* et al. Intermediate-term Outcomes of 350-mm Baerveldt glaucoma implants // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108. – P. 621–626.
19. *Krupin T., Kaufman P., Mondell A.J.* et al. Long-term results of valve implants in filtering surgery for eyes with neovascular glaucoma // Amer. J. Ophthalmol. – 1985. – Vol. 95, N 6. – P. 775–782.
20. *Li M.* Nonperforatin trabecular surgery with reticulated hyaluronik acid implant // J. Fr. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 37, N 11. – P. 404–408.
21. *Lloyd M., Baeveldt G., Fellenbaum P.* et al. Intermediate-term results of a randomized clinical trial of the 350-versus 5000-mm Baeveldt implant // Ophthalmology. – 1994. – Vol. 101. – P. 1456–1463.
22. *Mermoud A., Schnyder C., Sickenberg M.* et al. Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open-angle glaucoma // J. Cataract Refract. Surg. – 1999. – Vol. 25, N 3. – P. 323–331.
23. *Milles R., Reynolds A., Emond M.* et al. Long-term survival of Molteno glaucoma drainage devices // Ophthalmology. – 1996. – Vol. 103. – P. 299–305.
24. *Molteno A.C.B., Haddad P.J.* The visual outcome in cases of neovascular glaucoma // Austr. J. Ophthalmol. – 1985. – Vol. 13, N 4. – P. 329–335.
25. *Molteno A.S., Bevin T.H., Herbison P.* et al. Otago glaucoma sugeri outcome stady: long-term follow-up of cases of primary glaucoma with additional risk factors drained by Molteno implants // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108, N 12. – P. 2193–2200.
26. *Perkins T., Gangnon R., Ladd W.* et al. Molteno implant with mitomycin C: intermediate term results // J. Glaucoma. – 1998. – Vol. 7. – P. 86–92.
27. *Price F., Wellemeyer M.* Long-term results of Molteno implants // Ophthalmic Surg. – 1995. – Vol. 26. – P. 130–135.



# Особенности вирусных гепатитов в Алтайском крае в первые годы XXI века: клиника и эпидемиология

О.И. Матрос<sup>1</sup>, В.М. Гранитов<sup>1</sup>, Г.В. Кочнева<sup>2</sup>, А.В. Шустов<sup>2</sup>, А.А. Гражданцева<sup>2</sup>, Г.Ф. Сиволобова<sup>2</sup>, Е.В. Чуб<sup>2</sup>, С.В. Нетесов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет г. Барнаул;

<sup>2</sup> ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор», наукоград Кольцово, Новосибирская область

**РЕЗЮМЕ**

В Алтайском крае изучены особенности эпидемиологии и клинической картины микст-гепатитов (ВГА+ВГВ, ВГА+ВГС, ВГВ+ВГС, ВГА+ВГВ+ВГС), в том числе у лиц, вводящих наркотики внутривенно, по сравнению с моноинфекциями (ВГА, ВГВ, ВГС). Выявленные особенности эпидемиологии микст-гепатитов состоят в преимущественном поражении подростков (15–19 лет) и лиц молодого возраста (20–29 лет), особенно мужчин, значительном снижении, а в большинстве случаев отсутствии микст-гепатитов, связанных с инфицированием при проведении парентеральных лечебно-диагностических вмешательств как в стационарах, так и в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Показано, что клиническая картина сочетанных форм инфекции отличается от классического течения моноинфекции и включает симптомы того или иного парентерального гепатита; наиболее тяжело протекает ВГВ в сочетании с ВГС. У лиц, вводящих наркотики внутривенно, чаще наблюдаются формы заболевания средней тяжести, возможно и тяжелое течение болезни. В разгар заболевания у большинства больных сохраняются первые симптомы, а улучшения самочувствия после появления желтухи, как правило, не наступает. Характерны изменения биохимических показателей крови: цитолитический и мезенхимально-воспалительный синдромы при различных формах той или иной степени выраженности.

**Ключевые слова:** вирусные гепатиты, микст-гепатиты, клиничко-эпидемиологические особенности, наркоманы.

В этиологической структуре вирусных гепатитов значительную долю составляют сочетанные инфекции – микст-гепатиты [4, 7–10, 13], из которых наиболее часто отмечается ВГВ + ВГС-инфекция, развитие которой связано с внутривенным введением наркотиков [2, 6, 11]: частота выявления В+С-микст-гепатитов среди пациентов, признавших во внутривенном введении наркотических веществ, составляет 60–80 % [7,16]. Данные литературы о клинических проявлениях микст-гепатитов противоречивы. В большинстве опубликованных работ указано, что микст-гепатиты отличаются от моноинфекций более тяжелым течением, большей продолжительностью, длительным периодом выздоровления [3, 12]. Однако в литературе есть также сообщения о более легком течении микст-гепатитов по сравнению с моноинфекцией [5].

*Цель исследования* – изучение особенностей эпидемического процесса и клинического течения

сочетанных гепатитов по сравнению с моноинфекциями в Алтайском крае.

В статье представлены результаты обследования больных, поступивших в сентябре 2001 – декабре 2002 г. на лечение в клинику инфекционных болезней Городской больницы № 5 г. Барнаула с симптомами острого гепатита.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение 2001–2002 гг. обследованы 1043 больных, которым установлен диагноз «острый гепатит». К участию в исследовании приглашали пациентов, достигших 18-летнего возраста и впервые госпитализированных с признаками острого гепатита. Структура заболеваемости вирусными гепатитами разной этиологии представлена в табл. 1.

Согласно результатам иммуноферментного анализа (ИФА), у большей части больных (62,6%) выявлена моноинфекция – вирусные гепатиты А, В и С, причем ВГС диагностировали примерно в 2 раза реже, чем ВГА и ВГВ. У 23,7% больных выявлены маркеры сразу нескольких вирусов гепатита. Наиболее часто (11,3% случаев) отмечалось сочетание ВГВ и ВГС. Другие сочетания встречались гораздо реже: ВГА+ВГС в 6,5% случаев, ВГА+ВГВ в 4,5% и ВГА+ВГВ+ВГС в 1,3%. Кроме того, 13,7% приходилось на гепатиты неуточненной и невирусной этиологии (алкогольный, токсический), а также заболевания, сопровождавшиеся механической желтухой (желчнокаменная болезнь, рак головки поджелудочной железы) и болезнь Жильбера<sup>1</sup>.

Результаты анализа эпидемиологических данных о пациентах с микст-инфекцией представлены в табл. 2. В эпидемический процесс вовлечены в основном лица мужского пола, лишь среди больных с сочетанной формой ВГА+ВГВ преобладали женщины (61,7%). Среди больных ВГА+ВГВ лица моложе 30 лет составили 83,0%, ВГА+ВГС – 85,3%, ВГВ+ВГС – 84,7%, ВГА+ВГВ+ВГС – 100%. Большинство обследованных – лица со средним и высшим образованием, что явилось фактором защиты в группах больных ВГА+ВГС и ВГВ+ВГС (OR=0,56 и OR=0,34 соответственно). Работа на условиях полной занятости определена фактором защиты у больных ВГВ+ВГС (OR=0,33). Статус безработного был характерен для больных всех групп с колебаниями от 55,9 до 57,4%.

Для каждой группы больных с микст-гепатитами установлены основные факторы риска. У больных ВГА+ВГВ контакт в семье с больным ВГА в течение 2–6 нед до заболевания оказался наиболее прогностически ценным фактором риска (OR=9,79, OR=6,75). В данной группе также выявлена статистически достоверная связь заболевания с пребыванием больного в психиатрическом и наркологическом стационарах в качестве пациента за 6 мес до развития заболевания (OR=4,35, не исключается инфицирование ВГА). В группе больных ВГА+ВГС преобладали искусственные пути передачи: внутривенное введение наркотиков (OR=2,84); различные парентеральные вмешательства, производимые в условиях психиатрического и наркологического стационаров (OR=4,04), где часто не соблюдается санитарно-гигиенический режим; пребывание в тюрьме или камере предварительного заключения (OR=4,34). Доля лиц, вводящих наркотики внутривенно, в данной группе составила 54,4%, что служит объяснением развития большинства случаев HCV-инфекции. У больных ВГА+ВГС в качестве фактора риска вы-

<sup>1</sup> Включение в общий массив пациентов этой категории, составивших 13,7% от всех больных, представляется малообоснованным. – *Прим. ред.*

Таблица 1

### Структура заболеваемости вирусными гепатитами различной этиологии в обследованной популяции

Этиология гепатита (по результатам ИФА)	Обследованные	
	абс. число	%
ВГА	273	26,2
ВГВ	253	24,3
ВГС	127	12,2
ВГА+ВГВ	47	4,5
ВГА+ВГС	68	6,5
ВГВ+ВГС	118	11,3
ВГА+ВГВ+ВГС	14	1,3
Неуточненная	143	13,7
<b>Всего ...</b>	<b>1043</b>	<b>100,0</b>

явлен «незащищенный» секс (OR=2,41). Для сочетанной формы парентеральных вирусных гепатитов В и С основными путями передачи инфекции являются внутривенное введение наркотиков и половые контакты без презерватива (OR=1,92 и OR=5,29 соответственно). Статистически достоверным фактором риска в группе больных ВГА+ВГВ+ВГС оказалось пребывание до заболевания в психиатрическом и наркологическом стационарах, где вероятность фекально-орального механизма передачи инфекции (ВГА) достаточно высока. Эпидемическая роль других факторов инфицирования не установлена.

Клиническую картину микст-гепатитов оценивали в сравнении с таковой в контрольной группе, состоявшей из пациентов с моноинфекциями – ВГА (273), ВГВ (253), ВГС (127). По тяжести течения микст-гепатитов больные распределились следующим образом: тяжелые формы выявлены у 11 (4,5%), средней тяжести – у 170 (68,8%), легкие – у 66 (26,7%), при моногепатитах легкое течение заболевания отмечалось у 193 (29,6%) больных, средней тяжести – у 425 (65,1%), тяжелое – у 35 (5,4%).

В Алтайском крае клиническая картина сочетанных форм инфекции имеет некоторые особенности. Из микст-гепатитов наиболее тяжело протекает ВГВ+ВГС, однако по сравнению с моногепатитами по тяжести течения процесса он занимает промежуточное положение: протекает легче, чем ВГВ, но тяжелее, чем ВГС. Течение ВГА+ВГВ было преимущественно средней тяжести (74,5% больных). Тяжелое течение микст-гепатита регистрировали в 1,5 раза чаще (4,3±3,0%) по сравнению с ВГА (2,9±1,0%) и в 2 раза реже по сравнению с ВГВ (10,7±1,9%). Течение ВГА+ВГС было преимущественно средней тяжести (72,1%) и легким (26,5%).

