

ВЕСТНИК

НАЦИОНАЛЬНОГО
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА
ИМ. Н.И. ПИРОГОВА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
издается с 2006 г. выходит 4 раза в год

Главный редактор
Ю.Л. Шевченко

**Заместитель
главного редактора**
С.А. Матвеев

Редакционная коллегия

К.Г. Апостолиди, В.Н. Балин, С.А. Бойцов,
П.С. Ветшев, М.Н. Замятин, Е.Б. Жибурт,
О.Э. Карпов, Е.Ф. Кира, В.М. Китаев,
М.Н. Козовенко, А.Н. Кузнецов, А.Л. Левчук,
С.Н. Нестеров, Л.В. Попов, Ю.М. Стойко,
В.П. Тюрин, В.Ю. Ханалиев,
М.В. Чернышева (отв. секретарь),
Л.Д. Шалыгин, М.М. Шишкин

Редакционный совет

С.Ф. Багненко, Ю.В. Белов, Е.А. Войновский,
Н.А. Ефименко, А.М. Караськов, И.Б. Максимов,
Ф.Г. Назыров, А.Ш. Ревишвили, Р.М. Тихилов,
А.М. Шулуто, Е.В. Шляхто, Н.А. Яицкий

В журнале освещаются результаты научных исследований в области клинической и теоретической медицины, применение новых технологий, проблемы медицинского образования, случаи из клинической практики, вопросы истории медицины. Публикуется официальная информация, мини-обзоры научной медицинской литературы, справочные материалы, хроника. Является рецензируемым изданием.

Журнал рекомендован ВАК министерства образования и науки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук.

Все статьи публикуются бесплатно.

Учредитель



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР**
ИМ. Н.И. ПИРОГОВА

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия.
Рег. свид. ПИ № ФС77-24981 от 05 июля 2006 г.

Все права защищены. Никакая часть этого издания не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения издателя.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
© НМХЦ им. Н.И. Пирогова, 2012 г.

Адрес редакции

105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
тел./факс (495) 464-1054
e-mail: info@pirogov-center.ru
www.pirogov-center.ru

Тираж 1000 экз. Отпечатано в ООО «Типография Момент»
г. Химки, ул. Библиотечная, 11

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 3 **ШЕВЧЕНКО Ю.Л., КУЗНЕЦОВ А.Н., ФЕДОТОВ Ю.Н., МЕЛЬНИЧЕНКО В.Я., ИОНОВА Т.И., ФЕДОРЕНКО Д.А., КАРТАШОВ А.В., КРУГЛИНА Р.В., КУРБАТОВА К.А., НОВИК А.А.**
ВАРИАНТЫ СТРАТЕГИИ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИНГА
- 9 **ШЕВЧЕНКО Ю.Л., СТОЙКО Ю.М., БАТРАШОВ В.А., САБЕЛЬНИКОВ В.В., МАЗАЙШВИЛИ К.В., СУЧКОВ А.С.**
ЯТРОГЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ МАГИСТРАЛЬНЫХ ВЕН В ХИРУРГИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ
- 14 **КАЛИНИН Р.Е., СУЧКОВ И.А., ПШЕННИКОВ А.С.**
К ВОПРОСУ ОБ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОМ РЕЗЕРВЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
- 18 **КОТИВ Б.Н., ЧУПРИНА А.П., ЯСЮЧЕНА Д.А., МЕЛЬНИК Д.М.**
ВИДЕОТРАКОСКОПИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ
- 22 **ШЕВЧЕНКО Ю.Л., СТОЙКО Ю.М., ЛЕВЧУК А.Л., СТЕПАНЮК И.В., ГРОМОВ К.М.**
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ
- 28 **КАРАЧУН А.М., СИНЕНЧЕНКО Г.И., РОМАН Л.Д., САМСОНОВ Д.В.**
РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОПУХОЛИ НА РАЗЛИЧНЫЕ СОСЕДНИЕ СТРУКТУРЫ
- 31 **ШЕВЧЕНКО Ю.Л., КАРПОВ О.З., ВЕТШЕВ П.С., СТОЙКО Ю.М., ЗАМЯТИН М.Н., МЕЛЬНИЧЕНКО В.Я., САРЖЕВСКИЙ В.О., ТЕПЛЫХ Б.А.**
ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ: ОПЫТ ПИРОГОВСКОГО ЦЕНТРА
- 36 **КОРОБКА В.Л., ДАНИЛЬЧУК О.Я., КОСТЮК К.С., КОСТРЫКИН М.Ю.**
МЕТОДЫ ПАНКРЕАТОПРОТЕКЦИИ ПРИ РЕЗЕКЦИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ
- 40 **МОСКВИЧЕВ Е.В., МЕРКУЛОВА Л.М., СТРУЧКО Г.Ю., МИХАЙЛОВА М.Н., КОСТРОВА О.Ю.**
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АКЦИДЕНТАЛЬНОЙ ИНВОЛЮЦИИ ТИМУСА ПОСЛЕ СПЛЕНЭКТОМИИ
- 44 **РОЙТБЕРГ Г.Е., КРЕЙМЕР В.Д., ЛАРИНА Н.Е., ТАРАБАРИН С.А., СТОЙКО Ю.М., СИНЯКИН С.Ю., КОНСТАНТИНОВА Е.О.**
ЗНАЧЕНИЕ КАПСУЛЬНОЙ ЭНТЕРОСКОПИИ В ВЫЯВЛЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ТОНКОЙ КИШКИ, КАК ВОЗМОЖНЫХ ИСТОЧНИКОВ КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ
- 47 **ИБРАГИМ З.Р.**
ЭКСПРЕСС-ТРАНСИНГИВАЛЬНАЯ ДЕНТАЛЬНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ
- 50 **КРАЙНЮКОВ П.Е., МАТВЕЕВ С.А.**
ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГНОЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИСТИ
- 56 **ДЕЕВ Р.В., ИСАЕВ А.А., ЧИРСКИЙ В.С., БОЗО И.Я., КРУГЛОВ Д.В.**
ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГОЛОВЕК БЕДРЕННЫХ КОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С СУБКАПИТАЛЬНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ
- 60 **РЫМАШЕВСКИЙ А.Н., УЕЛИНА Г.А., НАБОКА Ю.Л., БРАГИНА Л.Е., БОРЩЕВА А.А.**
МИКРОФЛОРА ВЛАГАЛИЩА, ПЛАЦЕНТЫ И ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД У ЖЕНЩИН ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА
- 63 **ГУСАРОВ В.Г., ЗАМЯТИН М.Н., ТЕПЛЫХ Б.А., БАРДАКОВ В.Г., ПИХУТА Д.А., БРОНОВ О.Ю.**
ДИАГНОСТИКА И ФАКТОРЫ РИСКА НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ ИНСУЛЬТОМ
- 70 **БАРАЕВ О.В., ЕРШОВ М.Б., ЗОТОВ А.С., СМЕРНОВА В.П., СЕЛЕЗНЁВ С.А., ЦЫБИН Н.В., ШИТОВ Л.Н.**
КОНЦЕНТРАЦИЯ СЕВООФЛЮРАНА В АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ И ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ
- 74 **ЖИБУРТ Е.Б., ШЕСТАКОВ Е.А.**
ГЕМОПЮР – КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЬ НА ОСНОВЕ ГЕМОГЛОБИНА

BULLETIN

of PIROGOV
NATIONAL MEDICAL & SURGICAL
CENTER

THEORETICAL & PRACTICAL JOURNAL
PUBLISHED SINCE 2006 4 ISSUES PER YEAR

Editor-in-Chief

Yury L. Shevchenko

Deputy Editor-in-Chief

Sergey A. Matveev

Editorial Board

K.G. Apostolidi, V.N. Balin, S.A. Boytsov,
P.S. Vetshev, M.N. Zamyatin, E.B. Zhiburt,
O.E. Karpov, E.F. Kira, V.M. Kitaev,
M.N. Kozovenko, A.N. Kuznetsov, A.L. Levchuk,
S.N. Nesterov, L.V. Popov, Yu.M. Stoyko,
V.P. Tyurin, V.Yu. Khanaliev,
M.V. Chernysheva (*Executive Secretary*),
L.D. Shalygin, M.M. Shishkin

Editorial Council

S.F. Bagnenko, Yu.V. Belov, E.A. Voynovsky,
N.A. Efimenko, A.M. Karaskov, I.B. Maximov,
F.G. Nazyrov, A.Sh. Revishvili, R.M. Tikhilov,
A.M. Shulutko, E.V. Shlyakhto, N.A. Yaitsky

This Journal is focused on publishing the results of scientific researches in the field of clinical and theoretical medicine, application of new technologies, problems of medical education, cases from clinical practice, questions of history of medicine. The official information, mini-reviews of the scientific medical literature, reference information, current events are also published.

Publisher



PIROGOV NATIONAL
MEDICAL & SURGICAL
CENTER

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced in any form or by any means without permission in writing of the publisher.

Publisher does not bear the responsibility for content of advertisement materials.

© Pirogov National Medical & Surgical Center, 2012

Editorial Board Address

70, Nizhnaya Pervomayskaya St., 105203 Moscow Russia
tel./fax +7 (495) 464-1054
e-mail: info@pirogov-center.ru
www.pirogov-center.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- ЗЕЛЕНИНА Т.А., ГОРЛИНСКАЯ Е.Е., ВОРОХОБИНА Н.В., ЗЕМЛЯНОЙ А.Б.**
82 ОСОБЕННОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ
- ЛИНЬКОВА Н.И., САВЧЕНКОВ Д.К., ЛИПИН А.Н., КАБАНОВ М.Ю., СОЛОВЬЕВ И.А.**
85 ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РОЖИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
- ПУЧКОВ К.В., АККИЕВ М.И.**
89 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПЕРИТОНИТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНУТРИСУДИСТОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ
- ТЮРИН В.П., МЕЗЕНОВА Т.В., ДАВИДЬЯН С.Ю., ЕЛОНАКОВ А.В.**
92 ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ИНФЛИКСИМАБА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ
- ГРИШАЕВ С.Л., ДМИТРИЕВ Г.В.1, ЕЛИСЕЕВ Д.Н.1, ИСМАИЛОВ А.А., СУХОВ В.Ю.**
97 ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА (ПО ДАННЫМ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА) НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОПОСТАВЛЕНИИ С КЛИНИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ
- ДМИТРИЕВ Г.В., ГРИШАЕВ С.Л., ЕЛИСЕЕВ Д.Н., СЕРЕДА В.П.**
103 ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ДАННЫЕ 6-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ
- СУХАРЕВ А.В., НАЗАРОВ Р.Н., САВЧЕНКО Е.С., ЕЛИСЕЕВ Г.Д.**
109 КОРРЕКЦИЯ ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ
- БАРАЕВА А.Н., БАРАЕВ О.В., ЗОТОВ А.С., ИЛЬИН М.В.**
112 АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- СОКОЛОВА О.В.**
115 СТРЕССОВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
- ДОРОФЕЕВ Е.В., ТЮРИН В.П.**
122 ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА
- СОКОЛОВА О.В.**
127 НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ И СТРУКТУРЫ ПЕЧЕНИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
- СОЛОВЬЕВ И.А., БАЛЮРА О.В.**
133 ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ КАРЦИНОМАТОЗА БРЮШИНЫ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- ШЕВЧЕНКО Ю.Л., ПОПОВ Л.В., КУЧЕРЕНКО В.С., БОРЩЕВ Г.Г.**
138 УДАЛЕНИЕ МИКСОМЫ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ БЕЗ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ
- БРУСЛИК С.В., ПОЛИТОВА А.К., ДЕМКИНА И.В., СВИРИДОВА Т.И., СЛАБОЖАНКИНА Е.А.**
140 УСПЕШНЫЕ РОДЫ ПОСЛЕ ФОКУСИРОВАННОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АБЛЯЦИИ МИОМЫ МАТКИ

ХРОНИКА

- СТОЙКО Ю.М., МАТВЕЕВ С.А., МАЗАЙШВИЛИ К.В., КУЛИКОВА С.Е., ХЛЕВТОВА Т.В., СУВОРОВ К.С.**
142 15 МАРТА 2012 ГОДА В НАЦИОНАЛЬНОМ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА СОСТОЯЛСЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ СЕМИНАР «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ТЕРМОАБЛИТАЦИИ В ПРАКТИКЕ ФЛЕБОЛОГА»

ВАРИАНТЫ СТРАТЕГИИ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИНГА

Шевченко Ю.Л., Кузнецов А.Н., Федотов Ю.Н., Мельниченко В.Я.,
Ионова Т.И., Федоренко Д.А., Карташов А.В., Круглина Р.В.,
Курбатова К.А., Новик А.А.

УДК: 616.832-004.2-089.844:615.361

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

Резюме

Высокодозная иммуносупрессивная терапия с трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ВИСТ+ТКСК) является одним из перспективных методов лечения рассеянного склероза (РС). Разработана концепция, в которой выделено три вида трансплантации, отличающиеся по целям и времени проведения операции: ранняя трансплантация, поздняя трансплантация, трансплантация спасения. Представлены результаты исследования безопасности и эффективности ВИСТ+ТКСК у 135 больных РС с длительным сроком наблюдения после различных вариантов трансплантации. Медиана наблюдения в группе после ранней трансплантации составила 36 мес., после поздней трансплантации – 41 мес. и после трансплантации спасения – 50 мес. В рамках проведенного исследования получены следующие данные по безопасности ВИСТ+ТКСК: процедура трансплантации хорошо переносилась больными; не было отмечено летальных исходов и тяжелых неконтролируемых осложнений в посттрансплантационном периоде. При анализе эффективности трансплантации получены следующие данные: трехлетняя выживаемость без прогрессирования РС составила 95% в группе больных, которым проведена ранняя трансплантация, и 76% – в группе пациентов после поздней трансплантации/трансплантации спасения. Таким образом, проведение ранней иммуносупрессивной терапии с трансплантацией КСК является одной из многообещающих стратегий ВИСТ+ТКСК. ВИСТ+ТКСК открывает большие перспективы лечения разных форм и стадий РС.

Ключевые слова: аутологичная трансплантация стволовых клеток кроветворных, рассеянный склероз.

STRATEGY OPTIONS OF HIGH DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: LONG-TERM FOLLOW-UP

Shevchenko Yu.L., Kuznetsov A.N., Fedotov Y.N., Melnichenko V.Y., Ionova T.I., Fedorenko D.A., Kartashov A.V., Kruglina R.V., Kurbatova K.A., Novik A.A.

High-dose immunosuppressive therapy (HDIT) with autologous haematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) is a new and promising approach to MS treatment. In this paper we present the results of HDIT+AH SCT in 135 patients with different types MS. The patients underwent early, conventional or salvage transplantation. Efficacy was evaluated based on clinical outcomes and MRI data. No transplant related deaths were observed. The mobilization and transplantation procedures were well tolerated. The estimated progression-free survival at 3 years was 95% in the group after early AH SCT versus 76% in the group after conventional/salvage AH SCT. No active, new or enlarging lesions on MRI scans were registered in patients without disease progression. All patients who did not have disease progression were off therapy throughout the post-transplant period. The results of our study support the feasibility of AH SCT in MS patients.

Keywords: autologous hematopoietic stem cell transplantation, multiple sclerosis.

Введение

Среди новых подходов к лечению аутоиммунных заболеваний нервной системы особый интерес представляет программа высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ТКСК) – метод лечения, позволяющий влиять на иммунопатогенез аутоиммунных заболеваний на клеточном уровне [3, 12].

ТКСК используют как эффективный метод лечения многих гематологических и онкологических заболеваний в течение 40 лет [1]. Однако лишь в последние годы была доказана эффективность высокодозной иммуноаблативной терапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток при неврологических аутоиммунных заболеваниях и, прежде всего, при рассеянном склерозе (РС) [3, 4, 5, 21].

Существующие методы лечения РС не позволяют достичь выраженного и устойчивого терапевтического эффекта [14]. Выдвигалась гипотеза, основанная на доклинических данных, о высокой эффективности аллогенной ТКСК. Однако неприемлемая посттрансплантационная летальность не позволила использовать этот подход в клинической практике. Одним из

перспективных методов лечения РС многие эксперты считают высокодозную иммуносупрессивную терапию с трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ВИСТ+ТКСК). В настоящее время в мире выполнено более 700 трансплантаций больным с разными формами РС. Безопасность и эффективность метода изучена в международных многоцентровых исследованиях [6–9]. К нерешенным вопросам ВИСТ+ТКСК относятся следующие: показания, методы трансплантации, режимы кондиционирования, деплеция Т-лимфоцитов, фармакоэкономическое обоснование, время проведения трансплантации и др. [9, 10, 13].

Учитывая вышесказанное, разработана концепция, в которой выделено три вида трансплантации, отличающиеся по целям и времени проведения операции [19, 20]:

Ранняя трансплантация

1. Патогенетическая цель – предупреждение развития необратимых изменений в ЦНС в результате иммунопатологического процесса.
2. Основная цель – сохранение качества жизни больного, предотвращение инвалидизации.
3. Время проведения – в дебюте заболевания.

Поздняя трансплантация

1. Патогенетическая цель – остановка прогрессирования заболевания на фоне самоподдерживающегося иммунопатологического процесса, имеющихся очагов необратимых изменений и частично утраченных функций, предотвращение новых очагов поражения.
2. Основная цель – улучшение качества жизни больного и сохранение его на максимально возможном уровне, предотвращение углубления инвалидизации пациента.
3. Время проведения – на разных этапах прогрессирования РС при выходе заболевания из-под контроля традиционных методов лечения.

Трансплантация спасения

1. Патогенетическая цель – остановка прогрессирования заболевания на фоне большого количества очагов необратимых изменений и существенно нарушенных функций, предотвращение новых очагов поражения.
2. Основная цель – сохранение качества жизни больного на максимально возможном уровне, предотвращение наступления критической инвалидизации.
3. Время проведения – при далеко зашедшей стадии заболевания при высокой активности иммунопатологического процесса, быстром прогрессировании инвалидизации больного.

Основные положения концепции подтверждены результатами проспективного многоцентрового исследования Российской кооперативной группы клеточной терапии, направленного на изучение эффективности ВИСТ+ТКСК у больных с разными формами РС [17–20, 2].

В связи с тем, что до настоящего времени не определены сроки проведения трансплантации и отсутствуют критерии отбора пациентов, которым показан данный метод лечения, важным представляется изучение эффективности вариантов стратегий ВИСТ+ТКСК.

Исследованы безопасность и эффективность ВИСТ+ТКСК у 135 больных РС с длительным сроком наблюдения после трансплантации. Анализ эффективности ВИСТ+ТКСК проведен в группах пациентов после ранней трансплантации, поздней трансплантации и трансплантации спасения.

Материалы и методы

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Было получено одобрение комитетов по этике центров, участвовавших в исследовании. Все больные, включенные в исследование, подписывали информированное согласие на участие в нем.

В исследование включены больные, находившиеся под наблюдением в Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург) и в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова (Москва), начиная с 1999 г.

Критериями включения пациента в исследование были: возраст от 17 до 55 лет; верифицированный диагноз РС; значение по шкале EDSS от 1,5 до 8,5; отсутствие когнитивных нарушений; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Активность заболевания определяли с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), показывающей наличие свежих очагов демиелинизации в ЦНС, либо клинически – при наличии данных, свидетельствующих о быстром прогрессировании заболевания. Были выделены три группы пациентов в зависимости от вида трансплантации [19]:

- ранняя трансплантация проведена при EDSS от 1,5 до 3,0;
- поздняя трансплантация проведена при EDSS от 3,5 до 6,5;
- трансплантация спасения проведена при EDSS от 7,0 до 8,5.

Мобилизацию стволовых кроветворных клеток проводили с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в дозе 10 мкг/кг в день в соответствии с рекомендациями EBMT / EULAR [21]. Для цитафереза периферических СКК использовали клеточный сепаратор «Haemonetics MCS+». Кондиционирование проводили с использованием высокодозной иммуноаблативной терапии BEAM (BCNU, Этопозид, Цитозар и Мелфалан) или mini-BEAM/BM. После проведения кондиционирования в день 0 осуществляли аутологичную трансплантацию стволовых кроветворных клеток для восстановления кроветворной и иммунной систем пациента. В целях деплеции Т-лимфоцитов *in vivo* в первый и второй дни после трансплантации большинству пациентов (67 человек) вводили антиtimoцитарный иммуноглобулин в суммарной дозе 60 мг/кг. Для профилактики инфекционных осложнений проводили терапию Ципрофлоксацином, Флуконазолом и Ацикловиром; кроме того, в ряде случаев осуществляли внутривенное введение препаратов человеческого иммуноглобулина. Больные не получали специфическую терапию после трансплантации.

Эффективность терапии определяли на основании изучения динамики неврологического статуса по шкале инвалидизации EDSS [11], активности иммуновоспалительного процесса – по данным МРТ. Оценку неврологического статуса, МРТ проводили до ВИСТ+ТКСК, при выписке из стационара, через 3; 6; 9 и 12 мес. после трансплантации, затем – каждые 6 мес. в течение первых четырех лет и ежегодно впоследствии.

Клинический ответ на лечение определяли по изменению степени инвалидизации больного (EDSS) через 6; 12 и 24 мес. после ВИСТ+ТКСК. В соответствии с критериями EBMT клиническим улучшением считали уменьшение выраженности неврологического дефицита по меньшей мере на 0,5 балла по шкале EDSS по сравнению с исходным уровнем при условии, что это улучшение было подтверждено через 3 мес. на следующем визите.

Стабилизацией состояния считали отсутствие изменений по шкале EDSS после трансплантации по сравнению с исходным значением. Любое увеличение выраженности неврологического дефицита по шкале EDSS считали прогрессированием заболевания.

Выделяли следующие варианты ответа на лечение по данным МРТ: улучшение, стабилизацию или ухудшение. Улучшению соответствовали следующие изменения: исчезновение активных очагов при неизменном количестве и объеме старых очагов; уменьшение количества активных очагов при неизменном количестве и объеме старых очагов; уменьшение количества или объема старых очагов при отсутствии очагов, накапливающих контраст. Стабилизацию констатировали при неизменном количестве и объеме старых очагов и отсутствии очагов, накапливающих контраст. Ухудшение диагностировали при появлении новых очагов, накапливающих контраст, или увеличении количества и объема старых очагов.

Результаты

В исследовании приняли участие 135 пациентов – из них 53 мужчины и 82 женщины; средний возраст – 34 года (от 17 до 54 лет). У всех пациентов отмечалась ограниченная эффективность предшествующей терапии стероидными гормонами, АКТГ, Азатиоприном, Митоксантроном, ИФН- β , Такролимусом, Иммуноглобулином, гипербарической оксигенацией, плазмаферезами. У 49 пациентов была диагностирована вторично-прогрессирующая форма РС (ВППС), у 22 – первично-прогрессирующая (ППРС), у 4 – прогрессирующе-рецидивирующая (ПРРС) и у 60 – рецидивирующе-ремиттирующая (РРРС). Средняя продолжительность заболевания составила 6,2 года (от 0,1 года до 24 лет). В момент скрининг-визита значение шкалы EDSS варьировало от 1,5 (минимальное нарушение одной из функциональных систем) до 8,5 (отсутствие способности к самостоятельному передвижению, в основном постельный режим) при медиане 3,5 балла. У одного из пациентов непосредственно перед проведением мобилизации СКК наблюдали нарастание неврологической симптоматики с увеличением значения

EDSS с 7,5 до 8,0. Шестидесяти двум пациентам была проведена ранняя трансплантация, 67 – поздняя трансплантация, 6 – трансплантация спасения.

Медиана наблюдения в группе после ранней трансплантации составила 36 мес., после поздней трансплантации – 41 мес. и после трансплантации спасения – 50 мес.

Характеристика больных, включенных в исследование в зависимости от типа трансплантации, представлена в табл. 1.

Проведенный анализ переносимости и побочных эффектов ВИСТ+ТКСК показал, что процедура трансплантации хорошо переносилась больными. Не было отмечено летальных исходов и тяжелых осложнений в посттрансплантационном периоде. Основными гематологическими эффектами кондиционирования были тромбоцитопения III–IV степени (100%), нейтропения III–IV степени (100%), анемия (80%). Среди побочных эффектов наиболее часто отмечались слабость (100%), алопеция (80%), нейтропеническая лихорадка (52%), гепатотоксичность I и II степени (48%), преходящие неврологические дисфункции (22%), энтеропатия (19%), документированный сепсис 1 (%). Указанные побочные эффекты носили временный характер и полностью нивелировались к моменту выписки больных из стационара. К симптомам, разрешение которых потребовало более длительного времени (от 1 до 6 мес.), относились слабость и алопеция.

Анализ эффективности ВИСТ+ТКСК включал определение клинического ответа на основании изменения EDSS и динамики активности заболевания по данным МРТ. В анализ клинической эффективности были включены 118 больных со сроком наблюдения 9 мес. и более в соответствии с требованиями протокола. Среди них были 54 пациента после ранней трансплантации, 59 – после поздней трансплантации и 5 – после трансплантации спасения. Из них 26 больным проведено кондиционирование с использованием BEAM, остальным – mini-BEAM/BM. 17 пациентов не прошли необходимое обследование в объеме, предусмотренном протоколом, и не были включены в анализ.

Табл. 1. Демографическая и клиническая характеристика больных в зависимости от типа трансплантации

Показатель	Ранняя трансплантация	Поздняя трансплантация	Трансплантация спасения
Общее число пациентов	62	67	6
Пол (мужчины/женщины)	23/39	26/41	4/2
Средний возраст, годы (диапазон)	31,0 (17–50)	37,0 (18–54)	36,0 (23–50)
Форма заболевания			
ВППС	5	42	2
ПРРС	–	3	1
ППРС	4	15	3
РРРС	53	7	–
Средняя продолжительность заболевания, годы	3,9 (0,1–15)	8,1 (1,0–24)	8,6 (2,0–14)
Медиана EDSS (диапазон)	1,5 (1,5–3,0)	5,0 (3,5–6,5)	7,7 (7,0–8,5)
Медиана наблюдения (диапазон)	36 (7–67)	41 (7–148)	50 (25–71)

У всех пациентов, кроме одного был зарегистрирован ответ на терапию. Через 6 мес. после ВИСТ+ТКСК в группе больных, которым проведена ранняя трансплантация, улучшение наблюдали у 23 (43%) пациентов, стабилизацию – у 31 (57%). После поздней трансплантации улучшение регистрировали у 23 (39%) больных, стабилизацию – у 35 (59%), прогрессирование – у одного (2%) больного, после трансплантации спасения у одного больного регистрировали улучшение, у четырех – стабилизацию (табл. 2).

Табл. 2. Показатели клинического ответа на лечение через 6 мес. после ВИСТ+ТКСК

Характеристика ответа на лечение	Количество больных (% от общего количества больных)		
	Ранняя трансплантация	Поздняя трансплантация	Трансплантация спасения
Улучшение	23 (43)	23 (39)	1 (20)
Стабилизация	31 (57)	35 (59)	4 (80)
Прогрессирование	–	1 (2)	–
Всего	54	59	5

Распределение больных согласно клиническому ответу на лечение через 1 год после ВИСТ+ТКСК представлено в табл. 3.

У двух больных зарегистрировано прогрессирование заболевания через 12 мес. после трансплантации (больная А., 46 лет, ВПРС, EDSS 5,5; больной М., 43 года, с ВПРС, EDSS 4,0), у одной больной – через 6 мес. (больная А., 39 лет, с ВПРС, EDSS 6,0). Двое больных выбыли из исследования (через 9 мес. больной Д., 28 лет, с ВПРС, EDSS 6,0, и больная М., 30 лет, с ВПРС, EDSS 4,0) в связи с обострением заболевания, потребовавшим назначения цитостатической терапии. Следует отметить, что во всех указанных случаях проводили позднюю трансплантацию. В группе больных, которым проводили раннюю трансплантацию, через 12 мес. после ВИСТ+ТКСК не регистрировали ни одного случая прогрессирования заболевания.

В анализ результатов лечения в отдаленные сроки после ВИСТ+ТКСК были включены 78 больных (табл. 4).

В отдаленные сроки после лечения прогрессирование было отмечено у 14 (18%) больных: у 11 – после проведения поздней трансплантации и у 3 – после ранней трансплантации. Прогрессирование наблюдали в разные сроки после трансплантации (в диапазоне от 18 мес. до 6 лет).

На рис. 1 представлены кривые выживаемости у больных РС после ранней трансплантации и поздней трансплантации/трансплантации спасения.

Как видно из рис. 1, трехлетняя выживаемость без прогрессирования РС составила 95 % (ДИ 82–98%) в группе больных, которым проведена ранняя трансплантация, и 76% (ДИ 63–85%) – в группе после поздней трансплантации или трансплантации спасения. Различия выживаемости без прогрессирования заболевания в группах статистически значимо (лог-ранговый тест, $p=0,01$). Четырехлетняя выживаемость без прогрессирования РС

Табл. 3. Показатели клинического ответа на лечение через 12 мес. после ВИСТ+ТКСК

Характеристика ответа на лечение	Количество больных (% от общего количества больных)		
	Ранняя трансплантация	Поздняя трансплантация	Трансплантация спасения
Улучшение	20 (44)	22 (42)	1 (20)
Стабилизация	25 (56)	25 (48)	4 (80)
Прогрессирование	–	5 (10)	–
Всего	45	52	5

Табл. 4. Показатели клинического ответа на лечение в отдаленные сроки после ВИСТ+ТКСК

Характеристика ответа на лечение	Количество больных (% от общего количества больных)		
	Ранняя трансплантация	Поздняя трансплантация	Трансплантация спасения
Улучшение	17 (45)	13 (36)	1 (25)
Стабилизация	18 (47)	12 (33)	3 (75)
Прогрессирование	3 (8)	11 (31)	–
Всего	38	36	4
Медиана длительности наблюдения, мес. (диапазон)	44,6 (22–67)	46 (19–148)	53 (37–71)

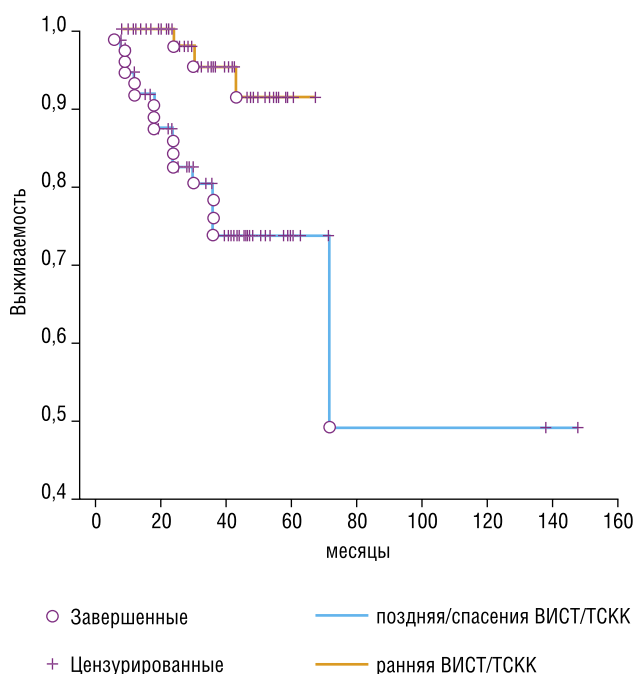


Рис. 1. Кривые выживаемости у больных рассеянным склерозом после ранней ВИСТ+ТКСК и поздней ВИСТ+ТКСК /ВИСТ+ТКСК спасения

составила 91 % (ДИ 74–97 %) в группе больных, которым проведена ранняя трансплантация, и 76 % (ДИ 63–85%) – в группе после поздней трансплантации или трансплантации спасения.

Динамику активности заболевания оценивали по результатам МРТ. Данные МРТ с контрастированием препаратами гадолиния (Gd) до ТКСК имелись у 128 больных; из них у 40 человек очаги накапливали контрастный препарат (Gd+). Через 3 и 6 мес. после ВИСТ+ТКСК у 2 больных были зарегистрированы очаги, накапливающие контрастный препарат. Через 9 мес. после трансплантации у 3 больных зарегистрированы очаги, накапливающие контрастный препарат (Gd+), или выявлено появление новых очагов демиелинизации (Gd-). В отдаленные сроки после ВИСТ+ТКСК (через 18 мес., 3,0 и 3,5 года) еще у 4 больных зарегистрировано появление очагов, накапливающих контрастный препарат, что впоследствии сопровождалось нарастанием неврологического дефицита по шкале EDSS и свидетельствовало о прогрессировании заболевания. У остальных больных по данным МРТ наблюдали либо стабилизацию, либо улучшение. У всех больных с клиническим улучшением или стабилизацией отсутствовали очаги, накапливающие контрастный препарат.

Таким образом, эффективность ВИСТ+ТКСК у больных РС продемонстрирована на основании клинических показателей и данных МРТ. В группе больных после ранней трансплантации положительный эффект наблюдался у большего числа больных, чем в группе после поздней трансплантации/трансплантации спасения.

Обсуждение

В настоящее время метод ВИСТ+ТКСК при РС проходит клинические исследования в ряде стран Европы, Северной и Южной Америки и Азии. В России этот метод лечения РС применяется с 1999 г. Имеющиеся данные подтверждают результаты зарубежных коллег об эффективности ВИСТ+ТКСК у больных с разными формами и стадиями РС [7, 9, 10, 15, 16].

В рамках проведенного исследования получены следующие данные по безопасности ВИСТ+ТКСК: процедура трансплантации хорошо переносилась больными; не было отмечено летальных исходов и тяжелых неконтролируемых осложнений в посттрансплантационном периоде. Эти результаты соответствуют данным зарубежных исследований последних лет, согласно которым, начиная с 2000 г., не было зарегистрировано летальных исходов при проведении аутологичной ТКСК [8, 16].

Проведен анализ эффективности ВИСТ+ТКСК на основании клинических параметров и динамики активности по данным МРТ. Заслуживает внимания тот факт, что клинический ответ на терапию через 6 мес. после трансплантации был отмечен у подавляющего большинства (99%) пациентов. Причем клиническое улучшение (уменьшение выраженности неврологического дефицита, по меньшей мере на 0,5 балла по шкале EDSS по сравнению с исходным уровнем) было зарегистрировано почти у половины больных; у остальных – стабилизация состояния (отсутствие изменений по шкале EDSS после трансплантации по сравнению с исходным значением).

В отдаленные сроки после ВИСТ+ТКСК (медиана наблюдения 46 мес.) у большинства больных наблюдали либо клиническое улучшение, либо стабилизацию состояния. Положительный эффект ВИСТ+ТКСК в отдаленные сроки после трансплантации зарегистрировали у 82% больных, включенных в исследование. У всех больных с клиническим улучшением и стабилизацией отсутствовали очаги, накапливающие контрастный препарат.

Еще один важный результат исследования – сравнение результатов лечения у больных, которым проведена ранняя трансплантация, поздняя трансплантация и трансплантация отчаяния. Обратим внимание, что в рамках данного исследования у подавляющего большинства больных (92%), которым проведена ранняя трансплантация, в отдаленные сроки после ВИСТ+ТКСК имелся клинический эффект в виде улучшения или стабилизации. В группе больных после поздней трансплантации клиническая эффективность составила 69%, а в группе больных после трансплантации спасения – 100%. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования РС составила 95% в группе больных, которым проведена ранняя трансплантация, и 76% – в группе пациентов после поздней трансплантации/трансплантации спасения. Можно полагать, что проведение ранней иммуносупрессивной терапии с трансплантацией КСК является одной из многообещающих стратегий лечения. Именно этот вид ВИСТ+ТКСК позволяет обеспечить контроль над иммунопатологическим процессом на этапе отсутствия необратимых изменений в ЦНС.

В заключение следует отметить, что ВИСТ+ТКСК открывает большие перспективы лечения разных форм и стадий РС. Решение сложных вопросов иммуносупрессивной терапии с трансплантацией стволовых кроветворных клеток, включая сроки проведения трансплантации, критерии отбора пациентов, режимы кондиционирования и другие, требует интеграции специалистов, занимающихся разработкой новых методов лечения этого заболевания, для определения основных направлений дальнейших клинических исследований в данной области.

Литература

1. Новик А.А., Богданов А.Н. Принципы трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови. – СПб.: ВМА, 2001.
2. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования Российской кооперативной группы клеточной терапии. // Неврол. журн. – 2008. – № 2. – С. 11–18.
3. Brenner M.K. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease: limits and future potential. // Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 2004. – Vol. 17, N. 2. – P. 359–374.
4. Burt R.K., Cohen B., Rose J. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. // Arch Neurol. – 2005. – Vol. 62. – P. 860–864.
5. Burt R.K., Marmont A., Oyama Y. et al. Randomized controlled trials of autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: the evolution from myeloablative to lymphoablative transplant regimens. // Arthr. and Rheum. – 2006. – Vol. – 54, N. 12. – P. – 3750–3760.
6. Comi G. et al. Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Charcot Foundation // J. Neurol. – 2000. – Vol. 247. – P. 376–382.

Шевченко Ю.Л., Кузнецов А.Н., Федотов Ю.Н., Мельниченко В.Я., Ионова Т.И. и др.
 ВАРИАНТЫ СТРАТЕГИИ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КРОВЕТВОРНЫХ
 СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИНГА

7. Fassas A., Anagnostopoulos A., Kazis A. et al. Autologous stem cell transplantation in progressive multiple sclerosis – an interim analysis of efficacy // J. Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 20, N. 1. – P. 24–30.
8. Fassas A., Nash R. Multiple sclerosis. // Best Pract. Res. Clin. Hematol. – 2004. – Vol. 17. – P. 247–262.
9. Fassas A., Passweg J.R., Anagnostopoulos A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study // J. Neurol. – 2002. – Vol. 249. – P. 1088–1097.
10. Kozak T., Havrdova E., Pit'ha J. et al. High-dose immunosuppressive therapy with PBPC support in the treatment of poor risk multiple sclerosis // Bone Marrow Transplant. – 2000. – Vol. 25. – P. 525–531.
11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis; an expanded disability status scale (EDSS) // Neurology – 1983. – Vol. 33. – P. 1444–1452.
12. Marmont A.M. Will hematopoietic stem cell transplantation cure human autoimmune diseases? // J. Autoimmunity. – 2008. – Vol. 30. – P. 145–150.
13. Nash R.A., Bowen J.D., McSweeney P.A. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis // Blood – 2003. Vol. 102. – P. 2364–2372.
14. Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker B.G. Multiple sclerosis // Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 938–952.
15. Saccardi R., Kozak T., Bocelli-Tyndall C. et al. Autoimmune Diseases Working Party of EBMT. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database // Mult Scler. – 2006. – Vol. 12, N. 6. – P. 814–823.
16. Saccardi R., Mancardi G.L., Solari A. et al. Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life // Blood – 2005. – Vol. 105, N. 6. – P. 2601–2607.
17. Shevchenko Y.L. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis // Cellular Therapy and Transplantation (CTT). – Vol. 1, N. 2, 3. – December 2008 doi: 10.3205/ctt-2008-en-000025.01.
18. Shevchenko Y.L., Novik A.A., Afanasiev B.V. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis // Exp. Hemat. – 2008. – Vol. 36, N. 8. – IP. 922–928.
19. Shevchenko Y.L., Novik A.A., Ionova T.I. et al. Three strategies of high dose chemotherapy + autologous stem cell transplantation in autoimmune diseases // Bone Marrow Transplant. – 2004. – Vol. 33, Suppl. 1: 346.
20. Shevchenko Y.L., Novik A.A., Ionova T.I. et al. Three strategies of high dose chemotherapy + autologous stem cell transplantation in autoimmune diseases // Bone Marrow Transplant. – 2004. – Vol. 33, N. 1. – P. 346.
21. Tindall A., Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune disease: A consensus report written on behalf of the European League against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow transplantation (EBMT) // Bone Marrow Transplant. – 1997. – Vol. 19. – P. 643–645.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
 e-mail: nmhc@mail.ru

ЯТРОГЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ МАГИСТРАЛЬНЫХ ВЕН В ХИРУРГИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Батрашов В.А.,
Сабельников В.В., Мазайшвили К.В., Сучков А.С.

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 616.14-007.63-089

Резюме

Ятрогенные повреждения магистральных вен – одно из тяжелых осложнений хирургического лечения варикозной болезни. Рассмотрены наиболее часто встречающиеся анатомические особенности бедренного треугольника и сафено-фemorального соустья, а также причины повреждения глубоких вен. Описаны наблюдения пересечения общей бедренной вены во время флебэктомии и тромбоза общей бедренной вены после выполнения эндовенозной лазерной облитерации.

Ключевые слова: флебэктомия, ятрогенные повреждения вен, тромбоз.

Во всем мире постоянно возрастает число оперативных вмешательств, выполненных по поводу варикозной болезни вен нижних конечностей (ВБВНК). По разным данным в европейских странах ежегодно выполняется до 50 000 таких операций [13]. Параллельно с ростом числа выполняемых флебэктомий, вероятно, будет расти и количество ятрогенных повреждений.

Согласно МКБ-10, ятрогении – это любые нежелательные или неблагоприятные последствия профилактических, диагностических и лечебных вмешательств, либо процедур, которые приводят к нарушениям функций организма, ограничению привычной деятельности, инвалидизации или смерти; осложнения медицинских мероприятий, развившиеся в результате как ошибочных, так и правильных действий врача. В отечественной литературе ятрогенией называют также осложнения диагностики и лечения, несчастные случаи в медицине, лекарственные болезни, побочные действия лекарств [3].

Из осложнений оперативного лечения варикозной болезни наиболее тяжелыми, несомненно, являются повреждения бедренной вены и артерий бедра. Такие осложнения чрезвычайно опасны и могут служить причиной ампутации конечности и даже гибели больного. По мнению Г.Д. Константиновой (1985), эти осложнения полностью лежат на совести хирурга, выполнявшего вмешательство. Осложнения, связанные с хирургическим лечением варикозной болезни можно условно разделить на большие и малые. Малые осложнения не оказывают влияния на течение заболевания либо могут причинять легкий вред здоровью пациента. Большие осложнения причиняют тяжкий вред здоровью, а также могут повлечь за собой смерть больного. Кроме этого, осложнения принято разделять на местные (кровоотече-

IATROGENIC INJURIES OF DEEP VEINS DURING VARICOSE VEIN SURGERY

Shevchenko Ju.L., Stojko Ju.M., Batrashov V.A.,
Sabel'nikov V.V., Mazajshvili K.V., Suchkov A.S.

Iatrogenic injuries of deep veins – one of the serious complications after phlebectomy. Anatomic features of femoral triangle and sapheno-femoral junction http://www.multitrans.ru/c/m.exe?t=226840_1_2 were considered as well as causes of deep veins injury. There were described cases of common femoral vein injuries during phlebectomy and endovenous laser ablation.

Keyword: phlebectomy, iatrogenic injuries of deep veins, thrombosis.

ния, флеботромбозы, острая ишемия, гангрена, раневая инфекция и др.) и общие (кровопотеря, шок, нарушения системы гемостаза, полиорганная недостаточность и др.). Частота больших осложнений флебэктомии, по данным мировой литературы, находится на небольшом уровне 0,0017%–0,3% [9].

Одним из наиболее тяжелых осложнений флебэктомии является повреждение бедренной вены. Процент данных осложнений невелик, но каждый такой случай может стать трагедией как для пациента, так и для врача.

В таблице 1 представлены собственные и опубликованные литературные данные, сообщающие о ятрогенных повреждениях магистральных сосудов бедренного треугольника во время флебэктомий и эндовенозных лазерных облитераций (ЭВЛО) по поводу варикозной болезни.

Ошибки хирургического лечения можно условно разделить на тактические – возникшие вследствие неправильно спланированной операции или отдельных ее этапов и технические – возникшие из-за чисто технической погрешности в ходе операции.

В этой связи необходимо отметить, что многие хирурги довольно легкомысленно относятся к оперативному вмешательству по поводу варикозной болезни, считая эти операции делом молодых, начинающих хирургов. В этих драматических ситуациях наибольшую опасность для больного представляют не тяжесть ранения, а последующие действия хирурга, в особенности, если он недостаточно знаком с деталями выполнения операций на кровеносных сосудах. Эти действия могут привести к еще более тяжелым осложнениям и даже трагическим последствиям. Никогда не следует спешить и нервничать при наступившем кровотечении, о чем образно писал еще

де Кервен: «Когда хирург во время кровотечения теряет голову, больной теряет жизнь».

Как уже было отмечено, главная причина ятрогенного повреждения сосудов заключается в поспешных, порой необдуманных действиях хирурга, направленных на остановку кровотечения. В этой ситуации не всегда можно точно определить место кровотечения, особенно при повреждении крупной вены, из-за отсутствия пульсирующей струи.

Среди диагностических ошибок на первое место следует поставить неправильную трактовку ультразвуковой анатомии сосудов бедренного треугольника, а также недостаточное знание о вариантах анатомического строения сафенофemorального соустья (СФС). Мы сочли необходимым еще раз остановиться на анатомических вариантах формирования проксимального отдела большой подкожной вены, чтобы убедить хирургов не относиться к флебэктомии как к технически простой и безопасной операции. Особо следует выделить анатомические варианты, при которых ятрогенные ошибки наиболее вероятны:

1. F-образное СФС. (рис. 1) В данной ситуации формируются два отдельных СФС. К ним подходят венозные стволы, образованные из большой подкожной вены (БПВ). Во время операции одно из соустьев может остаться незамеченным и неперевязанным или надорвано. При этом может возникнуть значительное кровотечение.
2. Плексиформная конфигурация терминального отдела большой подкожной вены (БПВ) (рис. 2). Данный вариант строения терминального отдела БПВ наиболее сложен для хирургического лечения. Во время операции существует риск повредить извитые, тонкостенные, варикозно расширенные вены при их выделении,

а некоторые притоки могут остаться незамеченными и неперевязанными.

3. Эктазия области устьевого отверстия БПВ (рис. 3) – вариант, при котором устье в бедренной вене настолько широко, что при попытке затянуть лигатуру в области проксимальной культы БПВ, можно надорвать стенку бедренной вены.
4. Впадение постоянного притока БВ (рис. 4) – медиальной огибающей бедренную кость вены в терминальный отдел (МОКБВ) БПВ. Устье МОКБВ при этом расположено поверхностнее глубокой фасции. Такая картина выявляется менее чем у 1% больных. При кроссэктомии она может стать источником кровотечения. При попытке наложения зажима на «ускользающую» под фасцию вену может быть задета и повреждена стенка бедренной вены.
5. С-образное СФС (рис. 5). При этом варианте БПВ лежит на передней стенке ОБА, в терминальном отделе С-образно изгибается и образует соустье с БВ. Описан вариант, при котором БПВ, С-образно изгибаясь, впадает в БВ с латеральной стороны от бедренной артерии. Во время выполнения кроссэктомии имеется высокий риск повреждения бедренной артерии. Данное осложнение крайне редко встречается и может показаться маловероятным, однако в литературе, описаны даже случаи повреждения общей бедренной артерии (ОБА) закончившихся высокой ампутацией [9].

6. Слияние поверхностной бедренной вены (ПБВ) и глубокой вены бедра (ГВБ) выше СФС (рис. 6). При этом ПБВ иногда может располагаться в фасциальном пространстве БПВ. Поверхностная бедренная вена соединяется с глубокой веной бедра выше СФС в *lacuna vasorum* и может быть ошибочно принята за большую подкожную вену.