Достаточно редкое сочетание ВГА+ВГВ+ВГС мы наблюдали у 14 пациентов моложе 30 лет, из кото-

Таблица 2

## Наиболее значимые факторы риска развития микст-гепатитов

Фактор риска	ВГА+ВГВ (n <sup>1</sup> =384)		ВГА+ВГС (n=352)		ВГВ+ВГС (n=231)		ВГА+ВГВ+ВГС (n=118)	
	абс. (%) <sup>2</sup> (n=47)	% (+) <sup>3</sup> OR <sup>4</sup>	абс. (%) (n=68)	% (+) OR	абс. (%) (n=118)	% (+) <sup>2</sup> OR	абс. (%) (n=14)	% (+) OR
Возраст:								
до 30 лет	39 (83,0)	13,5	58 (85,3)	22,7	100 (84,7)	25,5	14 (100)	14,0
более 30 лет	8 (17,0)	7,6	10 (14,7)	9,6	18 (15,3)	10,3	—	—
Пол:								
мужчины	18 (38,3)	8,0	47 (69,1)	19,3	80 (67,8)	32,9	7 (50,0)	9,6
женщины	29 (61,7)	18,2	21 (30,9)	19,3	38 (32,2)	31,5	7 (50,0)	18,4
Образование:								
высшее	8 (17,0)	13,6	5 (7,4)	7,4	14 (11,9%)	15,8	1 (7,1%)	7,1
среднее	22 (46,8)	14,3	35 (51,5)	24,8	54 (45,8%)	34,3	7 (50,0%)	13,0
другое	17 (36,2)	10,0	28 (41,2)	19,6	50 (42,4)	35,4	6 (42,9)	12,0
Занятость на работе:								
полная занятость	20 (42,6)	12,3	30 (44,1)	16,0	50 (42,4)	82,0	6 (42,9)	12,0
безработный	27 (57,4)	12,2	38 (55,9)	23,0	68 (57,6)	93,2	8 (57,1)	11,8
Контакт с ребенком или работником дошкольного учреждения за 2–6 нед до заболевания								
Контакт с больным ВГА за 2–6 нед до заболевания	12 (25,5)	22,2	12 (17,6)	27,3	20 (16,9)	46,7	4 (28,6)	33,3
Контакт с больным ВГА за 2–6 нед до заболевания	13 (27,7)	52,0	7 (10,3)	33,3	7 (5,9)	28,6	2 (14,3)	28,6
Вид контакта:								
бытовой контакт в семье	11 (23,4)	61,1	—	40,0	4 (3,4)	31,6	1 (7,1)	25,0
Пребывание в психиатрическом и наркологическом стационарах в течение 6 мес до заболевания	9 (19,1)	75,0	6,75	50,0	1 (0,8)	50,0	0	0
Пребывание в тюрьме или камере предварительного заключения в течение 6 мес до заболевания	4 (8,5)	36,4	4,35	47,1	10 (8,5)	28,6	4 (28,6)	40,0
Пребывание в тюрьме или камере предварительного заключения в течение 6 мес до заболевания	2 (4,3)	40,0	4 (5,9)	50,0	3 (2,5)	37,5	1 (7,1)	33,3
Количество половых партнеров в течение 6 мес до заболевания:								
4 и менее	45 (95,7)	10,3	58 (85,3)	19,0	96 (82,8)	30,3	13 (92,9)	13,5
более 4	2 (4,3)	4,3	10 (14,7)	22,7	20 (17,2)	51,9	1 (7,1)	5,0
«Незащищенный» секс								
Наличие татуировок	27 (57,4)	12,3	27 (39,7)	15,8	54 (45,8)	47,0	5 (35,7)	9,3
Введение наркотиков внутривенно	6 (12,8)	11,8	15 (22,1)	25,9	25 (21,4)	—	4 (28,6)	16,0
Использование общей емкости для приготовления наркотических средств	10 (21,3)	14,1	37 (54,4)	30,6	56 (47,5)	43,7	10 (71,4)	17,8
Использование наркотических средств	7 (70,0)	14,9	27 (73,0)	31,0	39 (69,6)	40,7	7 (70,0)	17,9

1 - n – Число обследованных, которые дали ответ на соответствующий вопрос в столбце «Фактор риска», включая основную группу и группу контроля. 2 Абс. – число обследованных, которые дали положительный ответ на соответствующий вопрос в столбце «Фактор риска»; % – процент от числа больных группы с соответствующими маркерами заболевания. 3 % (+) – доля положительных лиц от численности группы, подверженных действию данного фактора риска. 4 OR (отношение шансов) – шанс наличия воздействия в основной группе, деленный на шанс наличия воздействия в группе контроля. Значения OR приведены, если они достоверны на 5% уровне значимости.

рых 71,4% составили лица, внутривенно вводящие наркотические препараты. Течение микст-гепатита чаще (у 78,6% больных) было средней тяжести.

Учитывая значительное число наркоманов среди больных вирусными гепатитами, мы считали важным изучение клинико-эпидемиологических особенностей микст-гепатитов у лиц, вводящих наркотики внутривенно, по сравнению с больными микст-гепатитами, не употребляющими наркотические средства (группа контроля). Всем больным диагноз «наркомания» установлен врачом-наркологом, который в последующем проводил наблюдение и лечение в период пребывания больного в стационаре. Из 247 больных микст-гепатитами 113 (45,7%) внутривенно вводили наркотики. Среди них ВГА+ВГВ диагностирован у 10 (8,8%) больных, ВГА+ВГС – у 37 (32,7%), ВГВ+ВГС – у 56 (49,6%), ВГА+ВГВ+ВГС – у 10 (8,8%). Внутривенное введение наркотиков являлось фактором риска у больных ВГА+ВГС (OR=2,84) и ВГВ+ВГС (OR=1,92) (см. табл. 2). При анализе факторов передачи инфекции установлено, что большинство больных участвовали в групповом приеме наркотиков, в частности использовали общую емкость для приготовления наркотических средств: в группе больных ВГА+ВГВ и

ВГА+ВГВ+ВГС – до 70,0%, ВГА+ВГС – 73,0%, ВГВ+ВГС – 69,6% (см. табл. 2).

Чаще всего (в среднем в 71,2% случаев) наблюдалось течение заболевания средней тяжести, а при ВГВ+ВГС – тяжелое (8,9%). У больных ВГА+ВГС в 2 раза чаще (35,1%) выявляли легкие формы.

## ВЫВОДЫ

1. В Алтайском крае среди вирусных гепатитов значительную долю составляет микст-инфекция (23,7%), что затрудняет как их диагностику, так и лечение.

2. Эпидемический процесс микст-гепатитов в Алтайском крае характеризуется тенденцией к росту регистрируемой заболеваемости, преимущественным поражением лиц молодого возраста (до 30 лет), особенно мужчин. В то же время наблюдается значительное снижение частоты развития, а в большинстве случаев отсутствие микст-гепатитов, связанных с инфицированием при проведении парентеральных лечебно-диагностических вмешательств.

3. У лиц, вводящих наркотики внутривенно, доминируют формы заболевания средней тяжести, возможно и тяжелое течение болезни.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баяндин Р.Б., Шустов А.В., Кочнева Г.В. и др. Генотипическое разнообразие изолятов и факторы риска инфекции вирусом гепатита В у населения Новосибирской области // Инфекционные болезни. – 2004. – № 3. – С. 39–44.
2. Богач В.В., Старостина И.С., Троценко О.Е. и др. Распространенность маркеров гепатитов В и С среди потребителей наркотиков // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2000. – № 4. – С. 46–49.
3. Виноградова Е.Н., Яковлев А.А., Власов Н.Н. и др. Значение исследования маркеров вирусных гепатитов В, С для выяснения причин затяжного и тяжелого течения гепатита А // Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции. Т. 1. – СПб.: ССЗ, 1997. – С. 70–78.
4. Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С. и др. Клинико-патогенетические аспекты сочетанных гепатитов В и С // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 5. – С. 19–22.
5. Жмуровская Л.С., Ключарева А.А. Вирусные гепатиты сочетанной этиологии у лиц, использующих введение психоактивных веществ внутривенно // Мир вирусных гепатитов. – 2000. – № 12. – С. 2–5.
6. Кожевникова Г.М., Серова В.В., Бобкова М.Р. и др. Вирусные гепатиты В и С у потребителей психотропных препаратов, вводимых парентерально // ЖМИ. – 2000. – № 4. – С. 49–53.
7. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. / Под ред. А.А. Шептулина. – М.: ГЭОТАР-Медцина, 1999. – С. 432.
8. Онищенко Г.Г. О состоянии заболеваемости вирусными гепатитами в Российской Федерации и неотложных

9. Онищенко Г.Г. О состоянии заболеваемости вирусными гепатитами в Российской Федерации и неотложных медицинских мерах по ее стабилизации // Вопр. вирусол. – 2001. – № 4. – С. 4–7.
10. Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты В и С в России // Гепатит В, С и D – проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тезисы докл. 5-й Рос. науч.-практ. конф. – М., 2003. – С. 230–235.
11. Сологуб Т.В., Гуленкова Н.П. Особенности течения острого гепатита микст у лиц с инъекционной наркоманией // Современные технологии диагностики и терапии инфекционных болезней: Тезисы докл. (27–28 октября 1999 г.). – СПб., 1999. – С. 277–279.
12. Фарбер Н.А. Проблема смешанных инфекций при вирусных гепатитах // Тер. арх. – 1985. – № 2. – С. 68–70.
13. Шахгильдян И.В., Хухлович П.А., Лыткина И.Н. и др. Современная эпидемиологическая характеристика гепатита В // Лечащий врач. – 2002. – №6. – С. 14–19.
14. Шустов А.В., Кочнева Г.В., Сиволобова Г.Ф. и др. Частота встречаемости маркеров гепатита С и факторы риска у персонала больницы Новосибирской области // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 2002. – № 2. – С. 26–32.
15. Dean A.G. Epi Info and Epi Map: Current status and plans for Epi Info 2000 // J. Publ. Health Management. Pract. – 1999. – N 5. – P. 54–57.
16. Tillmann H.L., Manns M.P. // Dig. Dis. Sci. – 1996. – Vol. 41. – P. 27S–40S.