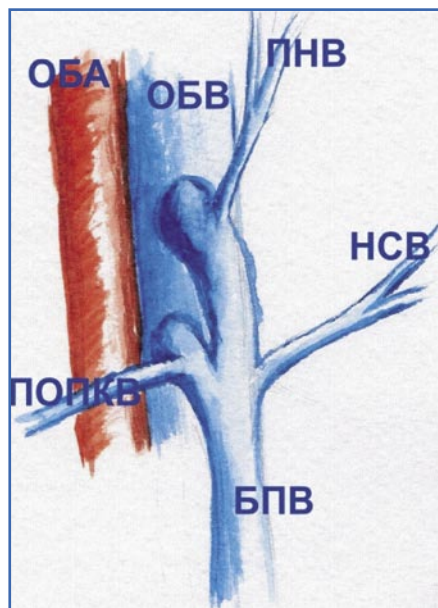


Рис. 1. F-образное СФС

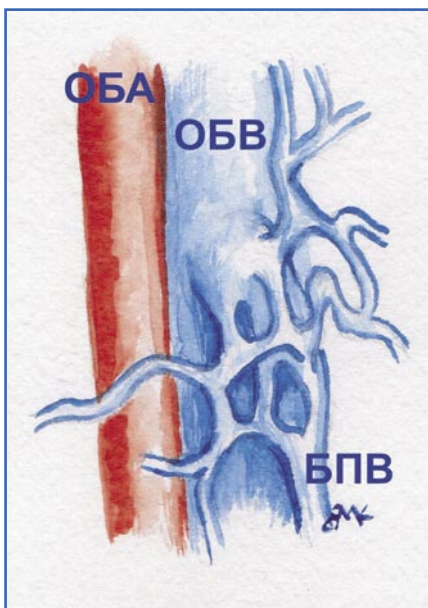


Рис. 2. Плексиформная конфигурация терминального отдела БПВ

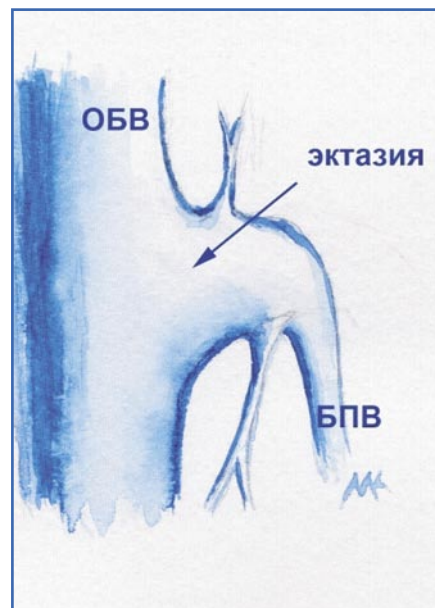


Рис. 3. Эктазия области устьевого отверстия БПВ

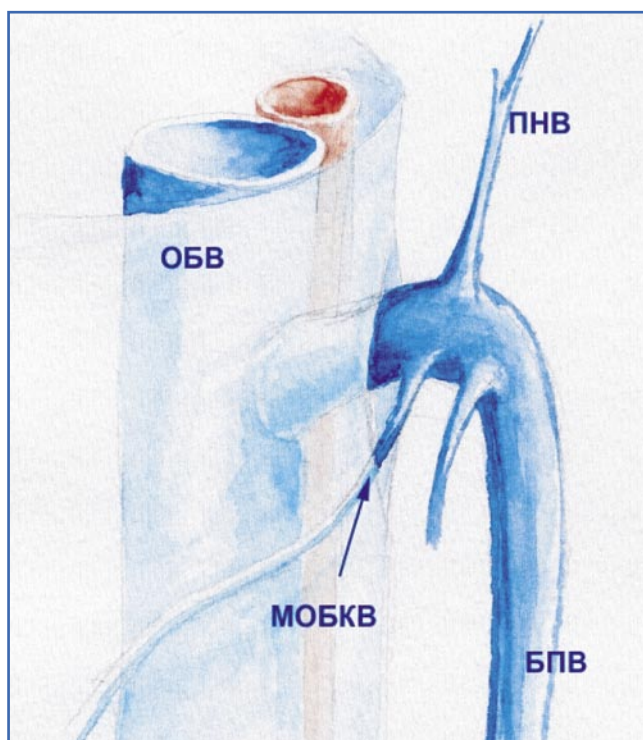


Рис. 4. Впадение постоянного притока БВ

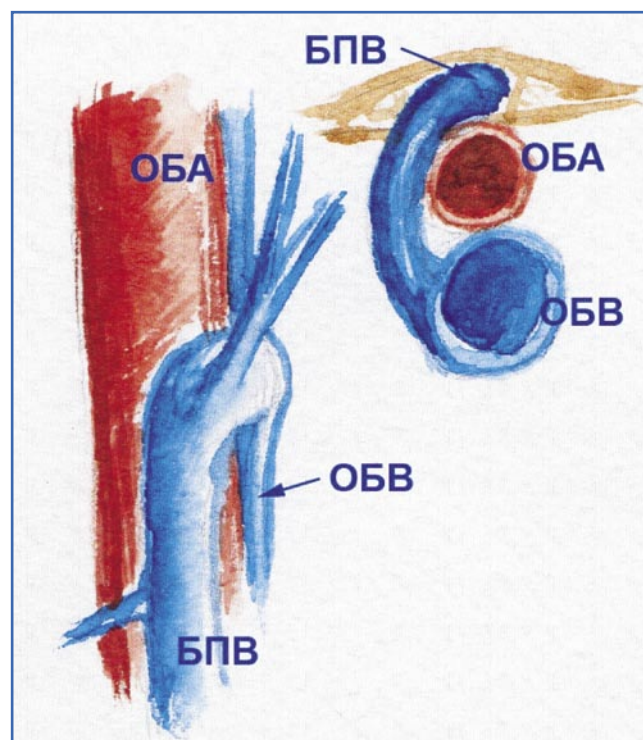


Рис. 5. С-образное СФС

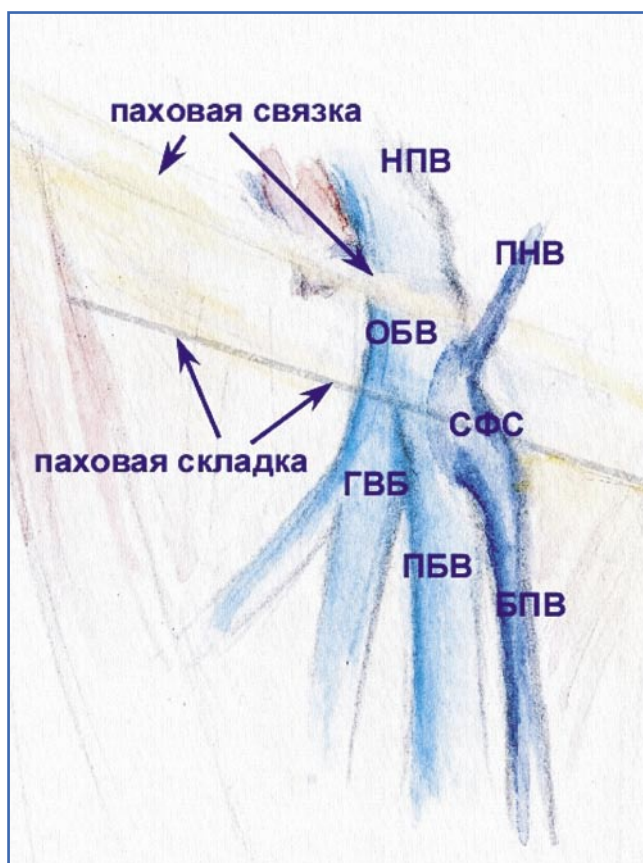


Рис. 6. Слияние ПБВ и ГВБ выше СФС

Анализ публикаций и собственных наблюдений позволяют выделить 6 наиболее часто встречающихся технических погрешностей при выполнении флебэктомии:

1. Надрыв, либо отрыв устья большой подкожной вены от бедренной вены.

Это осложнение может возникнуть при резком потягивании БПВ, при этом она надрывается в нижнем углу соустья, а при еще более небрежном потягивании вообще может оторваться. При возникновении данных осложнений сначала необходимо временно остановить кровотечение, придавив пальцем место отрыва. Далее следует осторожно выделить бедренную вену выше и ниже отрыва, мобилизовать и ушить место повреждения, либо закрыть дефект заплатой из БПВ.

2. Отрыв удвоенного устья или крупной ветви.

Возникает массивное кровотечение. И если опытные специалисты обычно справляются с этим осложнением, то молодые хирурги иногда прибегают к прошиванию кровоточащего места вслепую и могут захватить в шов бедренную вену. В описанной ситуации необходимо выделить бедренную вену, взять ее на держалки. Разобраться, откуда возникло кровотечение, и выполнить надежный гемостаз с помощью перевязки устья надорванной вены, либо наложить сосудистый шов.

3. Пересечение бедренной вены.

При пересечении бедренной вены необходимо как можно быстро произвести мобилизацию БВ, ГВБ ее при-

токов наложить сосудистый шов, а иногда выполнить аутовенозную пластику.

4. Лигирование бедренной вены.

Это осложнение возникает в тех случаях, когда бедренная вена принимается за приток большой подкожной вены или же лигирование производится при возникшем кровотечении вслепую. У таких больных развивается типичная картина острого тромбоза дистальных венозных сегментов.

5. Удаление сегмента бедренной вены вместо большой подкожной вены.

Одно из самых тяжелых осложнений. Если сразу же не удаётся выполнить восстановление венозного оттока из конечности, у таких больных развивается типичная

картина тяжелого тромбоза дистальных венозных сегментов с развитием выраженной венозной недостаточности вплоть до синей флегмазии.

6. Соскальзывание лигатуры с культи большой подкожной вены в послеоперационном периоде. Сопровождается развитием массивного кровотечения и образованием гематомы в паховой области, в верхней трети бедра. Это осложнение требует срочной ревизии раны, выделения культи сафены и ее перевязки.

Незначительные повреждения возможно устранить наложением поперечного шва на сосуд или выполнением пристеночной пластики; обширные – устраняются с помощью шунтирующих или восстановительных операций с использованием ауто- или гетерогенного материала. Варианты таких вмешательств представлены на рисунке 7.

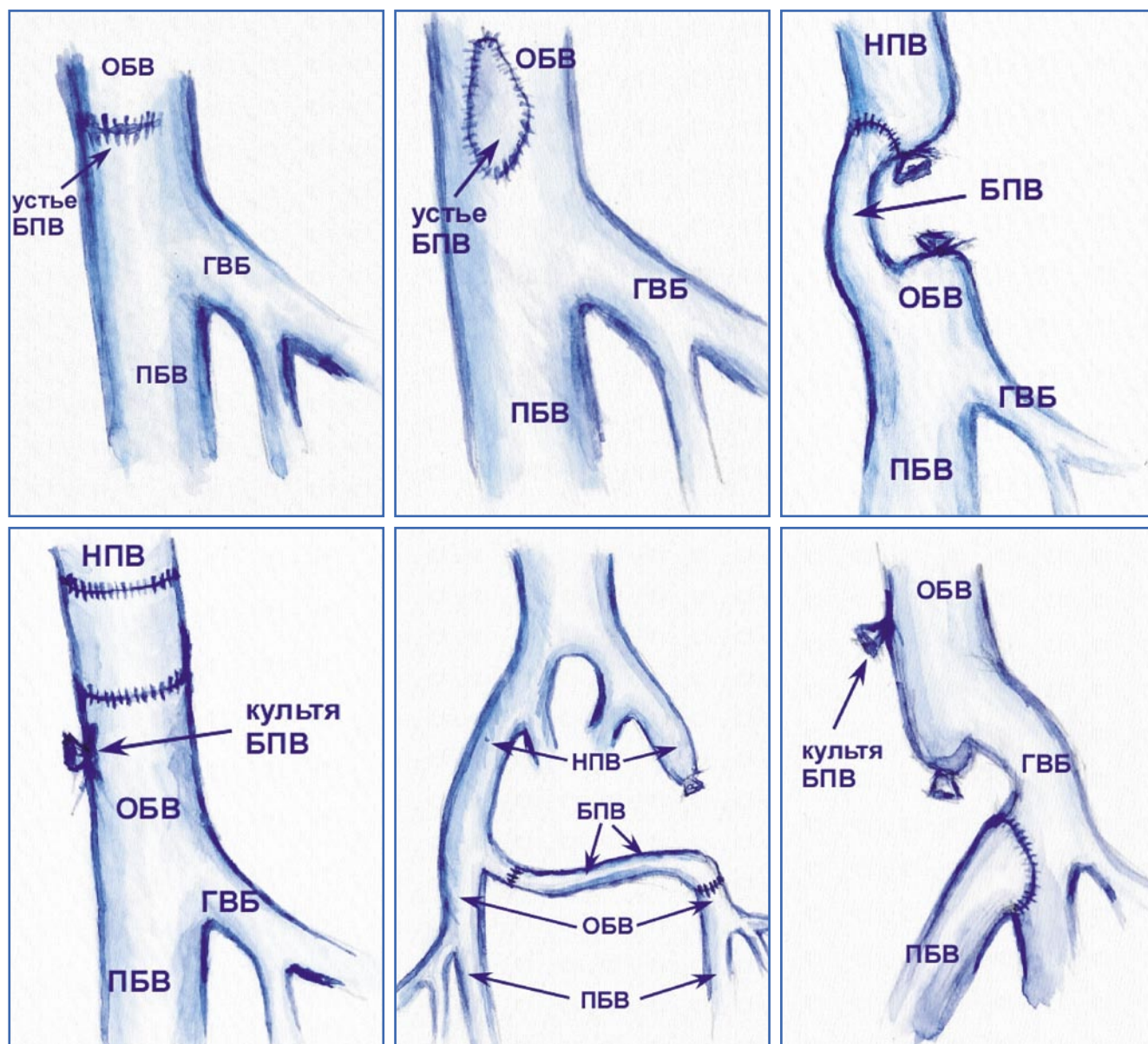


Рис. 7. Схема операций при различных повреждениях проксимальных отделов магистральных вен нижних конечностей

Отдельно следует остановиться на осложнениях, которые возникают в ходе выполнения современных эндовенозных методов лечения варикозной болезни вен нижних конечностей. Прошло чуть более 10 лет с момента появления первых сообщений об успешном применении эндовенозной лазерной облитерации (ЭВЛО). Постепенно стал накапливаться опыт осложнений, полученных как во время выполнения ЭВЛО, так и развившихся в послеоперационном периоде.

Одним из серьезных интраоперационных осложнений является заведение световода в бедренную вену во время эндовенозной лазерной облитерации. Данное осложнение может стать причиной термического поражения стенки бедренной вены. При недостаточном четком контроле за торцом световода, либо при его попадании в просвет бедренной вены.

Приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациент В. 35 лет, поступил в клинику в 2010 году, для планового оперативного лечения – ЭВЛО БПВ справа. Во время выполнения ЭВЛО БПВ была недостаточно четкая визуализация пилотного луча на поверхности кожи из-за выраженной подкожно жировой клетчатки и попадания воздуха в фасциальный футляр вены при туменесцентной анестезии, что привело к попаданию световода в ОБВ. В общей сложности в просвет ОБВ было выполнено два импульса при мощности 24 Вт (длина волны лазерного излучения – 1030 нм). На 2 сутки, при плановом послеоперационном осмотре, был обнаружен пристеночный тромб в ОБВ. Назначено лечение низкомолекулярными гепаринами. В дальнейшем больной продолжил ношение компрессионного чулка. Через 1,5 месяца после оперативного лечения тромб полностью лизировался без последствий для здоровья пациента.

Несмотря на опыт и практические навыки хирурга, риск повредить бедренную вену во время флебэктомии и эндовенозной лазерной облитерации присутствует всегда. К мерам предосторожности, помимо профессионализма оперирующих хирургов, следует отнести необходимость овладения ими методами ультразвуковой диагностики, что позволит «увидеть» анатомическую картину бедренного треугольника перед операцией и свести к минимуму вероятность ятрогенных повреждений.

Таким образом, проблема ошибок и осложнений в хирургии вен должна решаться на основе комплексной подготовки хирургов флебологов, включая обязательное обучение навыкам сосудистой хирургии, а также оснащением клиник специальным оборудованием и инструментарием.

Список сокращений:

БПВ – большая подкожная вена

ГВБ – глубокая вена бедра

МОБКВ – медиальная огибающая бедренную кость вена

НПВ – наружная подвздошная вена

НСВ – наружная срамная вена

ОБА – общая бедренная артерия

ОБВ – общая бедренная вена

ПБВ – поверхностная бедренная вена

ПНВ – поверхностная надчревная вена

ПОПКВ – поверхностная огибающая подвздошную кость вена

СФС – сафено-фemorальное соустье

Литература

- 1 Константинова Г.Д. Повреждения бедренных сосудов во время операции Троянова–Тренделенбурга // Хирургия. – 1985. – № 3. – С. 99–102.
- 2 Ларин С.И. Случай эмболии легких инородным телом после выполнения эндовенозной лазерной облитерации по поводу варикозной болезни // Флебология. – 2008. – Т. 2. – № 2. – С. 64–65.
- 3 Лысенко В.М., Лысенко О.В., Зарецкий М.М., Черников Е.Э. К вопросу о ятрогенных заболеваниях // Научный вестник Национального медицинского университета им. Богомольца, 2009. – С. 164–169.
- 4 Мазайшвили К.В., Хлевцова Т.В., Игнатов В.Н., Чен В.И. Случай выявления инородного тела в большой подкожной вене после выполнения эндовенозной лазерной облитерации // Флебология – 2010. – Т. 2. – № 2. – С. 50–51.
- 5 Новиков Ю.В., Вилянский М.П., Проценко Н.В. Повреждения магистральных вен конечностей. – М.: Медицина, 1981. – 151 с.
- 6 Раздвогин В. А. Раздвогин А.В., Малышев Н.Н. Ятрогенные повреждения сосудов // Советская мед. – 1981. – № 6. – С. 112–114.
- 7 Червяков И.В., Карташев И.П. Ошибки и опасности при операциях по поводу варикозного расширения вен нижних конечностей // Хирургия. – 1975. – № 3. – С. 104–106.
- 8 Шевченко Ю.Л., Веденский А.Н., Лыткин М.И., Стойко Ю.М., Сабельников В.В. Ошибки, опасности и осложнения в хирургии вен: руководство для врачей / Под ред. Ю.Л. Шевченко. – СПб, 1999. – 308 с.
- 9 Critchley G. Angela Harvey. Complications of varicose vein surgery // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 1997. – Vol. 79. – N. 2-P. 105–110.
- 10 Kathleen D. Endovenous laser treatment of the short saphenous vein: Efficacy and complications // J. Vasc. Surgery- 2010. – Vol. 45. – N. 4. – P. 57–59.
- 11 Giustino M., Accrocca F., Antonelli R., Siani A. The management of arterial and venous injuries during saphenous vein surgery // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. – 2008. – Vol. 3. – N. 7 – P. 432–434.
- 12 Neumann M. Laser fibre stabs the catheter: a serious complication of endovenous laser ablation // Phlebology – 2011. – Vol. 26. – N. 3. – P. 119–120.
- 13 Subramonia S. The treatment of varicose veins // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2007. – Vol. 89. – N. 2. – P. 96–100.
- 14 Theivacumar N. Arterio-Venous Fistula Following Endovenous Laser Ablation for Varicose Veins // European Journal of Vascular Surgery. – 2009. – Vol. 38. – N. 2 – P. 234–236.
- 15 Timperman P.E. Arteriovenous fistula after endovenous laser treatment of the short saphenous vein // J Vasc. Interv. Radiol. – 2004. – Vol. 15. – N. 6 – P. 625–627.
- 16 Vaz C. Iatrogenic Arteriovenous Fistula Following Endovenous Laser Therapy of the Short Saphenous Vein // Annals of Vascular Surgery – 2009. – Vol. 23. – N. 3 – P. 412–415.

Контактная информация

Мазайшвили Константин Витальевич
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmspl@mail.ru

К ВОПРОСУ ОБ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОМ РЕЗЕРВЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Калинин Р.Е.¹, Сучков И.А.², Пшенников А.С.¹

¹ ГБОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России

² ГУЗ Рязанский областной клинический кардиологический диспансер

УДК: 616.13-004.6:611.018.74

Резюме

Проведен анализ уровня секреции оксида азота, как основного маркера эндотелиальной дисфункции, на фоне эндотелиотропной терапии в зависимости от стадии заболевания у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Установлено, что пациенты со IIa стадией заболевания по Фонтену-Покровскому имеют более выраженный ответ на эндотелиотропную терапию, чем пациенты со IIb стадией заболевания. Введено понятие эндотелиального резерва, которое заключается в возможности адекватного ответа эндотелия на стимулирующие факторы, путём выработки оксида азота. На поздних стадиях заболевания (III, IV стадии) ответная реакция на эндотелиотропную стимуляцию может быть резко снижена или утрачена вовсе.

Ключевые слова: оксид азота, эндотелиальный резерв, дисфункция эндотелия, эндотелиотропная терапия.

SPEAKING OF ENDOTHELIAL RESERVE IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S.

We analysed the level of secretion of nitric oxide as the main marker of endothelial dysfunction upon endotheliotropic therapy in patients with peripheral arterial disease. We found that patients with stage IIa disease according to Fontaine-Pokrovsky classification showed a better response to endotheliotropic therapy compared to patients with stage IIb disease. We introduced the term 'endothelial reserve' which implies the possibility of adequate endothelial response to the stimulating factors through nitric oxide production. At advanced stages of the disease (stages III and IV) response to endothelial stimulation may be either considerably reduced or completely lost.

Keywords: nitric oxide, endothelial reserve, endothelial dysfunction, endotheliotropic therapy.

Введение

Рестеноз зоны реконструкции основная проблема современной сосудистой хирургии, которая существенно снижает оптимизм сосудистых хирургов, появившийся после внедрения в широкую практику синтетических сосудистых протезов. По мнению многих авторов, основным звеном патогенеза рестеноза зоны сосудистых анастомозов – это дисфункция эндотелия. В последнее время все больше внимания в терапии эндотелиальной дисфункции отдается стимуляции секреции оксида азота [1–4, 10].

Одним из вариантов эндотелиотропной терапии является применение L-аргинина – это предшественник оксида азота, синтезируемый в эндотелии конститутивной изоформой синтазы NO. Зависящая от функции эндотелия вазодилатация, опосредованная оксидом азота, нарушена у пациентов с атеросклерозом. L-аргинин улучшает зависящую от функции эндотелия вазодилатацию у пациентов с гиперхолестеринемией и атеросклерозом [6]. Существуют рекомендации в отношении эффективности L-аргинина для лечения больных ОААНК [5, 10]. Заместительная терапия L-аргинином у больных с ишемической болезнью сердца или гиперхолестеринемией достоверно приводит к коррекции ЭД [6–9]. Согласно заключению экспертов Трансатлантического согласительного документа по ведению пациентов с заболеванием периферических артерий (TASCII), L-аргинин увеличивает содержание эндотелиального оксида азота, что улучшает функцию эндотелия [10].

В нашей клинической практике встречались наблюдения различной эффективности эндотелиотропной терапии у пациентов с различными стадиями ОААНК. При изучении генетического статуса у данных пациен-

тов не выявлено мутаций в определяемых генах. Однако заболевание характеризовалось неуклонным прогрессированием, несмотря на применение различных методов лечения.

Цель исследования: оценить уровень секреции оксида азота на фоне эндотелиотропной терапии в зависимости от стадии заболевания у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Материалы и методы

Исследование выполнялось в рамках гранта Президента РФ № МД-2536.2011.7. Исследуемую группу составили 46 пациентов страдающих ОААНК, которые в 2011 году проходили лечение в клинике сосудистой хирургии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития. Всем пациентам выполнялась только консервативная терапия, уровень поражения бедренно-подколенный сегмент. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от стадии заболевания по Фонтену-Покровскому: 16 пациентов со IIa стадией заболевания (1 группа) и 30 пациентов со IIb стадией заболевания (2 группа). Контрольная группа включала 60 пациентов, из которых 11 пациентов со IIa стадией (3 группа), 49 пациентов – IIb стадией (4 группа) по классификации Фонтена-Покровского. Все группы пациентов были сопоставимы между собой и могли быть подвергнуты статистическому сравнению. В ходе исследования всем пациентам дважды проводили определение метаболитов NO в сыворотке крови: до начала лечения и через месяц лечения.

В качестве медикаментозной терапии все пациенты получали общепринятую терапию, существенных различий между группами по этому признаку не было.

В качестве эндотелиотропной терапии пациенты 1 и 2 групп получали L-аргинин («Алтайвитамины», Россия) в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования были получены следующие результаты. Концентрация метаболитов оксида азота в сыворотке крови до начала терапии не имела достоверных различий и составляла: $5,9 \pm 0,61$ мкМ в первой группе, $6,9 \pm 0,76$ мкМ во второй группе, $7,05 \pm 1,19$ мкМ в 3 группе, $6,57 \pm 1,29$ мкМ в 4 группе (рис. 1).

Исходный уровень оксида азота в исследуемых группах не имел достоверных различий.

Через месяц всем пациентам повторно провели определение метаболитов NO в сыворотке крови. Концентрация изучаемого показателя составила: $42,85 \pm 1,6$ мкМ в первой группе, $25,1 \pm 1,09$ мкМ во второй группе, $7,09 \pm 1,25$ мкМ в 3 группе, $6,24 \pm 1,32$ мкМ в 4 группе (рис. 2).

Как видно из диаграммы (рис. 2), через месяц лечения в опытных группах (группы 1 и 2) уровень метаболитов возрос, а в контрольных группах (группы 3 и 4) практически не изменился. Данный факт подтверждает эндотелиотропное действие L-аргинина и отсутствие данного эффекта у общепринятой на сегодняшний день терапии.

Для оценки влияния эндотелиотропной терапии на уровень секреции оксида азота в зависимости от стадии заболевания у пациентов с ОААНК сравним уровень NO у пациентов 1 и 2 групп до и после лечения (рис. 3).

Как видно из диаграммы (рис. 3), прирост показателей уровня оксида азота весьма существенный. В первой группе прирост составил 521%, а во второй 412%. То есть пациенты со IIa стадией заболевания по Фонтену-Покровскому имеют более выраженный ответ на эндотелиотропную терапию, чем пациенты со IIб стадией заболевания. Данная разница является статистически достоверной.

Дисфункция эндотелия, как наиболее ранняя фаза повреждения сосуда, связана, прежде всего, с дефицитом синтеза NO – важнейшего фактора-регулятора сосудистого тонуса, но еще более важного фактора, от которого зависят структурные изменения сосудистой стенки [3, 8].

Учитывая различный ответ эндотелия на стимуляцию выработки оксида азота в зависимости от стадии заболевания можно предположить, что с повышением стадии заболевания секреторные возможности эндотелия по выработке NO снижаются. Данное наблюдение позволяет нам сформулировать теоретические основы понятия эндотелиального резерва (с позиции продукции NO).

Эндотелиальный резерв – возможность адекватного ответа эндотелия на стимулирующие факторы, путём выработки оксида азота.

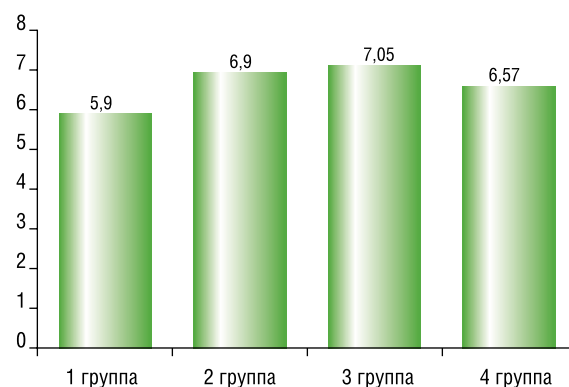


Рис. 1. Уровень метаболитов NO до начала лечения ($p > 0,05$)

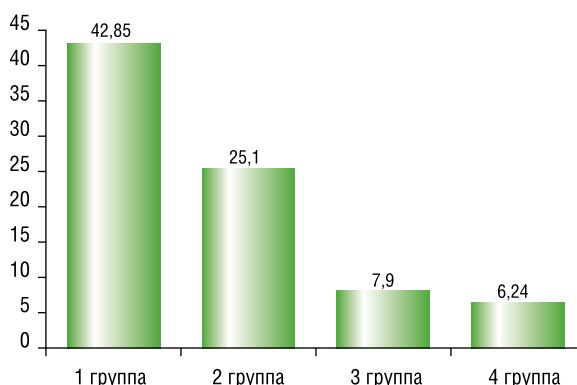


Рис. 2. Уровень метаболитов NO через 1 месяц лечения

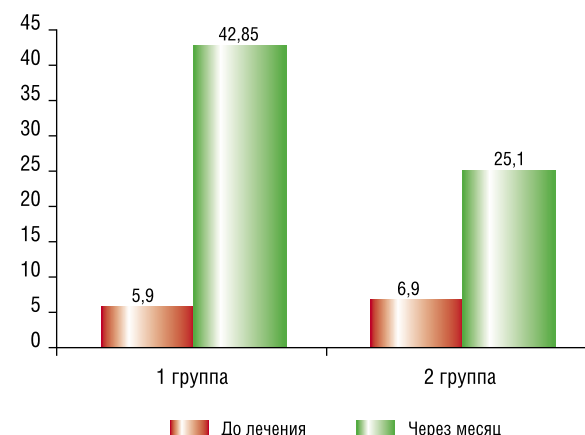


Рис. 3. Сравнение уровня NO до лечения и через месяц у пациентов 1 и 2 групп ($p \leq 0,05$)

Причем на поздних стадиях заболевания (III, IV стадии) у ряда пациентов ответная реакция на эндотелиотропную стимуляцию может быть резко снижена или утрачена вовсе при отсутствии мутаций по генам NO-синтазы. Данное состояние является предиктором прогрессирования заболевания и одной из причин неудовлетворительных результатов как консервативной терапии, так и реконструктивных операций.

Приводим клиническое наблюдение.

Клинический пример № 6:

Больной Г., 53 лет, поступил в отделение сосудистой хирургии Рязанского областного клинического кардиологического диспансера 28.03.2011 с диагнозом ОААНК, подвздошно-бедренная окклюзия справа, III стадия. Обследован, диагноз подтверждён. 29.03.2011 выполнена аортоартериография (рис. 4, 5). Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) до операции 0,31/0,81.

Больному 06.04.2011 выполнена операция – бифуркационное аорто-бедренное шунтирование протезом «Экофлон» диаметром 16×8×8 мм. (рис. 6, 7).

После операции пульс на артериях нижних конечностей периферический, кровообращение компенсировано, безболезненно проходимое расстояние более 200 м. ЛПИ на обеих нижних конечностях 1,0. Метаболиты NO 4,21 мкМ, «РГ» 7%.

Выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по приёму L-аргинина 500 мг 2 раза в день в течение 30 дней, с последующим контрольными визитами через 1 и 3 месяца.

Контрольный визит 05.05.2011: ЛПИ 1,0/1,0, тредмил 205 м., NO 4,35 мкМ. При контрольном визите 05.07.2011: ЛПИ 0,83/1,0, тредмил 150 м., NO 4,09 мкМ. Выполнено ультразвуковое исследование дистальных анастомозов, на котором выявлена гиперплазия зоны дистального анастомоза справа (рис. 8).

10.08.2011 госпитализирован в отделение сосудистой хирургии в экстренном порядке. Диагноз: тромбоз правой бранши протеза, ишемия II Б степени.

В экстренном порядке выполнена тромбэктомия из протеза с реконструкцией дистального анастомоза. Интраоперационно выявлена гиперплазия интимы дистального анастомоза, окклюзирующая его просвет, что и послужило причиной тромбоза бранши протеза (рис. 9).



Рис. 4. Стенозы брюшного отдела аорты, общей подвздошной артерии слева, окклюзия общей подвздошной артерии справа



Рис. 5. Отсутствие контрастирования подвздошно-бедренного сегмента справа

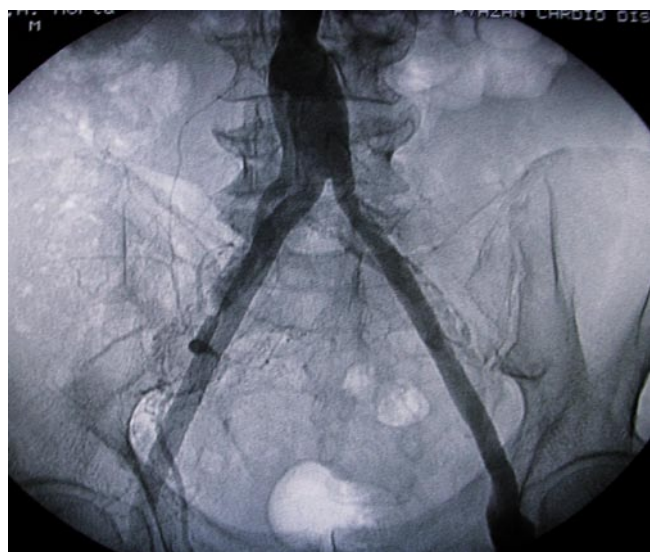


Рис. 6. Контрастирование бифуркационного протеза

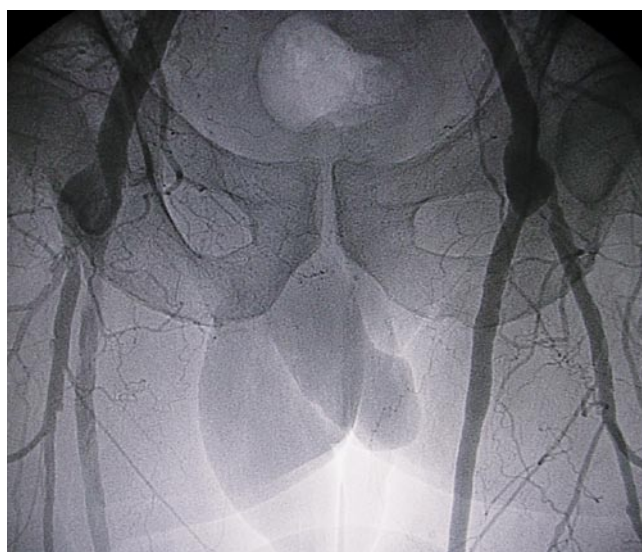


Рис. 7. Визуализация дистальных анастомозов

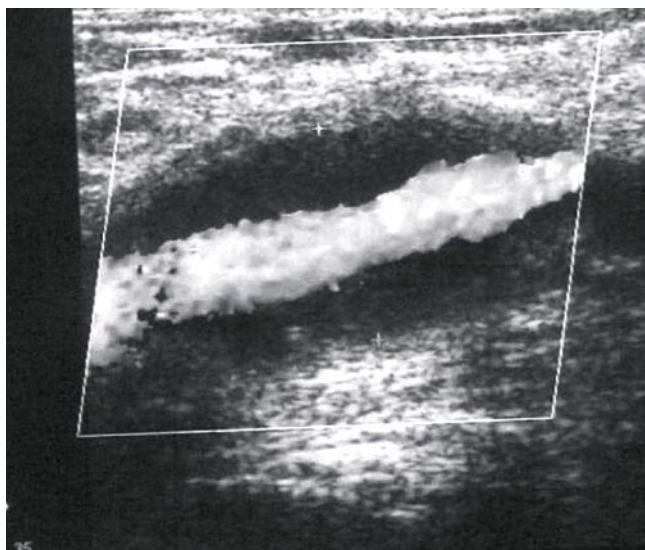


Рис. 8. Гиперплазия интимы в зоне дистального анастомоза

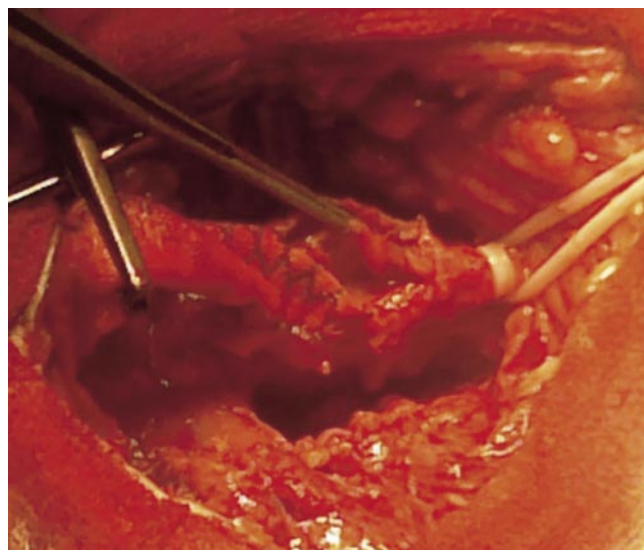


Рис. 9. Дистальный анастомоз. Гиперплазия интимы на пинцете

Выписан из ОСХ РОККД с компенсацией кровообращения, периферическим пульсом с обеих сторон. После проведения второго курса L-аргинина базальная секреция NO не изменилась.

Выводы

1. Пациенты со IIa стадией заболевания по Фонтену-Покровскому имеют более выраженный ответ на эндотелиотропную терапию, чем пациенты со IIb стадией заболевания.
2. Введено понятие эндотелиального резерва, которое заключается в возможности адекватного ответа эндотелия на стимулирующие факторы, путём выработки оксида азота. На результаты лечения пациентов с ОААНК оказывает влияние эндотелиальный резерв.
3. На поздних стадиях заболевания (III, IV стадии) ответная реакция на эндотелиотропную стимуляцию может быть резко снижена или утрачена вовсе.

Литература

1. Белов Ю.В. Повторные реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях / Ю.В. Белов, А.Б. Степаненко. — М.: ООО «Моск. информ. агентство», 2009. — 176 с.
2. Гиперплазия интимы как причина рестеноза после реконструктивных и эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей / П. Г. Швальб [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2007. — Т. 13, № 4. — С. 144–146.
3. Калинин Р.Е. Комплексная оценка функционального состояния эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при различных методах оперативного лечения: дис... д-ра мед. наук / Р.Е. Калинин. — Рязань, 2008. — 250 с.
4. Клиническая ангиология: руководство: в 2-х т. / под ред. А.В. Покровского. — М.: Медицина, 2004.
5. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией. Часть 1. Периферические артерии. — М., 2010. — 78 с.
6. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine / H. Drexler [et al.] // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P. 1546–1550.
7. Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium-dependent vasodilation differs between the coronary and forearm vasculatures in humans / Y. Hirooka [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 1994. — Vol. 24. — P. 948–955.

8. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hyper-cholesterolemic humans / M. A. Crcager [et al.] // J. Clin. Invest. — 1992. — Vol. 90. — P. 1242–1253.
9. Oral L-arginine in patients with coronary artery disease on medical management / A. Blum [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 2160–2164.
10. TASC Working Group: Management of peripheral arterial disease // J. Vasc. Surg. — 2000. — Vol. 31, № 1. — P. 1–296.

Контактная информация

Сучков Игорь Александрович
390026, г. Рязань, ул.Стройкова, д.96.
Тел.: +7 (903) 836-24-17
e-mail: Suchkov_med@mail.ru

ВИДЕОТОРАКОСКОПИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

Котив Б.Н., Чуприна А.П., Ясюченя Д.А., Мельник Д.М.

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

УДК: 616.25-072.1:616.24-079.4

Резюме

Представлен опыт диагностики и хирургического лечения 274 пациентов с периферическими образованиями легких. В результате анализа установлено, что видеоторакоскопические операции показаны 24–31% пациентам с периферическими образованиями в легких, позволяют установить достоверный морфологический диагноз в 100% случаев, а у 83% больных являются окончательным методом хирургического лечения. Включение торакоскопических и видеоассистированных вмешательств в алгоритм диагностики и лечения больных с периферическими образованиями легких не влияет на количество осложнений в послеоперационном периоде, длительность дренирования плевральной полости, сокращает продолжительность оперативных вмешательств и длительность стационарного лечения. Торакоскопическая ультразвуковая атипичная резекция легкого наряду с механическим швом может быть выполнена у пациентов с периферическими образованиями 3 зоны легкого, кроме того, она показана при отсутствии возможности наложения аппаратного шва в труднодоступных местах (междолевая щель, медиастинальная поверхность легкого и др.).

Ключевые слова: видеоторакоскопия, дифференциальная диагностика, лечение, периферические образования легких.

ВИДЕОТОРАКОСКОПИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

Kotiv B.N., Chuprina A.P., Jasjuchenja D.A., Mel'nik D.M.

Experience of diagnosis and surgical treatment of 274 patients with peripheral pulmonary lesions. Videothoracoscopic surgery is indicated in 24–31% of patients with peripheral pulmonary lesions, thus allows to establish valid morphological diagnosis in 100%, and in 83% of patients is definitive method of surgical treatment. The use of thoracoscopic and video assisted thoracic surgery in algorithm of diagnostic and treatment of patients with peripheral pulmonary lesions does not affect the postoperative complications, the duration of chest drainage, reduces the duration of surgery and hospitalization. Thoracoscopic ultrasonic atypical lung resection, along with endoscopic hardware suture, can be performed in patients with peripheral lesions of lung zone 3 and is indicated without the possibility of applying an endoscopic stapler in inaccessible places (interlobar cleft, mediastinal surface of the lung, etc.).

Keywords: videothoracoscopy, differential diagnosis, treatment, peripheral lung formation.

Введение

Больные с периферическими образованиями в легких (ПОЛ) представляют значительную часть пациентов торакальных хирургических стационаров. ПОЛ как рентгенологический синдром, включающий в себя многочисленную группу заболеваний, среди всех патологических изменений в легких устойчиво занимает 1–2 место с частотой выявления 19–25%. У пациентов, которым по клиническим показаниям выполняется компьютерная томография (КТ) груди, ПОЛ выявляются с частотой 13–14,8% [4, 5]. При этом по оценочным данным, этот показатель может варьировать от 8 до 51% [7–16]. С учетом высокого уровня заболеваемости раком легкого – более 60 случаев на 100000 населения России ежегодно, задача своевременной диагностики ПОЛ приобретает возрастающую актуальность [2, 3].

Морфологическая верификация диагноза при ПОЛ, как основа дифференциальной диагностики, подразумевает использование различных по инвазивности методов – чрезбронхиальная биопсия (ЧББ), трансторакальная аспирационная (ТАБ) и пункционная (ТПБ) биопсии, выполняемые под контролем рентгеноскопии, ультразвука или КТ, видеоторакоскопия (ВТС), диагностическая торакотомия. Известны преимущества каждого из них, показания и противопоказания, диагностическая ценность. Предметом дискуссии, тем не менее, является последовательность использования этих методов [1], что фактически подразумевает необходимость разработки оптимального диагностического и лечебного алгоритма

применительно к пациентам с ПОЛ, что и явилось целью нашего исследования.

Материалы и методы

Подвергнуты анализу результаты обследования и хирургического лечения 274 больных с периферическими образованиями легких, находившихся в клинике госпитальной хирургии ВМедА им. С.М. Кирова с 1990 по 2009 гг. В предоперационном периоде пациентам проводилось обследование по общепринятой схеме, включавшей рутинные лабораторные исследования, рентгенографию, КТ и др. При размерах новообразования менее 5 мм применялась выжидательная тактика с контрольным обследованием (КТ груди) 1 раз в 6 месяцев в соответствии с существующими международными рекомендациями [6]. Всем пациентам выполнялась фибробронхоскопия и оценка возможности выполнения ЧББ или трансторакальной биопсии под контролем рентгеноскопии или КТ. Неинформативность или невозможность выполнения указанных выше малоинвазивных вмешательств (ЧББ, ТАБ, ТПБ) являлись показанием к диагностической операции, в ходе которой по результатам срочного гистологического исследования биоптата определялся окончательный объем хирургического вмешательства.

Для анализа результатов диагностики и лечения больных с ПОЛ выделены 2 группы пациентов. До 1999 года (начало широкого использования видеоторакоскопии) оперативные вмешательства путем торакотомии выполнены 144 пациентам с ПОЛ (группа I): 104 мужчин и 40

женщин в возрасте от 21 до 78 лет ($52,4 \pm 1,2$). С 1999 года в клинике принят алгоритм в соответствии с которым не-верифицированное периферическое образование менее 3 см в плащевой зоне (3) легкого считали показанием к диагностической операции из торакоскопического доступа по стандартной методике. Оперативные вмешательства в соответствии с алгоритмом выполнены 129 больным с ПОЛ (группа II). Среди них было 97 мужчин и 32 женщины в возрасте от 17 до 83 лет ($56,6 \pm 1,1$). ВТС выполнялась с использованием эндоскопических сшивающих аппаратов или ультразвуковых ножниц. При локализации патологического очага в зоне ядра (1) и промежуточной (2) зоне легкого, при размерах новообразования более 3 см применялся торакотомный доступ.

Правосторонняя локализация ПОЛ встречалась у 59% пациентов, левосторонняя – у 36% больных, в 5% наблюдений отмечено двустороннее поражение. Размеры удаленных периферических образований составили от 0,6 до 10 см: $2,2 \pm 0,3$ в группе пациентов с ВТС, $3,4 \pm 0,2$ – у больных с торакотомией, выполненной по показаниям в соответствии с алгоритмом, а у пациентов, оперированных до 1999 года – $4,1 \pm 0,4$.

I и II группы пациентов сравнивали по следующим показателям: длительность операций, сроки расправления легкого, длительность дренирования плевральной полости, количество осложнений, средний койко-день. Для обработки и статистического анализа полученных результатов использовали непараметрический метод – тест Колмогорова-Смирнова (группы сравнимы по возрасту, полу, локализации новообразований легкого, характеру сопутствующей патологии).

Результаты исследования и обсуждение

У больных, которым выполнена торакотомия до 1999 года (группа I), оперативные вмешательства распределились следующим образом: 67 лобэктомий, 61 атипичная резекция легкого, 2 сегментэктомии, 6 энуклеаций, 4 пробные торакотомии. У 4 больных интраоперационно диагностирован первичный рак легкого с поражением прикорневых лимфоузлов – им выполнены пневмонэктомии.

В группе II ВТС предпринята у 41 больного (ВТС резекции – у 34, видеоассистированные торакоскопические (ВАТС) резекции – у 7). У 12 пациентов атипичные резекции выполнены с применением эндоскопического сшивающего аппарата, в 29 случаях использовали ультразвуковые ножницы. Во всех случаях торакоскопическая резекция оказалась информативной. У 34 (83%) пациентов торакоскопическая операция была окончательным методом хирургического лечения. Длительность ВТС составила 46 ± 4 минут. Конверсии (переход на стандартный торакотомный доступ) у 7 (17%) больных был связан с выявлением по результатам срочного гистологического исследования первичного рака легкого. Этим пациентам выполнены радикальные операции с регионарной лимфодиссекцией в соответствии с онкологическими

принципами. Средняя продолжительность операций «ВТС+конверсия» – 135 ± 8 минут.

С 1999 года торакотомии выполнены у 88 больных II группы с ПОЛ более 3 см в диаметре и/или расположением 1 и 2 зонах легкого: 3 пневмонэктомии у пациентов с первичным раком легкого и поражением лимфатических узлов корня легкого, 55 лобэктомий, 1 сегментэктомия, 27 атипичных резекций легкого, 2 эксплоративных вмешательства. Средняя продолжительность операций составила 128 ± 5 минут.

Использование ВТС в алгоритме диагностики и лечения 129 пациентов (группа II) с ПОЛ достоверно сократило среднюю продолжительность оперативных вмешательств с 130 ± 10 мин. (группа I) до 112 ± 6 мин. ($p < 0,05$).

В группе I у 92 (64%) пациентов выявлены злокачественные опухоли, у 52 (36%) больных – доброкачественные новообразования. Среди пациентов, которым выполнены ВТС (группа II), злокачественные опухоли выявлены в 15 (37%) случаях, доброкачественный характер образований отмечен в 26 (63%) наблюдениях. У 63 (73%) больных II группы, оперированных путем торакотомии диагностированы злокачественные образования, у 25 (27%) выявлены доброкачественные процессы в легких. Результаты морфологического исследования удаленных новообразований представлены в таблице № 1.

В группе I средний срок расправления легкого составил $1,9 \pm 0,4$ суток. В группе II средний срок расправления легкого составил $1,9 \pm 0,3$ суток: $2,1 \pm 0,5$ суток – после ВТС, причем у подавляющего большинства – 30 (88%) пациентов – удавалось добиться полного расправления в течение первых суток, и лишь у 4 (12%) больных сохраня-

Табл. 1. Гистологическая структура периферических образований легких*

ПОЛ		Группа I (n=144)	Группа II	
			ВТС (n=41)	Торакотомия (n=88)
Злокачественные	первичный рак	63 (44%)	8 (20%)	51 (58%)
	карциноид	6 (4%)	1 (2%)	3 (4%)
	лимфома	4 (3%)	–	2 (3%)
	меланома	2 (1%)	–	1 (1%)
	саркома	3 (2%)	–	–
	метастазы	14 (10%)	6 (15%)	6 (7%)
Доброкачественные	гамартома	26 (19%)	14 (35%)	14 (16%)
	туберкулома	12 (9,5%)	6 (15%)	2 (2%)
	киста	3 (2%)	2 (5%)	2 (2%)
	тератома	2 (1%)	1 (2%)	–
	невринома	2 (1%)	1 (2%)	2 (2%)
	гломусная опухоль	–	–	1 (1%)
	воспалительная псевдоопухоль	2 (1%)	1 (2%)	1 (1%)
	локальный пневмосклероз	1 (0,5%)	1 (2%)	1 (1%)
	Эхинококк	2 (1%)	–	1 (1%)
	Абсцесс	2 (1%)	–	1 (1%)

Примечание: * – проценты в скобках указывают частоту встречаемости отдельных форм в группах.