# Экологическая эпидемиология бронхиальной астмы у детей, проживающих в сельской местности Республики Дагестан

Т.А. Гаджиева, Дж.Г. Хачиров, Р.С. Измайлов

Дагестанская государственная медицинская академия

## РЕЗЮМЕ

Изучены эпидемиологические характеристики бронхиальной астмы (заболеваемость и распространенность) у детей, проживающих в различных экологических зонах сельской местности Республики Дагестан за 1999–2003 гг. С помощью двухфакторного дисперсионного анализа проведена оценка влияния на распространенность бронхиальной астмы среди детей раздельного, сочетанного и суммарного воздействия территориальной нагрузки фосфорорганическими ядохимикатами и азотными минеральными удобрениями. Результаты исследования свидетельствуют о значительном росте заболеваемости бронхиальной астмой и ее распространенности в республике, выраженных различиях в распространенности и заболеваемости по экологическим зонам сельской местности. Фосфорорганические ядохимикаты при раздельном применении оказывают статистически достоверное влияние ( $p < 0,05$ ) на распространенность бронхиальной астмы среди детей (доля влияния 13,11%). При суммарном действии фосфорорганических ядохимикатов и азотных минеральных удобрений доля влияния на распространенность бронхиальной астмы среди детей увеличивается более чем в 2 раза (26,40%). Ядохимикаты должны быть признаны приоритетными факторами риска развития бронхиальной астмы в сельской местности.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, экология, дети, факторы риска, ядохимикаты.

Бронхиальная астма (БА) – одна из актуальных проблем современной медицины. В последние годы отмечается тенденция к увеличению распространенности заболевания в развитых странах мира, однако до сих пор нет научного обоснования причин такого роста. Результаты эпидемиологических исследований позволяют рассматривать БА как патологию, обусловленную не только генетическими особенностями, но и факторами окружающей среды, обуславливающими развитие заболевания у лиц с наследственной предрасположенностью. Факторы окружающей среды вызывают реакции адаптации, трансформирующиеся в преморбидные доклинические изменения, которые в дальнейшем разрешаются в очерченные клинические синдромы [1]. Приоритетными антропогенными экологическими факторами риска развития БА в сельской местности являются средства химизации сельскохозяйственного производства – ядохимикаты и минеральные удобрения.

Ядохимикаты, или, как их называют в мировой литературе, пестициды, до недавнего времени не выделяли в качестве факторов риска развития БА, хотя в общепринятой классификации биологических последствий воздействия ядохимикатов отмечено, что они обладают способностью к кумуляции, бластомогенностью, тератогенностью, эмбриотоксичностью и аллергогенными свойствами [2]. Результаты ряда исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о тесной связи частоты развития БА с применением ядохимикатов [4, 11, 14]. Широким использованием ядохимикатов в сельском хозяйстве, в частности, пытаются объяснить рост заболеваемости БА и смертности больных с данной патологией [11]. Минеральные удобрения также способны привести к развитию БА. Так, например, среди работников химических заводов по производству минеральных удобрений распространенность БА значительно выше, чем в контрольной группе [3]. Азотные минеральные удобрения, конечным продуктом

которых являются нитраты, представляют серьезную опасность для здоровья, поскольку вызывают образование метгемоглобина, а метгемоглобинемия приводит к гипоксии. Ядохимикаты и минеральные удобрения оказывают выраженное негативное влияние на все население земного шара, однако в сельской местности риск контакта с этими веществами значительно выше, чем в городе. К группе риска развития побочных эффектов от применения ядохимикатов относятся лица, чья профессиональная деятельность связана с сельскохозяйственным производством [5, 10], а также дети, проживающие в сельской местности [6, 13]. Так, например, метаболиты пестицидов обнаружены в крови большинства детей, проживающих в сельской местности с развитым сельскохозяйственным производством [6]. Согласно данным, полученным в исследовании, проведенном М.Т. Salan и соавт. [13], наибольший риск развития астмы в возрасте до 5 лет отмечался у детей, которые подвергались воздействию пестицидов на первом году жизни.

Детский возраст – весьма уязвимый период в развитии человека, когда происходит становление и формирование основных параметров здоровья. В организме ребёнка механизмы, регулирующие восстановительные процессы после воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, недостаточно эффективны. Ребенок постоянно находится в морфологических и функциональных условиях формирования нового стереотипа, что снижает эффективность уже существующих систем защиты. Эти и другие

факторы обуславливают более высокую чувствительность детей к низкому качеству экосистемы и как следствие более высокую распространенность в детской популяции зависящих от экологии заболеваний, к числу которых относится и БА. Согласно данным литературы, распространенность БА в детской популяции достигает 10% [6].

Экологическую ситуацию в сельской местности Республики Дагестан, на территории которой проживает 61,1% всего населения, в целом можно охарактеризовать как неблагоприятную. За период с 1998 по 2003 г. в республике отмечался рост общей заболеваемости во всех группах населения. В структуре общей заболеваемости детского населения в 2004 г., как и в предшествующие годы, первое место занимают болезни органов дыхания.

*Цель исследования* – оценка заболеваемости и распространенности БА среди детей в природных экологических зонах сельской местности Республики Дагестан и влияния на распространенность заболевания раздельного, сочетанного и суммарного воздействия фосфорорганических ядохимикатов и азотсодержащих минеральных удобрений.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве источника информации использовали данные Министерства здравоохранения Республики Дагестан за 1999–2003 гг. по административным районам и экологическим зонам сельской местности. Экологические зоны Республики Дагестан по оси

**Таблица 1**

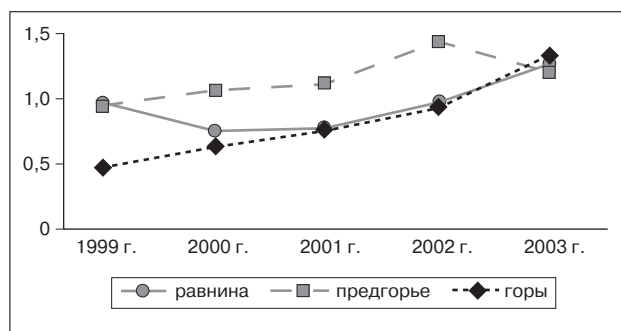
**Показатели заболеваемости бронхиальной астмой детей по экологическим зонам сельской местности Республики Дагестан за 1999–2003 гг. (число случаев на 1000 детского населения)**

Экологическая зона	Годы						95% доверительные границы		СТП	Тренд	Ошибка тренда
	1999	2000	2001	2002	2003	1999–2003	нижняя	верхняя			
Равнина	0,14	0,13	0,1	0,1	0,2	0,13	0,08	0,18	9,4	0,01	0,01
Предгорье	0,23	0,24	0,19	0,24	0,18	0,22	0,13	0,33	-6,8	-0,01	0,01
Горы	0,19	0,09	0,22	0,25	0,29	0,20	0,13	0,28	11,1	0,04	0,02
<b>Север</b> (равнина)	0,11	0,14	0,09	0,12	0,15	0,12	0,06	0,20	9,5	0,01	0,01
<b>Центр</b>	0,12	0,12	0,21	0,20	0,23	0,18	0,12	0,24	18,9	0,03	0,01
Равнина	0,12	0,07	0,15	0,05	0,10	0,10	0,02	0,22	-3,8	-0,01	0,01
Предгорье	0,17	0,20	0,28	0,28	0,21	0,24	0,11	0,41	4,7	0,01	0,02
Горы	0,09	0,1	0,21	0,23	0,29	0,18	0,11	0,28	33,1	0,05	0,01
<b>Юг</b>	0,30	0,18	0,14	0,19	0,27	0,20	0,13	0,28	-2,8	-0,01	0,02
Равнина	0,21	0,16	0,09	0,11	0,35	0,16	0,07	0,28	13,8	0,02	0,04
Предгорье	0,28	0,28	0,12	0,21	0,15	0,21	0,10	0,36	-14,7	-0,03	0,02
Горы	0,46	0,10	0,34	0,27	0,45	0,29	0,15	0,49	-0,4	0,02	0,05
Сельская местность	0,18	0,14	0,16	0,18	0,23	0,17	0,13	0,21	6,3	0,01	0,01

восток–запад делятся на равнинную, предгорную и горную, по оси север–юг – на северную, центральную и южную. Рассчитывали годовые и среднегодовые показатели заболеваемости и распространенности БА на 1000 детского населения экологических зон сельской местности, среднегодовые темпы прироста (СТП) и тренд. Изучали влияние фосфорорганических ядохимикатов и минеральных удобрений на распространенность БА, для чего были использованы данные банка экологических факторов кафедры общей гигиены и экологии человека Дагестанской государственной медицинской академии за 1980–1993 гг. Оценивали отдаленные последствия раздельного, сочетанного и суммарного воздействия экологических факторов низкой интенсивности. В качестве критерия оценки интенсивности применения ядохимикатов и минеральных удобрений использовали территориальную нагрузку (ТН) – количество действующего вещества ядохимиката или минерального удобрения на 1 га сельскохозяйственных угодий. С помощью двухфакторного дисперсионного анализа оценивали силу корреляционной связи между ТН фосфорорганическими ядохимикатами, ТН минеральными удобрениями и частотой развития БА, долю влияния и степень достоверности связи при раздельном, сочетанном и суммарном действии перечисленных экологических факторов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среднегодовые показатели заболеваемости БА за 1999–2003 гг. по экологическим зонам сельской местности Республики Дагестан представлены в табл. 1. Заболеваемость БА детей, проживающих на равнине, ниже, чем в горной и предгорной экологических зонах ( $p < 0,05$ ). В горах заболеваемость недостоверно ниже, чем в предгорье. В горных местностях СТП 11,1%, тренд 0,04 (ошибка тренда 0,02), в равнинных СТП 9,4%, тренд положительный 0,01, но статистически недостоверный, в предгорье СТП 6,8%, тренд 0,01 (ошибка 0,01). Для уточнения причин более высоких показателей заболеваемости БА детей в предгорной и горной экологических зонах по сравнению с проживающими в равнинной экологической зоне необходимо проведение расширенных и углублённых исследований. По-видимому, для развития БА у детей в горах и предгорье значимо влияние пока еще не изученных факторов риска. Немаловажен тот факт, что уровень и доступность медицинского обслуживания на территории равнинной сельской местности республики выше, чем в горах и предгорье, что может быть одним из факторов, способствующих снижению заболеваемости БА детей, проживающих на равнине. По экологическим зонам оси север–юг заболеваемость БА детей на севере Респуб-

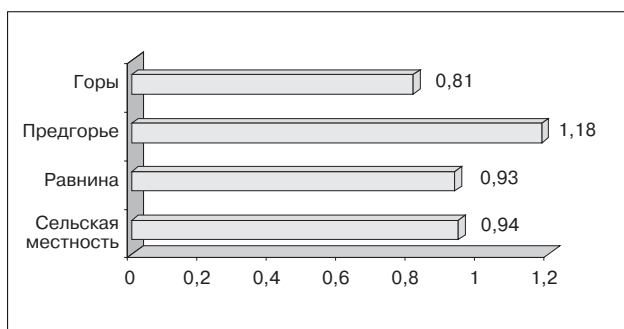


**Рис. 1.** Динамика среднегодовых показателей распространенности бронхиальной астмы среди детей, проживающих в сельской местности Республики Дагестан (число случаев на 1000 детского населения)

лики Дагестан статистически достоверно ниже, чем на юге. По всей сельской местности республики заболеваемость БА детей 0,17 на 1000, СТП 6,3%, тренд 0,01 (ошибка 0,01).