лись сброс воздуха по дренажам и /или регистрируемый рентгенологически пневмоторакс в более поздние сроки послеоперационного периода; устойчивый аэростаз с полным расправлением легкого после ВТС с конверсией к торакотомии отмечен на $2,2 \pm 0,5$ сутки. У пациентов, которым выполнена торакотомия в соответствии с алгоритмом, полное расправление легкого регистрировали в среднем на $1,9 \pm 0,3$ сутки после оперативного вмешательства: у 61 (69%) больных – на 1 сутки, у 27 (31%) пациентов – на 2 день и более. Средний срок дренирования плевральной полости в группе I составил $4,0 \pm 0,3$ суток, в группе II – $4,9 \pm 0,3$ суток: $3,9 \pm 0,5$ суток у пациентов с ВТС, $4,2 \pm 0,7$ суток – у больных с конверсией, $5,2 \pm 0,4$ суток – после торакотомии.

Статистически значимых различий в сроках расправления легкого и дренирования плевральной полости между больными, оперированными согласно предлагаемого алгоритма (группа II) и пациентами, которым выполнены вмешательства до 1999 года (группа I) не выявлено ($p > 0,05$).

Осложнения развились у 18 (14%) больных, в диагностике и лечении которых использовался предложенный алгоритм (группа II), среди больных, оперированных путем торакотомии до 1999 года (группа I) – у 27 (19%) пациентов (таблица № 2). Различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$).

У 2 больных группы I и 1 пациента группы II развитие внутриплеврального кровотечения в послеоперационном периоде потребовало реторакотомии. Причинами летальных исходов явились: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 2 пациента (группа II и I), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – 1 больной группы I.

Табл. 2. Послеоперационные осложнения у больных с периферическими образованиями легких*

Осложнения		Группа I (n=144)	Группа II		
			ВТС (n=34)	ВТС +конвер- сия (n=7)	Торакото- мия (n=88)
Неинфекционные	длительный сброс воздуха (нерасправление легкого) > 5 суток	8	2		7
	внутриплевральное кровотечение	2			1
	ОНМК	1			1
	ТЭЛА	1			
Инфекционные	пневмония	9		1	4
	эмпиема плевры	3			2
	Нагноение послеоперационной раны	3			
Всего		27 (19%)**	2	1	15
			18 (14%)**		

Примечание: * – проценты в скобках показывают частоту осложнений в группах; ** – различия в частоте осложнений между группами статистически не значимы ($p > 0,05$).

Анализ показал, что включение ВТС в алгоритм диагностики и лечения ПОЛ не влияло на показатель летальности ($p > 0,05$) и позволило сократить длительность пребывания пациентов стационаре с $9,3 \pm 0,3$ суток (группа I) до $7,8 \pm 0,4$ суток в группе II ($p < 0,05$).

Больные II группы в зависимости от характера оперативного вмешательства, размеров и локализации периферических образований легких распределились следующим образом. ВАТС операции выполнены у 7 пациентов с размерами патологического очага 0,6–1 см, расположенным в плащевой зоне легкого (4 больных), в глубине междолевой щели (2 больных), парамедиастинально (1 больной). Во всех случаях использовали ультразвуковые ножницы. ВТС вмешательства предприняты у 34 больных с локализацией патологического очага в плащевой зоне легкого: 15 резекций с использованием ультразвуковых ножниц при размерах образования от 1 до 2 см, 19 операций с применением эндоскопического сшивающего аппарата по поводу ПОЛ более 2 см. 88 пациентов оперированы из торакотомного доступа по показаниям: при размерах образования более 3 см и/или локализации его в первой и второй зонах легкого.

Ретроспективный анализ показал, что у 35 (24%) пациентов группы I ВТС могли быть выполнены в качестве диагностического или лечебного пособия. В ходе апробации предложенного алгоритма показания к ВТС установлены у 41 (31%) больного II группы ($p > 0,05$), при этом достоверный морфологический диагноз установлен в 100% случаев, а у 34 (83%) пациентов ВТС явилась окончательным методом хирургического лечения.

Существующие рекомендации, наш опыт применения ВТС позволяют предложить апробированный нами алгоритм диагностики и лечения больных с ПОЛ. Всем пациентам с ПОЛ обязательно выполнение КТ груди с детальной оценкой размеров и локализации образования, взаимоотношений с бронхиальными и сосудистыми структурами легкого. Пациентам с ПОЛ менее 5 мм необходимо динамическое наблюдение с контрольной томографией груди 1 раз в течение 6 месяцев. При наличии показаний к гистологической верификации диагноза необходимо оценить возможность использования ЧББ, ТАБ и ТПБ, как наименее инвазивных процедур. Невозможность выполнения или неинформативность этих методов исследования являются показанием к диагностической операции.

Выбор хирургического доступа и объема вмешательства определяется с учетом морфологической структуры, локализации и размеров новообразований. В случаях, когда ПОЛ расположены в 1 или 2 зонах легкого, больше 3 см, выявлена первичная злокачественная опухоль до операции или при срочном гистологическом исследовании в ходе диагностической видеоторакоскопии, показано выполнение стандартной открытой операции путем торакотомии (возможно выполнение ВАТС лобэктомии при раке легкого T1aN0M0). Видеоассистированная атипичная резекция легкого показана при неверифицированных

ПОЛ, доброкачественных опухолях и единичных метастазах менее 1 см, расположенных в легочной паренхиме в пределах плевральной зоны. При ПОЛ более 1 см, а также в случае субплевральной локализации новообразований показана видеоторакоскопическая атипичная резекция легкого. При локализации ПОЛ в труднодоступных для аппаратного шва местах (в глубине междолевой щели, медиастинальная поверхность легкого) возможно выполнение видеоассистированной или видеоторакоскопической ультразвуковой атипичной резекции легкого с дополнительным укреплением зоны резекции ручным интракорпоральным швом при размерах образования более 2 см. При множественных мелкоочаговых ПОЛ показана видеоторакоскопическая атипичная резекция легкого.

Выводы

- 1) Торакоскопические и видеоассистированные вмешательства показаны у 24–31% пациентов с ПОЛ, при этом они позволяют установить достоверный морфологический диагноз в 100% случаев, а у 83% больных являются окончательным методом хирургического лечения.
- 2) Включение торакоскопических и видеоассистированных вмешательств в алгоритм диагностики и лечения больных с ПОЛ не влияет на количество осложнений в послеоперационном периоде, сроки расправления легкого и длительность дренирования плевральной полости, сокращает продолжительность оперативных вмешательств и длительность стационарного лечения.
- 3) Ультразвуковая атипичная резекция легкого наряду с механическим швом может быть выполнена у пациентов с ПОЛ 3 зоны легкого и показана при отсутствии возможности наложения аппаратного шва в труднодоступных местах (междолевая щель, медиастинальная поверхность легкого и др.).

Литература

1. Аблицов Ю.А. Периферические образования легких. Дифференциальная диагностика и хирургическое лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / Ю.А. Аблицов. — М., 2004. — 188 с.
2. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость). / В.М. Мерабишвили, О.Т. Дятченко // Практическая онкология. — 2000. — № 3. — С. 3–7.
3. Трахтенберг А.Х. Клиническая онкопульмонология. / А.Х. Трахтенберг. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. — 600 с.
4. Furtado C.D. Whole-body CT screening: spectrum of findings and recommendations in 1192 patients / C.D. Furtado [et al.] // Radiology. — 2005. — Vol. 237, N 2. — P. 385–394.
5. Gohagan J. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs. chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute / J. Gohagan [et al.] // Chest. — 2004. — Vol. 126, N 1. — P. 114–121.
6. Alberts W.M. Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed.). / W.M. Alberts [et al.] // Chest. — 2007. — Vol. 132. — P. 1–19.
7. Hasegawa M. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening / M. Hasegawa [et al.] // Br. J. Radiol. — 2000. — Vol. 73. — P. 1252–1259.
8. Henschke C.I. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans / C.I. Henschke [et al.] // Radiology. — 2004. — Vol. 231. — P. 164–168.
9. Li F. Lung cancers missed at low-dose helical CT screening in a general population: comparison of clinical, histopathologic, and imaging findings / F. Li [et al.] // Radiology. — 2002. — Vol. 225. — P. 673–683.
10. Li F. Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer: comparison of thin-section CT findings / F. Li [et al.] // Radiology. — 2004. — Vol. 233. — P. 793–798.
11. Nawa T. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies / T. Nawa [et al.] // Chest. — 2002. — Vol. 122. — P. 15–20.
12. Sone S. Results of three-year mass screening program for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner / S. Sone [et al.] // Br. J. Cancer. — 2001. — Vol. 84. — P. 25–32.
13. Swensen S.J. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience / S.J. Swensen [et al.] // Radiology. — 2003. — Vol. 226. — P. 756–761.
14. Swensen S.J. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography / S.J. Swensen [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 165. — P. 508–513.
15. Takashima S. Small solitary pulmonary nodules (1 cm) detected at population-based CT screening for lung cancer: reliable high-resolution CT features of benign lesions / S. Takashima [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. — 2003. — Vol. 180. — P. 955–964.
16. Veronesi G. Low dose spiral computed tomography for early diagnosis of lung cancer: results of baseline screening in 5,000 high-risk volunteers / G. Veronesi [et al.] // 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I: Journal of Clinical Oncology. — 2006. — Vol. 24, N 18S (June 20 Supplement). — 7029.

Контактная информация

Ясюченя Денис Александрович
Тел.: +7 (911) 720-82-94
e-mail: fsurgeon@mail.ru

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Левчук А.Л.,
Степанюк И.В., Громов К.М.

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 616.951.21-06:616.36-07-08

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Shevchenko Ju.L., Stojko Ju.M., Levchuk A.L., Stepanjuk I.V., Gromov K.M.

Среди многочисленных заболеваний из группы гельминтозов, пожалуй, нет других, которые поражали бы организм человека так тяжело, встречались так часто и в таких разнообразных проявлениях, как это имеет место при эхинококкозе. Эхинококкоз, являясь тяжелым паразитарным заболеванием, продолжает оставаться серьезной медицинской и социальной проблемой в связи с большим числом (в среднем 6 человек на 100.000 населения) больных и существованием эндемических районов (Азербайджан, Казахстан, Узбекистан и ряд южных областей РФ). В последнее десятилетие отмечаются рост заболеваемости эхинококкозом, расширение географических границ болезни. Частота осложненных форм эхинококкоза печени достигает 84,6%, а рецидивы наблюдаются в 54,0%. Сложившаяся тенденция обусловлена рядом факторов, к которым прежде всего следует отнести увеличившуюся миграцию населения, ухудшение санитарно-эпидемиологической ситуации, в первую очередь в регионах, эндемичных по эхинококкозу, низким уровнем диспансеризации населения и в большей степени ее прекращением, в том числе в группах риска. Эхинококкозы и их осложнения характеризуются длительным хроническим или рецидивирующим течением, тяжелыми органными и системными нарушениями, обширностью поражения, приводящими к инвалидности и нередко – к гибели больного.

Методы диагностики

Инструментальная и лабораторная диагностика паразитарного заболевания печени нередко представляет трудную задачу, что связано с его бессимптомным течением, особенно в раннем периоде развития, при расположении кисты в глубине органа. При этом больные, как правило, обращаются за медицинской помощью, когда эхинококковая киста достигает значительных размеров или появляются такие осложнения, как нагноение кисты,

прорыв в желчные пути, брюшную или плевральную полости, бронхи и т.д. Все это выдвигает на первый план диагностики инструментальные методы исследования, наиболее распространенными и ведущими из которых является ультразвуковая диагностика и мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости. Эти методы позволяют диагностировать эхинококкоз с достоверностью до 98% в стадии, когда паразитарные кисты имеют небольшие размеры (порядка 10–30 мм), что дает возможность чаще выполнять органосберегающие (мининвазивные) оперативные вмешательства.

Другие инструментальные и серологические лабораторные методы применяются на этапе уточнения диагноза, при дифференциальной диагностике с непаразитарными или онкологическими заболеваниями.

Хирургическое лечение

Оптимальным методом лечения эхинококкоза печени является хирургическое вмешательство. За период с 2004 г. по 2011 г. хирургическое лечение эхинококкоза печени выполнено у 173 больных. По способу ликвидации остаточной полости паразита наиболее часто применяли «закрытую» эхинококкэктомия с полной ликвидацией паразитарной полости одним из принятых методов (капитонаж по Дельбе, «запахивание» стенок по А.Т. Пулатову, тампонада фрагментом большого сальника на питающей ножке по Kourias и Р.П. Аскерханову). В более редких случаях мы использовали методику «открытой» эхинококкэктомии, когда выполняли наружное дренирование остаточной полости без ликвидации или уменьшения ее размера. С внедрением в клиническую практику малоинвазивных технологий (пункционное дренирование и катетерная санация паразитарной кисты печени под ультразвуковой навигацией, использование интервенционных вмешательств с визуальным эндовиде-

охирургическим контролем или через мини-доступ) шире применяли методику полузакрытой эхинококкэктомии, когда в неликвидированную фиброзную полость паразитарной кисты после разрушения и удаления хитиновой оболочки паразита оставляли тонкий ниппельный дренаж для последующих противопаразитарных химических воздействий. У 66 больных мы использовали данную методику, однако при осложненном эхинококкозе печени она малоэффективна и дает наибольшее количество рецидивного и резидуального эхинококкоза. При осложненном эхинококкозе печени реже удается выполнить «идеальную» эхинококкэктомию, когда паразитарная киста удаляется целиком без нарушения целостности фиброзной капсулы. В отдельных случаях (большие размеры кисты, плотные кальцинированные ее стенки, краевые локализации) выполняли перицистэктомию (по типу атипичных или анатомических сегментарных резекций печени) с тотальным удалением фиброзной капсулы. Считаем перицистэктомию наиболее радикальной операцией, предупреждающей рецидивы заболевания, которая была выполнена у 41 больного с благоприятным исходом.

Одним из наиболее частых и опасных осложнений эхинококкоза печени является нагноение содержимого кисты. Приводим клиническое наблюдение:

Пациентка Е., 45 лет находилась на лечении в онкологическом диспансере по поводу рака шейки матки T2N0M0, II A ст. При дооперационном обследовании у больной по данным МСКТ брюшной полости (рис. 1) в 3, 4, 5, 6 сегментах печени выявлена многокамерная паразитарная киста размером 10×10 см. Онкологами рекомендовано провести хирургическое и противопаразитарное лечение эхинококкоза печени по окончании

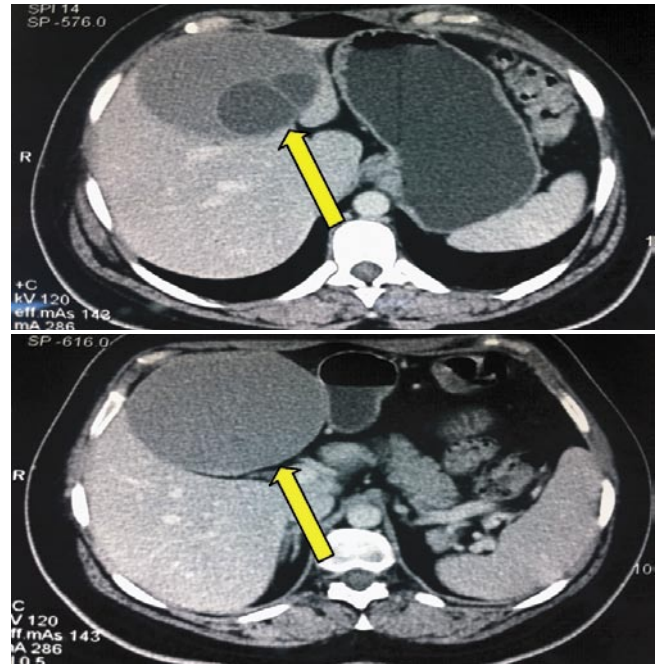


Рис 1. МСКТ Гигантская эхинококковая киста левой доли печени

лечения онкологического заболевания в специализированном стационаре. Выполнена расширенная экстирпация матки с придатками, три курса индукционной ПХТ и сочетанная лучевая терапия малого таза по радикальной программе. На фоне проведения цитостатической терапии произошло нагноение эхинококковой кисты печени, что поступило поводом для перевода пациентки в НМХЦ им. Н.И. Пирогова. Произведена открытая эхинококкэктомия (рис. 2а, б, в, г, д, е), резекция стенок

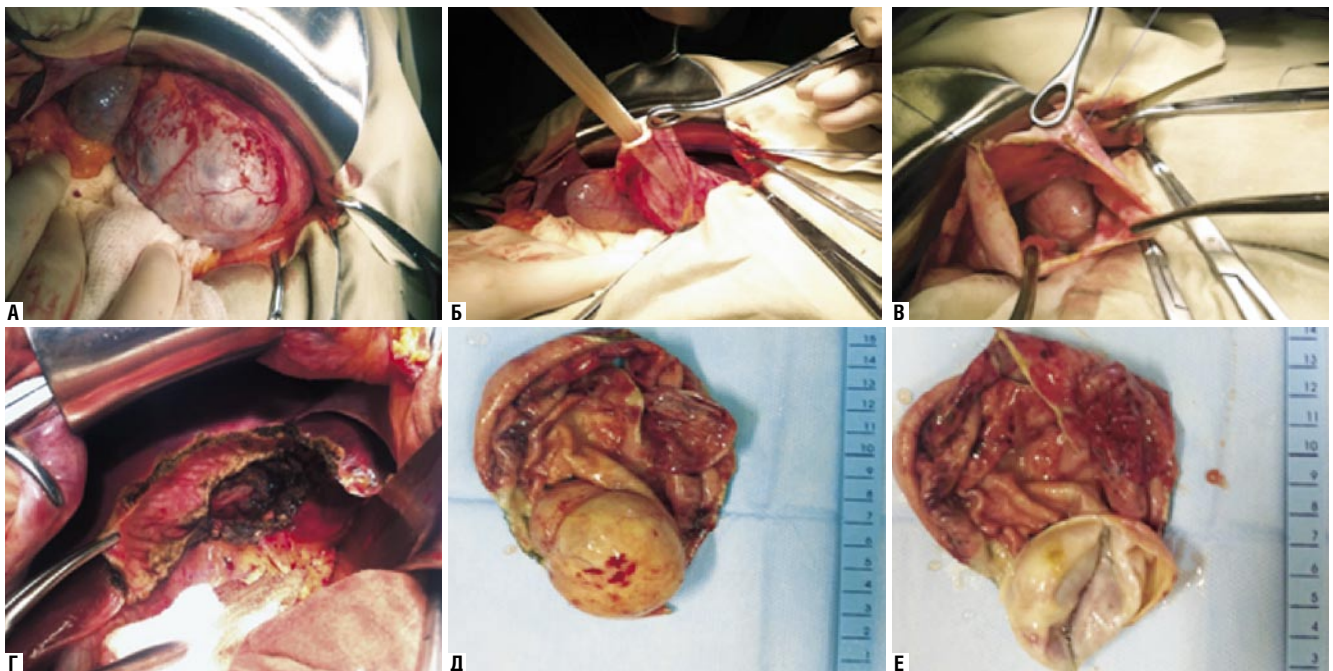


Рис 2. Этапы операций. А – внешний вид эхинококковой кисты. Б, В – вскрытие эхинококковой кисты с активной аспирацией содержимого. Г – окончательный вид остаточной полости. Д, Е – макропрепарат – удаленная хитиновая оболочка эхинококковой кисты

эхинококковой кисты правой доли печени, удалено 500 мл гноя с хитиновой капсулой паразита. Полость кисты обработана раствором глицерина (80%) и формальдегида (3%). Выполнена тампонада полости прядью сальника и дренирование полихлорвиниловыми двухпросветными дренажами (рис. 3). Через месяц проведен курс противопаразитарной терапии.

Второе по частоте встречаемости и не менее тяжелое осложнение эхинококкоза печени – это прорыв содержимого кисты в билиарные пути, который составляет от 8 до 36,5% всех осложненных случаев паразитарного заболевания. Клиника этого осложнения связана с наличием

механической желтухи, печеночной недостаточности и выраженной иммуносупрессии. Это диктует срочное выполнение диагностических и дооперационных лечебных манипуляций, в числе которых применяется эндоскопическая ретроградная холангиография, папиллосфинктеротомия, чрескожная чреспеченочная холангиостомия. Приводим клиническое наблюдение:

Пациент К., 19 лет поступил с клинической картиной неполного наружного желчного свища, механической желтухи, гнойного холангита, печеночной недостаточности и явлениями коагулопатии. В стационаре по месту жительства было выполнено вскрытие, санация и дренирование паразитарной кисты печени. В послеоперационном периоде сформировался неполный наружный желчный свищ. Пациент трижды лечился по поводу рецидивирующих кровотечений из области дренированной кисты. При обследовании на МРТ (рис. 4а, б) у больного выявлена стриктура общего желчного протока. Учитывая характер патологии, с целью оказания специализированной хирургической помощи больной госпитализирован в НМХЦ им. Н.И. Пирогова. При обследовании по данным фистулографии (рис. 4в, г) контраст заполняет остаточную полость неправильной формы размерами 4,5×2,5

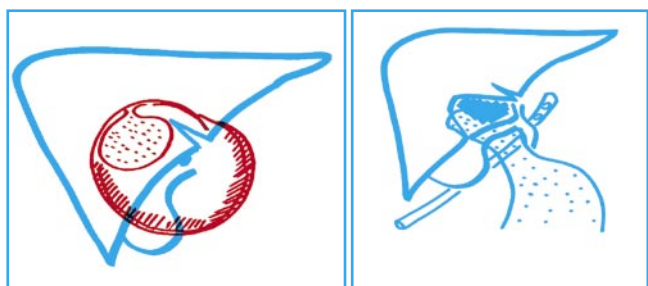


Рис 3. Схема оперативного вмешательства

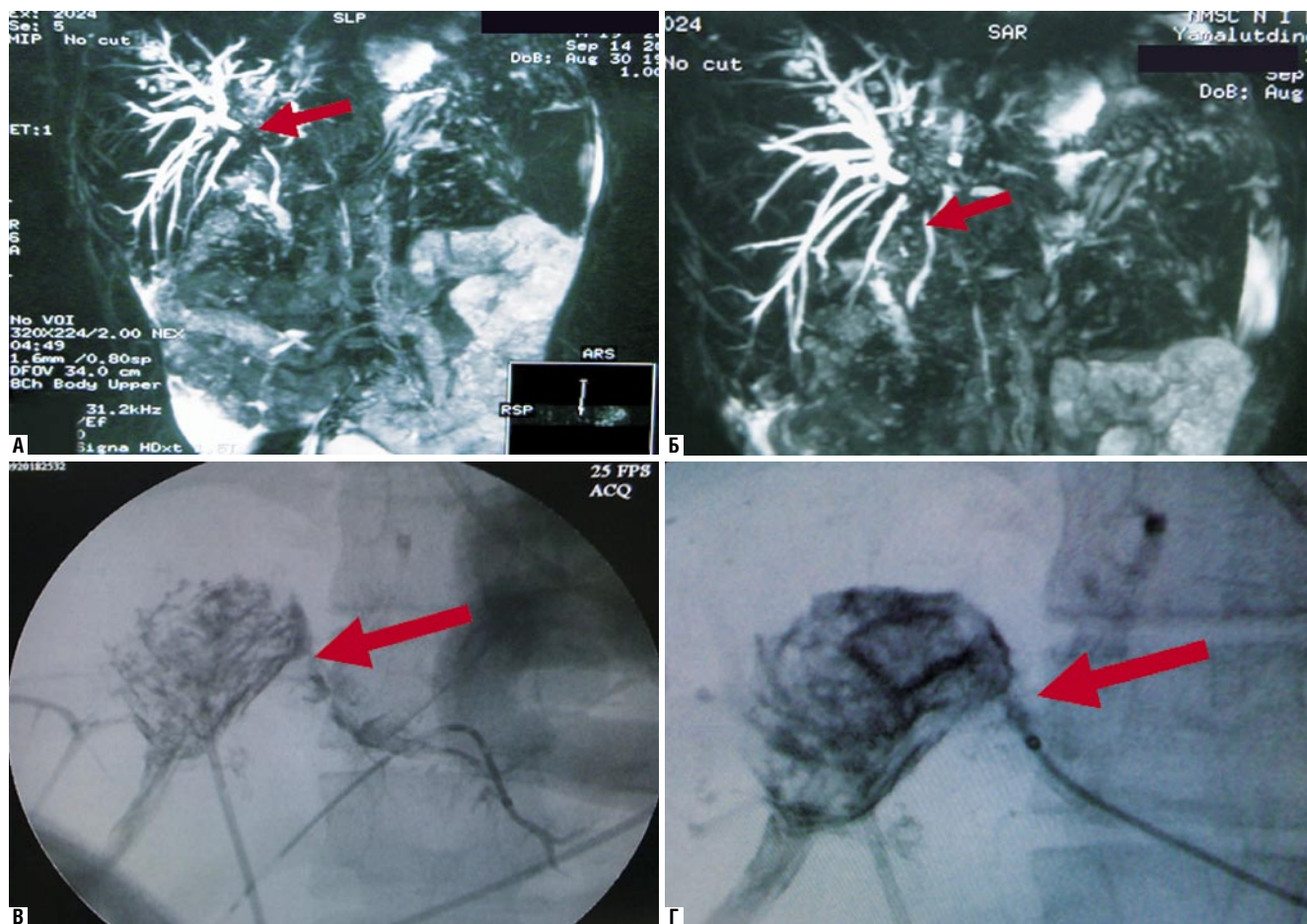


Рис 4. А, Б – МРТ в холангиогенном режиме. Признаки стеноза общего печеночного протока с умеренно выраженной внутрипеченочной гипертензией. В, Г – фистулография. Остаточная полость после эхинококкэктомии

см, с частичным заполнением мелких внутрипеченочных протоков. По данным УЗИ, фистулографии и МРТ в холангиограммном режиме выявлены признаки стеноза общего печеночного протока, умеренно выраженной внутрипеченочной гипертензии, наличие остаточной полости эхинококковой кисты с разрушением конfluence внутрипеченочных билиарных протоков.

Выполнение эндоскопической папиллосфинктеротомии и чрескожной чреспеченочной холангиостомии эффекта не принесли. Явления механической желтухи и холангита сохранялись. Пациент оперирован. Выполнена – лапаротомия, холецистэктомия, резекция 4 сегмента печени (рис. 5а), наложение бигепатикоеюноанастомоза на «выключенной» по Ру петле (рис. 5б). Дренажирование брюшной полости. Послеоперационное течение гладкое.

При контрольном обследовании, после курса противопаразитарной терапии, через шесть месяцев после операции данных за рецидив заболевания не выявлено, желтухи нет, бигепатикоеюноанастомоз функционирует нормально.

Не менее тяжелым, хотя и реже (от 3,8 до 12,6%) встречающимся осложнением эхинококкоза печени является прорыв содержимого кисты в плевральную полость. Приводим клиническое наблюдение:

Пациент Н., 57 лет считает себя больным в течение 3 месяцев, когда отметил подъем температуры тела до 38,0, боли в правой половине грудной клетки и правом боку. По данным компьютерной томографии диагностирована гигантская (40×28×30 см) эхинококковая киста печени, замещающая всю правую долю органа с распространением на диафрагму и правую плевральную полость (рис. 6). Пациент оперирован. Выполнена лапаротомия по Черни, открытая эхинококкэктомия (рис. 7а, б, в, г), резекция стенок эхинококковой кисты (рис. 7д) правой доли печени, частичное иссечение купола диафрагмы со стенками эхинококковой кисты, распространяющейся в правую плевральную полость (рис. 7д, е). Обработка полости кисты растворами глицерина (80%) и формальдегида (3%) (рис. 7е). Произведено дренирование полости кисты, подпеченочного пространства и правой плевральной полости дренажом Бюлау (рис. 8). Послеоперационный период без осложнений.

Портальная гипертензия как осложнение эхинококкоза печени встречается еще реже (от 2,9 до 6,3%), и обуславливается сдавлением вен в портальных и каваальных воротах печени, а также воротах селезенки, расположенной здесь кистой. При этом осложнении, помимо эхинококкэктомии печени выполняется спленэктомия. Приводим клиническое наблюдение:

Пациентка А., 36 лет в течение двух месяцев отмечала незначительный дискомфорт в области правого подреберья. Самостоятельно обнаружила у себя образование, определяющееся при пальпации в области правого подреберья. Обследовалась в больнице г. Махачкалы, где диагностирован эхинококкоз печени и селезенки с признаками портальной гипертензии. Переведена в НМХЦ им. Н.И. Пирогова. На МСКТ диагноз подтвержден.

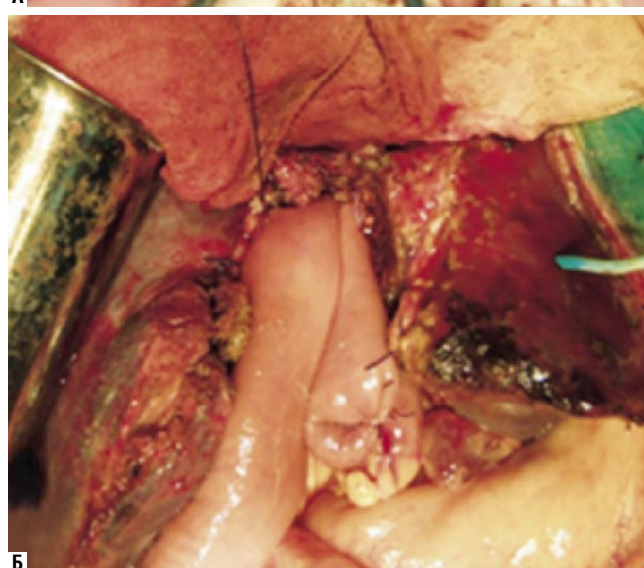
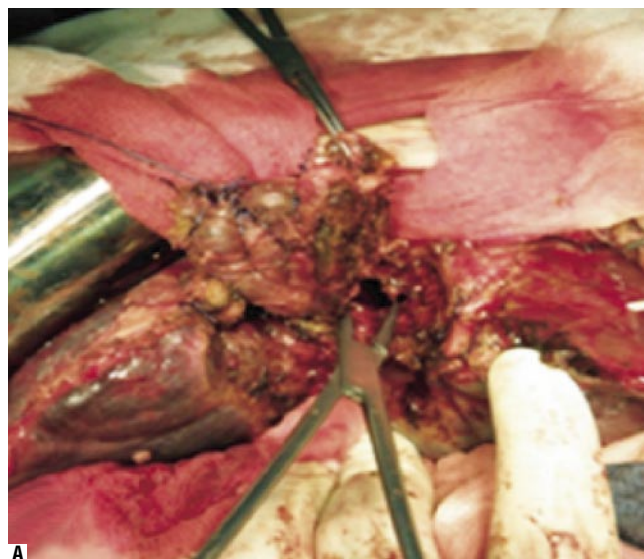


Рис. 5. А – Внешний вид остаточной полости после резекции IV сегмента печени. Б – бигепатикоеюноанастомоз на «выключенной» по Ру петле

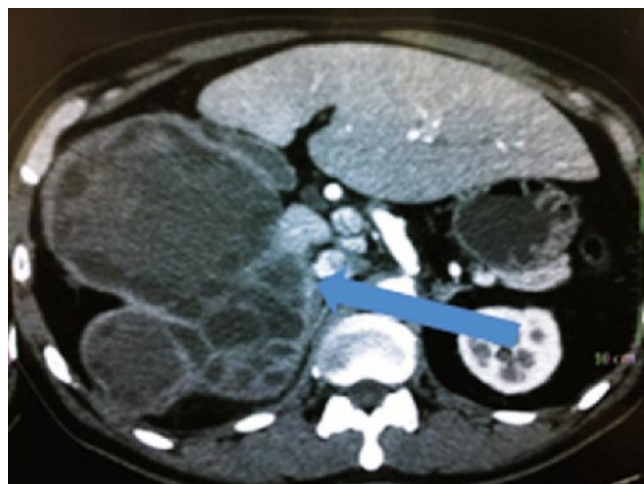


Рис. 6. Гигантская эхинококковая многокамерная киста правой доли печени

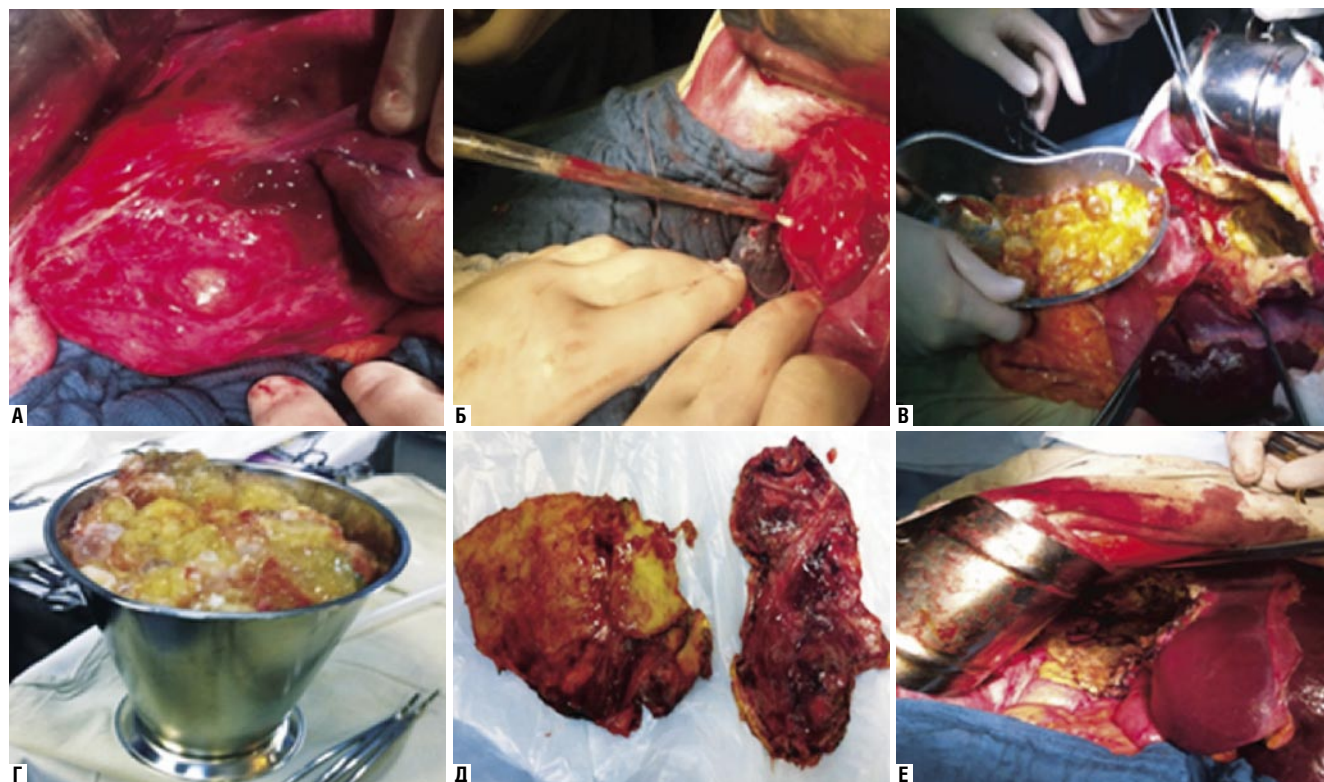


Рис. 7. Этапы операций. А – внешний вид эхинококковой кисты. Б – вскрытие эхинококковой кисты с активной аспирацией содержимого. В, Г – содержимое эхинококковой кисты, объемом 4000 мл. Д – резецированные стенки эхинококковой кисты. Е – окончательный вид остаточной полости

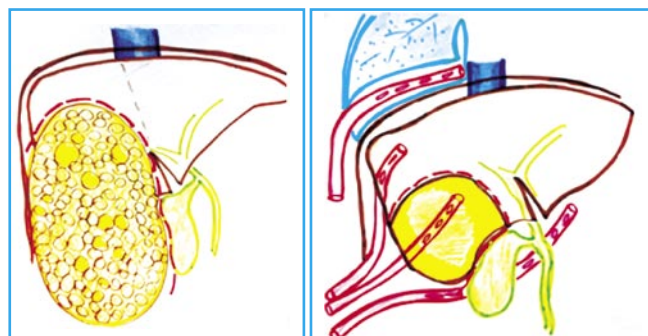


Рис. 8. Схема оперативного вмешательства

Оперирована. Выявлена гигантская (40×30×30 см) паразитарная киста, занимающая 4, 5, 6, 7 сегменты правой доли печени (рис. 9) со сдавлением воротной вены и эхинококковая киста диаметром 4 см в воротах увеличенной селезенки. Произведена спленэктомия (рис. 10а, б) и открытая эхинококкэктомия (рис. 10в, г). Полость кисты обработана 80% раствором глицерина, и дренирована. Послеоперационное течение гладкое.

При контрольном обследовании, после курса противопаразитарной терапии, через три месяца после операции данных за рецидив заболевания не получено, явления портальной гипертензии купированы.

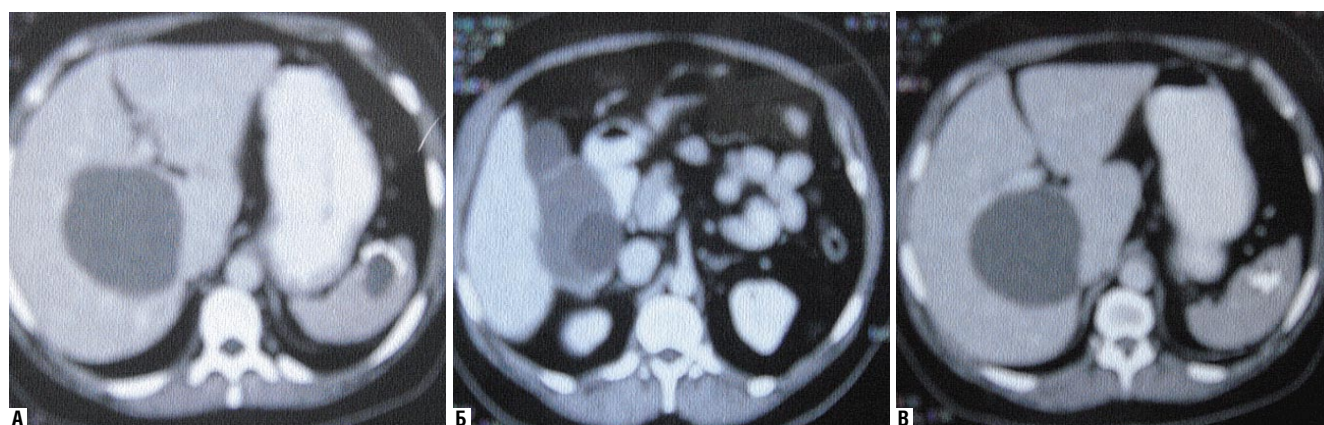


Рис. 9. Эхинококковая киста правой доли печени и селезенки

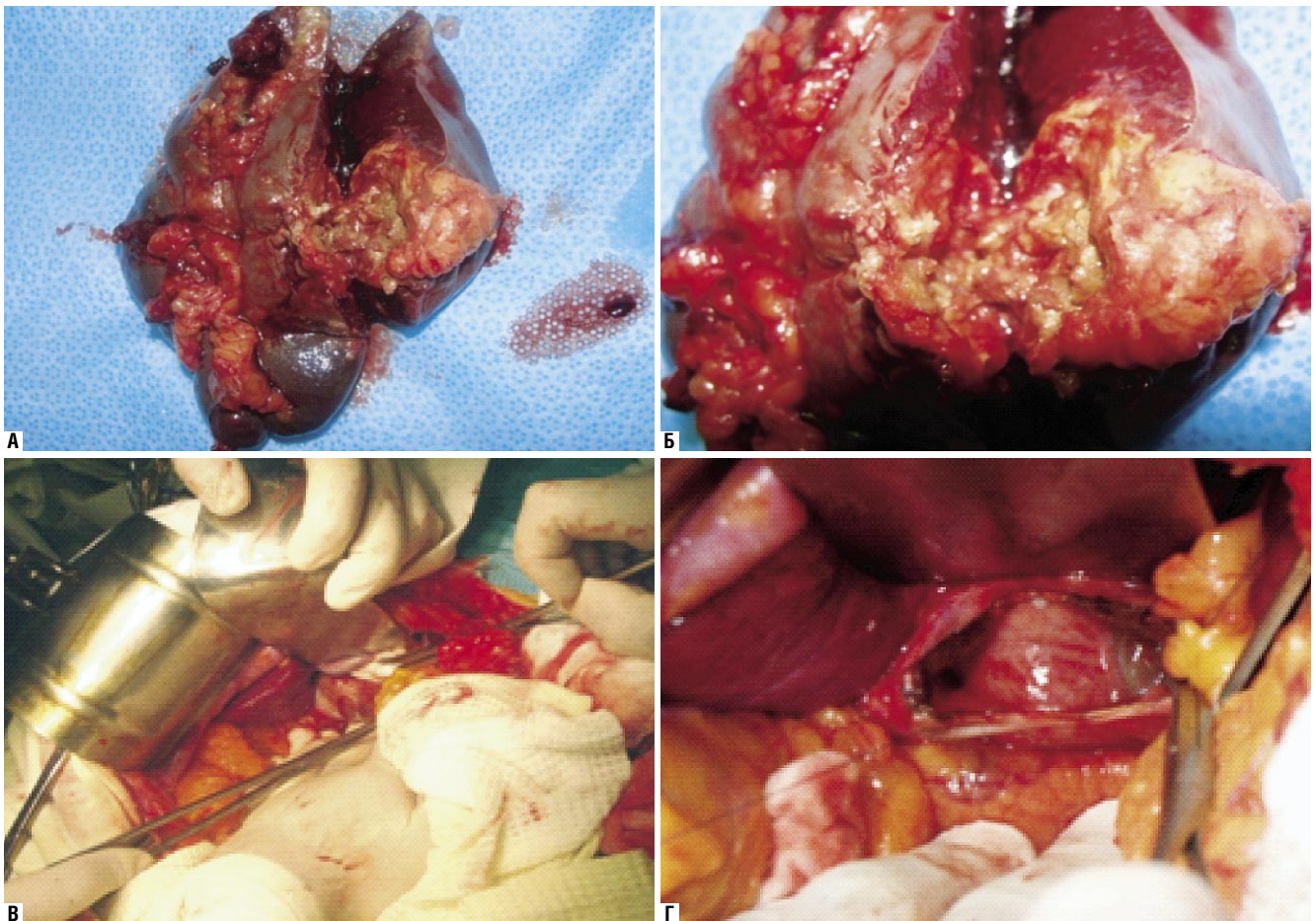


Рис 10. А, Б – удаленная селезенка с эхинококковой кистой. В, Г – вскрытие эхинококковой кисты

При обызвествленных эхинококковых кистах печени (от 1,9 до 9%) нерешенным до настоящего времени вопросом остается способ ликвидации остаточной полости. Это связано с тем, что ликвидировать полость кисты с кальцинированными, порой каменистой плотности, стенками обычными традиционными методами довольно сложно. Ее обычное наружное дренирование неминуемо приводит к образованию резидуальных полостей, имеющих тенденцию к нагноению. При обызвествленных эхинококковых кистах печени наиболее предпочтительно производить перицистэктомию, резекцию пораженного участка печени вместе с кистой, а при невозможности, – их антипаразитарную и аргонно-плазменную обработку с пломбировкой полости сальником.

Всем пациентам после эхинококкэктомии проводилось химиотерапевтическое противопаразитарное лечение препаратами группы альбендазола.

Таким образом, хирургические вмешательства при осложненном эхинококкозе печени можно условно разделить на несколько этапов: первый этап – это выбор доступа к печени с паразитарной кистой, второй – пункция, вскрытие и эвакуация содержимого кисты, третий этап – обработка стенок полости, четвертый – особенности ликвидации паразитарной полости и ее дренирование.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОПУХОЛИ НА РАЗЛИЧНЫЕ СОСЕДНИЕ СТРУКТУРЫ

Карачун А.М.^{1,2}, Синенченко Г.И.², Роман Л.Д.³, Самсонов Д.В.²

УДК: 616.33-006.6-089

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздравсоцразвития России, г. Санкт-Петербург

² 2 кафедра (хирургии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии,
г. Санкт-Петербург

³ ГУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург

Резюме

Изучены непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения местнораспространенного рака желудка в зависимости от поражения опухолевой инвазией различных соседних структур. Относительно более благоприятные отдаленные результаты лечения наблюдались при поражении опухолью желудка печени (5-летняя выживаемость достигла 44,4%), брыжейки поперечной ободочной кишки (29,3%), толстой кишки (33,3%). К неблагоприятным прогностическим факторам отнесено распространение опухоли желудка на клетчатку забрюшинного пространства (5-летняя выживаемость составила 5,9%), селезенку (9,1%), поджелудочную железу (10,9%).

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка, хирургическое лечение, соседние структуры.

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER DEPENDING ON DIFFERENT TUMOR INVASION OF ADJANCED STRUCTURES

Karachun A.M., Belyaev A.M., Sinenchenko G.I., Samsonov D.V.

Studied the short- and long-term results of surgical treatment of locally advanced gastric cancer, depending on the destruction of tumor invasion of adjacent structures of different. The relatively favorable long-term outcomes were observed in lesions of the liver (5-year survival rate reached 44,4%), mesentery of the transverse colon (29,3%) and colon (33,3%). Adverse prognostic factors include the spread of gastric cancer in the retroperitoneal tissue (5-year survival rate was 5,9%), spleen (9,1%) and pancreas (10,9%).

Keywords: locally advanced gastric cancer, surgical treatment, adjacent structures and organs.

Введение

Согласно 6-ому изданию классификации UICC, к соседним структурам желудка отнесены селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство. Инвазия опухоли желудка в данные органы классифицируется как Т4. Кроме того, в литературе описаны случаи прорастания рака желудка в желчные пузырь и протоки, легкое, позвоночник и спинной мозг, крупные сосуды (воротную и полую вены, аорту) и грудной проток [5].

Рядом исследователей [10, 15] высказано мнение о том, что поражение опухолью желудка различных органов по-разному влияет на непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения. При этом данные о частоте распространения опухоли на окружающие органы довольно сильно разнятся.

Согласно А.В. Мельникову [5], при местнораспространенном раке соседние структуры поражаются опухолью желудка с частотой: поджелудочная железа – 28,7%, печень – 27,2%, брыжейка поперечной ободочной кишки – 20,7%, забрюшинное пространство – 5,6%, диафрагма – 5,1%, тонкая кишка и ее брыжейка – 3,7%, толстая кишка – 2,7%, селезенка – 0,9%, крупные сосуды (аорта, воротная или полая вена) – 0,9%.

Н.Н. Симоновым и соавт. [6] приводится следующая частота опухолевой инвазии в соседние органы при местнораспространенном процессе: в пищевод – 48,4%, поджелудочную железу – 21,8%, ободочную кишку

– 14,6%, диафрагму – 13,7%, печень – 10,9%, при этом распространение опухоли на два и более органа одновременно отмечено в 17,8% случаев.

Другие исследователи [9], поражение поджелудочной железы наблюдали в 90,7% случаев при раке желудка Т4. Причем с одинаковой частотой (35,4%) врастание в поджелудочную железу сочеталось с поражением поперечной ободочной кишки и крупных сосудов.

Y. Maehara и соавт. [15] отметили инвазию рака желудка в поджелудочную железу в 52,3% случаев местного распространения.

По данным некоторых авторов [11, 12, 13, 14], не выявлено зависимости отдаленных результатов хирургического лечения от того, какой орган резецирован совместно с желудком. С этим согласны не все исследователи. Так, одни [16] считают наиболее неблагоприятным в отношении выживаемости больных распространение опухоли желудка на поджелудочную железу, другие [14] – на надпочечники, третьи [10] – на диафрагму.

Таким образом, к настоящему времени в литературе не сложилось единого представления о частоте инвазии рака желудка в соседние органы и ткани, а также о влиянии, оказываемом при этом на результаты хирургического лечения.

Цель исследования

Оценить влияние инвазии рака желудка в различные соседние структуры на результаты хирургического лечения пациентов указанной категории.