Среднегодовые показатели распространенности БА за период с 1999 по 2003 г. по районам сельской местности Республики Дагестан характеризовались значимой тенденцией к росту, особенно в горной экологической зоне, в которой СТП составил 30%, тренд положительный и достоверный 0,2 (ошибка 0,04). В предгорной экологической зоне СТП 8,1%, тренд положительный и достоверный 0,1 (ошибка 0,04), в равнинной СТП 8,8%, тренд положительный 0,09 (ошибка 0,05). По всей сельской местности республики СТП составил 14,4%, тренд 0,13 (ошибка 0,03) (рис. 1).

Ранжирование показателей распространенности БА по экологическим зонам сельской местности показало, что в равнинной экологической зоне наиболее высокие показатели отмечены в Кумторкалинском, Кизилюртовском и Ногайском районах. В предгорной экологической зоне наиболее высокий показатель распространенности БА выявлен в Сергокалинском и Новолакском районах – 2,11 и 1,55 на 1000 детского населения соответственно. В Новолакском районе отмечен и наиболее высокий СТП распространенности БА – 73,5%, тренд 0,57 (ошибка 0,16). Среднегодовой показатель заболеваемости БА в Новолакском районе также был статистически достоверно выше, чем в остальных районах предгорья. СТП заболеваемости БА по Новолакскому району составил 65,2%, тренд 0,25 (ошибка 0,09). Возможно, более высокая заболеваемость и распространенность БА среди детей в Новолакском районе объясняется тем, что территория данного района вошла в зону активных боевых действий при вторжении бандформирований в Дагестан в 1998 г., а это привело к значительному учащению стрессовых состояний и ухудшению социально-экономического статуса населения. В горной экологической зоне наибо-

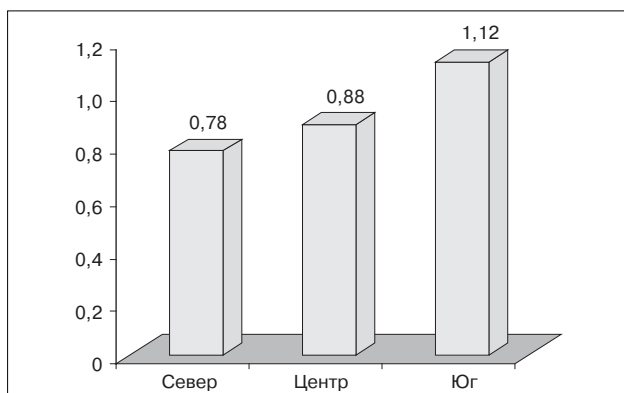


**Рис. 2.** Сравнительный анализ распространённости бронхиальной астмы среди детей по экологическим зонам сельской местности Республики Дагестан (число случаев на 1000 детского населения)

лее высокая распространённость БА среди детей отмечена в Ахтынском и Тлярятинском районах.

Проведенный анализ распространённости БА среди детского населения равнинной, предгорной и горной экологических зон сельской местности Республики Дагестан позволил выявить ряд закономерностей, в частности увеличение распространённости БА, особенно в горной экологической зоне. Распространённость БА среди детей в предгорье выше, чем в равнинной и горной экологических зонах. На равнине распространённость БА выше, чем в горах, хотя полученные данные статистически недостоверны (рис. 2).

Анализ распространённости БА по экологическим зонам оси север–юг показал, что она наиболее высока на юге, при этом различия с рассматриваемым показателем в северной и центральной экологических зонах статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). В северной экологической зоне СТП 17,2%, тренд положительный 0,12 (ошибка 0,03), в центральной – 14,5% и 0,15 (ошибка 0,05) соответственно, на юге – 13,1% и 0,12 (ошибка 0,01) (рис. 3).



**Рис. 3.** Распространённость бронхиальной астмы среди детей по экологическим зонам сельской местности Республики Дагестан (число случаев на 1000 детского населения)

Ухудшение экологических показателей в сельской местности Республики Дагестан в значительной степени связано с применением средств химизации – ядохимикатов и минеральных удобрений, которые, как известно, являются причиной развития многих заболеваний, в том числе служат одним из факторов риска возникновения БА. Результаты двухфакторного дисперсионного анализа зависимости между ТН фосфорорганическими ядохимикатами, ТН азотными минеральными удобрениями и распространённостью БА приведены в табл. 2.

Как свидетельствуют данные, приведенные в табл. 2, интенсивное применение фосфорорганических ядохимикатов при раздельном воздействии оказывает достоверное влияние ( $p > 0,95$ ) на распространённость БА среди детей, проживающих в сельской местности республики (связь средней силы, доля влияния 13,11%). Данные о влиянии азотных удобрений на распространённость заболевания недостоверны, связь слабая. При сочетанном воздействии азотных удобрений и фосфорорганических ядохимикатов формирование неблагоприятных отдалённых последствий не только не потенцируется, а наоборот, ослабляется – доля влияния 6,57%. Суммарное действие экологических факторов приводит к увеличению доли влияния на распространённость БА среди детей более чем в 2 раза (26,40%).

Анализ представленных данных позволяет сделать заключение, что антропогенные экологические факторы – фосфорорганические ядохимикаты и азотные минеральные удобрения – даже в незначительных и формально находящихся в пределах нормы количествах оказывают влияние на распространённость БА среди детей в сельской местности Республики Дагестан. Полученные данные согласуются с результатами ряда исследований, свидетельствующими о выраженном влиянии фосфорорганических ядохимикатов на функцию дыхательных путей [9]. Фосфорорганические ядохимикаты и карбаматы блокируют холинэстеразу, что приводит к накоплению ацетилхолина в синапсах и нарушению функционирования центральной и периферической нервной системы [7, 11], которое, как известно, является одним из центральных звеньев патогенеза БА. Дисбаланс в деятельности парасимпатической и симпатической нервной системы, возникший под влиянием оказывающих токсическое действие ядохимикатов, может послужить причиной развития БА или привести к ухудшению течения уже имеющегося заболевания.

Ядохимикаты вызывают уменьшение связывания белками биологически активных веществ, угнетают деятельность ферментных систем [7, 11, 14]. Следствием воздействия ядохимикатов может быть также изменение роста клеток и иммунологической реактивности [8, 15]. Иммуноотоксические эффекты ядохимикатов



Таблица 2

**Дисперсионный анализ влияния территориальной нагрузки фосфорорганическими ядохимикатами и азотными удобрениями на распространенность бронхиальной астмы среди детей в сельских районах Республики Дагестан за 1999–2003 гг.<sup>1</sup>**

ТН фосфорорганическими ядохимикатами, кг/га	Суммарная ТН азотными удобрениями, кг/га		
	до 70,4	70,5–88,4	88,5 и выше
До 3,6	0,9 (4 района)	0,8 (7 районов)	0,4 (3 района)
3,7 и выше	0,9 (7 районов)	1,7 (4 района)	1,1 (7 районов)

#### Результаты дисперсионного анализа

Экологический фактор	Доля влияния, %	Корреляционное отношение	Критерий Фишера	F <sub>крит.</sub> при p=0,95	Вывод
ТН фосфорорганическими ядохимикатами	13,11	0,36	4,63	4,22	Влияние фактора достоверно (p>0,95) Связь средней силы
ТН азотными удобрениями	6,72	0,26	1,19	3,37	Влияние фактора недостоверно (p<0,95) Связь слабая
Сочетанное действие	6,57	0,26	1,16	3,37	Влияние фактора недостоверно (p<0,95) Связь слабая
Суммарное действие	26,40	0,51	1,86	2,59	Влияние фактора недостоверно (p<0,95) Связь средней силы

<sup>1</sup> В таблице приведены усреднённые показатели распространенности (число случаев на 1000 населения).

химикатов – развитие патологии иммунных органов и снижение гуморального и клеточного иммунитета, причем гиперчувствительность и аутоиммунные реакции также могут быть проявлением иммунотоксичности ядохимикатов [8]. Ядохимикаты повышают бронхиальную реактивность, что установлено в исследованиях как *in vitro* [7], так и *in vivo* [12], обладают антихолинэстеразной активностью и оказывают блокирующее действие на M<sub>2</sub>-холинорецепторы бронхов [7]. Этим, по нашему мнению, не исчерпываются возможные патогенетические механизмы формирования клинически значимой БА под влиянием длительно действующих экзогенных факторов низкой интенсивности. Дальнейшие исследования в этом направлении представляют интерес как в теоретическом, так и в практическом аспекте. Полученные данные могут быть использованы для разработки адресных профилактических мероприятий.

#### ВЫВОДЫ

1. В Республике Дагестан отмечается выраженная тенденция к увеличению заболеваемости и рас-

пространности БА среди детей, проживающих в сельской местности. При этом отмечаются существенные различия в заболеваемости и распространенности БА в разных экологических зонах сельской местности.

2. Фосфорорганические ядохимикаты оказывают достоверно установленное (p>0,95) влияние на распространенность БА среди детей в сельской местности Республики Дагестан. При суммарном действии экологических факторов (фосфорорганических ядохимикатов и азотных удобрений) доля влияния на распространенность БА среди детей увеличивается более чем в 2 раза (26,4%).

3. Ядохимикаты должны быть признаны основными факторами риска развития БА в сельской местности.