Материалы и методы

За период с 2000 по 2005 годы на клинической базе 2 кафедры (хирургии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии в Ленинградском областном онкологическом диспансере по поводу местнораспространенного рака желудка оперативным вмешательствам подверглись 223 пациента. При этом комбинированные R0 вмешательства выполнены в 169 случаях. Полученный в ходе вмешательства операционный материал направляли на патоморфологическое исследование с целью уточнения глубины опухолевой инвазии в стенке желудка, оценки радикальности удаления опухоли, а также подтверждения истинности врастания в соседние структуры. С этой целью удаленный в ходе комбинированного вмешательства органокомплекс, состоящий из желудка и резецированных соседних органов, направляли на исследование единым блоком. Фиксацию операционного материала и окрашивание препаратов производили по стандартным методикам.

У всех пациентов, включенных в исследование, диагноз рака желудка верифицирован гистологически, глубина инвазии опухолью стенки желудка классифицирована как T4 при степени регионарного метастазирования от N0 до N3 либо Nx и отсутствии отдаленных метастазов (M0). Использовалось 6 издание классификации Международного противоракового союза (International Union Against Cancer, UICC), 2002 года.

Результаты и их обсуждение

Изучена частота распространения рака желудка на соседние органы и ткани, а также наблюдаемые при этом непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения.

Чаще опухоль желудка врастала в следующие соседние структуры: брыжейку поперечной ободочной кишки (41,7% случаев), поджелудочную железу (40,8%), клетчатку забрюшинного пространства (20,2%), диафрагму (17,5%), печень (11,2%), толстую кишку (8,9%). Поражение других органов отмечено в единичных случаях (табл. 1).

При раке верхней трети желудка опухоль наиболее часто распространялась на диафрагму (в 52,9% случаев). Опухоль средней и нижней третей желудка чаще врастала в брыжейку поперечной ободочной кишки (в 60,7% и 58,1% случаев, соответственно). При тотальном поражении желудка опухолью чаще остальных окружающих органов поражалась поджелудочная железа (в 60,9% случаев).

Проанализированы непосредственные результаты комбинированных R0 вмешательств, сопровождавшихся наиболее часто встречаемыми в нашем исследовании вариантами резекции соседних структур (табл. 2).

Относительно высоким оказался процент послеоперационных осложнений после вмешательств с резекцией брыжейки поперечной ободочной кишки (31,9%), поджелудочной железы (35,4%), со спленэктомией (36,9%). Достоверно ниже оказалась частота послеоперационных осложнений после комбинированных операций с резекцией печени (8,3%), клетчатки забрюшинного пространства (25,0%), диафрагмы (27,3%). При изучении послеоперационной

Табл. 1. Частота распространения рака желудка на различные соседние структуры (n=223)

Пораженные соседние структуры	Количество случаев	
	Абс.	%
Брыжейка поперечной ободочной кишки	93	41,7
Поджелудочная железа	91	40,8
Забрюшинное пространство	45	20,2
Диафрагма	39	17,5
Печень	25	11,2
Толстая кишка	20	8,9
Селезенка	14	6,3
Тонкая кишка	13	5,8
Желчный пузырь	4	1,8
Надпочечник	4	1,8
Связки печени	4	1,8
Брюшная стенка	3	1,3
Легкое	1	0,4
Перикард	1	0,4

Табл. 2. Непосредственные результаты радикальных вмешательств при резекции различных соседних структур

Резецированные соседние структуры	Всего случаев (n=169)	Имели осложнения		Умерли	
		Абс.	%	Абс.	%
Брыжейка поперечной ободочной кишки	72	23	31,9	5	6,9
Поджелудочная железа	65	23	35,4	4	6,2
Клетчатка забрюшинного пространства	24	6	25	2	8,3
Диафрагма	33	9	27,3	2	6,1
Печень	12	1	8,3	1	8,3
Толстая кишка	24	7	29,2	1	4,2
Селезенка	84	31	36,9	6	7,1

летальности не выявлено значимых различий по данному показателю среди пациентов указанных подгрупп.

Учитывая высокий уровень послеоперационных осложнений после комбинированных вмешательств с резекцией поджелудочной железы, было изучено влияние подобных операций при местнораспространенном раке желудка на частоту развития послеоперационного панкреатита/панкреонекроза.

В нашем исследовании послеоперационный панкреатит/панкреонекроз явился наиболее частым осложнением R0-вмешательств. Из 169 больных первой группы у 65 (38,5%) оперативное лечение сопровождалось резекцией поджелудочной железы, при этом частота послеоперационного панкреатита/панкреонекроза среди пациентов данной категории составила 16,9%. Среди 104 (61,5%) больных, которым не выполнялось вмешательство на поджелудочной железе, данное осложнение встречалось в 5,8% случаев (табл. 3).

Таким образом, при оперативном лечении местнораспространенного рака желудка вмешательство на поджелудочной железе достоверно увеличивает риск развития послеоперационного панкреатита/панкреонекроза.

Карачун А.М., Синенченко Г.И., Роман Л.Д., Самсонов Д.В.
РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОПУХОЛИ НА РАЗЛИЧНЫЕ СОСЕДНИЕ СТРУКТУРЫ

Табл. 3. Частота послеоперационного панкреатита/панкреонекроза при вмешательстве на поджелудочной железе при местнораспространенном раке желудка

Комбинированное вмешательство	Всего пациентов		Развился панкреатит/панкреонекроз	
	Абс.	%	Абс.	%
С резекцией поджелудочной железы	65	38,5	11	16,9
Без резекции поджелудочной железы	104	61,5	6	5,8
ИТОГО	169	100	17	10,1

В дальнейшем изучена выживаемость пациентов после комбинированных R0 вмешательств с наиболее распространенными в нашем исследовании вариантами инвазии опухоли желудка в различные соседние органы и структуры.

Как видно на рисунке, а также из таблицы 4, более благоприятных отдаленных результатов лечения удалось достигнуть при поражении опухолью желудка печени (5-летняя выживаемость достигла 44,4%), брыжейки поперечной ободочной кишки (более 5 лет прожило 29,3% пациентов), толстой кишки (5-летняя выживаемость составила 33,3%).

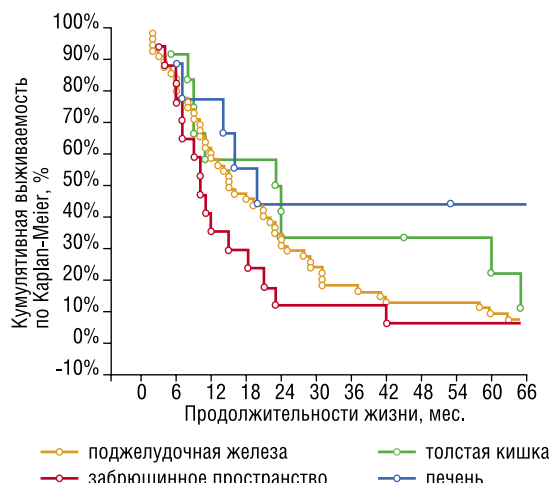
Достоверно менее благоприятные результаты отмечены после хирургического лечения больных с распространением опухоли желудка на клетчатку забрюшинного пространства (5-летняя выживаемость составила 5,9%), селезенку (9,1%), поджелудочную железу (10,9%).

Заключение

Результаты хирургического лечения местнораспространенного рака желудка зависят от того, какие из соседних структур поражены опухолевой инвазией. Интраоперационная оценка распространения рака желудка на соседние органы и ткани может помочь в прогнозировании возможных непосредственных и отдаленных результатов лечения. Полученные в ходе настоящего исследования данные позволяют хирургу оценить вероятность развития послеоперационных осложнений и начать их раннюю профилактику, соотнести риск комбинированного вмешательства с возможным прогнозом заболевания.

Литература

- Абдихакимов А.Н. Результаты хирургического лечения местнораспространенного рака желудка T4N2M0 / А.Н. Абдихакимов // Анналы хирургии. — 2003. — № 1. — С. 23–27.
- Брехов Е.И. Хирургическое лечение местно-распространенного рака желудка с послеоперационной лучевой терапией / Е.И. Брехов [и др.] // Рос. онкол. журн. — 2003. — № 4. — С. 24–26.
- Давыдов М.И. К вопросу о роли хирургии в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка / М.И. Давыдов [и др.] // Анналы хирургии. — 2002. — № 2. — С. 33–41.
- Кармановская О.Б. Адьювантная терапия рака желудка: за и против / О.Б. Кармановская // — 2000. — URL: <http://www.rosoncweb.ru>.
- Мельников А.В. Клиника рака желудка / А.В. Мельников. — Л.: Медгиз, 1960. — 368 с.
- Симонов Н.Н. Рациональное обеспечение комбинированных операций при местнораспространенном раке желудка / Н.Н. Симонов [и др.] // Вест. хирургии. — 1997. — Т. 156, № 3. — С. 22–25.
- Скоропад В.Ю. Рациональная тактика лечения местно-распространенного рака желудка: место лучевой терапии / В.Ю. Скоропад // Практик. онкология. — 2009. — Т. 10, № 1. — С. 28–35.
- Стилиди И.С. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка / И.С. Стилиди, С.Н.



Выживаемость больных после комбинированных R0 вмешательств при инвазии опухоли желудка в некоторые соседние органы

Табл. 4. Выживаемость больных после радикальных вмешательств при инвазии опухоли желудка в различные соседние структуры

Пораженные соседние структуры	Выживаемость					Медиана выживаемости
	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	
Брыжейка поперечной ободочной кишки	59,7%	40,3%	34,3%	32,8%	29,3%	16 мес.
Поджелудочная железа	61,8%	34,5%	18,2%	12,7%	10,9%	15 мес.
Диафрагма	66,7%	33,3%	33,3%	25,4%	25,4%	16 мес.
Забрюшинное пространство	41,2%	11,8%	11,8%	5,9%	5,9%	10 мес.
Толстая кишка	58,3%	50,0%	33,3%	33,3%	33,3%	23 мес.
Селезенка	54,6%	18,2%	9,1%	9,1%	9,1%	15 мес.
Печень	77,8%	44,4%	44,4%	44,4%	44,4%	20 мес.

Неред // Практик. онкология. — 2009. — Т. 10, № 1. — С. 20–27.

- Тарасов В.А. Хирургическое лечение распространенных форм рака желудка / В.А. Тарасов [и др.] // Практик. онкология. — 2001. — Т. 3, № 7. — С. 52–58.
- Чарторижский В.Д. Хирургическое лечение местнораспространенного рака желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Д. Чарторижский. — СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 1996. — 27 с.
- Carbani F. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-year experience / F. Carbani [et al.] // J. Surg. Oncol. — 2005. — Vol. 90, № 2. — P. 95–100.
- Dhar D.K. Prognosis of T4 gastric carcinoma patients: an appraisal of aggressive surgical treatment / D.K. Dhar [et al.] // J. Surg. Oncol. — 2001. — Vol. 76, № 4. — P. 278–282.
- Kobayashi A. Aggressive surgical treatment for T4 gastric cancer / A. Kobayashi [et al.] // J. Gastrointest. Surg. — 2004. — Vol. 8, № 4. — P. 464–470.
- Kim D.Y. T4 gastric carcinoma: the benefit of non-curative resection / D.Y. Kim [et al.] // Anz J. Surg. — 2006. — Vol. 76, № 6. — P. 453–457.
- Maehara Y. Prognosis and surgical treatment of gastric cancer invading the pancreas / Y. Maehara [et al.] // Oncol. — 2000. — Vol. 59, № 1. — P. 1–6.
- Saito H. Combined resection of invaded organs in patients with T4 gastric carcinoma / H. Saito [et al.] // Gastric Cancer. — 2001. — Vol. 4, № 4. — P. 206–211.
- Piso P. Results of combined gastrectomy and pancreatic resection in patients with advanced primary gastric carcinoma / P. Piso [et al.] // Dig. Surg. — 2002. — Vol. 19, № 4. — P. 281–285.

Контактная информация

Карачун Алексей Михайлович
Тел. факс: +7 (812) 596-87-56, e-mail: Dr.A.Karachun@gmail.com

ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ: ОПЫТ ПИРОГОВСКОГО ЦЕНТРА

Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С.,
Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Мельниченко В.Я.,
Саржевский В.О., Теплых Б.А.

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК:&&&&&&&&&???????????

Резюме

В статье представлены организационные аспекты оказания специализированной онкологической помощи в многопрофильном стационаре, приведен опыт Пироговского центра по оптимизации лечения больных онкологического профиля. Сделан предварительный вывод об эффективности представленного в работе подхода организации онкологической службы многопрофильного стационара, отмечена необходимость дальнейшего поиска путей улучшения диагностики и лечения этой тяжелой категории больных путем накопления и анализа большого клинического материала.

Ключевые слова: онкология, организация, многопрофильный стационар.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ: ОПЫТ ПИРГОВСКОГО ЦЕНТРА

**Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Стойко Ю.М.,
Замятин М.Н., Мельниченко В.Я., Саржевский В.О., Теплых Б.А.**

В статье представлены организационные аспекты оказания специализированной онкологической помощи в многопрофильном стационаре, приведен опыт Пироговского центра по оптимизации лечения больных онкологического профиля. Сделан предварительный вывод об эффективности представленного в работе подхода организации онкологической службы многопрофильного стационара, отмечена необходимость дальнейшего поиска путей улучшения диагностики и лечения этой тяжелой категории больных путем накопления и анализа большого клинического материала.

Ключевые слова: онкология, организация, многопрофильный стационар.

Введение

По данным ВОЗ онкологические заболевания являются основной причиной смерти на Земле. Так, в 2008 году от рака умерло 7,6 миллионов человек (13% всех летальных исходов на планете). Рак легких унес 1,4 миллионов жизней, рак желудка – 740 тысяч, рак печени – 700 тысяч, колоректальный рак явился причиной смерти 610 тысяч человек, а рак молочной железы – 460 тысяч. В РФ по данным Российского Центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии в 2010 году [1] от злокачественных новообразований умерло 270 тысяч человек. По прогнозам экспертов ВОЗ заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний будет, к сожалению, неуклонно расти. К 2030 году расчетная смертность может составить 12 миллионов человек в год. Тенденция к росту заболеваемости четко прослеживается и в России. Так, показатель распространенности злокачественных новообразований среди населения РФ достиг в 2010 г. 1969,0 на 100 000 населения, что выше уровня 2000 г. (1448,2) на 36,0% [1]. В 2010 г. в РФ впервые выявлено 516 874 случая злокачественных новообразований, что на 2,4% больше, чем в 2009 году [1]. Указанные факты, отражающие рост заболеваемости в РФ, возможно, связаны с улучшением диагностических возможностей в российских медицинских учреждениях благодаря реализации мероприятий в рамках Национальной онкологической программы.

Экспертами ВОЗ также отмечается тот факт, что порядка 30% смертей от рака можно предотвратить.

Имеется ввиду, что при *организации* профилактических и лечебных мероприятий, соответствующих современным требованиям онкологической науки и практики, шанс на излечение или значимое продление жизни могут получить почти треть обреченных больных с различными злокачественными новообразованиями. Таким образом, подчеркивается огромная социальная значимость организации мероприятий, направленных на профилактику и лечение злокачественных опухолей, поиск путей улучшения результатов лечения этой тяжелой и обширной категории больных.

Организация онкологической помощи в России

Современная организация онкологической службы в России берет свое начало с 50-х годов XX века, когда Постановлением Правительства СССР от 30.04.1945 было предусмотрено создание сети и иерархии онкологических учреждений. В послевоенные годы в стране появилась сеть из республиканских, краевых, областных, городских (крупные районные и областные центры), межрайонных диспансеров, которая сохранилась практически в прежнем виде до наших дней. Помимо онкологических диспансеров в России имеются специализированные онкологические отделения в лечебных учреждениях общего профиля и федеральных медицинских центрах, где оказывается лечебная помощь онкологическим больным. Научно-методическую, организационно-методическую и лечебно-профилактическую работу ведут научно-исследовательские институты онкологии и радиологии,

находящиеся в ведомстве Минздравсоцразвития РФ или РАМН [2].

Современный порядок оказания медицинской помощи населению РФ при онкологических заболеваниях определен Приказом Минздравсоцразвития России №944н от 3 декабря 2009 г. [3]. Онкологический пациент проходит через этапы *первичной и специализированной* (в том числе высокотехнологичной) медицинской помощи. Оказание *плановой первичной* помощи организуется в амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждениях здравоохранения на основе взаимодействия врачей первичного звена здравоохранения: участковых врачей-терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей), врачей – хирургов и врачей-онкологов. При подозрении или выявлении злокачественного новообразования пациента направляют в первичный онкологический кабинет (отделение), после чего врач-специалист первичного онкологического кабинета направляет пациента в онкологический диспансер, онкологическую больницу для уточнения диагноза и определения последующей тактики ведения пациента. *Специализированная*, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь больным с онкологическими заболеваниями, осуществляется в онкологических диспансерах, онкологических больницах, а также в федеральных учреждениях, оказывающих медицинскую помощь [3].

Основная часть специализированной онкологической помощи в России осуществляется в узкопрофильных учреждениях, специализирующихся только в области онкологии. Остается ряд высококвалифицированных медицинских организаций с более широкой медицинской направленностью, где также имеются возможности проведения специализированного лечения онкологического больного. Так, согласно Приказу Минздравсоцразвития России №1673/658/79 от 27 декабря 2011 г. «О плановых объемах высокотехнологичной медицинской помощи государственным бюджетным учреждениям, подведомственным Министерству здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральному медико-биологическому агентству, и государственным учреждениям, подведомственным Российской академии медицинских наук, в 2012 году» по профилю ВМП «онкология» медицинскую помощь оказывают 28 учреждений, не являющихся узко профилированными в плане онкологии [4]. Данный перечень охватывает медицинские многопрофильные стационары, в том числе федерального уровня, имеющие право оказывать высокотехнологичную специализированную онкологическую помощь. Понятно, что общий список российских многопрофильных учреждений, проводящих специализированное (не в рамках ВМП) лечение онкологических пациентов, значимо больше.

Организация онкологической помощи в многопрофильном стационаре

Нормативной базой для организации специализированной онкологической помощи в многопрофильном

стационаре является уже упоминавшийся выше приказ Минздравсоцразвития РФ №944н от 3 декабря 2009 г. [3]. В ссылке приложения № 4 «Положение об организации деятельности онкологического диспансера» отмечено следующее: «Рекомендуется использовать данное положение при организации деятельности иных медицинских организаций (структурных подразделений медицинских организаций), оказывающих медицинскую помощь онкологическим больным...». Согласно упомянутому приложению № 4, структура онкологического диспансера включает: поликлиническое отделение, дневной стационар, диагностические отделения (цитологической, лучевой, внутривидовой эндоскопической диагностики, патологоанатомическая, клинично-диагностическая лаборатории), лечебные отделения (операционный блок, отделения реанимации и интенсивной терапии, отделение противоопухолевой лекарственной терапии, отделения онкологии хирургического профиля (торакальной онкологии, абдоминальной онкологии, онкоурологии, онкогинекологии, опухолей головы и шеи, опухолей костей, кожи и мягких тканей), отделения радиотерапии, паллиативной помощи), службу радиационной безопасности. Понятно, что в большинстве многопрофильных учреждений отсутствует столь всеобъемлющая структура, являющаяся оптимальной с точки зрения организации онкологической помощи. Клиническая практика в действительности такова, что в большинстве многопрофильных стационаров онкологическая помощь оказывается на базе одного или нескольких специализированных отделений, либо вообще на базе отделений общего профиля. Кроме того, в ряде многопрофильных учреждений отсутствует возможность проведения комбинированной специализированной онкологической помощи из-за отсутствия в составе учреждения, например, радиологического или химиотерапевтического отделения.

Указанные особенности накладывают особую ответственность в организации специализированной онкологической помощи в многопрофильном стационаре с учетом необходимости обеспечения адекватности, целостности и преемственности в лечении онкологического больного.

В Пироговском Центре специализированную онкологическую помощь ежегодно получают более 2000 больных. Основными нозологическими единицами, по поводу которых оказывается специализированная онкологическая помощь, являются следующие (в порядке убывания): рак молочной железы, колоректальный рак, рак простаты, рак почки, рак щитовидной железы, рак легкого, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак гениталий, опухоли средостения (рис. 1).

С целью упорядочить, повысить эффективность и обеспечить преемственность специализированной онкологической помощи в Центре в 2011 году был издан приказ, регламентирующий оказание медицинской помощи больным онкологического профиля. Приказ, главным образом, предусматривает использование «Ин-



Рис. 1. Распределение онкологических нозологий, по поводу которых осуществляется специализированная онкологическая помощь в Пироговском Центре.

струкции по оказанию медицинской помощи онкологическому больному в Центре» и утверждает положение «О комиссии (консилиуме) по отбору пациентов для оказания медицинской помощи больным онкологического профиля».

Согласно разработанной «Инструкции», больные солидными новообразованиями разделяются на следующие категории, предусматривающие отличия в тактике ведения пациента:

Категория	Дефиниция категории
А	впервые выявленный онкологический больной при плановой госпитализации
Б	впервые выявленный онкологический больной при экстренной госпитализации
В	больной с диагнозом «злокачественное новообразование» в анамнезе
Г	больной с подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования, направленный для прохождения первичного лечения (или продолжения лечения) в Центр

Остановимся несколько подробнее на характеристике выделенных категорий пациентов.

Категория А. «Впервые выявленный онкологический больной при плановой госпитализации».

К данной категории относятся больные, у которых диагноз «злокачественное новообразование» был верифицирован впервые при проведении обследования в Центре. Решение о тактике ведения такого больного принимается индивидуально в зависимости от диагностических и лечебных возможностей Центра, согласования со страховой компанией, желания пациента, его доверенных лиц и др. Предварительное решение принимается совместно заведующим отделением и врачом-онкологом. В случае принятия предварительного решения об оказании онкологической помощи на базе Центра, пациент представляется в «Комиссию (консилиум) по отбору пациентов для оказания медицинской помощи больным онкологического профиля».

Категория Б. «Впервые выявленный онкологический больной при экстренной госпитализации».

В указанную категорию входят больные, поступающие в Центр по экстренной госпитализации, с предварительным не онкологическим диагнозом, у которых при выполнении обследования или в процессе экстренного оперативного вмешательства выявляется злокачественное новообразование (например, больной с диагнозом направления «острая кишечная непроходимость», у которого при экстренном оперативном вмешательстве диагностируется стенозирующий рак толстой кишки). При выявлении указанных случаев и необходимости проведения экстренного оперативного вмешательства дежурный хирург докладывает клиническую ситуацию администрации Центра и согласовывает последующие действия с хирургом-онкологом соответствующего направления. В последующем в плановом порядке (не позднее 3 суток после поступления в стационар) пациент представляется на онкологическую комиссию для определения плана дальнейшей диагностической и лечебной тактики.

Категория Г. «Больной с диагнозом «злокачественное новообразование» в анамнезе».

Если у пациента с диагнозом «злокачественное новообразование» в анамнезе по результатам проведенного обследования нет признаков рецидива онкозаболевания, и больной состоит под наблюдением онколога по месту жительства, то такой больной онкологом не осматривается и на онкологическую комиссию не представляется.

Категория Д. «Больной с подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования, направленный для прохождения первичного лечения (или продолжения лечения) в Центр».

Пациенты с морфологически верифицированным диагнозом злокачественного новообразования, направленные для прохождения первичного лечения (или продолжения лечения), представляются на онкологическую Комиссию с заранее подготовленной медицинской документацией, обязательно отражающей морфологический диагноз и стадию заболевания. Каждый представленный случай подлежит детальному коллегиальному обсуждению с использованием современных классификаций злокачественных новообразований, протоколов обследования и лечения онкологических больных, принятых в России и за рубежом.

«Комиссия (консилиум) по отбору пациентов для оказания медицинской помощи больным онкологического профиля» является основным экспертным органом Центра. В состав комиссии входят специалисты-онкологи: председатель комиссии, члены комиссии, секретарь. Основными задачами комиссии являются:

- рассмотрение медицинских документов пациентов, направленных в стационар для оказания помощи по поводу злокачественных новообразований, с оценкой

- полноты проведенного обследования, наличия морфологической верификации диагноза, необходимости проведения дополнительных обследований и их алгоритма;
- принятие решений о возможности и целесообразности оказания специализированной (в том числе и по каналу ВМП) онкологической помощи (индивидуально по каждому пациенту) на базе Центра или необходимости направления пациента в другое специализированное ЛПУ;
- коллегиальное, с обязательным участием соответствующих специалистов, принятие решения о последовательности и адекватности соблюдения всех принципов и компонентов лечения (хирургического, лекарственного, лучевой терапии или других методов);
- мониторинг и анализ количественных и качественных показателей оказания онкологической помощи в Центре;
- рекомендации по внедрению новых лечебно-диагностических технологий;
- разработка и внедрение в клиническую практику организационно-методических документов онкологической направленности.

Указанная структура организации онкологической помощи в многопрофильном стационаре позволяет обеспечить индивидуальный подход к каждому онкологическому больному. В случае принятия решения об оказании специализированной медицинской помощи на базе Центра, обсуждается программа лечения конкретного пациента, для реализации которой привлекаются необходимые ресурсы Центра, в некоторых случаях приглашаются для консультации ведущие российские специалисты в области онкологии. Реализация лечебных программ проводится с использованием опыта российской онкологической школы, Европейских и Североамериканских рекомендаций по клинической онкологии [5, 7, 8].

Больные, которым согласно протоколу показано проведение лучевой терапии, после проведения этапа или этапов лечения на базе Центра, направляются в учреждение, располагающее возможностью лучевого лечения. Если больному онкологический диагноз выставляется впервые и лучевая терапия является необходимым компонентом лечения, пациенту предлагается прохождение лечения в лечебном учреждении, где имеется, в том числе и возможность проведения лучевой терапии. Если же лучевая терапия используется не в неoadъювантном режиме и первичный больной предпочел проходить лечение в Центре, после выполнения необходимого этапа специализированной онкологической помощи пациент направляется для прохождения лучевого лечения в соответствующее учреждение.

Пациенты, которым показано проведение химиотерапии, проходят соответствующее лечение на базе Центра в условиях отделения противоопухолевой лекарственной химиотерапии.

Важным этапом в совершенствовании специализированной онкологической помощи в многопрофильном стационаре является создание локальных протоколов по *диагностике и лечению* конкретных нозологических единиц, *профилактике* наиболее частых осложнений лечения. В данном контексте в Центре разработаны локальные протоколы для ряда онкологических заболеваний. В протоколе определена рекомендованная к использованию классификация, указан перечень обязательных диагностических исследований, проведена стратификация больных по стадии заболевания, особенностям клинической ситуации, возможностям оказания специализированной онкологической помощи в Центре. В процессе стратификации пациенты разделяются на группы, для каждой из которых предусматривается свой алгоритм лечения. Одним из наиболее частых осложнений лечения онкологического больного, как известно, являются сосудистые тромбозы и эмболии. С целью стандартизации и повышения эффективности профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, в Центре был предложен и апробирован протокол, в соответствии с которым определяется необходимость профилактики, её способ, требуемый лекарственный препарат, формулируются необходимые в данном контексте рекомендации после выписки пациента из стационара [6].

Внедрение в клиническую практику вышеизложенных подходов позволило исключить единоличное принятие решений и реализацию лечебной программы, не соответствующих современным подходам в онкологии. Возможности многопрофильного стационара в полной мере обеспечили реализацию коллегиального подхода, позволили привлечь к диагностическому и лечебному процессу высококвалифицированных врачей различных специальностей (онкологов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, гематологов и др.), в необходимых случаях выполнить симультантные операции совместно с торакальными, сердечно-сосудистыми хирургами, урологами, гинекологами и другими специалистами. Важно подчеркнуть, что в Центре для лечения этой категории больных применяется весь современный спектр хирургических технологий (в том числе инновационных) и их сочетаний: традиционные оперативные вмешательства («открытые» операции), лапароскопические, торакоскопические, миниинвазивные с ультразвуковой навигацией, эндоскопические, эндоваскулярные, используется роботизированный хирургический комплекс «Da Vinci S», HIFU-технология. Оперативное лечение проводится сертифицированными хирургами-онкологами – докторами и кандидатами наук, имеющими большой опыт в соответствующих разделах хирургии и прошедшими специализацию по соответствующим разделам хирургической онкологии.

За период действия обновленного приказа наметилась тенденция к снижению летальности среди онкологических больных: с 1,95% в 2010 году до 1,48% в 2011 (рис. 2).

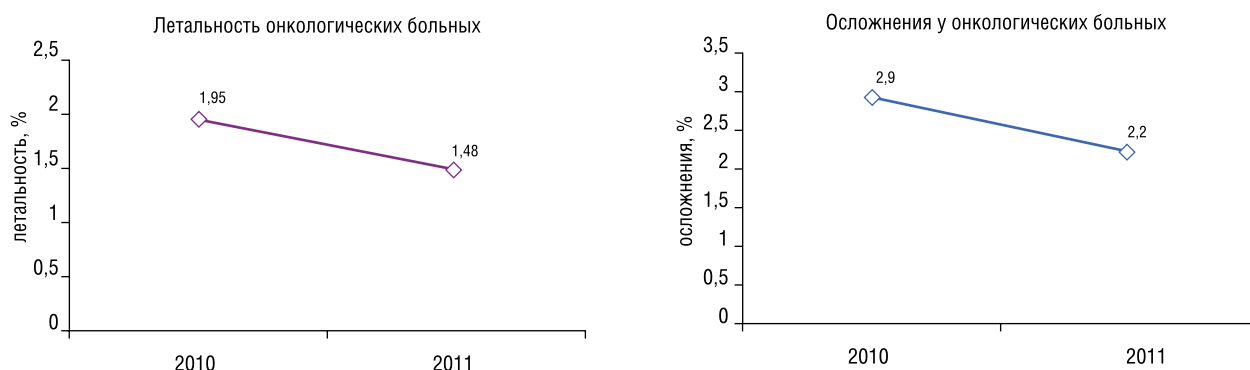


Рис. 2. Показатели летальности и осложнений онкологических больных в Пироговском Центре в 2010, 2011 гг.

При анализе осложнений лечения пациентов онкологического профиля также выявлен ряд закономерностей. Отмечена тенденция к снижению общего числа осложнений при сравнительном анализе показателей 2010 и 2011 годов. Доля осложнений среди онкологических больных в 2010 году составила 2,9 %, а в 2011 г – 2,2 % (рис. 2).

Данные факты, отражающие тенденцию к улучшению показателей летальности и осложнений, возможно, объясняются, в том числе и адекватностью коллегиального выбора метода лечения после комплексной оценки ситуации и осмысления индивидуальных рисков лечения конкретного больного.

Заключение

Категория онкологических больных является одной из самых тяжелых и драматических в медицинской практике. В большинстве случаев успех лечения онкологического пациента зависит от врачей различных специальностей и их эффективного взаимодействия. Этот тезис особенно актуален для медицинских учреждений, не являющихся узко профилированными в области онкологии. Методологический подход, основанный на соблюдении принципов современной онкологии, позволяет оптимизировать оказание специализированной онкологической помощи в многопрофильном стационаре, обладающем широким спектром диагностических и лечебных возможностей.

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. – 188 с.
2. Организация онкологической службы в России (методические рекомендации, пособия для врачей) часть 2/ Под редакцией В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Б.Н. Ковалева. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2007. – 663 с.
3. Приказ Минздравсоцразвития России № 944н от 3 декабря 2009 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при онкологических заболеваниях».
4. Приказ Минздравсоцразвития России № 1673/658/79 от 27 декабря 2011 г. «О плановых объемах высокотехнологичной медицинской помощи государственным бюджетным учреждениям, подведомственным Министерству здра-

воохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральному медико-биологическому агентству, и государственным учреждениям, подведомственным Российской академии медицинских наук, в 2012 году».

5. Руководство по онкологии // Под ред. Чиссова В.И., Дарьяловой С.Л. – М.: «МИА», 2008. – 840 с.
6. Профилактика тромбозмембральных осложнений у онкологических больных в многопрофильном стационаре // М.Н. Замятин, В.О. Саржевский, Ю.М. Стойко. – М.: ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова, 2011. – 16 с.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, USA, 2012.
8. ESMO Clinical Practice Guidelines, 2010–2011.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

МЕТОДЫ ПАНКРЕАТОПРОТЕКЦИИ ПРИ РЕЗЕКЦИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Коробка В.Л.^{1,2}, Данильчук О.Я.², Костюк К.С.², Кострыкин М.Ю.²

¹ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет

² ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». г. Ростов-на-Дону

УДК: 616.37-002-036.12-089.87

Резюме

В работе представлен анализ результатов применения различных вариантов панкреатопротекции у 70 больных хроническим панкреатитом, перенесших прямые резекционные вмешательства на поджелудочной железе. Исходя из вариантов панкреатопротекции, все оперированные больные были разделены на три группы. Первую группу (35 человек) составили больные, которым в послеоперационном периоде с целью профилактики острого послеоперационного панкреатита проводили введение только ингибиторов панкреатической секреции и антиферментных препаратов. Вторую группу (15 человек) составили больные, которым наряду с системной медикаментозной терапией произвели дренирование главного панкреатического протока. Третью группу (20 человек) составили больные, у которых были использованы все варианты панкреатопротекции, включая способ интратрустовой инактивации панкреатического сока. Показано, что комплексное использование методов панкреатопротекции позволяет свести к минимуму вероятность развития как послеоперационного панкреатита, так и несостоятельности панкреатодигестивных анастомозов, что улучшает непосредственные результаты хирургического лечения хронического панкреатита.

Ключевые слова: хронический панкреатит, поджелудочная железа, резекция, профилактика панкреатита.

METHODS OF PANCREATOPROTECTION DURING RESECTION OF THE PANCREAS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

Korobka V.L., Danil'chuk O.Y., Kostyuk K.S., Kostrykin M.Yu.

This article presents an analysis of the results of different variants of pancreatoprotection in 70 patients with chronic pancreatitis who underwent resection of the pancreas. Based on the options for pancreatoprotection, all operated patients were divided into three groups. The first group (35 persons) consisted of patients who are in the postoperative period for prevention of acute postoperative pancreatitis was performed only the introduction of inhibitors of pancreatic secretion and antienzymatic drugs. The second group (15 persons) consisted of patients who, along with systemic drug therapy produced the main pancreatic duct drainage. The third group (20 persons) consisted of patients who had used all the options pancreatoprotection, including the way intraduct inactivation of pancreatic juice. The findings of the study showed that the integrated use of techniques pancreatoprotection to minimize the likelihood of a postoperative pancreatitis, and failure pancreatic-intestinal anastomosis, which improves the immediate results of surgical treatment of chronic pancreatitis.

Keywords: chronic pancreatitis, the pancreas, resection, prevention of pancreatitis.

Актуальность. Проблема послеоперационного деструктивного панкреатита после резекционных вмешательств на поджелудочной железе (ПЖ) остается актуальным вопросом современной панкреатологии. Острый послеоперационный панкреатит (ОПП) является одним из самых тяжелых и трудно прогнозируемых осложнений. По данным различных авторов, частота возникновения ОПП после вмешательств на желчных путях и ПЖ достигает 30–55%, при этом летальность при его деструктивных формах достигает 50–85% [1, 3, 4].

Неизбежность развития ОПП при оперативных вмешательствах на ПЖ обусловлена спецификой микроскопического строения органа и особенностями его физиологии, когда любое воздействие на ткань органа в процессе оперативного вмешательства, запускает каскад патологических изменений в ткани органа, приводящих к развитию патологического состояния [5]. Активация протеолитических ферментов ПЖ, запуская аутокаталитические реакции в панкреатоцитах, является главным звеном в патогенезе ОПП. Под действием трипсина активизируются все зимогены ферментов ПЖ и калликреин-кининовая система [6]. Угнетение ингибиторных систем усугубляет картину ферментативных нарушений, что приводит к местным и общим биохимическим расстройствам.

Непосредственное оперативное вмешательство на ПЖ, сопровождающееся пересечением сосудов и паренхиматозными кровоизлияниями, приводит к нарушению

ее кровоснабжения, что само по себе может вызывать вторичную деструкцию паренхимы. Проведенные экспериментальные исследования доказали, что выполнение резекции ПЖ даже с применением прецизионной техники и соблюдением принципа анатомичности, не исключает появление ОПП, сопровождающегося гнойными осложнениями брюшной полости и забрюшинного пространства [2].

На сегодняшний день профилактика ОПП заключается в уменьшении явлений панкреатической гиперсекреции, протоковой гипертензии и обструкции главного панкреатического протока. Охранительный пищевой режим, системное использование ингибиторов панкреатической секреции и антиферментных препаратов, хирургические методы дренирования протоковой системы и паранкреатическое введение препаратов снижающих секрецию ПЖ позволяют воздействовать на основные патогенетические факторы ОПП и предупреждать его развитие. Тем не менее, избирательное использование данных методов и отсутствие комплексных профилактических мероприятий не позволяет в полной мере избежать развития острого панкреатита в послеоперационном периоде [8, 9].

Целью нашей работы стал анализ непосредственных результатов прямых операций на ПЖ и оптимизация комплекса профилактических мероприятий, направленных на предупреждение послеоперационного панкреатита.

Материалы и методы

Ретроспективно и проспективно проанализированы непосредственные результаты 70 прямых резекционных вмешательств на ПЖ у больных хроническим панкреатитом (ХП), выполненных в Центре функциональной гастроэнтерологии и реконструктивно-пластической хирургии Ростовской областной клинической больницы с 2005 по 2011 год.

Табл. 1. Распределение больных по полу и возрасту

Возраст больных	Пол		Всего
	мужской	женский	
До 30 лет	8	2	10
31–50	28	3	31
51–70	12	4	16
Старше 70 лет	6	3	9
Всего	57	13	70

На момент госпитализации у больных имелось одно или сочетание нескольких осложнений, отягчающих течение основного заболевания.

Табл. 2. Характеристика осложнений основного заболевания

Осложнения	Всего
Болевой синдром	56
Вирсунголитиаз	6
Вирсунгоэктазия и кистозная трансформация ПЖ	28
Гипертензия желчных протоков, холестаз и механическая желтуха	30
Хроническая дуоденальная непроходимость	7
Парапанкреатический инфильтрат	14
Портальная гипертензия	11
Формирование свищей	7
Ферментативный перитонит	1
Состояние после операций	11

Основными видами оперативных вмешательств у больных были органосохраняющие резекции ПЖ. Дуоденумсохраняющую резекцию головки ПЖ (операцию Бегера) выполнили 15 больным. У этих больных реконструктивный этап операции завершили временным дренированием панкреатического протока культи ПЖ. Локальную резекцию головки ПЖ с продольной панкреатикоэнтеростомией (операцию Фрея) выполнили 18 больным. У 6 больных, в связи с локализацией патологического процесса в области перешейка ПЖ, выполнили медиальную резекцию органа, при этом операцию завершали временным дренированием протоковой системы ПЖ. Еще 17 больным выполнили дистальные резекции ПЖ с раздельным глухим ушиванием главного панкреатического протока (ГПП) и культи ПЖ. При подозрении злокачественного поражения ПЖ у 14 больных выполнили пилоросохраняющую панкреатодуоденальную резекцию (ППДР).

С целью профилактики ОПП у оперированных больных мы применяли различные варианты лечебных мероприятий. Вне зависимости от проведенного оперативного вмешательства всем больным интраоперационно устанавливали назогастральный зонд на период от 7 до 9 суток с целью декомпрессии желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде, и в течение первых 3–5 дней полностью исключали энтеральное питание. Также проводили системную медикаментозную терапию. Интраоперационно внутривенно капельно вводили Гордокс в дозе 200 тысяч КИЕ с последующим введением среднесуточной дозы препарата 400 тысяч КИЕ до нормализации показателя амилазы крови. В течение первых трех суток после операции осуществляли ингибирование панкреатической секреции введением Октреотида 300 мкг в сутки внутривенно инфузатом с последующим переходом на подкожное введение и далее в зависимости от лабораторной динамики ферментемии [7]. Наряду с вышеописанными мероприятиями применяли временное дренирование ГПП и собственный способ инактивации панкреатического сока путем капельного введения через микроирригатор непосредственно в протоковую систему ПЖ Гордокса из расчета 10 ЕД на 1 мл секрета (патент РФ № 2393780).

Таким образом, исходя из вариантов панкреатопротекции, все оперированные больные были разделены на три группы.

Первую группу (35 человек) составили больные, которым в послеоперационном периоде с целью профилактики ОПП проводили введение только ингибиторов панкреатической секреции и антиферментных препаратов: 17 больных после дистальных резекций ПЖ с раздельным глухим ушиванием главного панкреатического протока (ГПП) и культи ПЖ и 18 больных после локальной резекции головки ПЖ с продольной панкреатикоэнтеростомией.

Вторую группу (15 человек) составили больные, которым наряду с системной медикаментозной терапией произвели дренирование ГПП. Наружное дренирование ГПП через подвешную энтеростому произвели 12 больным, посредством трансазального дренирования 1 больному. Еще в 2 случаях дренирование ГПП осуществили «потерянным» дренажом. В эту группу вошли 3 больных после дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ, 8 больных после ППДР и 4 больных после медиальной резекции ПЖ.

Третью группу (20 человек) составили больные, у которых были использованы все варианты панкреатопротекции, включая способ внутрипротоковой инактивации панкреатического сока. В эту группу вошли 12 больных после дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ, 6 больных после ППДР и 2 больных после медиальной резекции ПЖ.

Результаты

Для объективной оценки эффективности примененных способов панкреатопротекции в группах опериро-

ванных больных анализировали воспалительные изменения крови, уровень амилаземии, количество и характер отделяемого по улавливающим дренажам брюшной полости, а также данные инструментальных методов, полученных в различные сроки после операции.

У всех 35 больных первой имелись воспалительные изменения крови. Лейкоцитоз от 18 до $21 \times 10^9/\text{л}$ держался у 13 больных в течение 15 суток, у 10 – до 13 суток, у 8 – до 7 суток и у 4 до 5 суток послеоперационного периода. У 21 больного на протяжении 9–18 суток регистрировалась амилаземия с превышением нормальных показателей в 2–3 раза. Такие изменения лабораторных показателей потребовали назначения комбинаций антибактериальных препаратов, а также больших доз антиферментных препаратов. У 11 больных этой группы отмечалось длительное (до 20 суток) поступление мутного отделяемого по улавливающим дренажам брюшной полости, у 8 до 12 суток, у 3 до 9 суток. Проведенные инструментальные исследования выявили у этих больных выраженные воспалительные и инфильтративные изменения прапанкреатической клетчатки в зоне операции. В 6 случаях при СКТ органов брюшной полости было обнаружено скопление экссудата в прапанкреатической клетчатке и в области культи ПЖ, что потребовало выполнить повторное оперативное вмешательство. Этим больным осуществляли эвакуацию экссудата под рентген и УЗ-контролем дополнительным дренированием брюшной полости. Также в 3 случаях был диагностирован реактивный плеврит, потребовавший проведения плевральных пункций. Возникшие воспалительно-инфильтративные осложнения у большинства больных этой группы обусловили длительное нахождение дренажей в брюшной полости и проведение мощной антибактериальной терапии, что увеличило сроки стационарного лечения до 28–32 дней.

Послеоперационный период у больных второй группы также имел осложненное течение. У 12 оперированных в течение 8–11 суток отмечался лейкоцитоз до 16 – $18 \times 10^9/\text{л}$, у 9 больных в течение 4–13 суток регистрировалась амилаземия до 120 – 160 У/л. В 5 клинических наблюдениях после дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ, до 21–26 суток после операции регистрировали поступление мутного отделяемого по дренажам, установленным к зоне резекции головки. Мутное отделяемое по дренажам брюшной полости было и у больных после ППДР и медиальной резекции ПЖ, соответственно 2 и 1 больной. Выполненные этим больным инструментальные исследования выявили наличие воспалительных и инфильтративных изменений, как в области резецированной головки, так и зоне панкреатоэнтероанастомозов. При этом у 3 больных, после операции Бегера, за счет выраженного воспалительного инфильтрата в области резецированной головки имелись явления дуоденальной непроходимости и транзиторные желтухи, еще у 1 больного – реактивный плеврит. Проведенная медикаментозная терапия у этих больных позволила консервативно купировать возникшие осложнения, не прибегая к повторным оперативным

вмешательствам. Больные были выписаны из стационара на 25–26 сутки после операции. В этой группе больных зарегистрирован 1 летальный исход. Причиной смерти явилось аррозивное кровотечение из верхней брыжеечной артерии, развившееся на 14 сутки после операции. Данный больной был повторно оперирован, однако оперативное вмешательство не позволило избежать летального исхода.

В группе с комплексной профилактикой послеоперационного панкреатита число возникших послеоперационных осложнений было значительно ниже. Умеренный лейкоцитоз до 12 – $14 \times 10^9/\text{л}$ отмечался у 10 больных в течение первых 4–5 суток после операции, с последующей нормализацией показателей на фоне проводимой антибактериальной терапии. Амилаземия до 112 – 116 У/л в течение 3–7 суток регистрировалась у 6 больных и не потребовала увеличения доз ингибиторов и антиферментных препаратов, при интрапанкреатическом введении Гордокса. Объективные данные, полученные в ходе исследования нативного сока ПЖ, как пред введением препарата, так и на 7 сутки после его введения, показали, что к 7 суткам после введения Гордокса в ГПП отмечалось достоверное снижение высокой фоновой активности трипсиноподобных протеиназ (ТП), калликреина (К) при постоянном содержании прекалликреина (ПК) и повышение активности карбоксипептидаз (КОП), завершающих деградацию низкомолекулярных пептидов. При этом достоверный рост активности α -2М и α -1ПИ, содержащихся в соке ПЖ, способствовал более эффективному ограничению активности трипсиноподобных протеиназ, включая калликреин, что расценивалось как благоприятный признак, поскольку уменьшало воспалительные проявления в ПЖ и соотносилось с клинической картиной (табл. 3).

Табл. 3. Изменение активности протеиназ и ингибиторов в соке ПЖ при интрапанкреатическом введении Гордокса

Показатель	Исходные данные (до введения Гордокса)	7 суток (после введения Гордокса)
ТП мЭЕ/мл	$1621 \pm 77,2$	$1226 \pm 51,8^*$
К мед/мл	$965,1 \pm 42,3$	$757,2 \pm 36,1^*$
ПК мед/мл	$2317 \pm 96,5$	$2413 \pm 71,4$
КОП мкМ/мл	$0,218 \pm 0,01$	$1,133 \pm 0,1^*$
α -2М ИЕ/мл	$6,085 \pm 0,3$	$7,209 \pm 0,2^*$
α -1ПИ ИЕ/мл	$22,04 \pm 1,2$	$43,0 \pm 2,1^*$

Примечание: * – различия достоверны по отношению к исходным данным (до введения Гордокса) ($p < 0,01$).

Дренажи брюшной полости у большинства больных третьей группы функционировали до 20 суток, при этом динамика и характер отделяемого по дренажам были различными. На протяжении 1–2 суток после операции динамика отделяемого оставалась неизменной – порядка 200–300 мл раневого экссудата, с 3–4 суток количество

его не превышало 100–150 мл. К 20 суткам после операции количество отделяемого не превышало 30–40 мл и носило преимущественно серозный характер. Лишь у 3 больных этой группы отмечалось поступление мутного отделяемого по дренажам, в 1 случае после операции Бегера и в 2 – после ППДР. Контрольные инструментальные исследования органов брюшной полости у больных этой группы показали, что имевшиеся инфильтративные и воспалительные изменения в зоне операции у 9 больных, были менее выражены по сравнению с двумя другими группами, и не вызывали нарушения функции соседних органов пищеварительной системы и сосудистых структур, что позволило выписать пациентов на 22–24 сутки.

Выводы

Анализ результатов применения различных вариантов панкреатопротекции у больных, перенесших прямые резекционные вмешательства на ПЖ по поводу ХП, показал, что избирательное использование методов профилактики послеоперационного панкреатита не позволяет в полной мере избежать развития данного осложнения, тогда как комплексный подход достоверно снижает вероятность развития как послеоперационного панкреатита, так и несостоятельности панкреатодигестивных анастомозов, что улучшает непосредственные результаты хирургического лечения ХП.

Контактная информация

Коробка Вячеслав Леонидович
Тел.: +7 (918) 558-47-91
e-mail: orph-rokb@yandex.ru

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АКЦИДЕНТАЛЬНОЙ ИНВОЛЮЦИИ ТИМУСА ПОСЛЕ СПЛЕНЭКТОМИИ

Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю.,
Михайлова М.Н., Кострова О.Ю.

ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет
им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

УДК: 612.438:616.411-089.87-008.9-092.18

Резюме

Исследована морфология и иммуногистохимический фенотип тимуса крысы с акцидентальной инволюцией после спленэктомии. Показано, что удаление селезенки сопровождается достоверными изменениями в морфологии тимуса и его иммуногистохимическом фенотипе по сравнению с животными из групп контроля. Через пять месяцев после спленэктомии в тимусе на фоне морфологических признаков атрофии паренхимы достоверно изменяется соотношение тимоцитов к компонентам тимопоэтического микроокружения, увеличивается число дендритных клеток и клеток APUD серии в мозговом веществе железы, а также возрастает экспрессия белков апоптоза в структурах коркового вещества.

Ключевые слова: спленэктомия, тимус, акцидентальная инволюция тимуса, дендритные клетки, клетки APUD серии.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF ACCIDENTAL INVOLUTION OF THE THYMUS AFTER SPLENECTOMY

Moskvichev E.V., Merkulova L.M., Struchko G.Yu.,
Michailova M.N., Kostrova O.Yu.

The morphology and immunohistochemical phenotype of the accidental thymic involution of the rat after splenectomy was study. It is established that splenectomy is accompanied by significant changes in the morphology and immunohistochemical phenotype of the thymus compared to control groups of animals within a month after the operation. Five months after splenectomy in the thymus against a background of morphological atrophy of the parenchyma significantly change in the ratio of thymocytes to the components of the thymocyte microenvironment, the number of dendritic cells and APUD series in the medulla, as well as increased expression of apoptosis proteins in the structures of the cortex.

Keywords: splenectomy, thymus, accidental involution of thymus, dendritic cells, APUD-cells.

Введение

Тимус – центральный орган иммунной защиты, который подвержен возрастным изменениям и является исключительно чувствительным к стрессорному воздействию. Известно, что хронический стресс вызывает инволюцию тимопоэтического компонента железы с последующей структурной перестройкой органа и его атрофией, при этом изменения в железе схожи с возрастной инволюцией, но протекают значительно быстрее [5]. Хирургический стресс также оказывает кратковременное, но обратимое негативное влияние на тимус [1].

Удаление крупного периферического органа иммуногенеза – селезенки приводит к перестройке цепи взаимодействия иммунокомпетентных органов и снижению защитных сил. Это сопровождается нарушением многих звеньев иммунитета, а в некоторых случаях – развитием тяжелой постспленэктомической инфекции или синдрома OPSI (overwhelming post-splenectomy infection) [10]. Ранее было показано, что спленэктомия вызывает акцидентальную инволюцию тимуса, признаки которой сохраняются даже через 120 суток после операции. Было установлено, что спленэктомия сопровождается стойким увеличением уровня кортизола в крови, а так же увеличением уровня биогенных аминов в структурах тимуса [2]. Было высказано предположение, что механизм акцидентальной инволюции может быть опосредован через клетки APUD серии и дендритные клетки (ДК) тимопоэтического микроокружения, но это предположение не было достоверно подтверждено.

Цель исследования – установление морфологических характеристик, иммуногистохимического фенотипа и особенностей цитоархитектоники клеток тимопоэтического микроокружения вилочковой железы при акцидентальной инволюции после спленэктомии.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 42 белых нелинейных крысах-самцах массой 180–220 г в возрасте 5 месяцев. Уход и содержание животных проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Крысы были разделены на три группы. Животным первой группы (22 крысы) под общей анестезией выполняли спленэктомию с соблюдением правил асептики и антисептики. Животным второй группы – ложнооперированные (10 крыс) – выполняли лапаротомию без удаления селезенки. Третью группу составили интактные животные (10 крыс) соответствующего возраста. Контролем служили интактные и ложнооперированные крысы. Выведение всех групп животных из эксперимента проводилось через 60 и 150 суток после операции путем декапитации. Объектом исследования служил тимус. В работе использованы следующие методы:

1. Иммуногистохимический метод с использованием пяти коммерческих моноклональных (МКАТ) и поликлональных (ПКАТ) антител фирм Santa Cruze (США) и Novocastra (Великобритания) [4]:
 - а) МКАТ к цитокератинам эпителиальных клеток;

- б) ПКАТ к белку S-100 (маркер клеток нейроэктодермального происхождения и дендритных клеток),
- в) МКАТ к синаптофизину (маркер нейроэндокринных клеток);
- г) МКАТ к белку-регулятору апоптоза p53;
- е) МКАТ к антиапоптотическому белку bcl-2.

Материал для исследования иммуногистохимическими методами фиксировали 10% нейтральным забуференным формалином в течение 24 час., заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4 мкм. Срезы наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали при температуре 37° С в течение 18 часов. Демаскировка и иммуногистохимическая окраска проводилась на автостейнере Leica Bond Max (Германия). Контролем иммуногистохимической реакции служила неиммунизированная кроличья сыворотка. Результат реакции оценивали с применением микроскопа Leica DM4000B (Германия) путем подсчета позитивно окрашенных клеток на 100 клеток в десяти полях зрения, выражая результаты в процентах и единицах в поле зрения.

2. Окраска гематоксилином и эозином для оценки общегистологической картины и проведения морфометрических измерений.
3. Компьютерная морфометрия с использованием лицензионных программ Leica application suite 3.6.0 (Германия) и Микроанализ (Россия).
4. Статистическая обработка с использованием лицензионного пакета программ MS Office 2003, достоверность определялась t-критерием Стьюдента.

Результаты собственного исследования и обсуждение

Иммуногистохимическое окрашивание препаратов тимуса intactных крыс 6 месяцев антителами к цитокиратинам выявляет развитую сеть эпителиальных клеток коркового и мозгового вещества. Эпителиальные клетки занимают 8,3% площади коркового и 21,9% мозгового вещества доли. Окраска антителами к белкам S-100 и синаптофизину выявляет многочисленные клетки нейроэктодермального и нейроэндокринного происхождения, которые локализуются в мозговом веществе и на границе коркового и мозгового вещества. Количество клеток, дающих положительную реакцию с белком S-100, достигает 18,4 в поле зрения, с синаптофизин – 12,8. При обработке срезов тимуса антителами к белкам-регуляторам апоптоза p-53 и bcl-2 выявляются немногочисленные клетки, дающие положительную реакцию, которые локализуются в корковом и мозговом веществе. Их количество составляет 6,2 и 2,5 клетки в поле зрения, соответственно.

В тимусе intactных крыс 10 месяцев начинают выявляться признаки возрастной инволюции, которые выражаются в снижении массы железы, уменьшении площади доли и мозгового вещества, а так же толщины коркового слоя. Следует отметить, что морфология тимуса при окраске гематоксилином-эозином у intactных крыс на всех сроках эксперимента меняется незначительно, тогда как количе-

ственные показатели иммуногистохимических реакций подвержены существенным изменениям. Нами установлено, что в тимусе intactных крыс 10 месяцев достоверно возрастает число кортикальных эпителиоцитов, которые занимают 15,7% площади. В мозговом же веществе отмечено достоверное уменьшение числа этих клеток до 16,9% (рис. 1). При окраске препаратов тимуса intactных крыс 10 месяцев антителами к белкам S-100 и синаптофизину отмечается существенное увеличение числа клеток, дающих положительную реакцию. Количество клеток, позитивных к S-100, возрастает до 34,3, а позитивных к синаптофизину увеличивается до 22,5 в поле зрения. Обработка препаратов тимуса антителами к белкам-регуляторам апоптоза bcl-2 и p-53 выявляет достоверное увеличение числа клеток, экспрессирующих эти маркеры до 3,9 и 26,8 в поле зрения, соответственно, при этом клетки, экспрессирующие p-53, располагаются преимущественно периваскулярно (рис. 2).

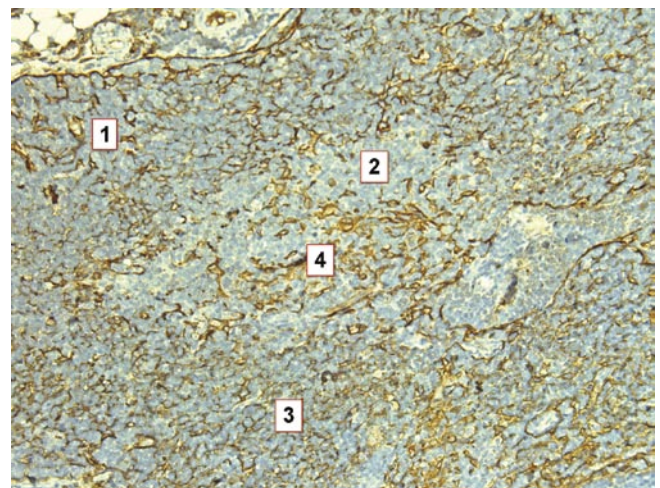


Рис. 1. Тимус intactной крысы 10 месяцев. 1 – корковое вещество, 2 – мозговое вещество, 3 – рыхлая сеть эпителиальных клеток в корковом веществе, 4 – эпителиальные клетки мозгового вещества. Иммуногистохимическая реакция к цитокератинам, ув. 100

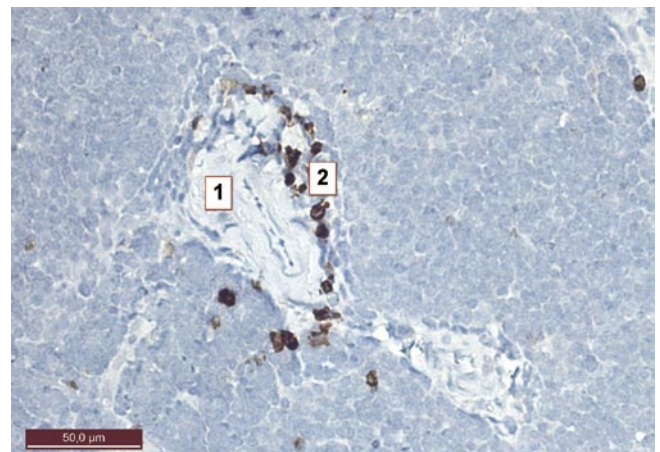


Рис. 2. Тимус intactной крысы 10 месяцев. Периваскулярные скопления клеток, экспрессирующих p-53 в корковом веществе. 1 – кровеносный сосуд мышечного типа. 2 – клетки, экспрессирующие p-53. Иммуногистохимическая реакция к p-53, ув. 400

Изменения в тимусе ложнооперированных крыс на всех сроках достоверно не отличались от изменений у интактных животных. Таким образом, возрастная инволюция сопровождается изменением соотношения эпителиальных клеток к тимической паренхиме с уменьшением их количества в мозговом веществе, а так же повышением экспрессии белков-регуляторов апоптоза и числа клеток нейроэктодермального и нейроэндокринного происхождения в структурах тимуса.

Через месяц после удаления селезенки отмечается уменьшение средней массы тимуса, а также площади мозгового и толщины коркового вещества по сравнению с интактными крысами. Окраска препаратов тимуса спленэктомизированных крыс 6 месяцев антителами к цитокератинам выявляет достоверное уменьшение количества эпителиальных клеток в мозговом веществе по сравнению с интактными и ложнооперированными крысами. Обработка срезов антителами к синаптофизину выявляет достоверное увеличение клеток, экспрессирующих этот антиген, до 19,6 клеток в поле зрения, тогда как число клеток, экспрессирующих S-100, меняется не достоверно. При исследовании белков-регуляторов апоптоза установлено, что экспрессия bcl-2 достоверно не меняется, тогда как количество клеток, экспрессирующих p-53, достоверно повышается до 8,6 клеток в поле зрения.

Через пять месяцев после спленэктомии доли тимуса уменьшены в размерах, в них с трудом прослеживается граница между корковым и мозговым веществом. Междольковые септы расширены и заполнены жировой тканью, на периферии железы определяются доли, подверженные атрофии и состоящие из скоплений эпителиальных клеток без лимфоцитов. Окраска препаратов тимуса антителами к цитокератинам выявляет густую сеть эпителиальных клеток в сохраненных долях, которая занимает 20,3% площади коркового и 22% площади мозгового вещества (рис. 3). При обработке препаратов тимуса антителами к белкам S-100 и синаптофизину выявляются многочисленные клетки нейроэктодермального и нейроэндокринного происхождения, количество которых достоверно выше, чем у интактных и ложнооперированных животных. Окраска антителами к белку-регулятору апоптоза p-53 демонстрирует достоверное повышение экспрессии этого антигена в корковом веществе тимуса по сравнению с интактными и ложнооперированными крысами (рис. 4). Существенные изменения отмечаются в экспрессии bcl-2. Установлено, что количество клеток, экспрессирующих этот антиген выше, чем у интактных и ложнооперированных крыс в 2,3 раза, при этом клетки, дающие положительную реакцию с этим антигеном, располагаются, преимущественно, в мозговом веществе.

Таким образом, инволюция тимуса после спленэктомии сопровождается достоверным увеличением числа эпителиальных клеток коркового и мозгового вещества. Мы полагаем, что подобное увеличение количества эпителиальных клеток, вероятно, является относительным

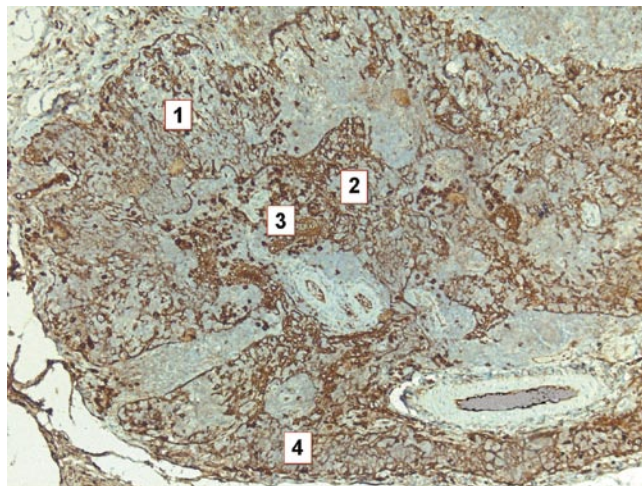


Рис. 3. Тимус спленэктомизированной крысы 10 месяцев. Увеличение числа эпителиальных клеток в доле. 1 – корковое вещество, 2 – мозговое вещество, 3 – компактные скопления эпителиальных клеток в мозговом веществе, 4 – густая сеть эпителиальных клеток коркового вещества. Иммуногистохимическая реакция к цитокератинам, ув. 100

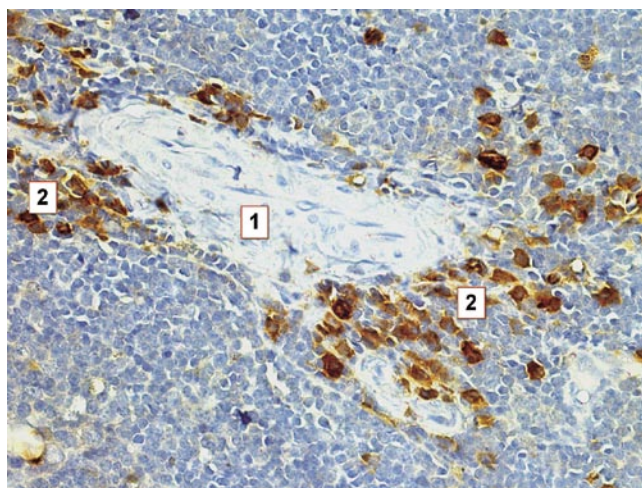


Рис. 4. Тимус спленэктомизированной крысы 10 месяцев. Увеличение клеток, экспрессирующих p-53 в корковом веществе. 1 – кровеносный сосуд мышечного типа. 2 – клетки, экспрессирующие p-53. Иммуногистохимическая реакция к p-53, ув. 400

и обусловлено уменьшением количества тимоцитов. Показано, что спленэктомия сопровождается длительным повышением уровня кортизола [2], который нарушает поступление в железу костномозговых предшественников тимопоэза и усиливает апоптоз [6, 9]. Нами установлено, что спленэктомия приводит к увеличению числа клеток тимопоэтического окружения, экспрессирующих белки S-100 и синаптофизин. Известно, что в тимусе позитивную реакцию с маркером нейроэктодермальной дифференцировки S-100 дают медуллярные ДК и некоторые популяции эпителиальных клеток, входящие в состав периваскулярных пространств медуллярной зоны (PVS), а с синаптофизин – нейроэндокринные клетки медуллярной зоны, которые причисляют к клеткам АПУД

серии [3, 7]. Нейромедиаторы, выделяемые нейроэндокринными клетками, регулируют деятельность клеток микроокружения тимоцитов и секрецию ими гормонов и интерлейкинов, которые, в свою очередь, необходимы для созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов. Кроме того, нейромедиаторы и белки, выделяемые ДК и клетками APUD серии, регулируют пролиферацию и апоптоз тимоцитов [8]. Мы считаем, что увеличение числа этих клеток может быть обусловлено как изменением соотношения тимоцитов к компонентам микроокружения вследствие инволюции, так и реакцией этих структур на повышенный уровень кортизола. Нами установлено, что инволюция тимуса после спленэктомии сопровождается достоверным увеличением числа клеток, экспрессирующих белок-регулятор апоптоза p-53, а так же клеток, экспрессирующих его антагонист – антиапоптотический белок bcl-2. При этом экспрессия p-53 отмечается, преимущественно, в корковом веществе вокруг сосудов и на границе с мозговым веществом, тогда как клетки, экспрессирующие bcl-2, локализованы в мозговом веществе тимуса (рис. 4). Мы считаем, что подобная экспрессия белков, вероятно, указывает на высокую интенсивность апоптоза в железе, преимущественно, за счет клеток коркового вещества.

Таким образом, инволюция тимуса после спленэктомии имеет существенные иммунофенотипические и морфологические отличия от возрастной инволюции у интактных крыс и сопровождается изменением соотношения лимфоцитов к компонентам микроокружения, увеличением числа дендритных и нейроэндокринных клеток, а так же усилением апоптоза в структурах коркового вещества.

Работа выполнена в рамках гос. контракта № 02.740.11.0708.

ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.

Литература

1. Бабаева А.Г. Реактивные изменения в тимусе и селезенке как ответ на хирургическое вмешательство / А.Г. Бабаева, Е.И. Гиммельфарб, И.И. Калинина // Архив патологии – 1995. – Т. 2. – № 57. – С. 58–61.
2. Стручко Г.Ю. Морфофункциональное исследование тимуса и иммунобиохимических показателей крови после спленэктомии и иммунокоррекции: автореф. дис... докт. мед. наук. / Г.Ю. Стручко – Саратов. – 2003. – 23 с.
3. Bai M. Immunohistochemical expression patterns of neural and neuroendocrine markers, the neural growth factor receptors and the beta-tubulin II and IV isotypes in human thymus / M. Bai, A. Papoudou-Bai, G. Karatzias, M. Doukas, A. Goussia, K. Stefanaki, D. Rontogianni, Y. Dalavanga, N. Agnanti, P. Kanavaros // Anticancer Research – 2008. – Vol. 28, № 1(A). – P. 295–303.
4. Dabbs D.J. Diagnostics immunohistochemistry / D.J. Dabbs // Edinburg: Churchill Livingstone. – 2002. – 673 p.
5. Gruver A.L. Cytokines, leptin, and stress-induced thymic atrophy / A.L. Gruver, L. Amanda, Gruver and Gregory D. Sempowski // Journal of Leukocyte Biology – 2008. – Vol. 84, № 4. – P. 915–923.
6. Herold M.J. Glucocorticoids in T cell apoptosis and function / M.J. Herold, K.G. McPherson, H.M. Reichardt // Cell Mol Life Science – 2006. – Vol. 63, № 1. – P. 60–72.
7. Raica M. Structural heterogeneity and immunohistochemical profile of Hassall corpuscles in normal human thymus. / M. Raica, S. Encica, A. Motoc, A. Cimpean, T. Scridon, M. Barsan // Annals of Anatomy – 2006. – Vol. 188, № 4. – P. 345–352.
8. Savino W. Hematopoiesis. / W. Savino, S. Smaniotto, M. Dardenne // Advances in Experimental Medicine and Biology – 2005. – № 567. – P. 167–185.
9. Smith L.K. Glucocorticoid-induced apoptosis of healthy and malignant lymphocytes / L.K. Smith, J.A. Cidlowski // Prog Brain Research – 2010. – № 182. – P. 1–30.
10. Takehiro O. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults – A clinically preventable disease / O. Takehiro, H. Kazuhiro // World Journal of Gastroenterology – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 176–179.

Контактная информация

Москвичев Евгений Васильевич
Тел.: +7 (902) 287-81-91
e-mail: moskvichev@rambler.ru

ЗНАЧЕНИЕ КАПСУЛЬНОЙ ЭНТЕРОСКОПИИ В ВЫЯВЛЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ТОНКОЙ КИШКИ, КАК ВОЗМОЖНЫХ ИСТОЧНИКОВ КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Ройтберг Г.Е.^{1,2}, Креймер В.Д.¹, Ларина Н.Е.¹, Тарабарин С.А.^{1,2},
 Стойко Ю.М.³, Синякин С.Ю.³, Константинова Е.О.²

УДК: 616.34-072.1-005.1

¹ Клиника ОАО «Медицина», г. Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

³ Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова

CAPSULE ENTEROSCOPY ROLE IN REVEALING OF SMALL BOWEL TUMOURS, AS POSSIBLE SOURCES OF INTESTINAL BLEEDINGS

Roytberg G.E., Kreymmer V.D., Larina N.E., Tarabarin S.A., Stoyko Yu.M.,
 Sinyakin S.Yu., Konstantinova E.O.

Актуальность

Опухоли тонкой кишки являются редкой патологией среди всех заболеваний органов пищеварения. На их долю приходится не более 0,5–3,5% всех опухолей желудочно-кишечного тракта. Наличие патологии тонкой кишки, как правило, проявляется только при осложнениях: кишечная непроходимость, кровотечение. Капсульная энтероскопия, несмотря на ряд имеющихся технических недостатков, до настоящего времени остается единственным и практически безальтернативным методом прямой визуальной оценки слизистой оболочки тонкой кишки на всем ее протяжении, а также диагностики заболеваний тонкой кишки, прежде всего опухолей и кишечных кровотечений.

За период с июня по октябрь 2011 г. в ОАО «Медицина» для уточнения источника и характера патологии тонкой кишки капсульная энтероскопия выполнена 6 пациентам. Поводом для проведения исследований у всех больных явились клинические признаки кишечного кровотечения, источник которого не был выявлен при проведении других методов обследования. Для проведения капсульной энтероскопии применяют систему «GIVEN» (производства Израиль).

По результатам выполненных капсульных энтероскопий у 2-х пациентов выявлены эрозивные поражения тонкой кишки. У 4-х – выявлены различные виды опухолей: в 3-х наблюдениях — солитарные, различной величины и локализации, в одном — сочетание опухоли, полипа и эрозий.

Пациентка К., 61 г.; 07.09.11. поступила в Клинику для прохождения капсульной энтероскопии по поводу желудочно-кишечных кровотечений неясной этиологии.

При обращении: жалобы на умеренную общую слабость, незначительную потерю в весе за период болезни, периодический «черный жидкий стул». *Anamnesis morbi:* декабрь 2008 г. – первый эпизод кишечного кровотечения; июнь и август 2011 – повторные кишечные кровотечения. *Anamnesis vitae:* язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в течение 20 лет, без рецидивов. 2008 г. – острый инфаркт миокарда, не подтвержденный, хронический геморрой (оперирована), хронический бескаменный холецистит. Инфекционный и эпидемиологический анамнез не отягощены. *Status praesens:* Живот обычной формы и размеров, не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Край печени – у реберной дуги, гладкий, безболезненный; желчный пузырь в момент осмотра не пальпируется. При перкуссии границы печени по Курлову не расширены. Кишечные шумы отчетливые, хорошо выслушиваются.

Обследования

Лабораторные данные: общий анализ крови: Эр.: 3,5 × 10¹²/л; Л.: 5,1 × 10⁹/л; Нб: 86 г/л; Нт: 26,9; Б.: 1%; Эоз.: 8%; Сер: 35%; Лим.: 51%; Мон.: 5%; Тр.: 186; СОЭ: 20 мм/ч; гипохромия; анизоцитоз, пойкилоцитоз. Биохимический анализ крови: общ. белок: 79 г/л; общ. билируб.: 14 ммоль/л; АЛТ: 13,2; АСТ – 11,0; мочевины – 3,3; креатинин – 66; железо – 5,3 (при норме 8,8–27,0 мкмоль/л); общая железосвязывающая способность: 96 (при норме 44,8–71,6 мкмоль/л). Общий анализ мочи: норма.

Инструментальные исследования

УЗИ органов брюшной полости (рис. 1).



Рис. 1. УЗИ-картина органов брюшной полости. Заключение: образование селезеночного угла?

Ирригография (рис. 2).



Рис. 2. Ирригография. Долихосигма с частичным перегибом. Опущение поперечнободочной кишки

Диагностическая лапароскопия: патологии брюшной полости не выявлено. ЭГДС: хронический гастрит. Постязвенная рубцовая деформация луковицы. Колоноскопия: хронический колит с признаками атрофии.

Капсульная энтероскопия (рис. 3).



Рис. 3. Капсульная энтероскопия. Объемное образование (лимфома?) тощей кишки с признаками кишечного кровотечения

Консультация онколога: рекомендована диагностическая лапаротомия. *Консультация хирурга:* для уточнения характера патологии, рекомендовано проведение КТ органов брюшной полости.

КТ органов брюшной полости (рис. 4).



Рис. 4. Компьютерная томография органов брюшной полости: КТ-картина образования тонкой кишки (вероятнее всего лимфома), множественные мелкие мезентериальные лимфоузлы

Повторная консультация хирурга: с учетом полученных данных рекомендовано оперативное лечение, окончательный объем которого будет определен во время операции.

11.10.11 пациентка оперирована в хирургическом отделении № 1 Пироговского Центра.

Резецирован участок кишки с опухолью (рис. 5).



Рис. 5. Макропрепарат удаленного участка тонкой кишки с опухолью

На макропрепарате определяется прорастание опухоли за пределы кишки в просвет брюшной полости.

Заключение морфологии: стромальная опухоль веретено-клеточного варианта строения, с 8 митозами в 50 полях зрения $\times 400$, Ki67=5%, CD 117 (+++), CD 34 (+), с высоким риском прогрессирования заболевания (группа 6a).

Заключение

Применение капсульной энтероскопии дает возможность визуализировать образования кишки, уточнить их форму, а иногда и локализацию. В качестве уточняющих диагностических методик для определения дальнейших диагностических и лечебных мероприятий в настоящее время, наряду с современными методами эндоскопической диагностики, наиболее клинически значимыми являются ирригоскопия, УЗИ, КТ, МРТ, которые дают наиболее исчерпывающую информацию о характере процесса, его локализации, возможных метастазах.

Литература

1. Домарев Л.В. Капсульная эндоскопия в диагностике заболеваний тонкой кишки: автореф. дис... канд. мед. наук / Л.В. Домарев. — Москва, 2007. — 28 с.
2. Иванова Е.В. Роль энтероскопии в диагностике опухолей и предопухолевых заболеваний тонкой кишки / Е.В. Иванова, Е.Д. Федоров, О.И. Юдин, и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2011. — Т. XXI, № 4. — С. 66–74.
3. Синев Ю.В. Диагностика заболеваний тонкой кишки при помощи капсульной эндоскопии / Ю.В. Синев, В.М. Сотников, Д.А. Хомов // Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии МЗ РФ. — 2007. — № 7.: Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v7/papers/sinev_v7.htm.
4. Trifan A. Small bowel tumors in patients undergoing capsule endoscopy: a single center experience. / A. Trifan, AM Singeap, C. Cojocariu, и др. // J Gastrointest Liver Dis. — 2010. — Vol. 19, № 1. — P. 21–25.
5. Kimchi NA The contribution of capsule endoscopy to the diagnosis of small-bowel tumors in cases of obscure overt gastrointestinal bleeding / NA Kimchi, R Eliakim, A Suissa, E Scapa. // Harefuah. — 2006. — Vol. 145, № 11. — P. 811–814.
6. Singeap AM Capsule endoscopy role in diagnosis of small bowel tumors]. / AM Singeap, A Trifan, C Cojocariu, et al. // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. — 2010. — Vol. 114. — № 4. — P. 988–992.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
 e-mail: nmhc@mail.ru

ЭКСПРЕСС-ТРАНСГИНГИВАЛЬНАЯ ДЕНТАЛЬНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ

Ибрагим Э.Р.

Московский государственный медико-стоматологический университет, г. Москва

УДК: 616.311.2-002:616.314-089.843

Резюме

В работе представлена техника переноса контура костной ткани альвеолярного гребня на пространство. Показан экспресс-метод изготовления 3-д хирургического шаблона из базисного слоя силиконового слепочного материала.

Ключевые слова: трансгингивальная дентальная имплантация, 3-д хирургический шаблон.

EXPRESS-TRANSGINGIVAL DENTAL IMPLANTATION

Ibrahim E.R.

In this paper presents the technology of transfer of bone contour of alveolar ridge to space. Shows the express-method of manufacturing 3-d surgical template from base layer of silicone impression material.

Keywords: transgingival dental implantation, 3-d surgical template.

Проведение дентальной имплантации с помощью 3д-шаблона со временем приобретает актуальность. Особое значение имеют надслизистые и надзубные 3д-шаблоны, которые дают возможность установить дентальные имплантаты в оптимальном положении без откидывания слизисто-надкостничного лоскута [4]. Это гораздо уменьшает послеоперационные местные реакции, которые представляют пациенту дискомфорт [1].

Однако существующий метод изготовления 3д-шаблона, который требует дорогостоящие рентгенологические и аддитивные технологии, делает его недоступным даже для престижной клиники [2, 3].

Целью данной работы является разработка и внедрение в клиническую практику проведение дентальной имплантации с помощью 3д-шаблона, изготовление которого проводится в реальном времени самим имплантологом.

Материалы и методы исследования

Для проведения экспресс-трансгингивальной имплантации нами разработан клинический способ изготовления 3д-хирургического шаблона.

С этой целью снимается оттиск беззубой области челюсти базисным слоем силиконового слепочного материала.

Намечается на слепке место установки имплантата в оптимальном расстоянии от соседних зубов.

По трансверсальной линии от намеченного места устанавливаются файлы (рис.1).

После внесения корректирующего слоя оттискового материала в слепок, последний заново одевается в зону дефекта.

Файлы вводим до контакта с костью (рис. 2). При этом резинки сохраняют информацию о глубине введенных файлов.

Затем выводятся файлы и снимается слепок.

Заново файлы вводятся в прежнюю глубину, которая была фиксирована во время повторного снятия

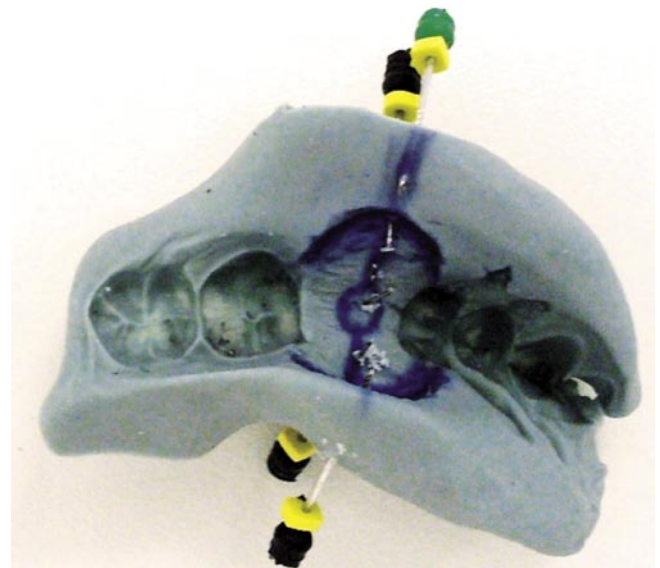


Рис. 1. Установленные файлы по трансверсальной линии

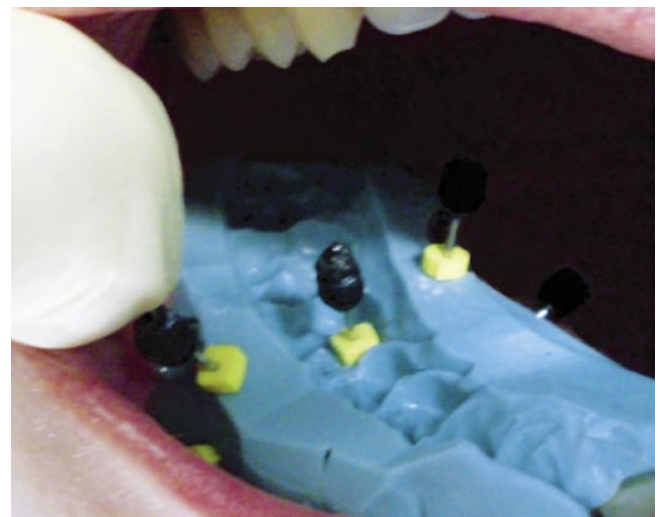


Рис. 2. Введение файлов до кости

слепка. При этом условная линия, проходящая по верхушке файлов, отражает контур альвеолярного отростка (рис. 3).

На основе этого контура уточняется диаметр планируемого имплантата и устанавливается направляющая титановая втулка в слепочном материале. При этом титановая втулка дополнительно фиксируется с помощью слепочного материала (рис. 4).

Под нашим наблюдением находилось 32 больных с одиночным дефектом зубного ряда в возрасте 21–49 лет, из них 22 женщин и 10 мужчин. Всем больным проводилась оценка высоты альвеолярного отростка в беззубом участке челюстей при помощи ортопантограммы (-ОПТГ). Также визуально и мануально оценили толщину альвеолярного гребня.

Установлено всего 32 имплантатов по предложенной методике. Положение установленных имплантатов после операции оценили с помощью дентальной объемной томографии (ДОТ).

Результат операций был успешным. Во всех случаях достигалось планируемое положение имплантатов в альвеолярном отростке.



Рис. 3. Пространственный контур альвеолярного отростка

Клинический пример

Женщина, 35 лет. *Диагноз:* Вторичная адентия зуба 46 (рис. 5).

На основе проведенной ОПТГ уточнили длину планируемого имплантата.

По предложенной экспресс-методике изготавливали 3д-хирургический шаблон.

После анестезии слепок с направляющей втулкой одевали на альвеолярный гребень. Досверлили альвеолярный отросток до необходимой глубины с помощью пилотной фрезы.

После работы пилотной фрезой снимали 3д-хирургический шаблон, расширяли ложе по соответствию диаметра планируемого имплантата и трансгингивально устанавливали имплантат (рис. 6).

Ранний послеоперационный период протекал благоприятно, осложнений не было. Через сутки после операции пациентка отмечала отсутствие боли в области имплантации. Не обнаружили коллатеральный отек мягких тканей.

Далее проведенный ДОТ показал адекватное положение установленного имплантата (рис. 7).



Рис. 4. Вид 3д-хирургического шаблона



Рис. 5. Вид адентии 46 на рентгенограмме



Рис. 6. Вид установленного имплантата через 3 месяца

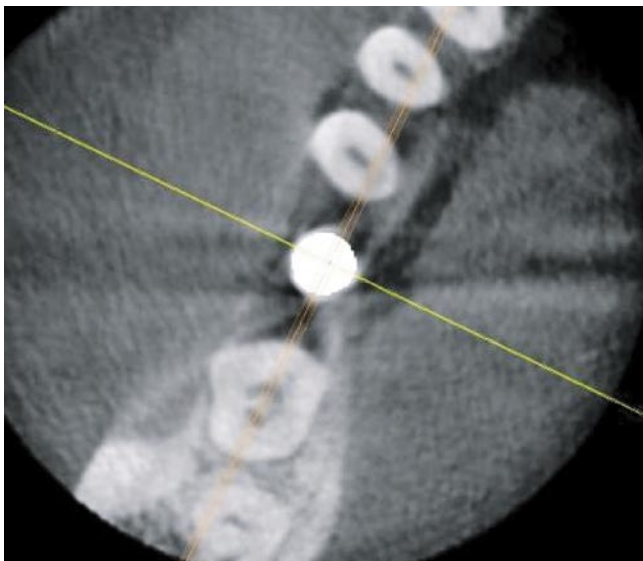


Рис. 7. Соотношение имплантата с соседними зубами и наружными контурами альвеолярного отростка

Выводы

1. Преимуществом предложенного нами метода является осуществлять изготовление 3д-хирургического шаблона в реальном времени и сокращение времени планирования и финансовых затрат.
2. В связи с малотравматичностью он имеет преимущество у групп риска пациентов.
3. Одномоментное установление формирователя десны дает возможность избежать повторной операции.

Литература

1. Горбунов Е.А., Субботин А., Ряховский А.Н. Компьютерное планирование имплантации с немедленной нагрузкой // Панорама ортопедической стоматологии. – 2009. – № 1. – С. 3–9.
2. Ряховский А.Н., Горбунов Е.А., Субботин А. 3-d планирование имплантации с немедленной нагрузкой / панорама ортопедической стоматологии № 2, – 2009, – С. 3–7.
3. Чибисова М.А. Возможности и преимущества цифровой объемной томографии в повышении качества планирования имплантации и результатов дальнейшего ортопедического лечения // Современная стоматология. – 2008. – № 1. – С. 24–27.
4. N. Casap, A. Wexler, J. Lustmann Image-guided navigation system for placing dental implants. Compendium, Vol. 25, №1 0, October 2004, – P. 783–789.

Контактная информация

Ибрагим Эмиль Рустам оглы
127206, г. Москва, ул. Вучетича 10
Тел.: +7 (926) 844-66-01
e-mail: emil-ibrahim@bk.ru

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГНОЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИСТИ

Крайнюков П.Е.¹, Матвеев С.А.²

УДК: 617.576:616.717.7/9-002.3(1-22)

¹ Окружной военный клинический госпиталь, Ростов-на-Дону² Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова

Резюме

Проведен комплексный анализ причин и структуры гнойных заболеваний кисти у 557 военнослужащих, проходивших службу в Южном (Северо-Кавказском) и Сибирском военных округах в период с 2005 по 2011 гг. Поздняя обращаемость (средний срок обращения от начала заболевания составил 7,5 суток) объясняется не только низкой медицинской грамотностью пациентов и вариабельностью жалоб, но и ошибками медицинских работников первичного звена, удельный вес которых в исследуемой группе составил 22,8% от общего количества поздно обратившихся. Позднее обращение к хирургу стало основной причиной высокого удельного веса глубоких форм панариция и обширных флегмон кисти (26,0%). Показания для стационарного лечения пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями кисти должны быть расширены и стандартизированы с использованием объективных критериев и дифференцированных диагностических алгоритмов.

Ключевые слова: кисть, пальцы, панариций, флегмона, структура заболеваемости.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГНОЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИСТИ

Krajnjukov P.E., Matveev S.A.

The research outlines the morbidity structure of the purulent diseases of the hand and provides analyses of its causes in 557 servicemen, who served in the Southern (North-Caucasus) and Siberian military districts in 2005–2011. A clear seasonal dependence was established, as well as dependence on professional activity, social and living conditions. Late medical aid appealability (with the average of 7.5 days of the beginning of the disease) may be explained not only by the low level of sanitary literacy of the patients and variability of complaints, but also by the mistakes of nurses and paramedics, which account for 22.8% of tardy calls. The tardy appeals to a surgeon have lead to a large share of aggravated whitlows and major pulp space infection (26.0%). Indications for inpatient treatment of patients with pyoinflammatory diseases of the hand should be broadened and standardized with the usage of objective criteria and differentiated diagnostic algorithms.

Keywords: hand, fingers, paronychia, felon, whitlow, pulp space infection, phlegmon, pyoinflammatory diseases of the hand, morbidity structure.

Введение

В современной хирургической практике острые гнойно-воспалительные заболевания кисти занимают одно из ведущих мест, как по частоте встречаемости, так и по общему числу времени нетрудоспособности пациентов [1, 3, 6]. Среди всех нагноительных процессов мягких тканей и костей у впервые обратившихся за хирургической помощью больных, удельный вес гнойных заболеваний кисти составляет, по данным современных Российских и зарубежных авторов, от 8 до 30% [5, 6, 7].

Наряду с нарушением функции пальцев и кисти перечисленные особенности течения патологического процесса при гнойных заболеваниях кисти резко снижают эффективность и качество профессиональной деятельности у лиц «опасных» профессий, в первую очередь военнослужащих [5, 7, 10, 12]. Постоянное повышение требований к качеству подготовки, физическим кондициям и функциональному состоянию военнослужащих, в случаях развития у них нагноительных заболеваний конечностей и выведения этих пациентов из строя, диктует потребность в их своевременной адекватной хирургической и медикаментозной коррекции, а также ранней полноценной реабилитации. Среди всех нагноительных процессов мягких тканей и костей гнойные заболевания кисти занимают первое место, составляя до 15% от всех впервые обратившихся к хирургу больных [2, 3]. Чаще заболевание встречается в наиболее трудоспособном возрасте от 20 до 50 лет. Наблюдаемая тенденция сохраняется не только в России, но и харак-

терна для всего мирового сообщества. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в Польше и Германии (университет Мюнстера), подтвердили рост частоты развития гнойных заболеваний кисти [9, 13]. Более того, по мнению Sokołowski D. et. al. (2004) все большее внимание следует уделять особенностям профессиональной и трудовой деятельности пациентов, ряд авторов отмечают влияние сезонных факторов на возникновение панарициев у 75% больных, для 71% обратившихся характерна связь причинных факторов с повреждением, инфицированием или бактериальным загрязнением в условиях выполнения привычной профессиональной деятельности [4, 8, 13].

Мутагенное действие антибиотиков на патогенную микрофлору привело к изменению, как этиологической структуры гнойной хирургической инфекции, так и биологических свойств микробной клетки с появлением антибиотико-резистентных штаммов [14]. Следствием этого явилось прогрессирующее снижение эффективности антибиотикотерапии [13, 14]. Ухудшение результатов лечения гнойно-воспалительных заболеваний пальцев и кисти вследствие прогрессирующего снижения бактерицидного действия антибиотиков на микробную клетку определило развитие нового направления в гнойной хирургии, основанного на широком применении физических методов воздействия на раневой процесс [12].

Более того, предполагается, что из-за множественных этиотропных факторов жизненно необходимо разрабатывать меры по стандартизации оказания специализи-

рованной помощи, с учетом мониторинга инфекции и состояния ран [11].

Таким образом, сохраняющийся стабильно высоким процент неудовлетворительных исходов лечения, риск развития дисфункции кисти и стойкой утраты трудоспособности, необходимость выработки стандартизированных алгоритмов как при обосновании хирургической тактики, так и в подборе антибактериальной терапии, требуют углубленного исследования данной патологии.

Материалы и методики исследования

Объектом исследования стали 557 пациентов с панарициями и флегмонами кисти, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях госпиталей Министерства обороны РФ в период с 2005 по 2011 гг. в возрасте от 18 до 23 лет. Средний возраст пациентов составил $20,5 \pm 2,38$ лет. В работе использовали классификацию, предложенную А.В. Коньчевым (2003), согласно которой все гнойные заболевания кисти подразделяются на панариции и флегмоны. Среди панарициев, согласно классификации, выделяли кожный, ногтевой (паронихия, околоногтевой и подногтевой), эризипелоид, подкожный (рис. 1), суставной (рис. 2), костный, костно-суставной, сухожильный и пандактилит; среди флегмон кисти – коммиссуральную, флегмону пространства тенара и гипотенара, срединного пространства кисти, тыла кисти (рис. 3), V-образную, флегмону пространства Пирогова – Парона и сочетанные флегмоны.

Кожный, ногтевой панариции и эризипелоид объединяют под термином «поверхностные формы панариция». Суставной, костный, сухожильный, костно-суставной панариции и пандактилит отнесены к глубоким формам, в подавляющем большинстве наблюдений они развились вследствие осложненного течения поверхностных форм панариция при неадекватном лечении. Нами проанализированы вероятные причины заболевания, оценена частота встречаемости основных этиопатогенетических факторов формирования гнойных заболеваний кисти, структура заболеваемости по основным нозологическим формам, характеру доминирующего возбудителя инфекции (по данным микробиологических исследований), а также его чувствительности к антибиотикам. Кроме того, определена четкая взаимосвязь перечисленных факторов, сроков обращения пациентов и тяжести патологического процесса.

Математическая обработка полученных данных выполнена посредством электронных таблиц Microsoft Excel (Windows XP 2000), пакета прикладных программ Statistica 6.0. Результаты исследований обрабатывались методом вариационной статистики на персональном компьютере PC/AT Pentium-IV с использованием для определения достоверности отличий между значениями изучаемых показателей непараметрических критериев Вилкинсона-Манна-Уитни, а также методов корреляции.

Анализ различия частот при сравнении количественных признаков проведен при помощи определения критерия Стьюдента для параметрического распределе-



Рис. 1.



Рис. 2.



Рис. 3.

ния данных. Вид распределения определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Статистически значимыми признавались различия с уровнем доверительной вероятности не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

В изучаемом пуле по нозологическим формам заболевания пациенты распределились следующим образом: гнойные заболевания пальцев кисти имели место у 368 пациентов (66,1%), флегмоны кисти – у 189 военнослужащих (33,9%). Обращает внимание роль трудового и функционального факторов – правая кисть была поражена в 391 наблюдении (70,2%), а левая – лишь у 166 пациентов (29,8%).

Распределение больных с гнойными заболеваниями пальцев и кисти по нозологическим единицам представлено в табл. 1.

Табл. 1.

Нозологическая форма заболевания	Число больных	Удельный вес
ПАНАРИЦИИ	368	66,1%
Кожный	37	6,6%
Ногтевой	32	5,8%
Эризипеллоид	25	4,5%
Подкожный	154	27,6%
Костный	54	9,7%
Суставной	6	1,1%
Костно-суставной	26	4,7%
Сухожильный	14	2,5%
Пандактилит	20	3,6%
ФЛЕГМОНЫ КИСТИ	189	33,9%
Комиссуральная флегмона	54	9,7%
Флегмона пространства тенара	19	3,4%
Флегмона пространства гипотенара	11	2,0%
Флегмона срединного пространства ладони	17	3,0%
Флегмона тыла кисти	63	11,3%
V-образная флегмона	6	1,1%
Флегмона пространства Пирогова-Парона	6	1,1%
Сочетанные флегмоны	13	2,3%

Как следует из табл.1, суммарный удельный вес осложненных форм панариция составил 22,1%. Среди гнойных заболеваний пальцев преобладали подкожные формы панариция, среди флегмон кисти – флегмоны тыла кисти и, что необычно – комиссуральные флегмоны (Рис. 4.). Обращает внимание высокий удельный вес распространенных, запущенных и глубоких форм заболеваний – 29,6% в общей группе.

Другим немаловажным фактором, требующим углубленного анализа, стала выявленная сезонность колебаний заболеваемости панарициями и флегмонами кисти. Убедительно отмечается увеличение числа заболевших в весенние и летние месяцы. Между распределением пациентов с развившимися флегмонами кисти и панарициями по времени года имеется умеренно выраженная корреляция ($p = 0,03$). Кроме того, отмечено относительное увеличение заболеваемости панарициями и в зимние месяцы: с декабря по февраль обратились 96 пациентов с различными формами панариция, что

составило 26,1% от их общего количества. Для флегмон кисти подобного роста заболеваемости зимой не отмечено. Наоборот, удельный вес пациентов с флегмонами кисти, обратившихся в зимнее время года (32 больных), составил 16,9% ($p = 0,02$).

Полученные результаты мы объясняем большей частотой травматизации и риском инфицирования повреждений кожи рук военнослужащих в весенне-летний период, особенно это касается выполнения профессиональной деятельности в полевых условиях, отдаленных частях и подразделениях при отсутствии раннего оказания специализированной помощи, а также в условиях, близких к экстремальным.

Отметим, что наиболее частой причиной инфицирования и развития гноя при поражениях кисти и пальцев, является травматическое повреждение целостности кожных покровов описываемой зоны (Рис. 5).

По нашим данным, среди обследованных военнослужащих факт микротравмы удалось установить в 393



Рис. 4.



Рис. 5.

наблюдениях ($70,5 \pm 1,93\%$), у пациентов отмечались ссадины, царапины, поверхностные резаные раны, внедрение под кожу мелких бактериально загрязненных инородных тел, заусеницы. Травматический генез развития гнойного процесса (закрытые травмы и ушибы кисти) констатировали в 101 наблюдении ($18,1 \pm 1,63\%$).

Гнойные заболевания кисти вследствие осложненного течения острых и хронических заболеваний кожи рук отмечены у 17 пациентов ($3,1 \pm 0,73\%$). В 46 наблюдениях ($8,3 \pm 1,17\%$) происхождение и первопричину заболевания достоверно выявить не удалось.

Бактериологическое исследование гнойного очага включало в себя посев материала на элективные питательные среды для выделения чистой культуры возбудителя с последующим определением чувствительности к антиинфекционным препаратам. Взятие материала производилось в предоперационном периоде или же интраоперационно. При выявлении возбудителя инфекции, анализ целенаправленных микробиологических исследований при исследовании микрофлоры очагов при гнойных заболеваниях кисти показал, что золотистый стафилококк является доминирующей инфекцией ($p < 0,05$). При бактериологических посевах на микрофлору и чувствительность к антибиотикам после вскрытия гнойников он высевался в $79,5 \pm 2,64\%$ наблюдений (в том числе, в микстах с другими микроорганизмами). В 47 наблюдениях ($8,8 \pm 1,84\%$) обнаружили *St. epidermidis*, *Streptococcus* – в 50 ($9,0 \pm 1,89\%$) случаях; в $2,6 \pm 1,04\%$ наблюдений роста микрофлоры в исследуемом материале не выявлено, что не исключает погрешностей в выполнении исследования и наличия возбудителей анаэробных инфекций. Контрольные посевы у больных проводились с кожи и окружающих тканей. Соответствие микрофлоры очагу воспаления не выявлено ни в одном случае.

Бактериологическому исследованию были подвергнуты все раны у пациентов с глубокими формами панариция и флегмонами кисти. В первые сутки при всех нозологиях достоверно преобладает *St. aureus* ($p < 0,05$). Значимых различий по характеру микрофлоры не получено ($p < 0,01$). Контрольные посевы у больных проводились с кожи и окружающих тканей. Соответствие микрофлоры очагу воспаления не выявлено ни в одном случае.

У пациентов исследуемых групп наибольшая чувствительность золотистого стафилококка определялась к аминогликозидам и цефалоспорином: $74,6 \pm 2,86\%$ и $80,6 \pm 2,60\%$, соответственно. К препаратам пенициллинового ряда высокая чувствительность отмечалась лишь в $37,9 \pm 3,19\%$ наблюдений. Стрептококк и эпидермальный стафилококк высокочувствительны к большинству тестируемых антибиотиков.

Кроме того, часть возбудителей была восприимчива к препаратам тетрациклинового ряда и макролидам. Однако, учитывая быстрое возникновение резистентности к данным препаратам и их неэффективность в борьбе с госпитальной флорой, данные средства не по-

лучили широкого клинического применения. Полученные результаты соотносятся с литературными данными о главенствующей роли стафилококка как основного возбудителя гнойных заболеваний кожи и подкожной клетчатки.

При анализе микробного пейзажа ран можно отметить, что микроорганизмы выделяются как в монокультуре, так и в виде микробных ассоциаций. Так, в 2006–7 гг. процент микробных ассоциаций составил 7,7% от количества положительных бакпосевов из ран. В 2008–9 гг. – 9,9%, в 2010–11 гг. – 14,5%. Наиболее часто компоненты микробных ассоциаций представлены стафилококками с грамотрицательными микроорганизмами, а так же с грамположительными микроорганизмами. Ассоциации только с участием грамотрицательных микроорганизмов выявляются редко. Ведущей микрофлорой в микробных ассоциациях является *Staphylococcus aureus*. Грамположительная микрофлора представлена также микроорганизмами семейства *Streptococcaceae*. Грамотрицательная микрофлора включала микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (протеи, кишечная палочка, клебсиелла и энтеробактер) и синегнойную палочку (табл. 2).

Табл. 2. Удельный вес микробных ассоциаций в раневом отделяемом

Нозология	Бактериологически подтвержденное количество ран	Число микробных ассоциаций	
		Абсолютное количество	% от общего числа больных
Гнойные заболевания пальцев	359	26	7,06
Флегмоны кисти	183	34	17,99
Всего	542	60	10,77

С учетом характера возбудителей и значительного удельного веса микст-инфекций, мы считаем необходимым проведение ранней рациональной, направленной антибиотикотерапии в комплексном лечении гнойных заболеваний кисти. Важную роль играют здесь микробиологические исследования и учет индивидуальных особенностей организма больного.

Другим немаловажным, если не решающим фактором в формировании тяжелых, осложненных и запущенных форм гнойных заболеваний кисти (рис. 6) стала поздняя обращаемость больных за медицинской помощью. Отметим, что не обращались за медицинской помощью и занимались самолечением более 10 суток от начала заболевания – 106 пациентов ($17,3 \pm 1,60\%$), из них 48 ($45,3 \pm 6,34\%$) с флегмонами кисти и 58 ($54,7 \pm 4,85\%$) – с гнойными поражениями пальцев кисти.

Данные по срокам обращаемости пациентов с гнойными заболеваниями кисти представлены в табл. 3.

При проведении анализа взаимосвязи формы заболевания и сроков обращения за медицинской помощью установлено, что среди пациентов, поступивших более, чем через 10 суток от начала заболевания, достоверно чаще ($p < 0,05$) встречаются более тяжелые гнойные пора-



Рис. 6.

Табл. 3.

Сроки обращения	Нозология		
	Гнойные заболевания пальцев кисти (удельный вес)	Флегмоны кисти (удельный вес)	Всего (процент от общего числа)
До 5 суток	209 (66,1 ± 2,66%)	107 (33,9 ± 2,66%)	316 (56,7 ± 2,01%)
От 5 до 10 суток	101 (74,8 ± 3,75%)	34 (25,2 ± 3,75%)	135 (24,2 ± 1,39%)
Более 10 суток	58 (54,7 ± 4,85%)	48 (45,3 ± 6,34%)	106 (19,0 ± 1,60%)

жения кисти, при этом выявлена прямая корреляционная зависимость увеличения числа подобных поражений при удлинении сроков болезни ($p < 0,05$). Средняя длительность заболевания до обращения к хирургу составила 7,5 суток.

У 127 (22,8% от общего количества поздно обратившихся) пациентов причиной задержки оказания квалифицированной помощи явились диагностические и тактические ошибки, допущенные на догоспитальном этапе и при первичном обращении по месту службы. Имели место следующие диагностические ошибки: гнойные заболевания кисти принимались за рожистое воспаление, не диагностировались костные повреждения и открытые вывихи при травмах кисти. Тактические ошибки сводились в основном к неоправданному затягиванию консервативной терапии.

Обсуждение результатов

Причинами позднего обращения военнослужащих за квалифицированной хирургической помощью послужили, в первую очередь, недооценка тяжести заболевания. Одной из причин позднего обращения явились также диагностические и тактические ошибки медицинских работников первичного звена. Указанные ошибки имели место более, чем у каждого пятого из поздно обратившихся пациентов. При анализе позд-

ней обращаемости к хирургу установлено, что среди пациентов с панарицием удельный вес поздно обратившихся был выше, чем среди пациентов с флегмоной кисти. При панарициях также чаще допускались диагностические и тактические ошибки. Данная закономерность объясняется более яркой клинической картиной флегмоны: выраженной интоксикацией, лихорадкой, распространенной интенсивной болью и значительными нарушениями функции кисти, что побуждает больного раньше обратиться в лечебное учреждение, а медперсонал первичного звена раньше направить больного к хирургу. Интоксикация при панариции в ранние сроки была слабо выражена или отсутствовала. У большинства пациентов имелась лишь локальная симптоматика, что побуждало их к самолечению и затягивало момент обращения за квалифицированной медицинской помощью. Среди медицинских работников первичного звена бытует неверное отношение к панарицию как легкотекущей болезни с благоприятным исходом.

Таким образом, гнойно-воспалительные заболевания кисти у военнослужащих имеют особенности, которые следует учитывать при организации лечения. Характерным является сезонность заболеваемости с пиком в весенне-летний период. Логичен рост числа заболевших панарицием в зимнее время года и корреляция заболеваемости с микротравмами пальцев. Средний срок обращения за квалифицированной медицинской помощью при гнойной патологии кисти у военнослужащих составил 7,5 суток. Позднее обращение, а также наличие ошибок на первичных этапах оказания медицинской помощи приводят к более высокому удельному весу осложненных форм гнойных заболеваний кисти. Профессиональные особенности оказывают влияние на эпидемиологию гнойных заболеваний кисти у военнослужащих, что обуславливает необходимость совершенствования качества диагностики, обеспечения неотложной госпитализации пациентов с флегмоной кисти и расширения показаний к госпитализации пациентов с панарициями. Диагностическая ценность клинических данных должна коррелировать с результатами лабораторных, инструментальных методов, показателями морфологических, микробиологических и функциональных тестов. При этом, выбор метода лечения следует осуществлять строго индивидуально, но на основании сформированных стандартизированных алгоритмов.

Литература

1. Афонин Е.А. Анализ травм кисти / Е.А. Афонин, П.Г. Волыков, А.В. Иванов, С.Ю. Бернс // Медицина в Кузбассе. — 2002. — № 4. — 116 с.
2. Барский А.В. Диагностика и лечение гнойных заболеваний кисти и пальцев у взрослых и детей / А.В. Барский, М.А. Барская. — М.: Содружество Плюс, 2004. — 74 с.
3. Рутенбург Д.Г. Этиологические аспекты гнойно-воспалительных заболеваний верхней конечности / Д.Г. Рутенбург, А.В. Коньчев, О.В. Кокорев // «Актуальные вопросы гнойно-септических заболеваний и осложнений в хирургии, травматологии и интенсивной терапии»: материалы VII научно-практической конференции РАСХИ, 27–28 ноября 2008 г. — М. Инфекция в хирургии. — 2008. — Т. 6. — 59 с.

4. Петрушин А.Л. Опыт лечения осложненных форм панариция в условиях районной больницы / А.Л. Петрушин // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 1. – С. 47–50.
5. Сивожелезов К.Г. Комплексное лечение гнойно-воспалительных заболеваний пальцев и кисти: : Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27; 03.00.25 / СГМУ. – Самара, 2005. – 29 с.
6. Чадаев А.П. Опыт и перспективы применения разрезов на пальцах кисти с учетом рабочих поверхностей / А.П. Чадаев, М.С. Алексеев // Рос. мед. Журн. – 2003. – № 3. – С. 3–8.
7. Щербатых А.В. Комплексное лечение панарициев в условиях хирургического стационара: Методические рекомендации / А.В. Щербатых, С.М. Кузнецов, П.Е. Крайнюков, В.И. Калашников и др. // Иркутский гос. мед. университет. – Иркутск: ASPrint, 2004. – 28 с.
8. Brown K.V. Infectious complications of combat-related mangled extremity injuries in the British military / K.V. Brown, C.K. Murray, J.C. Clasper // Journal Trauma. – 2010. – Vol. 69 (Suppl. 1). – P. 109–15.
9. Brug E. Panaritium of the distal finger joint and subcutaneous infections of the hand / E. Brug, M. Langer // Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr. – 2001. – Vol. 118. – P. 402–3.
10. Connolly B. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a finger felon / B. Connolly, F. Johnstone, T. Gerlinger, E. Puttler // Journal Hand. Surg. Am. – 2000. – Vol. 25. – № 1. – P. 173–5.
11. Hospenthal D.R. Infection control challenges in deployed US military treatment facilities/ D.R. Hospenthal, H.K. Crouch // Journal Trauma. – 2009. – Vol. 66(Suppl. 4). – P. 120–8.
12. Sebeny P.J. Acinetobacter baumannii skin and soft-tissue infection associated with war trauma / P.J. Sebeny, M.S. Riddle, K. Petersen // Clin Infect Dis. – 2008. – Vol. 47. – № 4. – P. 444–9.
13. Sokołowski D. The season's influence on the incidence of bacterial hand infection / D. Sokołowski, K. Sosada // Wiad Lek. – 2004. – Vol. 57. – № 9–10. – P. 449–52.
14. Trumble T.E. Principles of hand surgery and therapy / T.E. Trumble // W.B. Saunders, 2000. – 584 p.

Контактная информация

Крайнюков П.Е.
344064, г. Ростов-на-Дону, ул. Дачная 10
Тел.: +7 (988) 890-90-61
e-mail: krainukov68@mail.ru

ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГОЛОВОК БЕДРЕННЫХ КОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С СУБКАПИТАЛЬНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ

Деев Р.В.¹, Исаев А.А.¹, Чирский В.С.², Бозо И.Я.¹, Круглов Д.В.²

¹ ОАО «Институт стволовых клеток человека», Москва

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

УДК: 616.718.4-001.5-091.8

Резюме

Представлены результаты патогистологического и морфометрического изучения костной ткани головок бедренных костей. Головки бедренных костей получены от 42 пациентов. Возраст пациентов колебался от 39 до 83 лет; средний возраст составил $72,4 \pm 11$ лет. В исследование включены 12 мужчин (28,6%; $-72,4 \pm 8,5$) и 30 женщин (71,4%; средний возраст $-73,6 \pm 10,2$). Установлено, что в костях происходит активная эндостальная резорбция. Оценены объем трабекулярной кости, средняя толщина субхондрального слоя кости, средняя толщина трабекул. Определены величины данных показателей при которых реализуется риск развития переломов в проксимальном отделе бедренных костей.

Ключевые слова: гистоморфометрия, костная ткань, остеопороз, бедренная кость.

CHARACTERISTICS PATHOHISTOLOGICAL OF BONE TISSUE OF CAPUT FEMORIS HEADS PATIENTS WITH FEMORAL NECK FRACTURES

Deev R.V., Isaev A.A., Chirsky V.S., Bozo I.J., Kruglov D.V.

The results of pathohistological and morphometric study of bone thigh bone heads. Femoral head obtained from 42 patients. Age of patients ranged from 39 to 83 years, average age was $72,4 \pm 11$. Total sample of patients were 12 men (28,6%; $-72,4 \pm 8,5$) and 30 women (71,4%, average age $-73,6 \pm 10,2$). Established that the bones are active endosteal resorption. We estimated the volume of trabecular bone, the average thickness of the subchondral bone layer, the average thickness of trabeculae. Determined values of these indices in which realized the risk of fractures of the proximal femur.

Keywords: hystomorphometry, bone tissue, osteoporosis, femur.

Несмотря на то, что гистологическое исследование при диагностике остеопороза используется лишь в исключительных случаях – при необходимости проведения дифференциальной диагностики с другими остеопениями, в настоящий момент, по образному выражению остеогистоморфометрия претерпевает настоящий «ренессанс» [1, 3, 7]. Изучение состояния костной ткани, ее возрастной утраты, особенно в сопоставлении с данными лучевой диагностики остается важным инструментом анализа и прогноза течения различных заболеваний, в том числе и остеопороза [2].

Известно, что костная ткань в составе костных органов в течение жизни претерпевает несколько фаз развития – активного формирования, пика костной массы и постепенной утраты [8, 11]. В случае возникновения избыточной потери костной ткани при условии сохранения объема и формы костного органа – т. е. собственно остеопороза (в отличие от атрофии кости) риск развития переломов становится чрезвычайно высоким. Однако, клинические и лучевые диагностические алгоритмы не всегда дают полноценную характеристику состояния и микроархитектуры костной ткани у пациентов, которым предстоит выполнение операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. В последнем случае от состояния костной ткани проксимального отдела бедренной кости во много зависит успешность хирургического лечения [2], в том числе после субкапитальных переломов бедренной кости. Однако, патогистологического и гистоморфометрического исследования состояния костных структур у таких пациентов выполнено не было.

Цель исследования – провести качественно-количественную оценку состояния костной ткани головок бедренных костей у пациентов с субкапитальными переломами.

Материал и методы

Материалом исследования послужили 42 головки бедренных костей, удаленные в ходе операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с субкапитальными переломами. Возраст пациентов колебался от 39 до 83 лет; средний возраст составил $72,4 \pm 11$ (90% пациентов старше 60 лет). В исследование включены 12 мужчин (28,6%; $-72,4 \pm 8,5$) и 30 женщин (71,4%; средний возраст $-73,6 \pm 10,2$). Все пациенты проходили лечение в ФБГУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Р.Р. Вредена Росмедтехнологий» (Санкт-Петербург), директор – д.м.н. профессор Р.М. Тихилов (лечащие врачи Д.Г. Плиев, И.И. Шубняков).

Полученные макропрепараты проксимального отдела кости распиливали во фронтальной плоскости через ямку головки бедренной кости, проводили макроскопическое изучение. В дальнейшем выпиливали пластинку толщиной 0,5 см и разделяли ее на 3 сектора – согласно зонам распределения нагрузки на костные трабекулы. При анализе препаратов данные по каждой зоне для каждого пациента рассматривали в виде среднего, так как статистической значимости различий между ними не было. Гистологические препараты изготавливали по стандартному алгоритму.

Полученные гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, изучали в световом микроскопе, а также проводили морфометрические подсчеты для каждого из трех секторов головки бедренной кости. Анализ препаратов проводили при помощи микроскопа, снабженного видеовыходом и персонального компьютера, применена программа «Видеотест-Морфология.3».

Для анализа использованы следующие морфометрические показатели.

Объем трабекулярной кости (объемная плотность губчатого вещества кости; ОТК, %), представляющая собой долю площади трабекул губчатого вещества от общей площади всего гистологического среза, вошедшего в поле зрения (количество полей зрения – 30 на каждый срез). *Средняя толщина трабекул* (СТТ, мкм); *средняя толщина субхондральной кости* (ТСК, мкм).

Статистическую обработку данных выполняли с учетом разделения пациентов по полу, а также на импровизированные возрастные группы ($n=11$) с шагом в 5 лет (табл. 1), так как существующая возрастная периодизация для целей выявления динамики состояния костной ткани неудобна – подавляющее большинство пациентов в соответствии с ней входят всего в две возрастные группы (Симпозиум по возрастной периодизации, Москва, 1965; Одесса, 1975). Полученные данные обрабатывали с использованием программы STATISTICA 5,5 (StatSoft Inc., США), показатели оценивали с определением средних значений и средних квадратических отклонений с визуализацией в виде столбчатых диаграмм. С учетом несоблюдения нормального закона распределения всех трех показателей, для оценки корреляции количественных показателей попарно в каждой возрастной группе отдельно для мужчин и женщин использовали непараметрические

методы, а именно, ранговую корреляцию по Спирмену. При анализе связи показателей, коэффициент Спирмена (r) считали не равным нулю и интерпретировали как $r \leq 0,25$ – слабую, $0,25 < r < 0,75$ – среднюю, $r \geq 0,75$ – сильную корреляцию при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В большинстве случаев вне зависимости от возраста пациента установлены признаки рассасывания костной ткани, причем лишь в одном случае при этом было констатировано резкое усиление остеокластической резорбции (жен. 56 лет). Данная пациентка страдает ревматоидным артритом и длительное время получает гормональную иммуносупрессивную терапию. В дальнейшем из совокупного статистического анализа она была исключена. В остальных случаях уменьшение количества костной ткани реализовывалось, очевидно, через иные механизмы. Среди патоморфологических феноменов наиболее значимыми были: усиление эндостальной резорбции, что проявлялось резким истончением как субхондрального слоя кости, так и компактного вещества шейки бедренной кости; формирование «свободных трабекул».

Усиление эндостальной резорбции проявлялось как уменьшение до 3–4 костных пластинок субхондрального слоя и, как следствие, исчезновение из него питающих сосудов, приобретение костными трабекулами арочной конфигурации (рис. 1). У некоторых пациентов данный процесс был выражен настолько, что субхондральный слой полностью отсутствовал на большом протяжении. При этом значимые по площади участки суставного хряща оказывались и без подлежащей трофики ввиду отсутствия сосудов, и без механической опоры (рис. 2). Последнее обстоятельство, вероятно, вызывало постоянную механическую деформацию хрящевой ткани при ходьбе, что могло быть провоцирующим фактором дегенеративно-дистрофических изменений хрящевой ткани. Гистологически над такими участками межклеточное вещество хряща характеризовалось нарушением тинкториальных свойств и признаками разволокнения.

Установлено, что статистически значимых различий в толщине субхондральной кости среди всех групп паци-

Табл. 1. Распределение пациентов по возрастным группам

№ возрастной группы	Возрастной период, лет	Мужчины, n	Женщины, n	Всего, n
1	35–40	0	1	1
2	41–45	0	0	0
3	46–50	0	0	0
4	51–55	1	1	2
5	56–60	0	4	4
6	61–65	1	1	2
7	66–70	3	6	9
8	71–75	1	2	3
9	76–80	4	7	13
10	81–85	1	4	5
11	86–90	1	4	5
Всего		12	30	42

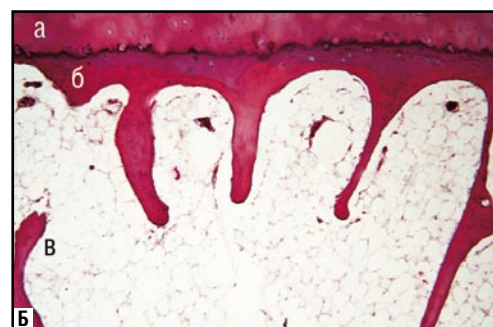
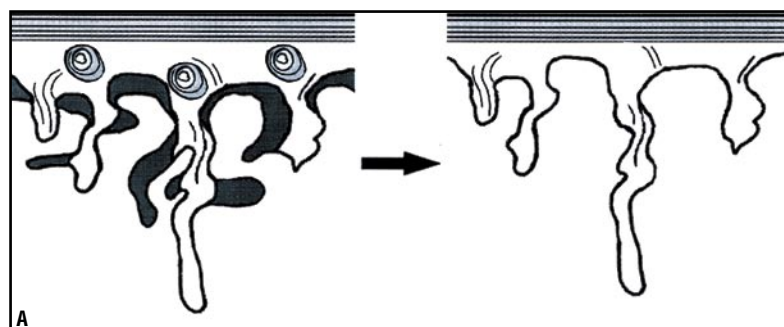


Рис. 1. Гипотетическая схема развития истончения субхондрального слоя кости при активации эндостальной резорбции: А – схема, серым отмечены вероятные зоны активной резорбции; Б – субхондральный слой кости головки бедренной кости, муж. 80 лет (а – гиалиновый суставной хрящ; б – резко истонченный субхондральный слой кости; в – межтрабекулярное пространство, заполненное жировым костным мозгом. Окраска: гематоксилин и эозин; ув. $\times 100$)

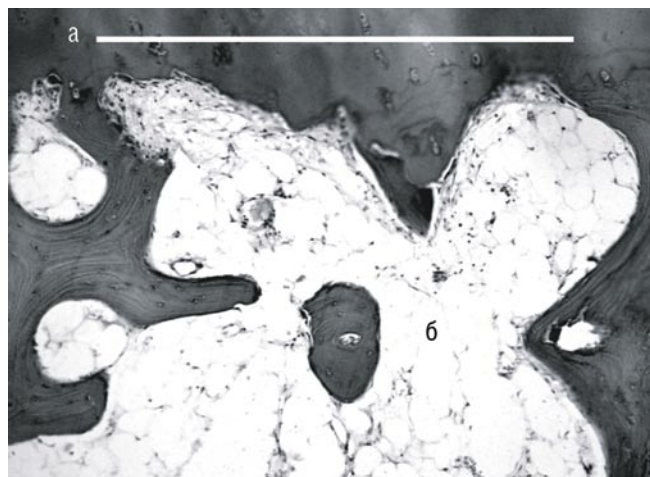


Рис. 2. Субхондральная зона головки бедренной кости, жен. 56 лет (а – белой линией отмечена проекция утраченного субхондрального слоя; б – межтрабекулярное пространство, заполненное жировым костным мозгом. Окраска: гематоксилин и эозин; ув. $\times 250$)

ентов, а также между полами нет (рис. 3). Средняя ТСК колебалась в группах от $59,1 \pm 4,5$ до $134,3 \pm 58$ мкм.

У большинства пациентов был выражен феномен «свободных трабекул», представляющий собой образование в губчатом веществе кости из-за интенсивной резорбции обособленных фрагментов костных трабекул, не связанных с близлежащими и не несущими опорную

функцию (рис. 4). Как правило, межтрабекулярное пространство в этих случаях было заполнено жировым костным мозгом. Механическая каркасная функция балочной системы головки бедренной кости при таких изменениях сведена к минимуму.

Нельзя исключить, что подобное усиление эндостальной резорбции и описанный ее частный случай – трабекулярная резорбция, распространяется на весь проксимальный отдел бедренной кости, что создает предпосылки к развитию переломов, в том числе и от незначительных нагрузок. Более того, на животных (собаках) показано, что морфометрические характеристики костной ткани головки существенно превосходят таковые в шейке [9], еще большее их уменьшение при остеопении создает дополнительные предпосылки к развитию переломов. Этому также способствует и общее истончение трабекул. Так, из морфометрических данных следует, что средняя толщина трабекул в препаратах колебалась от $110,3 \pm 3,1$ до $132,9 \pm 11,2$ мкм. При этом статистически значимых межполовых и межгрупповых различий не выявлено. Полученные показатели значимо ниже СТР, определенной по секционному материалу зарубежными исследователями: у мужчин – 325 ± 100 – 656 ± 228 мкм и у женщин – 253 ± 47 – 620 ± 125 мкм [10].

Интегральным гистоморфометрическим показателем, характеризующим состояние костной ткани, считается ОТК [11]. Его величины продемонстрировали ту же тенденцию

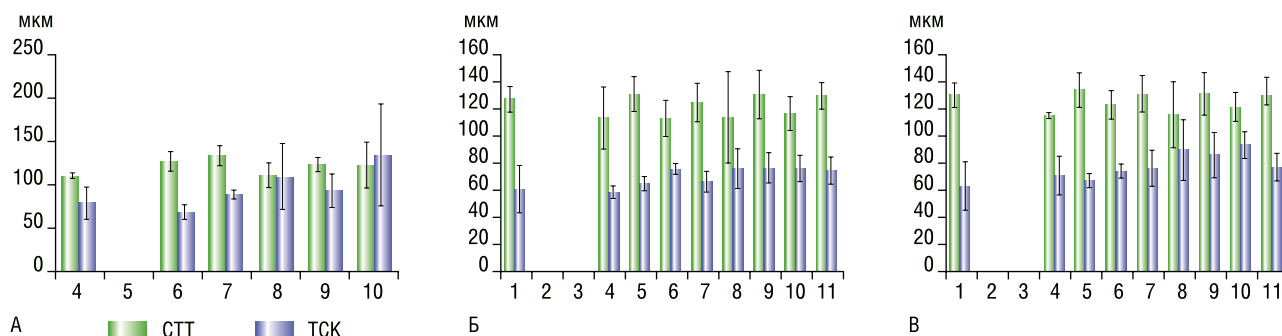


Рис. 3. Величины средней толщины трабекул (СТТ) и толщины субхондрального слоя кости (ТСК) у пациентов различных групп сравнения: А – у мужчин; Б – у женщин; В – средние данные. Ось ОХ – толщина, мкм; ось ОУ – возрастная группа

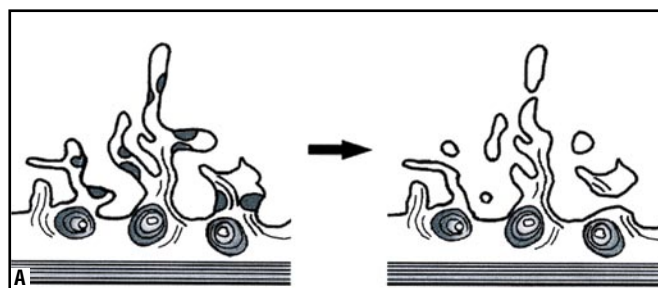
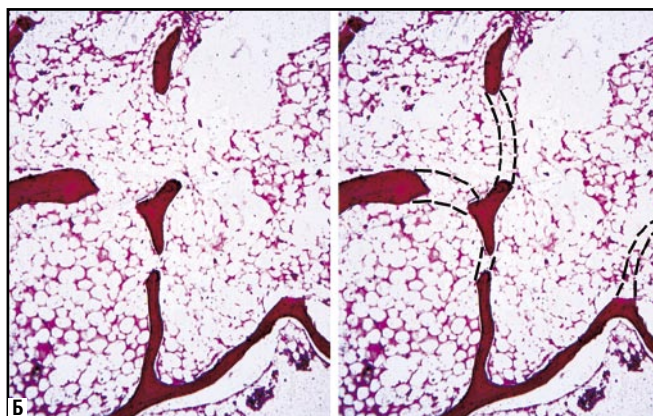


Рис. 4. Гипотетическая схема развития феномена «свободных трабекул»: А – схема, серым цветом отмечены вероятные зоны активной резорбции; Б – микрофотография губчатого вещества на момент исследования и вероятностная реконструкция предшествовавшей микроархитектуры костных трабекул, жен. 84 лет. Окраска: гематоксилин и эозин; ув. $\times 100$



– нахождение в коридоре от $18,43 \pm 1,15$ до $26,4 \pm 5\%$ без статистически значимой разницы в группах (табл. 2).

Полученные нами данные так же отличаются в меньшую сторону от показанных ранее для головок бедренных костей у умерших от причин, не связанных с поражением скелета: у мужчин – $21,2 \pm 8,1$ – $32,9 \pm 7,4$ и у женщин – $17,8 \pm 5,7$ – $32,3 \pm 5,1$ [10].

К сожалению, сопоставление остеогистоморфометрических данных остается весьма сложной задачей, поскольку в качестве диагностической процедуры рекомендовано исследование стандартного биоптата из крыла подвздошной кости, губчатое вещество которого характеризуется более тонкими трабекулами – 100 – 213 мкм и меньшим объемом трабекулярной кости – 15 – 25% [3, 4]. Данные относительно корреляционной связи между характеристиками костной ткани в подвздошной и бедренной костях противоречивы. Так, N.L. Fazzalari показали, что такая связь либо отсутствует, либо весьма сомнительна [10].

Следует отметить, что при выявлении корреляционных связей между оцененными морфометрическими показателями установлено, что сильные и средние корреляционные связи существуют между ОТК и СТТ, что представляется вполне оправданным с учетом особенностей определения ОТК (табл. 3).

Табл. 2. Величины ОТК в группах пациентов (%)

№ возрастной группы	Возрастной период, лет	Мужчины	Женщины	Среднее
1	35-40	–	$18,43 \pm 1,15$	$18,43 \pm 1,15$
2	41-45	–	–	–
3	46-50	–	–	–
4	51-55	$20,28 \pm 5,14$	$19,65 \pm 3,79$	$19,97 \pm 0,45$
5	56-60	–	$21,22 \pm 4,43$	$21,22 \pm 4,43$
6	61-65	$25,54 \pm 3,39$	$26,37 \pm 4,79$	$25,96 \pm 0,5$
7	66-70	$24,44 \pm 5,65$	$19,37 \pm 4,14$	$21,06 \pm 5,01$
8	71-75	$18,89 \pm 3,36$	$24,20 \pm 8,25$	$22,43 \pm 6,5$
9	76-80	$20,43 \pm 3,69$	$22,05 \pm 2,78$	$21,36 \pm 3,21$
10	81-85	$20,58 \pm 6,54$	$21,28 \pm 4,93$	$21,14 \pm 4,2$
11	86-90	$20,27 \pm 4,52$	$24,51 \pm 2,23$	$24,51 \pm 2,23$

Табл. 3. Ранговая корреляция морфометрических показателей (по Спирмену)

Сравниваемые показатели	p	r	Трактовка
Мужчины			
ОТК и СТТ	$p=0,04$	$r=0,76$	сильная корреляция
СТТ и ТСК	$p=0,93$	–	корреляции нет
ОТК и ТСК	$p=0,86$	–	корреляции нет
Женщины			
ОТК и СТТ	$p=0,03$	$r=0,4$	умеренная корреляция
СТТ и ТСК	$p=0,051$	–	корреляции нет
ОТК и ТСК	$p=0,03$	$r=0,4$	умеренная корреляция
Общее			
ОТК и СТТ	$p=0,0041$	$r=0,44$	умеренная корреляция
СТТ и ТСК	$p=0,29$	–	корреляции нет
ОТК и ТСК	$p=0,22$	–	корреляции нет

Следовательно, для пациентов, включенных в наше исследование, был характерен преимущественной эндостальный тип резорбции, что весьма характерно для постменопаузального и сенильного остеопороза [6].

Величины морфометрических показателей у обследованных пациентов не демонстрировали регрессионную динамику. По видимости это связано с тем, что у всех пациентов проксимальный эпифиз бедренной кости был скомпрометирован избыточной резорбцией, доведшей количественные показатели до критического уровня, при котором возникает опасность переломов. Аналогичная тенденция показана и для биоптатов из подвздошной кости. При уменьшении объема трабекулярной кости до уровня 11% и ниже возникает реальная угроза переломов [12].

Таким образом, качественно-количественный анализ состояния костной ткани в головках бедренных костей после субкапитальных переломов показал усиление у таких пациентов признаков преимущественно эндостальной резорбции – уменьшения субхондрального слоя кости, истончения трабекул, уменьшения объема трабекулярной кости, что характерно для первичного (постменопаузального и сенильного остеопороза). Гистоморфометрическое исследование позволило определить пороговый коридор количественных характеристик костной ткани в головке бедренной кости при котором реализуется риск развития переломов от незначительной нагрузки.

Литература

- Осипенкова Т.К. Морфология остеопороза // Российский биомедицинский журнал Medline.ru. – 2003. – Т. 4. – С. 79–80.
- Плиев Д.Г., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. и др. Возможность оценки качества костной ткани при переломах шейки бедренной кости рентгенометрическим методом // Травматология и ортопедия России. – 2009. – Т. 2, № 52. – С. 102–106.
- Родионова С.С. Гистоморфометрия в диагностике остеопороза. В кн.: Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – С. 182–193.
- Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. – М.: Медицина, 1995. – 304 с.
- Цыган Е.Н., Деев Р.В. Морфофункциональные основы остеопороза. – СПб.: ВМедА, 2005. – 116 с.
- Brown J., Delmas P.D., Malaval L. et al. Active bone turnover of the cortico-endosteal envelope in postmenopausal osteoporosis. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1987. – Vol. 64. – P. 954–959.
- Compston J. Bone Histomorphometry – The Renaissance? // BoneKey-Osteovision. – 2004. – Vol. 5, №1. – P. 9–12.
- Dempster D.W. Ремоделирование кости. В кн.: Остеопороз. – М., СПб.: БИНОМ. Невский диалект, 2000. – С. 85–108.
- Edinger D.T., Hayashi K., Hongyu Y. Histomorphometric analysis of the proximal portion of the femur in healthy dogs // Am. J. Veterinary Res. – 2000. – Vol. 61, № 3. – P. 268–274.
- Fazzalari N.L., Moore R.J., Manthey B.A., Vernon-Roberts B. Comparative study of iliac crest and proximal femur histomorphometry in normal patients. // J. Clin. Pathol. – 1989. – Vol. 42. – P. 745–748.
- Meunier P.J. Гистоморфометрия кости. В кн.: Остеопороз. – М., СПб.: Бином, Невский диалект, 2000. – С. 321–344.
- Winter K., Wessel G., Abendroth K. Erfahrungen mit morphometrischen Normwerten aus Sektionsmaterial. In: Abendroth K. Sekunden colloquium um osteologicum Jenerse. Wiss. Beitr. d. Friedrich-Schiller: Jena, 1984. – P. 158–163.

Контактная информация

Деев Роман Вадимович
e-mail: romdey@gmail.com

МИКРОФЛОРА ВЛАГАЛИЩА, ПЛАЦЕНТЫ И ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД У ЖЕНЩИН ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА

Рымашевский А.Н., Уелина Г.А., Набока Ю.Л., Брагина Л.Е., Борщева А.А.

УДК: 618.215/.346/.333-076

ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет МЗ и СР РФ, г. Ростов-на-Дону

Резюме

С целью изучения микробного пейзажа заднего свода влагалища, околоплодных вод и последа у женщин с антенатальной гибелью плода (АГП), в сроке от 28 до 35 недель проспективно обследованы 16 женщин, с диагнозом, подтвержденным ультразвуковым методом. В результате бактериологического исследования в амниотической жидкости и/или плаценте, выделены условно-патогенные бактерии сходные с микрофлорой заднего свода влагалища.

Ключевые слова: плод, антенатальная гибель, микрофлора.

MICROFLORA OF THE VAGINA, PLACENTA AND AMNIOTIC FLUID IN WOMEN WITH ANTENATAL FETAL DEATH

Rymashevsky A.N., Uelina G.A., Naboka Yu.L., Bragina L.E., Borscheva A.A.

16 women with a confirmed diagnosis by ultrasonic method in term from 28 till 35 weeks were prospectively surveyed in order to study the microbial landscape rear of vaginal fornix, amniotic fluid and placenta of women with antenatal fetal death (AFD). Microorganisms in the amniotic fluid and / or placenta, similar to the microflora of posterior vaginal fornix are revealed as a result of bacteriological investigation.

Keywords: fetus, antenatal death, microflora.

Одной из актуальных проблем современного акушерства является антенатальная гибель плода (АГП). На сегодняшний день не существует единого мнения об этиологических факторах и патогенезе АГП, что и определяет интерес к всестороннему изучению данной темы. [1]. Некоторые исследователи считают, что околоплодные воды и плацента стерильны [2]. В работах других авторов описаны выделенные микроорганизмы из вышеуказанных биоптатов, как в норме, так и при патологии. [3,4]. Внутриутробное инфицирование (ВУИ) может быть обусловлено как условно-патогенной микрофлорой влагалища, вирусно-бактериальными ассоциациями при дисбиозах, так и облигатно-патогенными бактериями [5]. Ряд исследователей считает, что наличие сифилиса в анамнезе приводит к АГП в 17,8% случаев, а, перенесенный во время беременности трихомониаз – в 9,3% [6,7]. В отечественной литературе указывается, что важную роль в возникновении ВУИ играет наличие у беременной острой или хронической экстрагенитальной патологии [3,4].

Материалы и методы

С целью изучения микробного пейзажа заднего свода влагалища, околоплодных вод и последа при АГП, проведено обследование 16 первобеременных, в гестационном сроке 28–35 недель. Средний возраст женщин составил $26,2 \pm 1,9$ лет. Обследуемым проводили общеклиническое, ультразвуковое, микробиологическое и морфологическое исследования.

Всем обследуемым, с целью профилактики восходящего пути инфицирования, для индукции родовой деятельности был произведен трансабдоминальный амниоцентез с эвакуацией околоплодных вод и интраамниальным введением гипертонического раствора

хлорида натрия 20% из расчета 10 мл на неделю гестации. В 100% случаев беременность завершалась естественным родоразрешением.

Для микробиологического исследования отделяемое заднего свода влагалища (до родоразрешения) забирали стерильным ватным тампоном фирмы «COPAN» (Италия) с транспортной средой для сохранения анаэробных микроорганизмов. Бактериологическое исследование проводили по методике В.В. Меньшикова (2009) [8] с определением аэробных и неклостридиальных анаэробных (НА) бактерий.

Амниотическую жидкость в объеме 10 мл собирали во время трансабдоминального амниоцентеза, после соответствующей обработки кожных покровов, для предотвращения транскутантного обсеменения в соответствии с МУ 4.2.2039 – 05 (2006) [9]. Посев материала производили на жидкие аэробные и анаэробные обогащенные питательные среды (Спб, НИЦФ) методом разведений и расширенный набор плотных питательных сред для аэробных (Эндо, ЖСА, Сабуро, кровяной агар, приготовленный на основе агара Мюллер – Хинтон, Хай Хром селективный агар для энтерококков) и анаэробных бактерий (КАБ, MRS, Блаурокк, агар Шадлера).

В соответствии с приказом № 82 МЗ РФ от 29.04.94 [7], после рождения и осмотра последа, осуществлялся забор материала по методу А. П. Милованова (1999) [10]. При микробиологическом исследовании, факт контаминации микрофлорой кожи был сведен к минимуму, так как проводили посевы мазков-отпечатков, которые предварительно опускали в спирт, обжигали, стерильными ножницами разрезали участок плаценты и делали посевы необработанной внутренней частью среза на плотные питательные среды для аэробных и анаэробных бактерий.

Идентификацию выделенных штаммов микроорганизмов проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам LaChema тест-систем (Чехия), согласно определителю Берджи (1997). Статистический анализ осуществляли с помощью пакета программ Statistica 6.0 и Excel-2003. Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента. Для сравнения некоторых показателей использовали непараметрический метод определения коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Гинекологический анамнез беременных был отягощен: неспецифическим кольпитом (56,3%), воспалительными заболеваниями шейки матки (25,0%), хроническим воспалением придатков (18,7%). Сочетанная экстрагенитальная патология отмечена в 56,3% случаев: хронический гастрит – (55,6%), вегето-сосудистая дистония и хронический пиелонефрит по (22,2%). Течение настоящей беременности у женщин с АГП осложнялось в I триместре- ОРВИ (75,0%), во II – фетоплацентарной недостаточностью (50,0%) и угрозой прерывания беременности (25,0%). В III – нарушением объема околоплодных вод в 25,0% (многоводие).

При бактериологическом исследовании микрофлоры влагалища (таблица №1) во всех случаях обнаружены дисбиотические изменения, характеризующиеся отсутствием (50,0 %) или снижением (50,0%) *Lactobacillus* sp. ($50 \pm 1,8$; lg 4,3 КОЕ/мл), ($p < 0,05$). Частота обнаружения *Bifidobacterium* sp., *Eubacterium* sp., *Propionibacterium* sp., *Bacteroides* sp., *Peptostreptococcus* sp., дрожжеподобных грибов рода

Candida, *S. aureus* была достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с нормой. Для аэробных бактерий прослеживалась аналогичная тенденция достоверного увеличения частоты обнаружения ($p < 0,05$) *S.epidermidis* и *Corynebacterium* sp., однако их количественные показатели не превышали формально-нормативных.

При бактериологическом исследовании плаценты во всех случаях обнаружены различные виды микроорганизмов. В результате бактериологического исследования плаценты в 25% случаев обнаружены моноварианты (*Eubacterium* sp., *E. faecalis*.), в 75% – бактериальные ассоциации. Среди аэробных бактерий доминировали коагулазонегативные стафилококки (КОС) (62,5%) и энтерококки (50,0%). Реже регистрировали *Corynebacterium* sp. (25,0%), *Bacillus* sp., *E.coli* по 12,5%. Для *E.coli*, выделенной из плаценты и влагалища обнаружена сильная теснота коррелятивной связи по Спирмену ($r=0,91$, $p < 0,001$). Таксономическая характеристика НА бактерий была представлена *Bifidobacterium* sp.: (25,0%), *Eubacterium* sp. (50,0%), *Peptostreptococcus* sp., *Bacteroides* sp. по 25,0%. Таким образом, в плаценте женщин с АГП среди аэробов доминировали КОС, среди анаэробов – *Eubacterium* sp. Необходимо отметить, что во влагалище *Eubacterium* sp. обнаружены во всех случаях, а КОС – 87,5%.

При бактериологическом исследовании околоплодных вод в 37,5% микрофлоры не обнаружено. В 25% случаев выделены моноварианты (*S. epidermidis*, *K. rosea*), в 37,5% определялись аэробно – анаэробные ассоциации. Среди аэробов доминировали КОС (37,5%) и *Corynebacterium* sp. (25,0%). Видовой спектр НА бактерий представлен: *Peptostreptococcus* sp., *Eubacterium* sp., *Propionibacterium* sp. (по 12,5%).

Проведенное исследование позволяет предположить, что глубокие изменения в микробиоценозе влагалища, характеризующиеся отсутствием или снижением *Lactobacillus* sp., увеличением частоты обнаружения различных видов анаэробных бактерий, могут явиться источником ВУИ условно – патогенными бактериями околоплодных вод и плаценты у женщин с АГП. Наши данные корреспондируют с работами О.В. Макарова (2007), Е.В. Чайки (2006) [5, 6]. Для условно- патогенных бактерий, выделенных у обследуемых, можно проследить общую тенденцию: при статистически достоверном увеличении частоты обнаружения во влагалище КОС, *Corynebacterium* sp., *Propionibacterium* sp., *Eubacterium* sp. данные виды регистрируют и преобладают в околоплодных водах и плаценте. Интересным, на наш взгляд, является то обстоятельство, что в подавляющем большинстве из исследуемых биотопов выделены аэробно – анаэробные ассоциации. Признаки ВУИ обнаружены так же при гистологическом исследовании последов обследуемых: серозный и гнойный хориоамнионит (37,5% и 62,5% соответственно), серозный и гнойный децидуит (25,0% и 12,5% соответственно), интервиллизит (25,0%). Признаки патологической незрелости плаценты: промежуточные ворсины (37,5%). Неспецифические изменения: фиброз стромы (12,5%).

Табл. 1. Количественное содержание и частота встречаемости выделенных микроорганизмов в заднем своде влагалища в норме и при АГП

Название микроорганизмов	Частота обнаружения в норме (%)**	Средний десятичный логарифм обнаружения (lg КОЕ/мл) в норме**	Частота обнаружения при АГП(%)	Средний десятичный логарифм обнаружения (lg КОЕ/мл) при АГП
<i>Lactobacillus</i> sp.	71–100	8,0	50±1,8	4,3*
<i>Bifidobacterium</i> sp.	12	5,0	25±1,5*	4,0
<i>Eubacterium</i> sp.	10–25	9,5	100±0*	7,0
<i>Propionibacterium</i> sp.	25	4,0	37,5±1,8*	4,3
<i>Bacteroides</i> sp.	9-13	3,5	37,5±1,8*	3,0
<i>Peptococcus</i> sp.	30–90	3,5	12,5±1,2	4,0
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	80–88	3,5	50±1,8*	3,5
<i>S.epidermidis</i> КОС	62	3,5	87,5±1,2*	2,4*
<i>Streptococcus</i> sp.	30–40	4,5	37,5±1,8	3,3
<i>Corynebacterium</i> sp.	30–40	4,5	75±1,5*	2,8*
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	15–20	4,0	25±1,5*	2,0
<i>E.coli</i>	2–10	7,5	12,5±1,2	7,0
<i>S. aureus</i>	3–4	3,0	25±1,5*	3,5

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий установлена;

** – нормативные показатели приведены по Кудрявцевой Л. В., 2001 [11].

Заключение и выводы

При микробиологическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища у всех женщин с АГП выявлены дисбиотические изменения, характеризующиеся отсутствием или снижением основного ассоцианта- *Lactobacillus* sp. В плаценте среди аэробов доминировали КОС и *Enterococcus* sp., а среди анаэробов *Eubacterium* sp. При микробиологическом исследовании околоплодных вод в 12,5% проб выделены аэробно- анаэробные ассоциации, в 25,0% – монокультура (*St.epidermidis*, *K. rosea*). Среди аэробных бактерий преобладали КОС и *Corynebacterium* sp., среди анаэробов – *Eubacterium* sp., *Propionibacterium* sp., *Peptostreptococcus* sp. (по 12,5%). Необходимо отметить, что частота обнаружения данных видов аэробных (КОС, *Corynebacterium* sp.) и анаэробных бактерий (*Propionibacterium* sp.) достоверно превышали формально- нормативные показатели во влагалище ($p < 0,05$). При анализе гистологических изменений последствий обследуемых обнаружены характерны признаки ВУИ.

Результаты проведенного исследования подтверждают, что дисбиоз влагалища влияет на эволюционно сложившуюся микроэкологию околоплодных вод и плаценты и является звеном патогенеза ВУИ, особенно при наличии у женщин отягощенного гинекологического анамнеза и/или экстрагенитальной патологии, которые являются благоприятным фоном для развития патологических процессов, вызванных условно- патогенной флорой.