4. Выявленные особенности влияния ядохимикатов могут быть отнесены и к территориям других регионов с такой же интенсивностью сельскохозяйственного производства, как в равнинной сельской местности Республики Дагестан.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонов В.Б. Антропогенные экологические болезни // Клин. мед. – 1993. – № 36. – С. 15–19.
2. Медведь Л.И. Справочник по пестицидам / Под ред. А.В. Павлова. 1986. – С. 11–12.
3. Ballal S.G., Ali B.A., Albar A.A. et al. Bronchial asthma in two chemical fertilizer producing factories in eastern Saudi Arabia // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 1998. – Vol. 2, N 4. – P. 330–335.
4. Beard J., Sladden T., Morgan G. et al. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers // Environ. Health Perspect. – 2003. – Vol. 111, N 5. – P. 724–730.
5. Dalphin J.C. Respiratory pathology in the agricultural environment // Rev. Prat. – 1998. – Vol. 48, N 12. – P. 1313–1318.
6. Eskenazi B., Bradman A., Castorina R. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects // Environ. Health Perspect. – 1999. – Vol. 107. – P. 409–419.
7. Fryer A.D., Lein P.J., Howard A.S. et al. Mechanisms of organophosphate insecticide-induced airway hyperreactivity // Amer. J. Physiol. Lung. Mol. Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. L963–L969.
8. Galloway T., Handy R. Immunotoxicity organophosphorous pesticides // Toxicology. – 2003. – Vol. 12, N 1–4. – P. 345–363.
9. Hoppin J.A., Umbach D.M., London S.J. et al. Chemical predictors of wheeze among farmer pesticide applicators in the Agricultural Health Study // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 683–689.
10. Kogevinas M., Anto J.M., Sunyer J. et al. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. European Community Respiratory Health Survey Study Group // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1750–1754.
11. Pierre E.M.D. Pesticide Exposure and Asthma // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165, N 5. – P. 563–564.
12. Salome C.M., Marks G.B., Savides P. et al. The effect of insecticide aerosols on lung function, airway responsiveness and symptoms in asthmatic subjects // Europ. Respir. J. – 2000. – Vol. 16, N 1. – P. 38–43.
13. Salam M.T., Li Y.F., Langholz B., Gilliland F.D. Children's Health Study. Early-life environmental risk factors for asthma: findings from the Children's Health Study // Environ. Health Perspect. – 2004. – Vol. 112, N 6. – P. 760–765.
14. Senthilselvan A., McDuffie H.H., Dosman J.A. Association of asthma with use of pesticides: results of a cross-sectional survey of farmers // Amer. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 146. – P. 884–887.
15. Voccia I., Blakley B., Brousseau P., Fournier M. Immunotoxicity of pesticides: a review // Toxicol. Ind. Health. – 1999. – Vol. 15. – P. 119–133.

УДК 618.19-089.87:615.849.1

## Пострадиационно-мастэктомический синдром (о правомочности уточнения терминологии)

М.П. Вавилов, Е.В. Кижяев, М.Н. Кусевич

Российская медицинская академия последипломого образования, Москва

Термин «постмастэктомический синдром» (ПМЭС), или синдром «постмастэктомической руки», по данным Н.О. Миланова [7], впервые использовал В.МсО'Вриен (1979). Автор рассматривал синдром как сочетание брахиоплексита с лимфатическим отеком, а равно и как осложнение высоковольтной рентгенотерапии.

Согласно современным представлениям, травматичность и калечащий характер радикальной мастэктомии (РМЭ) у онкологических больных обусловлены необходимостью выполнения лимфодиссекции. Понятно, что РМЭ сопровождается пересечением артериовенозных, лимфатических и нервных коммуникаций, вследствие чего после операции развиваются лимфорея и такие осложнения, как нагноение раны, тромбоз, образование сером, краевой некроз и рожистое воспаление кожи.

Уже давно многие хирурги-онкологи вполне обоснованно высказывали предположения об очевидной связи выраженности ПМЭС с характером хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ). В последнее время оно подтверждено данными о статис-

тически достоверной зависимости степени двигательных, чувствительных и вегетативных расстройств в верхней конечности (на стороне операции) от тяжести (модификации) РМЭ и наличия местных осложнений после операции. Установлено, что после РМЭ, выполненной в более щадящей модификации Маддена, интегральный показатель нарушений двигательных, чувствительных и вегетативных функций верхней конечности (по данным нейрофизиологических исследований) достоверно ниже, чем после операции, произведенной по Холстеду-Майеру или Пейти. Таким образом, чем меньше тканевых образований оказывается в зоне оперативного вмешательства, тем более благоприятен прогноз относительно нарушений функции плечелопаточной области [6].

Все это оправдывает этиологическую и патогенетическую значимость исторически сложившегося «хирургического» названия синдрома. Однако в связи с широким внедрением радиологических технологий в комплексное лечение РМЖ, начавшимся в 20-х годах XX века, наряду с травматическим фактором в патогенезе ПМЭС все большее самостоятель-

ное значение приобретает радиационный фактор.

В связи с этим, по нашему мнению, целесообразно уточнить и расширить название этого синдрома и впредь именовать его пострадиационно-мастэктомическим (ПРМЭС). Для обоснования этого предложения приводим следующие доводы.

В радиохирургических центрах РМЭ, как правило, предшествует предоперационная (неoadъювантная) дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), которую проводят с целью подавления метастазов или регрессии опухоли, т.е. лечение начинают с радиационного воздействия на организм больного. Затем в зависимости от стадии РМЖ и факторов риска назначают послеоперационную ДЛТ. Приводим собственные данные.

Из 112 больных, которым в Радиологическом центре РМАПО в 1995–2004 гг. выполнили МЭ, радикальное комбинированное лечение 28,6% пациентов начинали с предоперационной ДЛТ. В 43,7% случаев последовательно проводили пред-, а затем послеоперационную ДЛТ, в 24,1% – только адъювантную ДЛТ (в том числе в 9,8% после секторальной МЭ) и в 3,6% – МЭ без ДЛТ. Согласно на-

шим наблюдениям, ранние и поздние лимфатические отеки после только неoadьювантной ДЛТ возникали у 68,8% больных, после адьювантной – у 70,4%, после облучения до и после РМЭ – у 75,5%. У больных, которым МЭ выполняли без ДЛТ, лимфатических отеков не отмечено. Полученные данные указывают на то, что повышение частоты возникновения постмастэктомических лимфатических отеков (ПМЭЛО) после комбинированного лечения больных РМЖ связано с повышением степени тяжести и агрессивности запланированной лучевой терапии. По нашему мнению, это свидетельствует о несомненной зависимости частоты возникновения ПМЭЛО от лучевого воздействия.

Лучевую терапию в комбинации с РМЭ большинство авторов также расценивают как отрицательный фактор в развитии ПМЭС. Так, по данным Т.И. Грушиной [4], при проведении только неoadьювантной, только адьювантной ДЛТ или их сочетании эффективность лечения ПМЭЛО снижалась на 12,8; 18,8 и 25,1% соответственно. Это согласуется с приведенными выше нашими данными о частоте развития ПМЭЛО при различных видах ДЛТ.

Клинические формы местных лучевых поражений, вызванных локальным внешним облучением, были достаточно полно освещены в отечественной и зарубежной литературе еще при описании осложнений лучевой терапии. Авторами этих публикаций были М.Н. Побединский (1954), А.В. Козлова (1956), А.С. Павлов (1959), М.П. Домшлак (1960), Г.А. Зедгендзе, Л.Д. Линденбратен (1963), W. Logenz (1961) и др. [3].

До сих пор остается классическим клиническое наблюдение Т.Д. Миримовой (1968): недоразвитие и деформация костей плечевого пояса у девочки 13 лет, которой в возрасте 1,5 года было проведено локальное облучение в дозе 10 Гр по поводу ангиомы [3].

Даже у больных с лучевыми поражениями кожи в субклинических стадиях (СОД 6–10 Гр) при патогистологических исследованиях [Орлов В.М., 1968] удалось выявить признаки морфологических изменений нерорецепторного аппарата и гемодинамики, гиперкератоз, дегенерацию шиповидного слоя, вакуольную дегенерацию базального слоя, субэпидермальную отечность кожи и др. [3].

В гистологических исследованиях, проведенных в 50–60-х годах прошлого века, установлены основные морфологические проявления различных стадий лучевого поражения кожи и подкожной жировой клетчатки [Африканова Л.А., 1968; Романенко Г.Ф., 1964; Bloom W., 1948; Raper I.R. et al., 1951, и др.], мышечной ткани при облучении в дозах, превышающих 10 Гр [Дмитриева Е.А., 1960; Козлова А.В., 1966; Садчикова Э. Н., 1967; Hicks S.P., 1953; Ottoviani C. et al., 1961, и др.], хрящевой и костной ткани [Краевский Н.А., 1957, и др.].

Эти и другие научные работы позволили обосновать основную клиническую номенклатуру радиационной дермато-, мио- и остеопатологии [3]. К этой номенклатуре относятся: лучевые эпителииты, эпидермиты, фасциты, миозиты, перихондриты, периоститы и оститы и т.п. [Кижаяев Е.В., 1984; Бардычев М.С., Цыб А.Ф., 1985; Важенин А.В., 2003, и др.].

В последнее время проведены комплексные исследования с целью изучения местных лучевых повреждений, непосредственно связанных с ПМЭС. Так, И.Ф. Хурани и соавт. [10] выявили различия в эхографической плотности грудных мышц на здоровой стороне и стороне выполнения РМЭ у больных РМЖ, у которых развился ПМЭС. Установлена прямая корреляция их различий со снижением мышечной силы кисти, отеком руки, ограничением ее подвижности, нарушением чувствительности кожи подмышечной

впадины и болями в руке. При трепанобиопсии большой грудной мышцы эти авторы выявили ряд морфологических изменений: лимфостаз, атрофию и контрактурную дегенерацию мышечных волокон, участки разрастания и уплотнения соединительной ткани, восковидный некроз мышечных волокон и участки миофиброза. Степень выраженности морфологических изменений в мышцах соответствовала увеличению денситометрической плотности грудных мышц.

На основании этих данных можно сделать заключение, что развитие местных лучевых поражений при радикальном хирургическом и лучевом лечении РМЖ неизбежно (в той или иной степени) и закономерно. Это касается всех тканей передней грудной стенки, верхней апертуры грудной клетки и плечелопаточной области в целом. К таким тканям относятся кожа (все слои) с ее нерорецепторным, сосудистым и лимфатическим аппаратами, подкожная жировая клетчатка, мышцы, хрящевая и костная ткани. Все они в той или иной степени подвержены лучевому воздействию и отвечают на него воспалением.

Лучевым поражениям мышц при ПМЭС до недавнего времени не уделяли должного внимания, по-видимому, из-за справедливого мнения о значительной радиационной устойчивости мышечной ткани. Однако уже давно оценено клинко-физиологическое значение опосредованных облучением сдвигов в энергетическом обмене мышц [3] вследствие значительных нарушений синтеза важнейших биологических субстратов мышечной ткани [Конникова А.С., 1957; Федорова Т.А., 1966; Ogawa, 1960, и др.].

Если принять во внимание, что после РМЭ травмированные ткани находятся в состоянии послеоперационной гипоксии и подвержены лучевым поражениям в большей

степени, чем нормальные, а СОД при лучевом лечении РМЖ составляют, как правило, 20–45 Гр, то становится понятным развитие морфологических изменений в мышцах при ПМЭС. Приведенные ранее данные об этих изменениях [10] полностью согласуются с результатами исследований, проведенных М.Л. Стахановым [9], обнаружившим при ПМЭС спазм лестничных мышц, которые попадают в зону облучения.

Результаты выполненных нами собственных исследований [1, 2] свидетельствуют, что в ответ на операционную и лучевую травму у больных РМЖ развивается защитная миофиксация плечелопаточной области, проявляющаяся спазмом не только лестничных мышц, но также мышц передней грудной стенки и ротаторов плеча с последующим расслаблением мышц-антагонистов, которые располагаются в затылочной области шеи, верхней части спины и межлопаточного отдела. Это приводит к сдавливанию сосудисто-нервного пучка в области верхней апертуры грудной клетки, что сопровождается нарушением иннервации и функции верхней ко-

нечности, а также ее лимфатическим отеком.

По мнению многих авторов, лучевая терапия, особенно послеоперационная, утяжеляет последствия РМЭ. На это указывали Е.М. Вишневская и соавт. (1971), В.С. Даценко (1972), Т.В. Олипер и соавт. (1973), М.С. Бардычев и соавт. (1980), А.Ф. Цыб и соавт. (1980), Ю.М. Стернюк (1981), Н.О. Миланов (1984), В.И. Пронин и соавт. (1985), I. Macdonald (1955), M.I Smedall и J.A. Evans (1960), D. Milicevic и S. Nolic (1963), С. Danaze и J.M. Novard (1965), R.H. Zeisler и соавт. (1972) и др. [8].

Представленные аргументы, по нашему мнению, служат обоснованием терминологического уточнения и расширения названия такого сложного симптомокомплекса, каким является ПРМЭС. Данное уточнение имеет не формальный характер, поскольку оно касается основных патогенетически значимых факторов возникновения и развития этого клинического синдрома. По мере расширения и углубления представлений о клинических проявлениях и механизмах развития ПРМЭС в про-

цесс его диагностики, лечения и реабилитации больных вовлекаются врачи разных специальностей: не только хирурги, онкологи, радиологи, но и психоневрологи, мануальные терапевты, физиотерапевты и специалисты по лечебной физкультуре.

Новое расширенное наименование ПРМЭС предполагает единое понимание его этиологии, патогенеза и клиники, а также единство взглядов на лечение и реабилитацию больных. Необходимой составной частью этих взглядов является признание значения радиационного фактора в возникновении и развитии ПРМЭС и необходимости обоснованного патогенетического лечения с применением радиозащитных средств, препаратов для купирования местных первичных реакций, антибактериальной терапии, антигеморрагических средств, иммунокорректоров и иммуномодуляторов, детоксикационной, гемостимулирующей и общеукрепляющей терапии, средств профилактики и лечения хронического адаптационного стресса, обусловленного РМЭ и ДЛТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вавилов М.П., Кижяев Е.В., Мартыненко А.В. Способ лечения постмастэктомического синдрома. Патент на изобретение № 2218142. – Гос. реестр изобретений РФ 10.12.03 г. с приоритетом от 28.03.02 г. // Бюлл. «Изобретения, полезные модели» РФ № 34 от 10.12.03 г. – С. 400.
2. Вавилов М.П., Кижяев Е.В., Белолопатко Е.А., Кусевич М.Н. Новое в реабилитации онкологических больных после мастэктомии // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ (Минск, 25–28 мая 2004 г.). Ч. 1. – Минск: ОДО «Тонпик», 2004. – С. 359.
3. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь у человека. – М.: Медицина, 1972. – 385 с.
4. Грушина Т.И. Физиотерапия у онкологических больных. – М.: Медицина, 2001. – С. 15–67.
5. Кижяев Е.В. Клиника и комплексное лечение лучевых повреждений: Дис. ... д-ра мед. наук. – 1984.
6. Лямина Н.В. Нарушение функции верхней конечности после комплексного лечения рака молочной железы: Дис. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 2003.
7. Миланов Н.О. Постмастэктомический синдром, его хирургическое лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1984.
8. Пронин В.И., Розанов Ю.Л., Вельшер Л.З. Мастэктомия и ее последствия. – М.: Медицина, 1985. – 96 с.
9. Стаханов М.Л. Постмастэктомический синдром, классификация, диагностика, лечение, профилактика: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001.
10. Хураны И.Ф., Болух Б.А., Карьякин А.Я. Морфофункциональное состояние грудных мышц и выраженность постмастэктомического синдрома у больных раком молочной железы // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ (Минск, 25–28 мая 2004 г.). Ч. 2. – Минск: ОДО «Тонпик», 2004. – С. 84.

# Календарный план проведения форумов, конгрессов, съездов, конференций, симпозиумов и других научных мероприятий по медицинским проблемам РАМН на IV квартал 2005 года

## Октябрь

### Форум

#### 7-й Российский форум «Мать и дитя»\*

г. Москва, ЦМТ, ГУ НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН  
117997, г. Москва, ул. акад. Опарина, 4,  
тел.: 438-18-00, 438-73-00

### Конгрессы

#### 9-й Международный конгресс «Парентеральное и энтеральное питание»\*

г. Москва  
ГУ Гематологический НЦ РАМН, Ассоциация «Общество парентерального и энтерального питания»  
125167, г. Москва,  
Новый Зыковский пр-д, 4а,  
тел.: 212-12-69,  
факс: 212-12-69  
МНИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Комитета здравоохранения г. Москвы  
129010, г. Москва, Б. Сухаревская пл., 3,  
тел.: 925-54-05, 924-37-46

#### 4-й Всероссийский конгресс «Профессия и здоровье»\*

г. Москва,  
ГУ НИИ медицины труда РАМН  
105275, г. Москва, пр-т Буденного, 31,  
тел.: 365-02-09,  
Центр телемедицины  
115446 г. Москва, а/я 86,  
тел./факс: 780-77-81, 118-83-66, 118-61-10,  
e-mail: congress@telemedcare.ru  
http://congress.telemedcare.ru

#### 8-й Всероссийский конгресс «Оптимальное питание - здоровье нации»\*

г. Москва  
ГУ НИИ питания РАМН  
109240, г. Москва,  
Устьинский пр-д., 2/14,  
тел.: 298-18-64, 298-18-57

### Съезд

#### 11-й Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов\*

г. Москва  
НЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН  
121552, г. Москва, Рублевское ш., 135,  
тел.: 414-77-34,  
факс: 414-76-68

#### Съезд комбустиологов России\*

г. Москва,  
ГУ Ин-т хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, Всероссийское общественное объединение комбустиологов «Мир без ожогов»  
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27,  
тел.: 236-20-23

### Конференции

#### Медицинские отходы: проблемы и пути решений\*

г. Москва  
ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН  
119992, г. Москва, ул. Погодинская, 10/15, стр.1,  
тел.: 246-58-24,  
факс: 245-03-14  
e-mail: sysin@comcor.ru

#### Механизмы канцерогенеза: клеточные, вирусные и молекулярные аспекты

г. Москва  
НИИ канцерогенеза ГУ Российский онкологический НЦ РАМН  
115478, г. Москва, Каширское ш., 24,  
тел.: 324-14-70,  
e-mail: esc.Oscow@mtu-net.ru  
ГУ НИИ медицинской приматологии РАМН  
354376, Сочи-Адлер, Веселая-1,  
тел.: (8622) 91-92-50, 42-22-39

#### Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы детской и подростковой фтизиатрии»

г. Краснодар  
ГУ Краснодарского края «Краснодарский

краевой научно-исследовательский медицинский центр» (ГУ КК «ККНИМЦ») 3350063 г. Краснодар, ул. Пастовая, 18, тел./факс 68-57-74, e-mail: ksc@kmivc.ru  
НИИ фтизиопульмонологии при ММА им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

#### Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция\*

г. Москва  
ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН  
125315, Москва, ул. Балтийская, 8,  
тел.: 155-47-09, 151-18-01, 151-96-64,  
факс: 151-17-56,  
e-mail: ldluk@mail.ru

#### 40-я Межрегиональная научно-практическая конференция «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология»

г. Новокузнецк  
ГУ НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН  
654041, г. Новокузнецк,  
ул. Кутузова, 23,  
тел./факс: (3843)79-69-79,  
e-mail: zacharenkov@nvkz.kuzbss.net, nvkzgif@nvkz.kuzbass.net

#### Конференция молодых ученых «Современные методы диагностики и лечения заболеваний органов брюшной и грудной полостей и сердечно-сосудистой системы» (К 60-летию Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН)

г. Москва,  
Ин-т хирургии им. А.В. Вишневского РАМН  
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27,  
тел: 236-44-14, 236-65-65,  
тел/факс: 237-08-14

#### 6-я Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы лечения онкоурологических больных»\*

г. Москва

\*С участием иностранных специалистов.