Литература

1. Денисова Т.Г. Пути совершенствования управления процессом профилактики антенатальных и интранатальных потерь на региональном уровне (по материалам Чувашской Республики): автореф. дис. д-ра. мед. наук / Т. Г. Денисова. – Казань, 2009. – 44 с.
2. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Марков И.О. Руководство по акушерству. – М.: Медицина, 2006. – 841 с.
3. Макаров О.В., Алешкин В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 464 с.
4. Чайка В.К. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство. – Донецк: ООО Альматео, 2006. – 640 с.
5. Анкирская А.С., Ермоленко Н.И., Мамедалиева Н.М. и др. Роль условно-патогенных микроорганизмов в развитии внутриутробной инфекции плода//Акушерство и гинекология. – 1982. № 5. – С. 21–24.
6. Наджарян И.Г., Костючек Д.Ф. Факторы риска акушерско-гинекологической патологии при беременности и в родах, приводящие к перинатальным потерям //Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. LI 11, Вып. 1. – С. 49–54.
7. Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. СПб.: Элби СПб, – 2002. – 352 с.
8. Методики клинических лабораторных исследований. Справочное пособие /Мельшиков В.В. – М.: Лабора, 2009. Т. 3.– 477 с.
9. Методические указания МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» (утв. и введены в действие Главным государственным санитарным врачом РФ 23 декабря 2005 г.), Москва, 2006.
10. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей / М.: Медицина, 1999. – 448 с.
11. Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н., Говорун В.М. и др. Бактериальный вагиноз. Пособие для врачей. М., 2001, – С. 25.

Контактная информация

Рымашевский Александр Николаевич
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29, Тел.: 294-78-98
e-mail: rymashevskyan@mail.ru

ДИАГНОСТИКА И ФАКТОРЫ РИСКА НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ ИНСУЛЬТОМ

Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Теплых Б.А., Бардаков В.Г.,
Пихута Д.А., Бронов О.Ю.

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 616.24-002:616.831-005.1

Резюме

Для оценки качества диагностики нозокомиальной пневмонии (НП) у больных острым инсультом выполнен ретроспективный анализ данных историй болезни, результатов аутопсий, архива рентгенограмм 80 больных. Чувствительность рентгенографии составила 21,2% во время лечения пациентов и 12,1% – при анализе архива, чувствительность шкалы CPIS – 97%, специфичность – 97,9%. Стремление подтвердить диагноз рентгенологически привело к увеличению продолжительности неадекватной антибактериальной терапии, повышению лучевой нагрузки на пациента и стоимости лечения. Выявлены факторы риска развития НП у больных тяжелым инсультом: время до интубации трахеи ≥ 1 час (AP +56; ОР $6,22 \pm 0,56$ ДИ 2,05-18,8), количество фибробронхоскопий (ФБС) ≥ 2 (AP +44; ОР $3,53 \pm 0,44$ ДИ 1,49-8,36), время до начала энтерального питания ≥ 3 сут (AP +61; ОР $4,23 \pm 0,36$ ДИ 2,07-8,63), наличие бульбарных нарушений (AP +42; ОР $4,23 \pm 0,56$ ДИ 1,4-12,77).

Ключевые слова: инсульт, нозокомиальная пневмония, диагностика, рентгенография, шкала CPIS, факторы риска.

ДИАГНОСТИКА И ФАКТОРЫ РИСКА НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ ИНСУЛЬТОМ

Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Теплых Б.А., Бардаков В.Г.,
Пихута Д.А., Бронов О.Ю.

Для оценки качества диагностики нозокомиальной пневмонии (НП) у больных острым инсультом выполнен ретроспективный анализ данных историй болезни, результатов аутопсий, архива рентгенограмм 80 больных. Чувствительность рентгенографии составила 21,2% во время лечения пациентов и 12,1% – при анализе архива, чувствительность шкалы CPIS – 97%, специфичность – 97,9%. Стремление подтвердить диагноз рентгенологически привело к увеличению продолжительности неадекватной антибактериальной терапии, повышению лучевой нагрузки на пациента и стоимости лечения. Выявлены факторы риска развития НП у больных тяжелым инсультом: время до интубации трахеи ≥ 1 час (AP +56; ОР $6,22 \pm 0,56$ ДИ 2,05-18,8), количество фибробронхоскопий (ФБС) ≥ 2 (AP +44; ОР $3,53 \pm 0,44$ ДИ 1,49-8,36), время до начала энтерального питания ≥ 3 сут (AP +61; ОР $4,23 \pm 0,36$ ДИ 2,07-8,63), наличие бульбарных нарушений (AP +42; ОР $4,23 \pm 0,56$ ДИ 1,4-12,77).

Ключевые слова: инсульт, нозокомиальная пневмония, диагностика, рентгенография, шкала CPIS, факторы риска.

Введение

Ранняя постановка правильного диагноза является фундаментальной основой ведения пациентов с НП [7]. Поздняя диагностика и последующее запоздалое начало адекватного лечения могут приводить к неблагоприятному течению и исходу НП [12, 15].

В соответствии с существующими методическими рекомендациями ключевым признаком НП является появление на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких, что в комплексе с клинической картиной позволяет поставить диагноз и изменить программу лечения [2, 6].

Клинические, микробиологические и рентгенологические симптомы пневмонии имеют различный (часто низкий) уровень чувствительности и специфичности [5, 8], вследствие чего, ни один из отдельно взятых критериев не может являться золотым стандартом диагностики НП.

К сожалению, при рентгенографии грудной клетки в палатах реанимации, где выполнение снимков в двух проекциях технически трудноосуществимо, вероятность ложноотрицательных результатов остается очень высокой, а выявленные на рентгенограмме изменения врачи нередко трактуют по-разному [1, 5]. Несоответствие клинической картины и данных рентгенологического заключения затрудняет процесс лечения пациента, препят-

ствует своевременной коррекции проводимой терапии, правильной экспертной оценке причин и последствий развившихся осложнений. Одним из подходов к решению этой проблемы является использование в реаниматологической практике комплексных балльных методов верификации НП с применением шкал, основанных на одновременной оценке нескольких наиболее достоверных клинико-лабораторных и рентгенологических симптомов пневмонии. Примером такой шкалы является «Клиническая шкала легочной инфекции» (Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS), однако и ее значение до настоящего времени оценивается неоднозначно. Шкалу нередко предлагают использовать для первичной оценки вероятности наличия НП и динамики процесса в легком, подчеркивая, что для постановки диагноза, его необходимо подтвердить рентгенологически или бактериологически, что удастся сделать далеко не всегда [16, 18]. В конечном итоге, процесс принятия решения о наличии у больного пневмонии вновь затягивается, что может ухудшить результаты лечения этой категории пациентов.

Некоторую помощь в диагностике инфильтративных изменений в базальных отделах легких может оказать компьютерная томография (КТ). Однако сама КТ имеет ряд ограничений, и при выявлении уплотнения (консолидации) легочной паренхимы приходится проводить дифференциальную диагностику с более чем 20

различными заболеваниями легких. Среди них пневмонии, ателектазы, бронхо-альвеолярный рак, отек легких, респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), кровоизлияния, саркоидоз и многие другие заболевания и состояния [3]. Наибольшие трудности представляет дифференциальная КТ-диагностика нозокомиальной ИВЛ-ассоциированной пневмонии (НПивл) и ателектазов легочной ткани вследствие плеврального выпота, высокого стояния диафрагмы, респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ). Помощь в проведении дифференциальной КТ-диагностики этих состояний может оказать применение маневра открытия легких, впервые предложенного Бурхардом Лахманом в 1992 году [14]. При выполнении данного метода отмечается расправление ателектазированных участков легочной паренхимы при РДСВ и компрессионных ателектазах, однако уплотнение легочной ткани, вызванное пневмонией, сохраняется. Это положение можно подтвердить, выполняя КТ легких до и после проведения маневра открытия. При проведении данного исследования авторам не удалось найти работ, в которых проведение КТ до и после проведения маневра открытия легких использовалось бы в качестве метода дифференциальной диагностики НПивл.

Таким образом, на сегодняшний день существует острая необходимость использования в клинической практике комплексных методов верификации воспалительного процесса в легких с применением нескольких наиболее достоверных клиничко-лабораторных и рентгенологических симптомов пневмонии.

Риск развития пневмонии при инсульте значительно выше, чем при многих других тяжелых заболеваниях, травмах, критических состояниях. Среди факторов риска развития пневмонии у пациентов с инсультом известны следующие: возраст старше 65 лет, тяжелый неврологический дефицит, обширный инфаркт в бассейне средней мозговой артерии, нарушения сознания и глотания, дизартрия, афазия, ХОБЛ, гипергликемия, несбалансированное питание, уремия. [4, 9, 11, 17, 19, 20]. У пациентов с инсультом в возрасте старше 65 лет наличие даже одного из этих факторов позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью предсказать развитие пневмонии [19].

Цель исследования

Оценить качество диагностики и определить наиболее значимые факторы риска развития НП у больных острым инсультом.

Материалы и методы

Данное исследование выполнено в процессе ретроспективного анализа результатов лечения 80 больных острым инсультом, госпитализированных в отделение реанимации «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». 55 больным потребовалась респираторная поддержка, средней продолжительностью $13,6 \pm 11,2$ суток. Проведен анализ летальности, данных аутопсии и качества диагностики НП среди пациентов с острым инсультом.

Во время лечения всем пациентам с острым инсультом проводили систематическое физикальное и лабораторное обследование 2 раза в сутки. При появлении признаков системной воспалительной реакции: повышении температуры тела выше 38°C , нарастании лейкоцитоза $> 11,0 \times 10^9/\text{л}$, либо появлении лейкопении $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$, тахикардии > 90 в мин., а также присоединении симптомов острой дыхательной недостаточности диагностическую программу изменяли в направлении поиска очага инфекции в легких. Выполняли: рентгенографию грудной клетки в прямой проекции в палате ОРИТ портативным рентгеновским аппаратом, забор материала из нижних дыхательных путей для бактериологического исследования методом эндотрахеальной аспирации или бронхоальвеолярного лаважа. Параллельно занимались поиском источников интоксикации другой локализации.

В случае отсутствия рентгенологических критериев НП рентгенографию повторяли каждые 1–3 суток до выявления признаков воспалительных изменений в легких либо до установки диагноза НП другими методами. При ретроспективном анализе истории болезни выполнена дополнительная, повторная оценка архива рентгенограмм этих пациентов пятью сотрудниками отделения лучевой диагностики. Однако в последнем случае рентгенологи при изучении снимков не знали клинических и лабораторных данных пациентов.

В ходе ретроспективного анализа данные обследования были подвергнуты повторному изучению, но уже с применением шкалы CPIS. В случае, если оценка по CPIS составляла 6 и более баллов, устанавливали диагноз НП. День установки диагноза НП при использовании CPIS принят за день 0 (начало НП).

В качестве методов, позволяющих подтвердить диагноз НП (с учетом клинических данных), использованы: рентгенография грудной клетки (в случае выявления инфильтративных изменений), КТ грудной клетки, аутопсия.

Для повышения диагностической ценности КТ при НП использован маневр «открытия легких», который выполняли непосредственно в кабинете КТ.

Определены следующие критерии: чувствительность и специфичность рентгенографии грудной клетки в прямой проекции, выполненной в палате ОРИТ портативным рентгеновским аппаратом, чувствительность и специфичность шкалы CPIS, сроки принятия решения о назначении или смене антибактериальных средств, количество выполненных в процессе диагностики рентгеновских снимков органов грудной клетки, лучевая нагрузка на пациента, прямые расходы на выполнение рентгенографии.

Были изучены факторы риска развития НП (пол, возраст > 65 лет, сахарный диабет, ХОБЛ, первичная тяжесть инсульта, локализация инсульта, бульбарные нарушения, время до выполнения интубации трахеи, сроки выполнения трахеостомии, частота выполнения ФБС, время начала энтерального питания) у пациентов

в острой стадии инсульта. Рассчитан относительный и абсолютный риск развития НП при наличии каждого из указанных признаков.

Результаты

При проведении ретроспективного анализа историй болезни было выявлено 27 случаев НП у 25 пациентов из 80 (33,7%), вошедших в исследование. Данная патология была диагностирована либо в ходе госпитализации на основании клинических и рентгенологических признаков, либо во время аутопсии. В таблице 1 представлены данные об уровне летальности и сроках диагностики НП.

Из таблицы 1 видно, что летальность в группе больных с НП значительно отличается от контрольной группы. При этом диагноз НП в период госпитализации был установлен только 23 из 25 больных. Два случая НП были выявлены лишь посмертно при проведении патологоанатомического исследования.

Проводя дальнейший анализ, выявлено следующее, в контрольной группе из 9 умерших аутопсия не проводилась в 2 случаях, однако в качестве причины смерти у этих двух пациентов отмечен синдром полиорганной недостаточности, связанный с интоксикацией и у них нельзя было полностью исключить НП в качестве возможного источника эндотоксикоза.

Таким образом, при проведении анализа летальных исходов выявлена группа пациентов, которым диагноз НП не был установлен в ходе госпитализации, и этот факт с высокой вероятностью мог повлиять на исход заболевания. В качестве инструмента, позволяющего повысить качество диагностики НП, нами использована шкала CPIS, которая объединяет в себе ряд клинических, лабораторных и инструментальных данных и позволяет количественно оценить вероятность наличия у пациента НП.

Проведен повторный ретроспективный анализ всех 80 историй болезни пациентов, вошедших в исследование. Использование шкалы CPIS оказалось более информативным. При ретроспективном анализе с применением этой шкалы было выявлено 33 случая НП у 30 пациентов с острым инсультом. Средняя оценка по шкале CPIS составила $8,3 \pm 1,55$ балла. Лишь в 1 наблюдении, при подтвержденной на аутопсии НП значение оценки по шкале CPIS оказалось менее 6 баллов. В результате чувствительность шкалы CPIS, как способа диагностики НП у больных острым инсультом составила 97%. Высокой оказалась и специфичность этой шкалы. Лишь в 1 случае получен ложноположительный результат, когда оценка по CPIS составила 6 баллов, а проведенная впоследствии КТ грудной клетки не выявила инфильтративных изменений в легких. В конечном итоге специфичность оказалась равной 97,9%. Данные о чувствительности и специфичности шкалы CPIS представлены в таблице 2.

Таким образом, применение бальных методов верификации НП позволило выявить дополнительно 7 случаев НП у пациентов с острым инсультом. Во всех

Табл. 1. Уровень летальности и сроки диагностики НП

Признак	Контрольная группа (n=55)	Основная группа (n=25)	Уровень значимости отличий (p)
Летальность, абс. число (%)	9 (16,3)	10 (40,0)	< 0,05
Прижизненная диагностика НП, абс. число (%)	0	23 (92,0)	–
Посмертная диагностика НП*, абс. число (%)	0	2 (8,0)	–

Примечание: * – по данным аутопсии.

Табл. 2. Чувствительность и специфичность шкалы CPIS*

		НП, абс. число		Всего
		Присутствует	Отсутствует	
CPIS	≥ 6 баллов	33	1	34
	< 6 баллов	1	48	49
Всего		34	49	
Чувствительность, %		97%	–	
Специфичность, %		–	97,9%	

Примечание: * – в таблице указана частота случаев НП среди 80 пациентов, вошедших в исследование.

этих случаях у пациентов присутствовали клинические и микробиологические признаки НП, однако в связи с отсутствием рентгенологического подтверждения, диагноз НП так и не был установлен в период госпитализации. Из 7 случаев, когда только оценка по шкале CPIS помогла поставить диагноз НП, в трех – лечение закончилось летальным исходом, еще у двух больных антибактериальная терапия, назначенная, несмотря на отсутствие явного очага инфекции, привела к выздоровлению, а два пациента были переведены в другие стационары.

По современным представлениям ключевым признаком НП рассматривается появление на рентгенограмме «свежих» или прогрессирование имеющихся очагово-инфильтративных изменений в легких [1, 2, 6, 10, 13]. Этот постулат заставляет практикующих врачей искать обязательное рентгенологическое подтверждение НП. Кроме того, некоторые авторы указывают на высокую чувствительность отдельных рентгенологических признаков НП [21]. В нашем исследовании при проведении анализа данных историй болезни в 33 случаях НП (оценка по CPIS ≥ 6 баллов) присутствовали клинические, лабораторные и микробиологические признаки воспалительного процесса в легких, но лишь в семи из них диагноз НП был подтвержден при выполнении рентгенографии органов грудной клетки в прямой проекции. Таким образом, чувствительность рентгенографии в прямой проекции составила 21,2% и была достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем чувствительность диагностики с использованием шкалы CPIS. Интересно, что при контрольном анализе архива рентгенограмм («слепым методом») чувствительность рентгенографии

оказалась еще ниже (12,1%), поскольку признаки НП на рентгенограммах были выявлены только у 4 больных. Сравнительные данные о чувствительности методов диагностики НП представлены на рисунке 1.

Важно подчеркнуть, что главным достоинством применения шкалы CPIS для оценки вероятности НП стало значительное опережение динамики балльной оценки в сравнении с появлением рентгенологических изменений. Данная зависимость отражена на рисунке 2.

На диаграмме за точку отсчета принят условный день 0, когда оценка по CPIS впервые за время лечения больного достигла 6 и более баллов. Как видно из графика в день диагностики НП по шкале CPIS рентгенография легких была выполнена 17 пациентам, и ни в одном случае на снимках не было выявлено признаков НП. Такую разницу в диагностической ценности клинических и рентгенологических данных в этот день можно понять, она закономерна, т. к. рентгенологические изменения всегда несколько отстают от клиники. Но наиболее показательны дальнейшие события: к 6 дню общее количество рентгеновских снимков составило 48 (у большинства больных продолжался интенсивный, целенаправленный поиск возможных очагов инфекции), а изменения, характерные для НП выявлены только на 7.

Одним из самых серьезных последствий упорного поиска рентгенологического подтверждения НП явилась длительность неадекватной антибактериальной терапии, которая составила в среднем $6,1 \pm 5,5$ суток. Как только диагноз НП подтверждали рентгенологически или с помощью КТ антибактериальную терапию назначали (или меняли) немедленно. В семи случаях терапию назначили, поставив диагноз НП без рентгенологического подтверждения, поскольку признаки интоксикации увеличивались и стали приобретать угрожающий характер, повысилась концентрация прокальцитонина в плазме. Ретроспективный анализ показал, что использование шкалы CPIS могло бы помочь и в этой ситуации. Так, из семи случаев, когда диагноз НП был установлен только ретроспективно с помощью шкалы CPIS, в одном наблюдении антибиотиков так и не были назначены, а в остальных задержка с назначением антибактериальных средств составила от 2 до 16 дней. В течение этого срока, из-за отсутствия явного очага инфекции, полагали, что лихорадка, как и другие признаки воспалительного ответа, имеют «центральное происхождение» и являются следствием морфологических изменений в головном мозге. Но, поскольку такое объяснение, не позволяло исключить наличие источников интоксикации, диагностические мероприятия продолжались. При этом количество рентгенограмм, выполненных одному больному, составило в среднем $5,35 \pm 4,5$ снимков, а в одном наблюдении достигло 19. Лучевая нагрузка на одного пациента в результате выполнения многочисленных рентгенографий оказалась равной в среднем $1,46 \pm 1,17$ мЗв (максимально до 4,94 мЗв). Только прямые затраты на выполнение рентгенографии превысили в некоторых

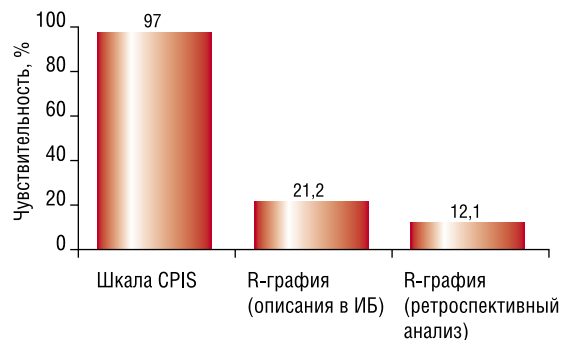


Рис. 1. Чувствительность методов диагностики НП

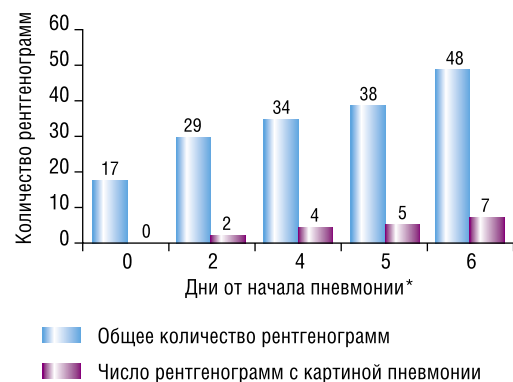


Рис. 2. Отставание рентгенологических данных от оценки по CPIS.

* – за 0 принят условный день, когда оценка по CPIS впервые достигла 6 и более баллов

случаях 20000 руб (в среднем 6187 ± 4959 руб на одного пациента).

С целью улучшения качества рентгенологической диагностики НПивл, может быть использована КТ легких. В нашем исследовании данный метод помог установить диагноз в 11 случаях. Однако, выявленный на КТ синдром консолидации легочной ткани совсем не обязательно может быть связан с инфильтрацией паренхимы легких на фоне НП. Достаточно часто данные изменения обусловлены развитием, так называемых, компрессионных ателектазов базальных отделов легких вследствие длительного положения на спине, высокого стояния диафрагмы, применения миорелаксантов и других причин. Для дифференциальной диагностики между ателектазированием и инфильтрацией легочной ткани, а также для определения истинного объема НП нами с успехом использован маневр «открытия легких», который выполняется непосредственно в кабинете КТ. На рисунках 3, 4, 5 вы можете видеть различные варианты изменений в легочной паренхиме до и после проведения рекруитмента легких.

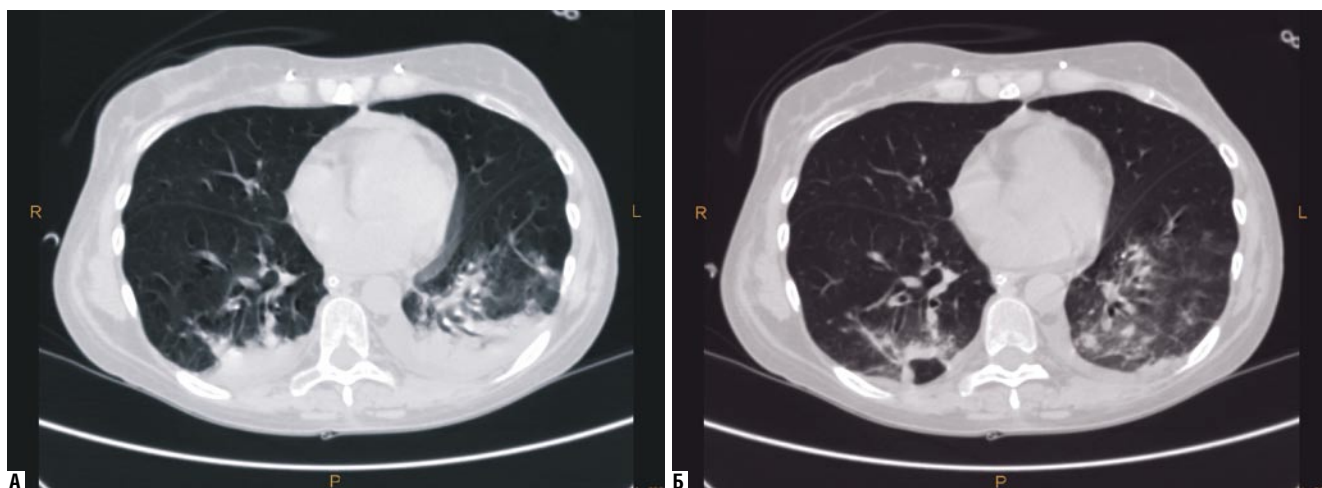


Рис. 3. Пациент Ш., 74 лет. Компрессионные ателектазы базальных сегментов легких. А – скан до маневра рекруитмента легких. Б – скан после маневра

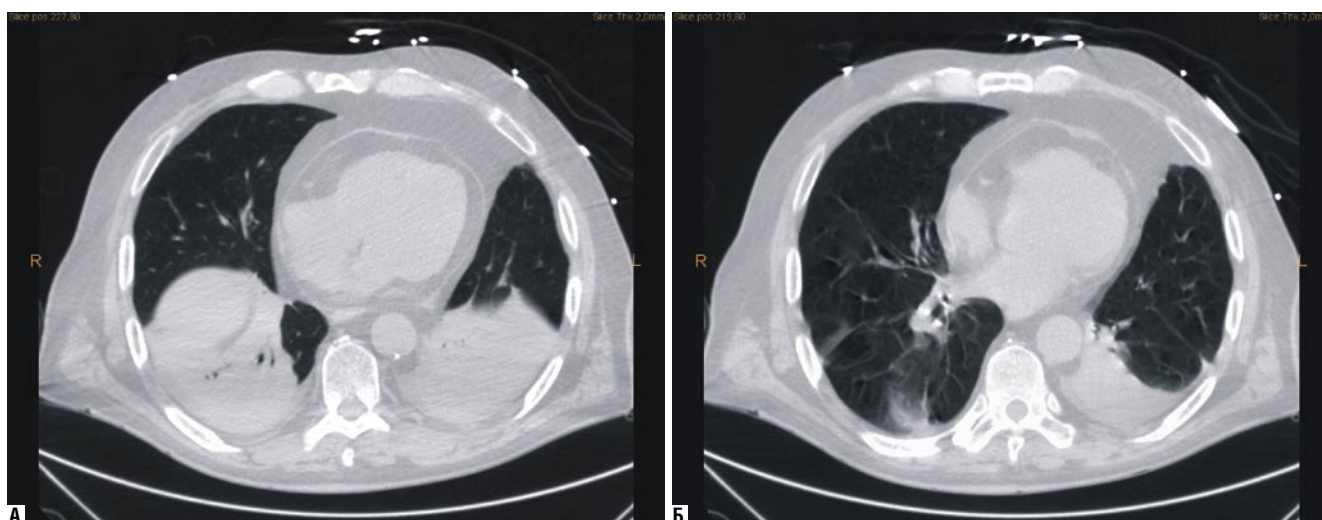


Рис. 4. Пациент Г., 46 лет. Компрессионные ателектазы базальных сегментов обоих легких и пневмония в 10 сегменте левого легкого. А – скан до маневра рекруитмента легких. Б – скан после маневра

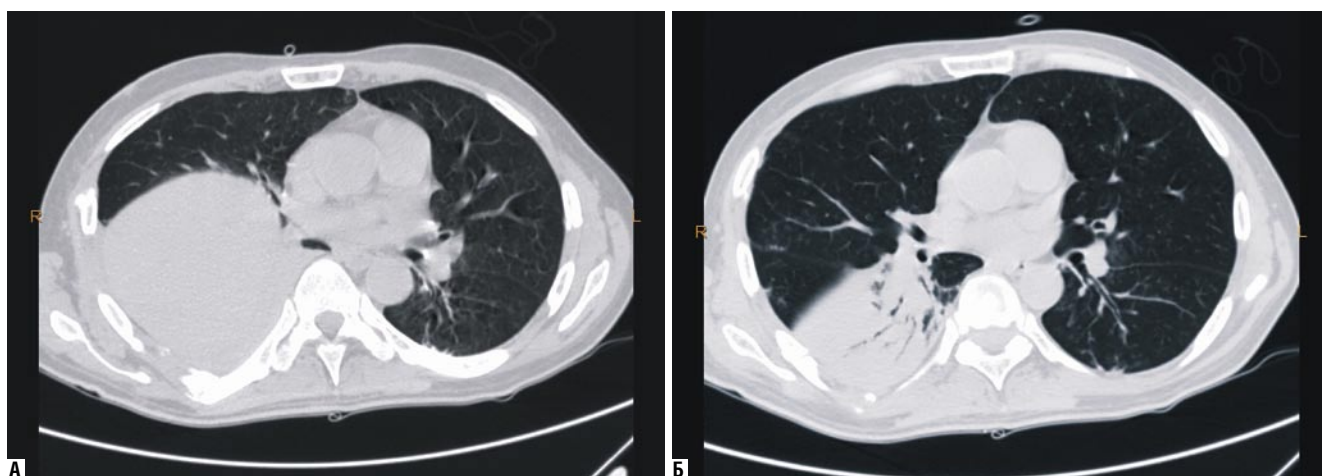


Рис. 5. Пациентка М., 51 года. Компрессионные ателектазы базальных сегментов правого легкого и пневмония в 6, 9, 10 сегментах правого легкого. А – скан до маневра рекруитмента легких. Б – скан после маневра

Факторы риска развития НП у больных с острым инсультом

Таким образом, при обработке данных историй болезни с использованием шкалы CPIS, установлено, что НП развилась у 30 из 80 пациентов с острым инсультом. Анализируя известные факторы риска развития НП у больных инсультом [19, 20], выявлено, что все 80 пациента имеют 2 и более следующих фактора риска: возраст > 65 лет, дизартрия или афазия, балл по модифицированной шкале Ранкина ≥ 4 , нарушения глотания. Следовательно, НП должна была развиться практически у всех пациентов с чувствительностью 90,9% и специфичностью 75,6%, однако этого не произошло.

Нами были проанализированы дополнительные признаки, наличие которых с высокой вероятностью могло повлиять на развитие НП в остром периоде инсульта. Данные факторы представлены в таблице 3.

Табл. 3. Факторы риска пневмонии (n=30)

Признак	AP, %	OR (95% ДИ)	p
Мужской пол	+ 15	1,51 $\pm$ 0,36 (0,74–3,09)	$> 0,05$
Женский пол	- 15	0,66 $\pm$ 0,36 (0,32–1,34)	$> 0,05$
Возраст > 65 лет	+ 11	1,38 $\pm$ 0,46 (0,55–3,45)	$> 0,05$
Балл NIHSS ≥ 10 при поступлении	+ 3	1,09 $\pm$ 0,37 (0,52–2,25)	$> 0,05$
Балл Ранкина ≥ 4 при поступлении	- 100	0	$> 0,05$
Наличие бульбарных нарушений	+ 42	4,23 $\pm$ 0,56 (1,4–12,77)	$< 0,05$
Локализация очага инсульта в бассейне ВСА	+ 8	124 $\pm$ 0,42 (0,54–2,86)	$> 0,05$
Локализация очага инсульта в ВББ	- 4	0,88 $\pm$ 0,42 (0,39–2,01)	$> 0,05$
Сахарный диабет	- 5	0,88 $\pm$ 0,42 (0,38–2,01)	$> 0,05$
ХОБЛ	+ 3	1,07 $\pm$ 0,41 (0,48–2,4)	$> 0,05$
Время до интубации трахеи ≥ 1 час	+ 56	6,22 $\pm$ 0,56 (2,05–18,8)	$< 0,05$
Трахеостомия ≥ 3 сут от интубации трахеи	+ 19	1,38 $\pm$ 0,32 (0,74–8,36)	$> 0,05$
Количество ФБС ≥ 2	+ 44	3,53 $\pm$ 0,44 (1,49–8,36)	$< 0,05$
Время до начала энтерального питания ≥ 3 сут	+ 61	4,23 $\pm$ 0,36 (2,07–8,63)	$< 0,05$

Примечание: * – данный показатель определяет время от появления таких признаков, как снижение уровня сознания ≤ 9 баллов по шкале ком Глазго, бульбарные нарушения, нейрогенная гипервентиляция до выполнения интубации трахеи.

Из таблицы 3 видно, что пол, возраст, локализация и тяжесть инсульта, наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ХОБЛ) достоверно не увеличивали риск развития НП. Так же значимо не оказывали влияния сроки выполнения трахеостомии. Однако выявлены

дополнительные факторы риска, наличие которых достоверно увеличивало относительный и абсолютный риски развития НП в остром периоде инсульта. К ним отнесены: время до интубации трахеи ≥ 1 час (AP +56; OR 6,22 $\pm$ 0,56 ДИ 2,05–18,8), количество ФБС ≥ 2 (AP +44; OR 3,53 $\pm$ 0,44 ДИ 1,49–8,36), время до начала энтерального питания ≥ 3 сут (AP +61; OR 4,23 $\pm$ 0,36 ДИ 2,07–8,63). Кроме того, подтверждена роль бульбарных нарушений в развитии НП (AP +42; OR 4,23 $\pm$ 0,56 ДИ 1,4–12,77). Одним из наиболее значимых факторов риска следует считать время до интубации трахеи, которое четко отражает тот факт, что у пациентов неврологического профиля не следует дожидаться развития ОДН, а необходимо выполнять интубацию трахеи превентивно при развитии определенной очаговой и общемозговой симптоматики.

Указанные факторы риска были учтены при создании в НМХЦ им. Н.И. Пирогова протокола профилактики НП у больных острым инсультом.

Заключение

НП является фактором риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с острым инсультом. Отдельно взятые клинические, лабораторные и рентгенологические признаки НП обладают неудовлетворительной чувствительностью, что может обуславливать удлинение сроков принятия решения о коррекции терапии в связи с развитием НП. Учитывая эти обстоятельства, алгоритм диагностики НП должен включать такие методики, комплексное применение которых имеет максимальную чувствительность и специфичность. Этому требованию в большей степени отвечает применение шкалы CPIS, в которой клинические, лабораторные, рентгенологические и бактериологические данные теряют свою исключительность и приобретают примерно равное значение. При этом, по нашим данным, чувствительность метода повышается до 97%, а специфичность 97,9%.

Ценным инструментом в диагностике НП является КТ легких. Повысить диагностическое значение КТ при выявлении пневмонии возможно, используя маневр «открытия легких».

Наиболее значимыми факторами риска развития НП у больных острым инсультом являются: время до интубации трахеи ≥ 1 час (AP +56; OR 6,22 $\pm$ 0,56 ДИ 2,05–18,8), количество ФБС ≥ 2 (AP +44; OR 3,53 $\pm$ 0,44 ДИ 1,49–8,36), время до начала энтерального питания ≥ 3 сут (AP +61; OR 4,23 $\pm$ 0,36 ДИ 2,07–8,63), бульбарные нарушения (AP +42; OR 4,23 $\pm$ 0,56 ДИ 1,4–12,77).

Литература

1. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких у хирургических больных. / Гельфанд Б.Р. [и др.]. – М.: [б. и.], 2000.
2. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации / под ред. Чучалина А.Г., Гельфанда Б.Р. – М.: [б. и.], 2009. – С. 90.
3. Прокоп М. – Спиральная и многослойная компьютерная томография: учеб. пособие для системы послевуз. образования врачей в 2 т. / М. Прокоп, под ред. А.В. Зубарева, Ш.Ш. Шотемора. – 2-е изд. – М.: МЕДЖпресс-информ, 2009. – Т. 2. – 710 с.

4. Addington W.R. Assessing the laryngeal cough reflex and the risk of developing pneumonia after stroke: an interhospital comparison / W.R. Addington, R.E. Stephens, K.A. Gilliland // *Stroke*. — 1999. — 30. — 6. — P. 1203–1207.
5. Beydon I. Can portable chest X-ray examination accurately diagnose lung consolidation after major surgery? A comparison with computed tomography scan / I. Beydon, M. Saada, N. Liu [et al.] // *Chest*. — 1992. — 102. — P. 1698–703; 95.
6. Bodmann K.F. Nosocomial pneumonia: prevention, diagnosis and treatment / K.F. Bodmann, J. Lorenz, T.T. Bauer [et al.] // *Chemother.* — J. 2003. — 12(2). — P. 33–44.
7. Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet [et al.] // *Crit Care Med.* — 2004. — 32. — P. 858–873.
8. Fabregas N. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. / N. Fabregas [et al.] // *Thorax*. — 1999. — 54. — P. 867–873.
9. Gordon C. Dysphagia in acute stroke. / C. Gordon, R.L. Hewer, D.T. Wade // *BMJ*. — 1987. — 295. — P. 411–414.
10. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. — *Am J Respir Crit Care Med.* — 2005. — 171. — P. 388–416.
11. Hamidon B.B. The Predictors of Early Infection After An Acute Ischaemic Stroke. / B.B. Hamidon, A.A. Raymond, M.I. Norlinah, S.B. Jefferelli // *Singapore Med J.* — 2003. — Vol. 44(7). — P. 344–346.
12. Iregui M. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator associated pneumonia. / M. Iregui [et al.] // *Chest*. — 2002. — 122. — P. 262–268.
13. Johanson W.G. Jr. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. / W.G. Johanson Jr. [et al.] // *Ann Intern Med.* — 1972. — 77. — P. 701–706.
14. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open / B. Lachmann // *Intensive Care Med.* — 1992. — Vol. 18, № 6. — P. 319–321.
15. Luna C.M. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. / C.M. Luna [et al.] // *Chest*. — 1997. — 111. — P. 676–685.
16. Luna C.M. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. / C.M. Luna, D. Blanzaco, M.S. Niederman [et al.] // *Crit Care Med.* — 2003. — 31 (3). — P. 676–682.
17. Mann G. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. / G. Mann, G.J. Hankey, D. Cameron // *Stroke*. — 1999. — 30. — P. 744–748.
18. Pugin J. Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. / J. Pugin // *Minerva Anesthesiol.* — 2002. — 68 (4). — P. 261–265.
19. Sellars C. Risk factors for chest infection in acute stroke: a prospective cohort study. / C. Sellars, L. Bowie, J. Bagg [et al.] // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38. — N8. — P. 2284–2291.
20. Silver F.L. Early mortality following stroke: A prospective review. / F.L. Silver, J.W. Norris, A.J. Lewis [et al.] // *Stroke*. — 1984. — 15. — P. 492–496.
21. Wunderink R.G. Radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. / R.G. Wunderink // *Chest*. — 2000. — 117 (4 Suppl 2). — P. 188–190.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

КОНЦЕНТРАЦИЯ СЕВОФЛЮРАНА В АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ И ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Бараев О.В.¹, Ершов М.Б.², Зотов А.С.¹, Смирнова В.П.¹, Селезнёв С.А.¹,
 Цыбин Н.В.¹, Шитов Л.Н.²

УДК: 616.131.3/.132.2-036.11-008.6-089.819.8

¹ Областная клиническая больница, г. Ярославль

² Ярославская областная клиническая наркологическая больница, г. Ярославль

Резюме

Выявлено, что севофлюран более эффективно проникает в кровь при его подаче в оксигенатор по сравнению с ингаляционной анестезией. Этот эффект имеет линейный дозозависимый характер. Это доказывает целесообразность и безопасность анестезии севофлюраном во время ЭКК на всех моделях полуволочных мембранных оксигенаторов.

Ключевые слова: севофлюран, оксигенатор, экстракорпоральное кровообращение, аорто-коронарное шунтирование, ингаляционная анестезия.

THE CONCENTRATION OF SEVOFLURANE IN ARTERIAL BLOOD AND ITS EFFICIENCY DURING CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Baraev O.V., Ershov M.B., Zotov A.S., Smirnova V.P., Seleznev S.A., Tsybin N.V., Shitov L.N.

We discovered the more effective blood diffusion of sevoflurane using the blood oxygenator in comparison with inhalation anesthesia. The effect was linear and dose-dependent. Also we demonstrated the effectiveness and safety of sevoflurane infusion at the use of different models of membrane blood oxygenators.

Keywords: sevoflurane, blood oxygenator, extracorporeal blood circulation, bypass surgery, inhalation anesthesia.

Вопросы, связанные с анестезиологическим обеспечением кардиохирургических операций, особенно при проведении АКШ, всегда находятся в числе наиболее актуальных. Это связано не только с решением проблем гемодинамической стабильности пациента, минимизации влияния на миокард различных препаратов, обладающих кардиодепрессивным действием, проблем, связанных с интранаркозным пробуждением (что является одной из причин послеоперационных когнитивных расстройств [1]), но и с решением задач, направленных на адекватную защиту миокарда от ишемии в предперфузионном периоде, а также во время экстракорпорального кровообращения (ЭКК). Особенно важным является решение этих задач у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, при их сочетании с критическими стенозами ствола левой коронарной артерии при необходимости оперативного лечения после перенесённых инфарктов миокарда с подъёмом сегмента ST кардиограммы или без такового. Как правило, у этих пациентов не достигается удовлетворительная медикаментозная компенсация, резко снижается качество жизни, быстро развивается декомпенсация заболевания. Даже, несмотря на проводимые в острейшем периоде острого коронарного синдрома (ОКС) реперфузионные процедуры (тромболитическую терапию, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, коронарное стентирование), у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла часто невозможно достичь полной реваскуляризации. В дальнейшем развивается и прогрессирует сердечная недостаточность, снижается фракция выброса, увеличивается конечно-диастолический объём левого желудочка.

Современное анестезиологическое обеспечение операций АКШ с ЭКК в ведущих клиниках проводится с учётом возможности использования широко признанного и активно исследуемого эффекта ишемического и фармакологического preconditionирования (ПК) миокарда. С этой точки зрения всё более широкое распространение получает ингаляционная анестезия (ИА) или сочетанная анестезия на её основе. Наиболее используемыми ингаляционными анестетиками на современном этапе являются севофлюран, изофлюран и десфлюран. В большинстве случаев используется севофлюран ввиду свойственных ему преимуществ. Изучив механизмы ишемического ПК, стала очевидной необходимость поиска и применения фармакологических средств ПК – препаратов, способных имитировать сигнальные каскады ПК. Наиболее глубоко изучен эффект ишемического ПК севофлюрана [2]. Кроме того, был открыт и обоснован механизм фармакологического preconditionирования, что позволило раздвинуть рамки применения анестетика. Исходя из этого, анестезиологи, занимающиеся вопросами защиты миокарда при ЭКК, начали поиск путей, позволяющих применять ингаляционные анестетики не только во время анестезии [3], но и в процессе ЭКК. Анестетик (в подавляющем большинстве случаев используется севофлюран), стал подаваться в контур аппарата ЭКК, непосредственно в оксигенатор в составе кислородно-воздушной смеси, даже вводился в кардиоплегический контур [4]. Именно это и поставило ряд новых проблем перед исследователями и практиками. Возникли вопросы: насколько эффективна оказывается подача анестетика в оксигенатор аппарата ЭКК, учитывая использование в

них различных видов мембран? Какова сравнительная эффективность физиологической альвеоло-капиллярной и искусственной мембран при использовании анестетика? Как соотносятся данные газового мониторинга при ингаляционном применении анестетика и при его подаче в оксигенатор? Несмотря на недостаточную изученность вопроса, подача анестетика в оксигенатор аппарата ЭКК используется достаточно широко, как в России, так и за рубежом. В широкой практике контроль и прогнозирование глубины анестезии до- и во время ЭКК осуществляется опосредованно путём измерения биспектрального индекса (BIS) и/или использования электроэнцефалографии (ЭЭГ). При подключении испарителя севофлюрана к оксигенатору с мониторингом его концентрации в «выдыхаемой» смеси анестетик подают ступенчато, от 0,5 до 2 об%, контролируя BIS на уровне 40-50 [3] и/или ЭЭГ «burstsuppression pattern 4-6 burst/min» [8]. Строго говоря, трудно с уверенностью утверждать, что при одинаковых концентрациях севофлюрана в газовой смеси на входе и выходе оксигенатора мы можем точно определить картину распределения его в организме. Лишь клинические и мониторинговые данные отражают глубину анестезии, а влияние на эти параметры является многофакторным (сочетание средств для анестезии, микроциркуляторные нарушения, скорости перфузии, температура и т.д.).

В литературе имеются работы, в которых исследуются концентрации анестетиков, в частности, севофлюрана в крови. Таким образом, изучались коэффициенты распределения кровь/газ при ИА [5]. Ряд авторов проводил исследования концентрации севофлюрана при проведении анестезии у гинекологических пациентов, где сравнивались концентрации анестетика во вдыхаемом, выдыхаемом газе и в артериальной крови [6]. Имеющиеся сведения о влиянии подаваемых в оксигенатор анестетиков, измерение МАК в линии отвода отработанного газа и сравнение их влияния на системное сосудистое сопротивление и содержание катехоламинов в крови [7] также не дают достоверного представления о точности дозирования севофлюрана.

Следует отметить, что существуют оксигенаторы различных фирм, в которых используются полуволоконные микропористые мембраны нескольких производителей. В России используются микропористые мембраны трёх типов: компания «Medtronic» использует мембрану «Celanese» при производстве оксигенаторов «Affinity NT», компания «Membrana» производит мембрану Oxyphor, которая используется при производстве оксигенаторов «Quadrox», «Sorin», «Gish» и компания «Terumo», применяющая свою оригинальную мембрану в оксигенаторах «Capiox». В то же время при применении оксигенаторов с диффузионными мембранами (которые используются для длительных – более 6 часов перфузий или при процедурах ЭКМО) использование газовых анестетиков запрещены производителями. Так же осторожно следует подходить и к популярным сегодня системам для минимизированного экстракорпорального контура – в

большинстве из них также используются диффузионные мембраны.

Цель: определить эффективность проникновения севофлюрана в кровь при проведении операций коронарного шунтирования пациентам с ОКС с многососудистым поражением коронарного русла при подаче анестетика через оксигенаторы различных производителей во время ЭКК.

Задачи

1. Определить концентрацию севофлюрана в артериальной крови при проведении ИА и сравнить её с данными монитора газовых анестетиков.
2. Определить содержание севофлюрана в артериальной крови при подаче его в оксигенатор во время ЭКК.
3. Сравнить эффективность проникновения севофлюрана через мембраны различных типов оксигенаторов и через альвеоло-капиллярную мембрану при ИА.

Материал и методы

1. Все пациенты были подвергнуты операции после выполнения нерадикальных реперфузионных процедур (ТЛТ, ЧТКА и/или КС) при ОКС и имели многососудистое поражение коронарного русла. Всем пациентам выполнялись операции АКШ с ЭКК при нормотермии либо при спонтанной лёгкой гипотермии. Группу пациентов составили 20 чел., у которых определялось содержание севофлюрана в артериальной крови при проведении ИА по стандартной методике. Этой же группе пациентов производилась подача севофлюрана в оксигенатор аппарата при ЭКК. Данная методика позволила определить содержание севофлюрана в крови одного и того же пациента, что исключило возможную разнородность пациентов в зависимости от пола, возраста, индивидуальных особенностей организма, показателей гомеостаза. Кроме того, этот подход позволил нам минимизировать возможные ошибки при использовании различных видов оксигенаторов. Таким образом, были сформированы 2 однородные группы пациентов: группа I (20 пациентов), у которой определялась концентрация севофлюрана в артериальной крови во время проведения анестезии согласно используемому протоколу до начала ЭКК (СевоА), группа II (20 пациентов), которую составили те же пациенты, но концентрацию севофлюрана в артериальной крови определяли на этапе ЭКК (СевоЭКК). Для большей унификации исследования взятие проб артериальной крови производилось в обеих группах при выравнивании показателей концентрации севофлюрана до 1,9–2,2 об.% (1МАК) во вдыхаемой (Fi) и выдыхаемой (Fex) газовой смеси при проведении ИА и до начала ЭКК (СевоА Vamos) в течение не менее 15 мин., а также при этом показателе в 1,8–2,0 об.% во время ЭКК (СевоЭКК Vamos) в линии подачи газовой смеси в оксигенатор (Fi) и в линии отработанного газа на выходе из него (Fex). Взятие проб проводилась

- при выравнивании тех же параметров при ЭКК на 30 минуте. Определение содержания севофлюрана в об. % выполнялось на мониторе газов и летучих анестетиков «VAMOS» фирмы «Dräger», Германия.
- Методика анестезии: вечером накануне операции и утром в день вмешательства проводилась премедикация путём назначения перорально по 0,5–1 мг феназепама. На операционном столе после введения фентанила 150–200 мкг в/в проводилась моноиндукция севофлюраном по стандартной методике, после введения миорелаксанта (пипекуроний) выполнялась интубация трахеи. Иногда интубация трахеи выполнялась до введения релаксанта при планируемой трудной интубации. В дальнейшем поддержание анестезии проводилось севофлюраном (1–1,5 МАК) и фентанилом (2,2–2,8 мкг/кг/ч). Анестезия на этапе ЭКК обеспечивалась подачей севофлюрана в оксигенатор в составе газовой смеси кислорода/воздуха с $F_i O_2 = 0,4–0,6$. С целью исключения влияния потока газовой смеси как в процессе анестезии до ЭКК, так и во время ЭКК, он устанавливался в пределах 3–4 л/мин. Перфузия проводилась в непulsирующем режиме с объёмной скоростью перфузии 2,4–2,6 л/м². В состав прайма (объём был равен 1,5 л) входил гелофузин, р-р Рингера, маннитол, бикарбонат натрия. Гематокрит во время ЭКК составлял 20–25%, рСО₂ 35–40 мм рт.ст и рО₂ 110–200 мм рт.ст, не корректируемые по температуре тела. Исследование выполнялось при нормотермии, либо спонтанной гипотермии до 34,5–35° С.
 - Образцы крови незамедлительно после отбора пробы (из артерии или артериальной линии контура ЭКК) вводились в виалу, помещались в холодильник при температуре 5–8°С и в течение суток доставлялись в лабораторию. Количественную оценку содержания севофлюрана в крови осуществляли методом газовой хроматографии на приборе Agilent 6850 с пламенно-ионизационным детектором (Agilent Technologies, USA). Образец крови объёмом 1 мл помещали в герметично закрывающуюся виалу, предварительно добавив внутренний стандарт – изопропиловый спирт до концентрации 10 мкг/мл. Виалы оставляли при комнатной температуре на 15 минут, после чего осуществляли ввод в испаритель хроматографа 50 мкл паровой фазы. Условия анализа: температура испарителя 120° С; капиллярная колонка HP-B Alс, изотермический режим (температура колонки 150° С), без деления потока. Содержание севофлюрана в исследуемом образце оценивали в условных единицах (у.е.) в пересчёте на внутренний стандарт.
 - При статистической обработке данных использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена- r_s (для анализа связи между количественными и/или качественными признаками) по формуле:

$$r_s = 1 - 6 \cdot \frac{\sum d^2}{N \cdot (N^2 - 1)},$$

поскольку распределение учетных признаков не соответствует нормальному.