ГУ Российский онкологический НЦ им. Н.Н. Блохина РАМН  
115478, г. Москва, Каширское ш., 24,  
тел./ факс: 324-96-64  
Медицинский радиологический  
НЦ РАМН  
Калужская обл., г. Обнинск,  
ул. Королева, 4,  
тел.: (08439) 9-30-25, 9-31-08

**Научно-практическая конференция ревматологов Южного Федерального округа РФ «Актуальные проблемы ревматологии»**

г. Сочи  
ГУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, Правление Ассоциации ревматологов ЮФО РФ.  
400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76,  
тел.: (8442) 35-56-48,  
факс: (8442) 93-42-11

**1-я Международная конференция «Проблема безопасности в анестезиологии» \***

г. Москва  
Российский НЦ хирургии РАМН,  
119992, г. Москва,  
Абрикосовский пер. 2,  
тел.: 248-15-93, 248-07-52,  
факс: 246-89-88

**Особенности патогенеза и интенсивной терапии критических состояний у шахтеров**

г. Новокузнецк  
Филиал ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН  
654057, г. Новокузнецк, ул. Бардина, 28,  
тел.: (3843) 46-41-21,  
e-mail: Fior@nvkz.kzvbass.net

**Высокие технологии в многокомпонентном лечении злокачественных опухолей**

г. Челябинск  
ПНИЛ ЮУНЦ РАМН «Радиационная онкология», Челябинский ООД  
454087, г. Челябинск, Медгородок,  
тел.: (3512) 34-50-14

**«Актуальные вопросы медицинской вирусологии: итоги и перспективы» (К 50-летию ГУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН) \***

Московская обл., Ленинский р-н,  
ГУ Ин-т полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН  
Московская обл, п/о 142782,  
Ин-т полиомиелита,  
тел.: 439-90-07, 439-90-35,  
факс: 439-93-21, 549-67-60

**Региональная научно-практическая конференция «Эндопротезирование крупных суставов»**

г. Иркутск

ГУ НЦ реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН.  
664079, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100,  
тел.: (3952)29-03-36, 29-03-39,  
факс: (3952)38-53-31,  
e-mail: arleon@rol.ru

**Всероссийская конференция «Экологически обусловленные нарушения здоровья. Методические проблемы и пути их решения»**

г. Ангарск  
Ангарский филиал ГУ НЦМЭ ВСНЦ СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека.  
665827, г. Ангарск, а/я 1170,  
тел.: (3951)55-70-90,  
тел./ факс: (3951)55-40-77,  
e-mail: imt@angarsk.ru

**Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири (Итоговая ежегодная научно-практическая конференция)**

г. Красноярск  
ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН  
660022, г. Красноярск,  
ул. Партизана Железняка, 3Г,  
тел.: (3912)23-19-39,  
тел./ факс: (3912)23-19-63,  
e-mail: gimprn@scn.ru

**3-я Конференция молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири-2005»**

г. Красноярск  
ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН.  
660022, г. Красноярск,  
ул. Партизана Железняка, 3Г,  
тел.: (3912)23-19-39,  
тел./ факс: (3912)23-19-63,  
e-mail: gimprn@scn.ru, mevgu@rol.ru

**Научно-практическая конференция «Актуальные аспекты психосоматических исследований» \***

г. Томск  
ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН.  
634014, г. Томск, пос. Сосновый бор  
тел.: (3822)72-43-79, 72-43-97, 55-85-78,  
факс: (3822)72-44-25,  
e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

**Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы диагностики и терапии аффективных расстройств и шизофрении» \***

г. Иркутск  
ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН  
634014, г. Томск, пос. Сосновый бор,

тел.: (3822)72-43-79, 72-43-97,  
факс: (3822)72-44-25,  
e-mail: redo@mail.tomsknet.ru  
Иркутская обл., Клиническая больница № 1.  
664059, г. Иркутск, м-р Юбилейный, 11-а,  
тел.: (3952)39-45-69, факс: 39-45-84  
Иркутский ГИУВ Минздравсоцразвития России.  
664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100,  
тел.: (3952)39-45-68

**Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы бронхолегочной патологии у детей и подростков на современном этапе» \***

г. Хабаровск  
Хабаровский филиал ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства  
680028, г. Хабаровск,  
ул. Воронежская 49, корп. 1,  
тел./ факс: (4212)35-63-35,  
e-mail: iomid@ie.ru

**Научно-практическая конференция «Региональные аспекты психического здоровья» \***

г. Владивосток  
ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН  
634014, г. Томск, пос. Сосновый бор,  
тел.: (3822)72-43-79, 72-43-97,  
факс: (3822)72-44-25,  
e-mail: redo@mail.tomsknet.ru  
Дальневосточный филиал ГУ НИИПЗ ТНЦ СО РАМН,  
тел.: (4232)20-32-21

**Научная конференция «Современные проблемы клинической патоморфологии» (К 85-летию члена-корреспондента РАМН О.К. Хмельницкого и 120-летию кафедры патологической анатомии)\***

г. Санкт-Петербург  
СЗО РАМН, ГОУ ДПО СПб МАПО Минздравсоцразвития России  
193015, г. Санкт-Петербург,  
ул. Кирочная, 41,  
тел.: (812) 275-19-24, 279-33-63

**Научно-практическая конференция «Немедикаментозные методы лечения»**

г. Санкт-Петербург  
СЗО РАМН, ГОУ ДПО СПб МАПО Минздравсоцразвития России  
193015, г. Санкт-Петербург,  
ул. Кирочная, 41,  
тел.: (812) 272-52-06

**Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы внутренней медицины»**

г. Петрозаводск

Карельский научно-медицинский Центр  
СЗО РАМН, ПетрГУ  
186640, г. Петрозаводск, пр-т Ленина, 33,  
тел.: (8142) 76-44-45,  
e-mail: olvar@karelia.ru

**Всеармейская научно-практическая конференция «Современные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний»**

г. Санкт-Петербург  
СЗО РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ  
195009, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6,  
тел.: (812) 329-71-62

*Симпозиумы*

**3-й Международный симпозиум «Хроническое радиационное воздействие: медико-биологические эффекты» \***

г. Челябинск  
ПНИЛ радиобиологии и радиационной безопасности ИУНЦ РАМН, ФГУ Уральский НПП радиационной медицины Минздравсоцразвития России  
454076, г. Челябинск, Медгородок,  
тел.: (3512) 34-43-23,  
sveta@urcrm.chel.su

**Острое повреждение легких (патогенез, патологическая анатомия)**

г. Москва  
ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН  
107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр.2,  
тел.: 209-96-77,  
e-mail: niiorgramn@mediann.ru

**4-й Всероссийский симпозиум по проблемам стресса в экстремальных условиях**

г. Москва,  
ГУ НИИ медицины труда РАМН  
105275, г. Москва, пр-т Буденного, 31,  
тел.: 365-02-09, 365-46-03.  
ФГУП ГНИ испытательный ин-т военной медицины Минобороны РФ  
127083, г. Москва, Петровско-Разумовская аллея, 12А,  
тел.: 212-35-41,  
факс: 250-57-32

**Адаптация и экология человека на Севере, роль гелиогеофизических факторов**

г. Новосибирск  
ГУ НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН  
630132, г. Новосибирск,  
ул. акад. Тимакова, 2,  
тел./факс: (3832)33-64-56,  
e-mail: sck@cyber.ma.nsc.ru

*Семинары*

**Региональный семинар «Акту-**

**альные вопросы морфологической диагностики злокачественных новообразований»**

г. Томск  
ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН  
634001, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,  
тел.: (3822)41-80-71,  
факс: (3822)41-80-60,  
e-mail: oncology@info.tsu.ru

**5-й Всероссийский семинар памяти профессора Н.А. Белоконов «Артериальная гипертензия в детском возрасте»**

г. Томск  
ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН  
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а,  
тел.: (3822)55-82-63, 55-71-32,  
тел./факс: (3822)55-82-39,  
e-mail: volkova@cardio.tsu.ru

**41-й Ежегодный семинар «Актуальные проблемы медицины критических состояний»**

г. Петрозаводск  
Карельский научно-медицинский Центр СЗО РАМН, ПетрГУ  
186640, г. Петрозаводск, пр-т Ленина, 33,  
тел.: (8142) 76-44-58,  
e-mail: zilber@karelia.ru

*Школа-семинар, научные клинические конференции*

**Актуальные вопросы неврологии**

г. Москва  
ГУ НИИ неврологии РАМН  
125367, г. Москва, Волоколамское ш., 80,  
тел.: 490-22-02, 490-21-04

*Школа-семинар*

**7-я Всероссийская школа-семинар «Клиническая электрофизиология, интервенционная и хирургическая аритмология» \***

г. Москва  
НЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН  
121552, г. Москва, Рублевское ш., 135,  
тел.: 414-77-34, 414-77-84,  
факс: 414-76-68

*Школа*

**«Оценка клинической эффективности и сертификация лекарственных биокорректоров» (в рамках Международной выставки «Аптека-2005»)**

г. Москва,  
СК «Олимпийский», пр-т Мира, 16  
ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН  
125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8,  
тел.: 155-47-09, 412-01-13, 412-15-57,

факс: 415-95-94,  
e-mail: office@inat.ru

*Сессия*

**Проблемы психического здоровья населения Сибири и Дальнего Востока \***

г. Томск  
ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН.  
634014, г. Томск, пос. Сосновый бор,  
тел.: (3822)72-43-79, 72-43-97, 72-31-49,  
факс: (3822)72-44-25,  
e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

*Научные чтения*

**Физиологические чтения, посвященные памяти И.М. Сеченова**

г. Санкт-Петербург  
СЗО РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ  
195009, г. Санкт-Петербург,  
ул. Лебедева, 6,  
тел.: (812) 542-22-81

**Ноябрь**

*Форумы*

**6-й Всероссийский научный форум «Скорая помощь-2005»**

г. Москва  
ЦМТ РАМН, Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи  
тел.: 211-22-97, 211-05-60  
ЗАО «МЕДИ Экспо»  
119415, г. Москва,  
пр-т Вернадского, 37/2,  
тел./факс: 938-92-11, 938-29-17

**6-й Всероссийский научный форум «Хирургия-2005»**

г. Москва, ЦМТ РАМН, Ин-т хирургии им. А.В. Вишневского РАМН  
115093 г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27,  
тел.: 484-67-11  
ЗАО «МЕДИ Экспо»  
119415, г. Москва, пр-т Вернадского, 37/2,  
тел./факс: 938-92-11, 938-29-17

*Конгрессы*

**11-й Российский конгресс гастроэнтерологов \***

г. Москва, Росакадемия госслужбы при Президенте РФ, пр-т Вернадского, 84,  
тел.: 785-62-72.  
ОНУЦ «Гастроэнтерология (терапия)» РАМН, ММА им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России, МНС по терапии РАМН, ПК «Фундаментальные исследования в гастроэнтерологии и гепатологии» секции клинической физиологии НС РАН по физиологическим наукам, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское об-во по изучению печени  
105229, г. Москва, Госпитальная пл., 3,



тел.: 263-57-74, 263-58-77, факс: 263-57-74,  
e-mail: rgas@org.ru

### Международный конгресс «Эстетическая и функциональная реабилитация в стоматологии» \*

г. Санкт-Петербург  
СЗО РАМН, ГОУ ДПО СПб МАПО Минздравсоцразвития России  
193015, г. Санкт-Петербург,  
ул. Кирочная, 41,  
тел.: (812) 272-52-06, 157-23-98

### 9-й Российский онкологический конгресс \*

г. Москва,  
Росакадемия госслужбы при Президенте РФ, пр-т Вернадского, 84,  
тел.: 785-62-72  
ГУ Российский онкологический НЦ им. Н.Н. Блохина РАМН  
115478, г. Москва, Каширское ш., 24,  
тел.: 324-98-44, 324-98-34

### Съезд

### 1-й Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока «Этиопатогенез, эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика терапевтических неинфекционных заболеваний в Сибири и на Дальнем Востоке» \*

г. Новосибирск  
ГУ НИИ терапии СО РАМН.  
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1,  
тел.: (3832)11-75-03, 20-67-53,  
тел./факс: (3832) 64-25-16,  
e-mail: rootnii@online.nsk.su  
Новосибирская ГМА Минздравсоцразвития России.  
630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52,  
тел.: (3832)76-19-74

### Конференции

### Международная конференция «Новые технологии в медицине и образовании» \*

Канада, г. Торонто  
ГУ Пермский НЦ РАМН и Администрация Пермской обл.  
614000, г. Пермь, ул. Большевикская, 85,  
тел./факс: (3422) 36-43-12, 36-44-73,  
e-mail: health-edu04@yandex.ru,  
sunnyhome@narod.ru

### Российская научно-практическая конференция «Создание и клинические испытания лекарственных средств»

г. Волгоград,  
Волгоградский НЦ РАМН и Администрация Волгоградской обл.  
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1,  
тел.: (8442) 40-81-26,  
e-mail: volgcenter-ramn@volgmed.ru

### Международная научно-практическая конференция «Фармакотерапия. Этические, экономические и клинические проблемы» \*

г. Санкт-Петербург  
СЗО РАМН, ГОУ ДПО СПб МАПО Минздравсоцразвития России  
193015, г. Санкт-Петербург,  
ул. Кирочная, 41,  
тел.: (812) 275-19-20, 272-52-06

### Научно-практическая конференция, посвященная Всемирному дню больных сахарным диабетом

г. Москва  
ГУ Эндокринологический НЦ РАМН  
117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11,  
тел.: 124-62-03, 129-01-24

### 6-я Международная конференция: «Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов» \*

г. Москва,  
ГУ Ин-т хирургии им. А.В. Вишневского РАМН  
Об-во пластических, реконструктивных и эстетических хирургов  
115033, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27,  
тел.: 236-22-24

### 3-я Международная конференция «Инфекция и сопроводительная терапия у онкологических больных» \*

г. Москва  
ГУ Российский онкологический НЦ им. Н.Н. Блохина РАМН  
115478, г. Москва, Каширское ш., 24,  
тел.: 324-18-40, 324-97-24

### 20-я Международная конференция Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Новое в сосудистой хирургии» \*

г. Москва  
ГУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН  
115033, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27,  
тел.: 236-65-65

### «Современные достижения клинической эндокринологии» (К 80-летию со дня образования ГУ ЭНЦ РАМН)

г. Москва  
ГУ Эндокринологический НЦ РАМН  
117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11,  
тел.: 124-62-03, 129-01-24

### Научно-практическая конференция «Междисциплинарные про-

### блемы ревматологии»

г. Москва  
ГУ Ин-т ревматологии РАМН  
115522, г. Москва, Каширское ш., 34-А,  
тел.: 114-44-90, 114-44-86,  
факс: 114-44-68,  
e-mail: sokrat@irramn.ru

### Современные проблемы детской психиатрии

г. Москва  
ГУ НЦ психического здоровья РАМН  
115522, г. Москва, Каширское ш., 34,  
тел.: 117-70-01

### Гемоагрегация

г. Подольск, Московской обл.  
ООО «НИИК хирургии крови» РАМН  
142100, г. Подольск Московской обл.,  
ул. Кирова, 38,  
тел.: (8-27)54-58-62

### Опыт интеграции научных исследований НИИ-ВУЗ-клиника

г. Москва  
ОМБН РАМН, ГУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН  
125009, г. Москва, ул. Моховая, 6, стр. 4,  
тел.:203-66-70, факс: 203-54-32

### Научно-практическая конференция «Человек и здоровье»

г. Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36/9,  
ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН  
125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8,  
тел.: 412-01-13, 412-15-57, факс: 415-95-94,  
e-mail: office@inat.ru

### Межрегиональная научно-практическая конференция «Эндохирургические и малоинвазивные технологии в детской хирургии, акушерстве и гинекологии»

г. Владивосток  
Дальневосточный филиал ГУ НЦМЭ ВСНЦ СО РАМН.  
690000, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37, тел.: (4232) 43-80-96, факс: (4232) 43-81-35,  
e-mail: dvmedecol@mail.ru

### Научно-практическая конференция «Достижения современной генетики»

г. Новосибирск  
ГУ НИИ терапии СО РАМН.  
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1,  
тел.: (3832) 11-75-03, 20-67-53,  
тел./факс: (3832) 64-25-16,  
e-mail: rootnii@online.nsk.su  
Новосибирская ГМА Минздравсоцразвития России  
630091, г. Новосибирск,

Красный пр-т, 52,  
тел.: (3832) 16-47-16

**Ежегодная 12-я научно-практическая конференция «Актуальные проблемы кардиологии» \***

г. Тюмень  
Тюменский филиал ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН - Тюменский кардиологический центр.  
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111,  
тел.: (3452) 22-76-08, 33-58-17, 22-22-24,  
факс: (3452) 22-53-49,  
e-mail: cardio@tmn.ru

**Всероссийская научно-практическая конференция «Современные проблемы гигиены труда»**

г. Санкт-Петербург  
СЗО РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ 195009, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6,  
тел.: (812) 248-34-64

**Научная конференция «Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика вирусных инфекций: современное состояние» \***

г. Санкт-Петербург  
СЗО РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ 195009, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6,  
тел.: (812) 329-71-77

*Симпозиумы*

**Осложнения позднего периода травматической болезни**

г. Санкт-Петербург  
СЗО РАМН, СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, СПб ГОУ ДПО МАНПО Минздравсоцразвития России 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3,  
тел./факс: 109-60-90, 174-86-75

**Гиперреактивность дыхательных путей: патогенез, диагностика, лечение**

г. Благовещенск  
ГУ ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН.  
67500, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22,  
тел.: (4162)44-23-31, 44-27-84, факс: (4162) 44-12-27,  
e-mail: Lucenko@amur.ru

**Стволовая клетка**

г. Томск  
ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН.  
634012, г. Томск, пр-т. Ленина, 3,  
тел.: (3822) 41-83-75, факс: 41-83-79,  
e-mail: mmu@pharm.tsu.ru

*Школа-семинар, научные клинические конференции*

**Актуальные вопросы неврологии**

г. Москва  
ГУ НИИ неврологии РАМН  
125367, г. Москва, Волоколамское ш., 80,  
тел.: 490-22-02, 490-21-04

*Школы*

**Сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов \***

г. Москва,  
ЦДА, Гранатный пер., 9,  
ОНУЦ «Гастроэнтерология (терапия)» РАМН, ММА им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России, МНС по терапии РАМН, ПК «Фундаментальные исследования в гастроэнтерологии и гепатологии» секции клинической физиологии НС РАН по физиологическим наукам, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское общество по изучению печени 119992, г. Москва, ул. Погодина, 1,  
тел.: 248-56-16, 248-38-44,  
факс: 248-38-44, 248-56-16,  
e-mail: gastro.school@mail.magelan.ru

**Межрегиональная школа «Высокоэффективная жидкостная хроматография»**

г. Томск  
ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН 634012, г. Томск, пр-т. Ленина, 3,  
тел.: (3822) 41-83-75,  
факс: 41-83-79,  
e-mail: mmu@pharm.tsu.ru

*Форум*

**6-й Всероссийский научный форум «Стоматология-2005» \***

г. Москва  
ЦМТ РАМН, Федеральное управление Медбиоэкстрем Минздравсоцразвития России, Стоматологическая ассоциация России 123098 г. Москва, ул. Гамалеи, 15,  
тел.: 196-48-75,  
e-mail: olessova@hotmail.ru  
ЗАО «МЕДИ Экспо»  
119415, г. Москва,  
пр-т Вернадского, 37/2,  
тел./факс: 938-92-11, 938-29-17

*Конференции*

**Научно-практическая конференция «Обсуждение проблем медицины на иностранных языках»**

г. Санкт-Петербург  
СЗО РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ 195009, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6,  
тел.: (812) 248-33-29

**Всероссийская научная конференция «Клиническая кардиология сегодня: развитие учения Н.С. Короткова» (К 100-летию открытия аускультативного метода измерения артериального давления)**

г. Санкт-Петербург  
СЗО РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ 195009, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6,  
тел.: (812) 248-32-63

**Ежегодная конференция «Зининские чтения»**

г. Санкт-Петербург  
СЗО РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ 195009, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6,  
тел.: (812) 248-34-89

*Симпозиум*

**Проблема самоорганизации в природе, машинах и сообществах \***

г. Москва  
ОМБН РАМН, Международная академия наук, Международная академия информатизации  
ГУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН 125009, г. Москва, ул. Моховая, 6, стр.4,  
тел.: 203-66-70,  
факс: 203-54-32

*Школа-семинар, научные клинические конференции*

**Актуальные вопросы неврологии**

г. Москва  
ГУ НИИ неврологии РАМН  
125367, г. Москва, Волоколамское ш., 80,  
тел.: 490-22-02, 490-21-04

*Школа-семинар*

**Энтерально-зондовое питание в критических состояниях**

г. Москва  
ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН 107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр.2,  
тел.: 209-96-77,  
e-mail: niioramn@mediann.ru

*Научные чтения, посвященные 100-летию со дня рождения Е.В. Шмидта*

**Современные достижения и перспективы ангионеврологии**

г. Москва  
ГУ НИИ неврологии РАМН  
125367, г. Москва, Волоколамское ш., 80,  
тел.: 490-22-02, 490-21-04