- У 20 пациентов при проведении ЭКК были использованы следующие оксигенаторы:
 - у 8 пациентов – «Capiox RX 25» компании «Terumo», Япония;
 - у 2 пациентов – «Apex HP», Sorin Group, Италия;
 - у 6 пациентов – «Affinity NT» компании «Medtronic», США;
 - у 2 пациентов – «Qadrox» компании «Maquet», Германия;
 - у 2 пациентов – «Vision HFO44» компании «Gish», США.

Результаты работы

При проведении анестезии, как и при подаче анестетика в оксигенатор, разница в показателях (в об.%) обусловлена гемодинамическим паттерном пациентов, необходимостью и степенью вазопрессорной поддержки.

Результаты исследования представлены в таблице.

Результаты определения концентрации севофлюрана в артериальной крови (в у.е.) и показатели его концентрации (в об.%) в линиях подачи газов пациенту при равенстве F_i и F_{ex}

Пациент №	СевоА Vamos об. %	СевоА кровь у.е.	СевоИК Vamos об. %	СевоИК кровь у.е.
1	1,8	31,28	1,3	26,08
2	2,2	36,01	1,3	39,14
3	0,8	14,26	0,9	14,69
4	1,8	25,66	1,3	26,16
5	1,7	31,71	1,3	26,24
6	1,8	28,79	1,1	22,08
7	1,9	31,89	1,9	41,37
8	1,9	31,89	1,5	33,23
9	2	35,39	2	43,39
10	2	35,39	2	43,66
11	2	35,74	2,1	51,12
12	2	33,29	2,2	33,18
13	1,9	32,02	2	43,52
14	1,7	31,89	2	43,13
15	2	34,93	2,1	44,21
16	1,8	27,16	2	43,06
17	1,9	32,07	2,1	44,62
18	2	35,36	2,1	43,66
19	2	35,72	2	43,24
20	2	35,38	2	43,42

После проведения статистической обработки полученных данных, были выявлены следующие закономерности:

В первом вычислении выявлена корреляционная связь между концентрациями севофлюрана в крови при его подаче через наркозный аппарат и через оксигенатор при максимально возможном равенстве концентраций в подаваемой газовой смеси в об.%. Коэффициент корреляции составил =0,88 ($p < 0,01$), а достоверность связи доказана более чем на 99% (рис. 1).

Установлено, что при равном содержании в газовой смеси концентрация севофлюрана в крови при подаче в оксигенатор достоверно выше его концентрации в крови при ИВЛ (t -критерий равен 2,4), что следует учитывать при анестезии во время ЭКК.

Во втором вычислении исследовалась корреляционная связь между концентрацией севофлюрана на выходе из оксигенатора и его концентрацией в крови при ЭКК (рис. 2). Коэффициент корреляции составил 0,87, а достоверность коэффициента корреляции (критерий t) составила 7,9, что соответствует вероятности безошибочного прогноза $\geq 99\%$. Следовательно, при изменении концентрации севофлюрана в подаваемой газовой смеси дозозависимо и предсказуемо она повышается в крови, что доказывает хорошую управляемость анестезией во время ЭКК.

Выводы

1. Газохроматографический анализ содержания севофлюрана в артериальной крови подтверждает, что подаваемый в оксигенатор при ЭКК севофлюран проникает в кровь достоверно лучше, чем через альвеоло-капиллярную мембрану при ИВЛ, хотя абсолютные величины концентраций анестетика близки в обоих случаях.
2. При подаче севофлюрана в оксигенатор во время ЭКК анестетик хорошо проходит мембрану оксигенатора и его концентрация на выходе из оксигенатора достигает равновесной концентрации, подаваемой испарителем.
3. Применявшиеся в нашей клинике модели оксигенаторов с мембранами различных производителей позволяют успешно проводить анестезию севофлюраном, предсказуемо и дозозависимо позволяя насыщать артериальную кровь анестетиком.

Заключение

Таким образом, подача севофлюрана в различные модели оксигенаторов во время ЭКК с целью поддержания анестезии при операциях коронарного шунтирования у пациентов с ОКС и многососудистым поражением коронарного русла позволяет адекватно подавать газозависимую смесь, при этом концентрация анестетика в артериальной крови достоверно выше, чем при ИВЛ. Это позволяет утверждать, что поддержание анестезии данным методом во время ЭКК достаточно и адекватно без введения дополнительных медикаментов.

Литература

1. Лиханцев В.В. Интранаркозное пробуждение является одной из причин послеоперационных когнитивных расстройств. // Лиханцев В.В., Федоров С.А. // XII Съезд анестезиологов и реаниматологов РФ. Научные тезисы. – М., 2010. – С. 258.
2. S.G.De Hert. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration / S.G.De Hert, P.J.Van der Linden, S.Cromheede, R.Meeus et al. // Anesthesiology. – 2004. – Vol. 101. – P. 299–310.
3. Cromheede S. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass / S.Cromheede, V.Pepersmans, E.Hendrickx, S.Lorsomradee, P.W.ten Broecke, B.A.Stockman, I.E.Rodrigus, S.G.De Hert // Anesthesia and analgesia. – 2006. – Vol. 103. № 2 (August). – P. 289–296.

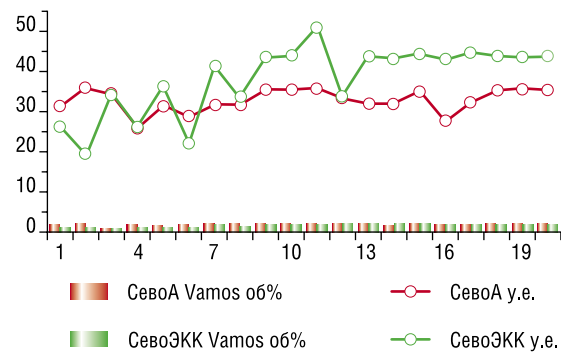


Рис. 1. Концентрация севофлюрана в крови (у.е.) при $F_i = F_{ex}$ (об.%) в газовой смеси

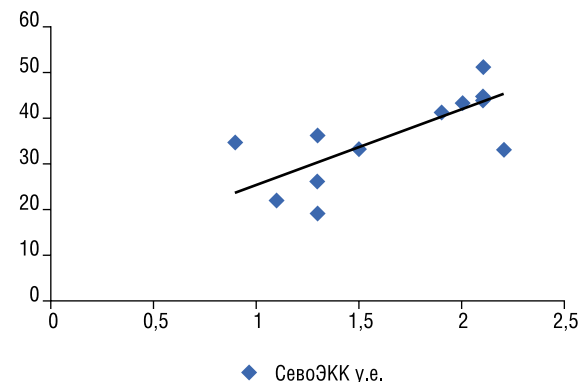


Рис. 2. Зависимость концентрации севофлюрана в артериальной крови от его концентрации в газовой смеси во время ЭКК.

4. Nader D. Inclusion of sevoflurane in cardioplegia reduces neutrophil activity during cardiopulmonary bypass / Nader D. Nader, H.L. Karamanoukian, Roberta L. Reedy, F. Salehpour, P.R. Knight // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2006. – Vol. 20. № 1 (February). – P. 57–62.
5. Katoh T. Blood concentrations of sevoflurane and isoflurane on recovery from anaesthesia / T.Katoh, Y.Suguro, R.Nakajima, T.Kazama, K.Ikeda // British Journal of Anaesthesia. – 1992. – Vol. 69. – P. 259–262.
6. Tso-Chou Lin. Cerebral arterial blood concentration of sevoflurane during single-breath induction and tracheal intubation in gynecologic patients / Tso-Chou Lin, Chennng Lu, Chi-Yuan Li, Cheng-Chang Chang, Shung-Tai Ho // Journal of Clinical Anesthesia. – 2008. – Vol. 20. – P. 496–500.
7. Rödig G. Effects of rapid increases of desflurane to concentrations of 1,5 MAC on systemic vascular resistance and catecholamine response during cardiopulmonary bypass / G.Rödig, C.Keyl, M.Kaluz, F.Kees, J. Hobbhahn // Anesthesiology. – 1997. – Vol. 87. – P. 801–807.
8. Reinsfelt B. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow autoregulation and flow-metabolism coupling during cardiopulmonary bypass / B. Reinsfelt, Westerlind, S.-E. // Ricksten Acta Anaesthesiologica Scandinavica. – 2011. – Vol. 55. – P. 118–123.

Контактная информация

Бараев Олег Валерьевич
 г. Ярославль, ул. Яковлевская, 7, ЯОКБ
 Тел.: +7 (905) 630-31-53
 e-mail: oleg.baraev@mail.ru

ГЕМОПЮР – КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЬ НА ОСНОВЕ ГЕМОГЛОБИНА

Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А.

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 615.384

Резюме

В России зарегистрирован новый кровезаменитель с газотранспортной функцией – Гемопюр. Это полимеризованный изоонкотический высокомолекулярный (250 кДа) переносчик кислорода на основе бычьего гемоглобина. В обзоре представлены данные о свойствах Гемопюра, история создания препарата, результаты доклинических и клинических испытаний, сведения об опыте клинического применения.

Ключевые слова: Гемопюр, HBOC-201, гемоглобин, переносчик кислорода на основе гемоглобина, анемия, гипоксия, ишемия, исследования, эритроцит.

Введение

Кровесберегающая идеология современной медицины предполагает замену переливания донорской крови альтернативными методами во всех возможных случаях [1]. До недавнего времени единственным переносчиком кислорода среди кровезаменителей, доступных российским врачам был перфторан [2].

В России зарегистрирован новый кровезаменитель с газотранспортной функцией – Гемопюр. Это полимеризованный изоонкотический высокомолекулярный (250 кДа) переносчик кислорода на основе бычьего гемоглобина, предназначенный для внутривенной инфузии. В мире устоялась аббревиатура термина «переносчик кислорода на основе гемоглобина» – HBOC (haemoglobin-based oxygen carrier). Распространенное в литературе название гемопюра – HBOC-201.

Препарат производится в США (Кембридж, Массачусетс) компанией ОРК Biotech.

История

Побудительных мотивов к разработке Гемопюра было два: безопасность крови и интересы военной медицины, ограниченной условиями хранения и отсроченного применения компонентов донорской крови. Для клинического применения при острой хирургической анемии Гемопюр зарегистрирован в 2001 году в Южно-Африканской Республике.

Технические спецификации

Процесс производства Гемопюра включает:

- 1) выращивание в экологически чистых условиях специальных бычков, не инфицированных прионами;
- 2) очистку свободного гемоглобина (молекулярный вес 65 кДа) из бычьих эритроцитов фильтрацией и ионообменной хроматографией;
- 3) полимеризацию глутаральдегидом;
- 4) фракционирование для удаления остатков свободного гемоглобина;
- 5) упаковку.

HEMOPURE – HEMOGLOBIN-BASED OXYGEN CARRIER

Zhiburt E.B., Shestakov E.A.

Hemopure, a new blood substitute with gas transport function has been registered in Russia. This is a high molecular weight polymerized isoosmotic (250 kDa) oxygen carrier based on bovine hemoglobin. The review presents data on the Hemopure properties, history of the drug, preclinical and clinical trials, data on clinical experience.

Keywords: hemopure, HBOC-201, hemoglobin-based oxygen carrier, hemoglobin, anemia, hypoxia, ischemia, trials, red blood cell.

Процесс производства, гарантирующий удаление бактерий, вирусов и прионов одобрен регулирующими органами США и Евросоюза – FDA и EMEA. Полимеризация глутаральдегидом позволяет увеличить стабильность и размер молекулы (для ее длительной циркуляции в сосудистом русле).

Конечный раствор ясного, пурпурного цвета разливается в дозы по 250 мл [3, 4].

Состав и свойства Гемопюра представлены в таблице 1.

Полупериод циркуляции Гемопюра в сосудистом русле – 19 часов (немодифицированный гемоглобин в таком же количестве циркулирует в течение 30 минут, как показано в экспериментах на животных).

Парциальное давление кислорода, при котором гемоглобин Гемопюра насыщен кислородом на 50 %, составляет около 40 мм рт. ст. Тем самым Гемопюр расщелачивается с кислородом легче гемоглобина эритроцитов и других переносчиков кислорода на основе гемоглобина [5].

Дополнительное преимущество Гемопюра перед переносчиками кислорода на основе гемоглобина человека – обильный источник сырья (бычий гемоглобин).

Концентрация гемоглобина в Гемопюре (130 г/л) максимальная среди всех переносчиков кислорода на основе гемоглобина, допущенных к клиническим испытаниям. Это ключевое преимущество в доставке кислорода к ишемизированным тканям с ограниченной перфузией или при анемии, когда ранняя гемодилюция растворами кристаллоидов или коллоидов может осложнить управление объемом циркулирующей крови.

Полимеры Гемопюра существенно меньше эритроцитов, а вязкость – ниже, что способствует доставке кислорода к труднодоступным тканям, которые могут быть плохо достижимы для циркулирующих эритроцитов.

В отличие от хранящихся эритроцитов, которые часто обладают провоспалительным потенциалом, снижающим резистентность реципиента [6], Гемопюр свободен от провоспалительных стимулов и инфекционных агентов.

Табл. 1. Характеристики Гемопюра

Показатель	Значение
Средний молекулярный вес	250 кДа ^а
Молекулярный вес > 500 кДа	≤ 15%
Молекулярный вес ≤ 65 кДа	≤ 2,5%
Размер относительно эритроцита	1 : 100 миллионов
Условия хранения	Комнатная температура (от 2 до 30° С), в течение 3 лет ^б
Осмолярность	290–310 мОсм/кг
Онкотическое давление	25–27 мм рт. ст.
Вязкость (37° С)	2,2 сантипуаза при концентрации 130 г/л (37° С)
Восстановление	Не требуется
Назначение	Внутривенно, в периферическую или центральную вену
рН	7,6–7,9
P ₅₀	40 ± 6 мм рт. ст.
n (коэффициент кооперативности Хилла)	1,0
Концентрация гемоглобина	130 ± 10 г/л (30–35 г гемоглобина в дозе 250 мл)
Концентрация эндотоксина	< 0,02 единиц эндотоксина в 1 мл
Концентрация фосфолипидов	< 0,1 мкг/мл
Содержание метгемоглобина	< 5%
Объем кислорода (мл) на грамм гемоглобина при максимальной сатурации	1,26 ^в
NaCl	114 ммоль/л
KCl	4,0 ммоль/л
MgCl·H ₂ O	1,4 ммоль/л
NaOH	12,5 ммоль/л
Лактат натрия	27,1 ммоль/л
N-ацетил-L-цистеин	12,3 ммоль/л
Носитель	Вода для инъекций

Примечание: ^а – килодальтон; ^б – есть данные о стабильности при 40° С в течение 18 месяцев; ^в – немного меньше, чем гемоглобин эритроцитов человека, 1 грамм которого связывает 1,34 мл O₂.

Гемопюр совместим со всеми группами крови и, единственный среди аналогов, может храниться при комнатной температуре и даже при температурах до 40 °С. Все существующие аналоги требуют охлаждения или замораживания.

Исследования на крупных животных. Модель шока

Сравнили эффективность низкообъемного введения Гемопюра и хетастарча (гидроксиэтилкрахмал, ГЭК) при геморрагическом шоке у раненых, на модели свиней, с симуляцией отсроченной госпитальной помощи. Модель: 24 свиньи с кровопотерей 55% расчетного ОЦК и ректально-абдоминальной травмой. Спустя 20 минут вводили 10 мл/кг Гемопюра, ГЭК или ничего. Если у свиней первых двух групп сохранялась гипотензия или тахикардия, до-

полнительно вводили ту же инфузионную среду (5 мл/кг) через 30, 60, 120 или 180 минут. «Догоспитальный период» составил 4 часа.

В госпитале провели хирургическое лечение ран, переливание крови или солевого раствора. Свиней мониторовали 72 часа, затем забили для гистологического исследования.

До конца эксперимента дожили все реципиенты Гемопюра (8/8), 75% (6/8) – ГЭК, 25% (2/8) не получавших растворы. Среднее артериальное давление и Среднее давление в легочной артерии было наиболее высоким в группе Гемопюра (p < 0,001). Также у реципиентов Гемопюра выявлено более высокое чрезкожное тканевое напряжение кислорода (p < 0,001) и более низкий диурез (p < 0,001). Внутри госпиталя реципиентам Гемопюра не потребовалось переливание крови или дополнительное введение жидкости. Напротив, всем свиньям, получившим ГЭК, потребовалось переливание крови.

Таким образом, в использованной модели кровотока с низкообъемной реанимацией и отсроченной окончательной помощью, у свиней, получивших Гемопюр, выявлены лучшие показатели гемодинамики, чрезкожного тканевого напряжения кислорода и сниженная потребность в трансфузиях по сравнению с реципиентами ГЭК [7].

Исследования на крупных животных. Коррекция анемии

В опыте на овцах показано, что при введении Гемопюра на фоне нормоволемической гемодилюции, концентрация гемоглобина в плазме достигала 61 ± 16 г/л при содержании эндогенного гемоглобина 8 г/л (гематокрит 2,4%), что позволило сохранить нормальный уровень метаболизма у животных. Все животные, получавшие терапию Гемопюром, дожили до конца цикла наблюдения в течение 25 дней после гемодилюции. Напротив, у животных из контрольной группы, у которых гемодилюция достигалась введением растворов крахмала, наблюдалась декомпенсация сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, что потребовало их усыпления еще до окончания экспериментального цикла [8].

Клинические исследования

Опубликованы результаты 22 клинических исследований эффективности и безопасности Гемопюра, в которые вовлечены 826 лиц, получивших не менее одной дозы этого кровезаменителя.

18 из этих 22 исследований были контролируемые рандомизированными.

Программа исследований была выстроена, в первую очередь, для ответа на вопрос – на какое время Гемопюр может заменить переливание эритроцитов, либо обеспечить потребности в доставке кислорода при острой анемии в качестве «кислородного моста» до тканей до тех пор, пока не будут доступны другие виды терапии.

НЕМ-115, исследование анемии при плановых ортопедических операциях и крупнейшее из двух ис-

следований III фазы, представляет около 48% пациентов всех клинических исследований.

В четырех контролируемых исследованиях медиана или среднее количество перелитых доз эритроцитов было значительно меньше у пациентов, рандомизированных для Гемопюра, чем у пациентов рандомизированных для концентратов эритроцитов. В этих двух группах, количество перелитых доз эритроцитов в исследовании НЕМ-115 составило $1,4 \pm 0,1$ и $3,1 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), соответственно.

Для пациентов из группы Гемопюра трансфузия эритроцитов была существенно отсрочена: у 75% из них первая трансфузия эритроцитов потребовалась четыре дня спустя после первой инфузии Гемопюра.

Также Гемопюр изучали у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В исследовании II фазы COR-0001 Гемопюр вводили внутривенно пациентам со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, при показаниях к чрескожным эндоваскулярным вмешательствам [9]. Дополнительно к хорошо известному сосудосуживающему действию Гемопюр вызывал преходящее, умеренное повышение среднего кровяного давления, слегка снижая сердечный выброс, но не влияя на рабочий индекс сократимости левого желудочка или системное потребление кислорода. Повышения кровяного давления легко корригировалось, в соответствующих случаях, стандартными антигипертензивными препаратами.

Гемопюр при чрескожных эндоваскулярных вмешательствах

Благодаря способности к перфузии и доставке кислорода в регионы с плохим кровоснабжением переносчики кислорода на основе гемоглобина могут быть средством лечения пациентов с острым коронарным синдромом или при чрескожных эндоваскулярных вмешательствах высокого риска.

Изучили эффекты внутрикоронарной инфузии ex vivo преоксигенированного Гемопюра в течение короткой полной окклюзии коронарной артерии. Оценили оксигенацию миокарда и функцию левого желудочка на модели крупных животных, а также исследовали влияние температуры Гемопюра и скорости инфузии. 13 анестезированным свиньям с открытой грудной клеткой баллонным катетером индуцировали коронарную окклюзию в течение 3 минут, после чего через баллонный катетер в течение 30 минут вводили преоксигенированный Гемопюр с разной скоростью (0, 15, 23, 30, 40 и 50 мл/мин) и/или двух температур (18° С или 37° С) в случайном порядке. Коронарная окклюзия вызывала немедленную потерю систолических сокращений в ишемическом регионе ($19 \pm 1\%$ исходно и $-3 \pm 2\%$ в конце окклюзии), повлекшую снижение давления в левом желудочке (на $15 \pm 5\%$) и ударного объема (на $12 \pm 4\%$; все $p < 0,05$). Гемопюр компенсировал негативные изменения, вызван-

ные коронарной окклюзией. Чем выше была скорость инфузии, тем лучше были достигнутые результаты. При оптимальном режиме (50 мл/мин при 37° С) гемодинамические параметры превысили стартовые показатели перед окклюзией [10].

Оксигенированный Гемопюр вводили в коронарные артерии пациентов со скрытой ишемией, стабильной или нестабильной стенокардией (класса I – IIIb по Braunwald) [11] в пилотной фазе II исследования COR-0002, спланированного, чтобы определить, может ли прямая перфузия дистального сосуда оксигенированным Гемопюром предотвратить ишемию, индуцированную окклюзией передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии [12]. На протяжении коронарной окклюзии пациенты либо получали Гемопюр интракоронарно (тестовая группа) или ничего (контрольная группа). После завершения первой интервенции и 20-минутного периода восстановления пациентам проводили вторую интервенцию. Контрольные окклюзии коронарной артерии индуцировали ухудшение как систолической, так и диастолической функции левого желудочка, ухудшение показателей гемодинамики, а также вызывали подъем сегмента ST (для всех показателей $p < 0,05$ относительно исходного состояния). Напротив, инфузии Гемопюра предупреждали эти изменения. При инфузиях Гемопюра аритмия и стенокардия, послужившие причиной досрочного прекращения всех контрольных окклюзий, не развивались.

Полученные результаты поддерживают сформулированную гипотезу утверждающую, что при острой остановке коронарного кровотока Гемопюр может служить «кислородным мостом» к реперфузии, увеличивая продолжительность «золотого времени» коронарной интервенции, в течение которого необратимое повреждение миокарда не развивается.

Ожидаемые физиологические изменения и побочные эффекты

В клинических исследованиях выявлены неблагоприятные побочные эффекты Гемопюра: олигурия, увеличение кровяного давления, тошнота/рвота, диарея, чувство тяжести и боль в животе, дисфагия, метеоризм, изменение цвета кожи и склер, снижение сатурации при пульсоксиметрии, снижение показателя гематокрита, преходящее увеличение метгемоглобина, увеличение печеночных и панкреатических ферментов.

Чаще побочные эффекты Гемопюра (как и других разрабатываемых кровезаменителей на основе гемоглобина) связывают с его действием как «мусорщика» оксида азота.

Также изучаются и другие потенциальные источники токсичности (свободный гем, окислительные реакции гемоглобина и избыточная доставка кислорода) [13].

Многие авторы рассматривают вазоактивность, как потенциальный источник токсичности, расходясь в оценке того какой уровень является допустимым. Вследствие

этого, совершенствование переносчиков кислорода на основе гемоглобина связано с уменьшением вазоактивности [14].

Следует иметь в виду эволюцию Гемопоюра. Продукт, впервые разработанный компанией, назывался Оксиглобин (Oxyglobin), показал хорошие результаты в исследованиях на животных, но был вазоактивен. Работая совместно с FDA, вазоактивность уменьшили фильтрацией, понизив процентное содержание тетрамеров гемоглобина, обуславливающих вазоактивность, с 30% (Оксиглобин) до < 3% (Гемопоюр), и разработали современное поколение препарата – Гемопоюр. Оксиглобин, несмотря на значительно повышенную вазоактивность, успешно используется в ветеринарной практике. После регистрации в США (FDA, 1998) и в Европе (EMA, 1999) к настоящему времени он был применен для более чем 100 000 животных.

Эффект Натансона

В мае 2008 года опубликована статья Чарльза Натансона и соавт., которые провели мета-анализ статей, опубликованных в 1980–2008 гг. и содержащих данные о летальности и частоте инфарктов миокарда среди реципиентов переносчиков кислорода на основе гемоглобина.

Анализировали 16 исследований, в которых 5 различных продуктов были введены 3711 пациентам. В результате расчетов вычислен повышенный относительный риск летального исхода (95% доверительный интервал – 1,05–1,61) и инфаркта миокарда (95% доверительный интервал – 1,67–4,40) [15].

В исследуемых статьях описаны группы от 10 до более 700 пациентов, получавших переносчики кислорода по поводу различных заболеваний сердца, ортопедических и сосудистых операций, ишемического инсульта и травм.

При этом 22 клинически разнородных (гетерогенных) отдельных исследования Гемопоюра, из которых 4 вообще не имели контрольной группы, были включены в мета-анализ как одно исследование. Большинство негативных данных относится к ранним поколениям кровезаменителей, включая HemAssist (Baxter Healthcare, Deerfield, Illinois, США) и Hemolink (Hemosol Inc, Mississauga, Ontario, Канада), производство которых было прекращено в 1998 и 2004 годах, соответственно.

Вопрос о том, с чем сравнивались переносчики кислорода был оставлен авторами без ответа: включенные исследования были выполнены (в сравнении) с 6 разными контролями, начиная с кристаллоидов и заканчивая концентрированными эритроцитами. По утверждению авторов «токсичность» всех рассматриваемых препаратов обусловлена повышенной вазоактивностью, ведущей к риску инфаркта миокарда и повышенной смертности.

Тот факт, что анализ смертности был практически основан на единственном испытании наиболее неблагоприятного препарата (использование которого было

остановлено после этого испытания) авторами был «не замечен». Тот же препарат (HemAssist), несмотря на то, что он является наиболее вазоактивным из всех НВОС, в представленных данных не имеет ни одного зарегистрированного инфаркта миокарда. Удивительно, но это явное противоречие с предложенным механизмом «токсичности» даже не обсуждалось.

На сайте JAMA размещены 7 откликов на статью Натансона с критическими замечаниями о недопустимости сравнения гетерогенных исследований, неполной подборке данных и просто ошибках [16].

Завершается дискуссия письмом Натансона о том, что в статье он не раскрыл сведения о финансовом конфликте интересов и собственном участии в разработке защищенного патентом препарата, который вероятно защищает от вазоактивности, индуцированной гемоглобином.¹

Безопасность продукта

В отношении Гемопоюра выполнен весь профиль токсикологических исследований, включая исследования общей токсичности (основная и повторная доза), кардиотоксичности, генотоксичности, репродуктивной токсичности, иммунотоксичности и почечной токсичности. В целом эти данные убеждают, что профиль токсичности Гемопоюра приемлем. Оценка безопасности Гемопоюра выполнена по результатам 21 исследования, в которые включены 797 субъектов (56 здоровых добровольцев в 4 исследованиях ранней фазы I и 733 пациента, получавших лечение по поводу анемии и других показаний), которым переливали не менее одной дозы Гемопоюра. Летальность (39 случаев, 2,7%) в группе Гемопоюра значительно не отличалась от контрольных групп (25 случаев, 2,1%).

Большинство случаев повышения кровяного давления, выявленных с большей частотой в группах Гемопоюра относительно групп сравнения, были транзиторными, умеренными и не требовали лечения. Повышения кровяного давления с амплитудой, требующей назначения лечения, расценивались как серьезные неблагоприятные эффекты – их частота не отличалась от групп сравнения.

Анализ иммуногенного потенциала Гемопоюра выполнен в 14 клинических исследованиях (473 – Гемопоюр и 418 контрольных субъектов). Обнаружен чрезвычайно малый риск иммуногенности (0,2% субъектов, получивших Гемопоюр).

Серьезные неблагоприятные эффекты, выявленные в исследовании НЕМ-115, анализировали с поиском их причин [17]. В этом исследовании частота серьезных неблагоприятных эффектов была несколько выше в группе пациентов рандомизированных для Гемопоюра (0,34 эффекта на пациента), чем среди пациентов рандомизированных для эритроцитов (0,25 эффекта на

¹ <http://jama.ama-assn.org/content/299/19/2304.abstract>.

пациента) ($p = 0,062$). Тяжесть анемии коррелировала с увеличением частоты серьезных неблагоприятных эффектов, независимо от типа лечения ($p < 0,001$). Для более детальной оценки безопасности сравнение было проведено отдельно для подгрупп пациентов с умеренной или высокой потребностью в переносчиках кислорода. Среди пациентов, рандомизированных для Гемопюра выделили подгруппу (обозначенную «ГЭ») пациентов с наиболее тяжелой анемией, по протоколу «переведенных» впоследствии на трансфузию эритроцитов (табл. 2). Все другие пациенты, рандомизированные для Гемопюра (обозначены «ГГ») были успешно пролечены одним исследуемым препаратом. Подгруппу ГГ, составленную из пациентов с умеренной потребностью, сравнили с подгруппой реципиентов эритроцитов, для адекватного лечения которых понадобилось ≤ 3 доз эритроцитов (обозначены «ЭЗ-»). Подгруппу ГЭ сравнили с соответствующей подгруппой реципиентов эритроцитов, получивших 4 и более доз эритроцитов (обозначены «ЭЗ+»). Идея разделения основана на установленном в исследовании НЕМ-115 соответствии: пациенты с умеренной (3 и меньше доз) потребностью в эритроцитах могли быть успешно пролечены одним Гемопюром. В то же время пациенты с высокой (больше 3 доз) потребностью нуждались в дополнительной трансфузии эритроцитов.

В двух парах сравниваемых подгрупп с умеренной (ГГ и ЭЗ-) и высокой (ГЭ и ЭЗ+) потребностью выявлены весьма похожие особенности. В подгруппах с высокой потребностью констатирована вдвое большая кровопотеря, более низкая начальная концентрация гемоглобина, больший (на 2 литра) объем введенных неисследуемых жидкостей, а также трехкратно большее количество введенного гемоглобина. Эти различия подчеркивают тот факт, что состояние и потребность пациента в лечении должны быть главной переменной, которую следует брать в расчет при любом значимом сравнении между популяциями пациентов.

Летальность и частота серьезных неблагоприятных эффектов в группах ГГ и ЭЗ- были идентичны (табл. 3) и сравнительно невелики.

Сравнение двух уровней клинической потребности внутри каждого вида лечения показывает, что частота серьезных неблагоприятных эффектов в расчете на одного пациента в 4,5 раза выше в группе ГЭ по сравнению с ГГ ($p < 0,0001$). Этот же показатель в 3,4 раза выше в группе

ЭЗ+ по сравнению с ЭЗ- ($p < 0,0002$). Все отличия в летальности и частоте серьезных неблагоприятных эффектов в НЕМ-115 были локализованы в двух относительно небольших группах с высокой потребностью (ГЭ и ЭЗ+).

На протяжении лечения, у пациентов, рандомизированных для Гемопюра, концентрация гемоглобина в крови была существенно ниже, чем в группе эритроцитов, при этом у пациентов из подгруппы ГЭ концентрация гемоглобина была самая низкая из подгрупп сравнения.

В качестве прогностических факторов кардиологических серьезных неблагоприятных эффектов выявлены: дефицит гемоглобина (факт персистирующей анемии) ($p = 0,035$), возраст ($p = 0,046$) и наличие заболевания сердца ($p = 0,004$).

При сравнительном анализе рандомизация для Гемопюра ($p = 0,603$) не является прогностическим фактором серьезных неблагоприятных кардиологических эффектов.

Избыточная инфузионная терапия (перегрузка объемом), связанная с попытками резко поднять гемоглобин, также ведет к учащению серьезных неблагоприятных эффектов.

Эти результаты показывают, что неадекватная коррекция анемии при лечении пациента, превышает значимость потенциальной токсичности и объясняет непропорционально высокую частоту серьезных неблагоприятных эффектов у пациентов, рандомизированных для Гемопюра [4].

Основная причина негативных эффектов, выявленных в группах с высокой потребностью, была определена в неоправданной задержке перевода пациентов с тяжелой анемией на трансфузию эритроцитов, когда низко концентрированный Гемопюр был не в состоянии быстро восстановить содержание гемоглобина в крови. (Аналогичный результат был бы в случае использования цельной крови вместо концентрированных эритроцитов.) Полученные результаты были подтверждены аналогичными исследованиями в НЕМ-114, которое не зафиксировало видимых отличий в частоте негативных эффектов. Как выяснилось, в НЕМ-114 все пациенты с тяжелой анемией были переведены на трансфузию эритроцитов в среднем на день быстрее (3 дня вместо 4-х), а все пациенты с очень тяжелой анемией (больше 5 доз) были переведены в первые 24 часа – для сравнения это заняло 72 часа в НЕМ-115.

Табл. 2. Характеристики подгрупп ГГ, ГЭ, ЭЗ- и ЭЗ+ в исследовании НЕМ-115

Показатель	ГГ	ЭЗ-	ГЭ	ЭЗ+
Количество пациентов (%)	211 (60%)	231 (68%)	139 (40%)	107 (32%)
Расчетная кровопотеря, мл	537 $\pm$ 35	525 $\pm$ 31	1043 $\pm$ 111	1140 $\pm$ 117
Уровень гемоглобина при первом назначении (г/дл)	9,1	9,0	8,6	8,6
Общий объем неисследуемых жидкостей до 3 дней после операции	7,7 $\pm$ 0,3	7,5 $\pm$ 0,2	9,7 $\pm$ 0,5	9,1 $\pm$ 0,6
Гемопюр (доза)	3,3 $\pm$ 0,1	–	5,5 $\pm$ 0,3	–
Эритроциты (доза)	–	1,96 $\pm$ 0,05	3,5 $\pm$ 0,2	5,4 $\pm$ 0,2
Всего гемоглобина (г)	106	127	403	351

Табл. 3. Обзор серьезных неблагоприятных эффектов (СНЭ)

Группы	n	Смерти	p	СНЭ/пац.	p
Общее сравнение групп лечения					
Гемопюр (Г)	350	0,03	0,450	0,34 ± 0,04	0,016
Эритроциты (Э)	358	0,02		0,25 ± 0,03	
Парное сравнение групп лечения					
Гемопюр					
ГГ	211	0,01	0,056	0,14 ± 0,03	< 0,0001
ГЭ	139	0,05		0,63 ± 0,07	
Эритроциты					
ЭЭ-	231	0,01	0,386	0,14 ± 0,03	< 0,0002
ЭЭ+	107	0,03		0,47 ± 0,08	
Парное сравнение: совместимые подгруппы					
Умеренные					
ГГ	211	0,01	1,00	0,14 ± 0,03	1,0
ЭЭ-	231	0,01		0,14 ± 0,03	
Высокие					
ГЭ	139	0,05	0,52	0,63 ± 0,07	0,13
ЭЭ+	107	0,03		0,47 ± 0,08	

Показания к применению

Отсутствие необходимости тканевой совместимости и трехлетний срок хранения при комнатной температуре делают Гемопюр удобным к применению в различных ситуациях, включая догоспитальный этап военной и гражданской травмы с геморрагическим шоком.

Широкое доклиническое изучение Гемопюра как раствора для интенсивной терапии показало эффективность, превосходящую кристаллоиды и коллоиды, при назначении по показаниям [18–20].

На основе вдохновляющих результатов нескольких преклинических исследований [20–23] планируется дальнейшее исследование потенциальных терапевтических эффектов Гемопюра при специфических патологических процессах, связанных с ишемией, включая ишемию дистальных отделов конечностей, инфаркт миокарда и инсульт.

Несмотря на известную способность индуцировать подъемы кровяного давления (от небольшого до умеренного), создается впечатление, что сосудосуживающая активность Гемопюра в большей степени относится к сосудистому руслу периферической мускулатуры и легких. При этом невовлеченными остаются коронарные и церебральные сосуды, а также сосуды внутренних органов [24].

С этими доклиническими данными согласуются результаты исследования COR-0001, у участников которого Гемопюр не действовал на коронарный кровоток или тонус коронарных артерий [9]. Клинические исследования COR-0001 и COR-0002 показали, что внутривенное и внутрикоронарное введение Гемопюра хорошо переносится пациентами с заболеванием коронарной артерии. Эти результаты поддерживают обоснование изучения эффективности Гемопюра в профилактике развития повреждения миокарда у пациентов с острым коронарным

синдромом и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Гемопюр может быть назначен внутривенно пациенту с развивающимся инфарктом миокарда и/или внутрикоронарно в оксигенированном состоянии, в качестве адъювантной терапии при чрезкожном эндоваскулярном вмешательстве. Особенно, когда доступ к повреждению затруднен или когда патология микрососудов способствует снижению коронарного кровотока в зоне тромболиза при инфаркте миокарда (Thrombolysis in myocardial infarction, TIMI), развивающемся после успешного лечения проксимальной коронарной обструкции.

Небольшой размер частиц и низкая вязкость Гемопюра могут давать преимущество в лечении пациентов с низким или невосстановившимся кровотоком по сравнению с реперфузией одной кровью. По расчетным данным в Европе ежегодно происходит около 80 000 случаев окклюзивного коронарного тромбоза после реваскуляризации (TIMI < 3) [25].

Эффективность Гемопюра в профилактике периферической ишемии в процессе коронарного вмешательства и подходящие оптические свойства [4], согласуются с использованием Гемопюра в качестве адъювантной терапии при внутрисосудистых модальностях представления изображений (спектроскопия Рамана, лазерная спектрография, инфракрасная микроскопия), которые требуют временного перемещения крови из целевой зоны.

Прерывистая или постоянная артериальная перфузия оксигенированным Гемопюром может также эффективно поддерживать жизнеспособность органов, подвергающихся хирургической коррекции или дистальному пережатию артерии, и поддерживать жизнеспособность донорского органа в процессе транспортировки к реципиенту. Относительно этих показаний: близка к завершению регистрация клинического исследования (с участием 60 субъектов), спланированного, чтобы определить безопасность и эффективность Гемопюра, вводимого до начала искусственного кровообращения пациентам с предстоящей операцией шунтирования коронарной артерии.

Кардиогенный шок – показание, при котором Гемопюр может применяться особенно успешно. Кардиогенный шок развивается в ответ на острый инфаркт миокарда, ведущий к снижению сердечного индекса, снижению кровяного давления и снижению перфузии жизненно важных органов. Кардиогенный шок в дальнейшем характеризуется провоспалительным ответом, включающим повышение чувствительности индуцибельной макрофагальной синтазы оксида азота (iNOS) и чрезмерно высокие уровни оксида азота (NO). Чрезмерная экспрессия NO углубляет как слабость сердечной функции, так и низкое артериальное давление. Как предполагаемый «мусорщик» NO, Гемопюр может противодействовать вкладу NO в кардиогенный шок и восстанавливать кровяное давление, тем самым содействуя доставке кислорода в ишемизированный миокард и другие органы [26].

Рекомендации по ведению пациентов, получающих Гемопюр

В очень редких случаях развивается повышение кровяного давления выше 180 мм рт. ст., которое следует лечить стандартными антигипертензивными препаратами. Показана эффективность нитроглицерина, нитропрussa и блокаторов кальциевых каналов.

Из-за увеличения объема плазмы гематокрит снижается. Учитывая коллоидные свойства Гемопура, следует обратить внимание на объем инфузионной терапии с тем, чтобы избежать неблагоприятных эффектов, связанных с циркуляторной перегрузкой. Следует стараться избежать инфузии кристаллоидов и коллоидов до назначения Гемопура.

Факты не подтверждают необходимость специального мониторинга метгемоглобина у большинства пациентов, получающих Гемопюр, если только этот пациент также не получает один или более препаратов, потенциальных индукторов метгемоглобинемии (например, бензокаин, лидокаин, прилокаин, дапсон, амилнитрит, изобутилнитрит, нитроглицерин и примаксин). Также у пациентов, получающих высокие дозы Гемопура и/или со снижением ОЦК до инфузии Гемопура (например, при травме с массивным кровотечением), может развиваться существенное увеличение содержания метгемоглобина, либо ухудшаться переносимость низких уровней метгемоглобина, что требует тщательного мониторинга уровней метгемоглобина. Ещё одна ситуация при которой тщательный мониторинг уровней метгемоглобина совершенно необходим наблюдалась при практически полном отсутствии в крови эритроцитов (гематокрит менее 5%), когда Гемопюр является главным источником переносчиков кислорода (более 90% общего гемоглобина).

Влияние на показатели лабораторных исследований крови

Компоненты крови, содержащие бесклеточный Гемопюр, выглядят гемолизированными. В различных лабораторных исследованиях изучили интерференцию Гемопура. Продукт добавляли *in vitro* в концентрациях до 60 г/л к нормальной сыворотке человека, плазме, или цельной крови до исследования биохимических показателей сыворотки, коагулологических и гематологических показателей, а также стандартных исследований банка крови. Установлено, что присутствие Гемопура в компонентах крови не ведет к значительной аналитической интерференции, которую следует принимать во внимание при многих клинических исследованиях, при концентрациях Гемопура, развивающихся вследствие его обычного клинического использования для замещения эритроцитов [27].

Опыт применения в клинике ЮАР

Обобщили первый опыт применения Гемопура 336 пациентам в клиниках ЮАР. Максимально вводили семь

доз Гемопура и, при сохранении анемии, переходили на донорские эритроциты. 89% пациентов избежали переливания крови. Частота побочных эффектов была аналогична описанной в клинических исследованиях. По мере знакомства клиницистов с Гемопюром отмечается тенденция назначения этого препарата с целью оксигенации тканей (чаще – в пластической хирургии), а не в качестве альтернативы донорским эритроцитам [28].

3 университетских клиники США

В трех университетских клиниках США в рамках «сострадательного использования» пятидесяти четырем пациентам (средний возраст 50 лет) с жизнеугрожающей анемией (медиана концентрации гемоглобина во время запроса – 40 г/л) ввели от 60 до 300 г Гемопура. 24 пациента (41,8%) были выписаны. Основными причинами анемии были интраоперационная кровопотеря (45%), злокачественная опухоль (18%), и острый гемолиз (13%). Время от начала анемии (≤ 80 г/л) до инфузии Гемопура было короче у выживших по сравнению с умершими (3,2 против 4,4 дней, $p = 0,027$). Средняя концентрация гемоглобина во время введения Гемопура была выше у выживших по сравнению с умершими 45 и 38 г/л, соответственно ($p = 0,120$). Не отмечено серьезных побочных эффектов при применении Гемопура. С летальным исходом были ассоциированы рак и болезнь почек.

Авторы заключают, что раннее (в сравнении с поздним) назначение Гемопура пациентам с анемией увеличивает вероятность выживания пациентов с острым кровотечением и гемолизом [29].

Австралия

32-летняя женщина, свидетель Иеговы, пострадала в автомобильной катастрофе, доставлена вертолетом в госпиталь. На догоспитальном этапе перелито 7000 мл кристаллоидных растворов.

Эритроциты не переливали по религиозным соображениям. После падения концентрации гемоглобина до 29 г/л, подъема сывороточной концентрации тропонина I (индикатора гипоксии миокарда) до 0,33 мкг/л (норма $< 0,10$ мкг/л), распространенной депрессии сегмента ST на электрокардиограмме и эпизода желудочковой тахикардии, на 5 и 6 день после травмы в качестве сострадательной терапии перелиты 3 и 2 дозы Гемопура, соответственно. Удалось компенсировать тяжелую анемию и гипоксию миокарда. Препарат вводили медленно: каждую дозу в течение 8 часов. Возможно, такая скорость введения способствовала отсутствию вазоактивных побочных эффектов и выживанию пациента [30].

Заключение

Клинические и доклинические исследования продемонстрировали широкий набор показаний, при которых эффективность Гемопура установлена или вероятна. Этот переносчик кислорода может быть рекомендован как важный инструмент в арсенале кардиолога и хирур-

га, поскольку среди показаний к Гемопюру – сердечная и периферическая ишемия. Доклиническое изучение и клинические исследования продолжаются с тем, чтобы очертить и оптимизировать роль Гемопюра как кислородного лекарства в сердечно-сосудистой медицине. С учетом действующих «Правил назначения компонентов крови» [31], на этапе внедрения Гемопюра как альтернативы донорским эритроцитам, оптимально назначать препарат пациентам:

- без признаков анемии и сочетанных заболеваний, с концентрацией гемоглобина 60–69 г/л;
- с наличием признака анемии или сочетанного заболевания, с концентрацией гемоглобина 75–84 г/л.

Литература

1. Жибурт Е.Б. Применение перфторана в лечебной практике (по результатам анкетирования) / Жибурт Е.Б., Масленников И.А., Пушкин С.Ю. и др. // Трансфузиология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 63–69.
2. Питман А. Руководство для успешного Крестового похода в защиту прав пациентов / Питман А., Жибурт Е.Б. // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2011. – № 2. – С. 133–134.
3. Шевченко Ю.Л. Внедрение кровесберегающей идеологии в практику Пироговского центра/ Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 14–21.
4. Шевченко Ю.Л. Внедрение правил назначения компонентов крови в клиническую практику / Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2008. – № 4. – С. 85–89.
5. Braunwald E. Unstable angina: a classification// Circulation. – 1989. – Vol. 80, № 2. – P. 410–414.
6. Callas D.D. In vitro effects of a novel hemoglobin-based oxygen carrier on routine chemistry, therapeutic drug, coagulation, hematology, and blood bank assays / Callas D.D., Clark T.L., Moreira P.L. et al. // Clin Chem. – 1997. – Vol. 43, № 9. – P. 1744–1748.
7. Caswell J.E. A novel hemoglobin-based blood substitute protects against myocardial reperfusion injury/ Caswell J.E., Strange M.B., Rimmer D.M. et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2005. – Vol. 288, № 4. – P. 1796–1801.
8. Dubé G.P. HBOC-201: the multi-purpose oxygen therapeutic/ Dubé G.P., Vranckx P., Greenburg A.G. // EuroIntervention. – 2008. – Vol. 4, № 1. – P. 161–165.
9. Fitzgerald M.C. A synthetic haemoglobin-based oxygen carrier and the reversal of cardiac hypoxia secondary to severe anaemia following trauma / Fitzgerald M.C., Chan J.Y., Ross A.W. et al. // Med J Aust. – 2011. – Vol. 194, № 9. – P. 471–473.
10. George I. A polymerized bovine hemoglobin oxygen carrier preserves regional myocardial function and reduces infarct size after acute myocardial ischemia / George I., Yi G., Morrow B.T. et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2004. – Vol. 291, № 3. – P. 1126–1137.
11. Gurney J. A hemoglobin based oxygen carrier, bovine polymerized hemoglobin (HBOC-201) versus Hetastarch (HEX) in an uncontrolled liver injury hemorrhagic shock swine model with delayed evacuation / Gurney J., Phibin N., Rice J. et al. // J Trauma. – 2004. – Vol. 57, № 4. – P. 726–738.
12. Hess J.R. Review of modified hemoglobin research at Letterman: attempts to delineate the toxicity of cell-free tetrameric hemoglobin // Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol. – 1995. – Vol. 23, № 3. – P. 277–289.
13. Hochman J.S. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 24. – P. 2998–3002.
14. Horn E.P. Bovine hemoglobin increases skeletal muscle oxygenation during 95% artificial arterial stenosis/ Horn E.P., Standl T., Wilhelm S. et al. // Surgery. – 1997. – Vol. 121, № 4. – P. 411–418.
15. Jahr J.S., Mackenzie C., Pearce L.B. et al. HBOC-201 as an alternative to blood transfusion: efficacy and safety evaluation in a multicenter phase III trial in elective orthopedic surgery // J Trauma. – 2008. – Vol. 64, № 6. – P. 1484–1497.
16. Levien L.J. South Africa: clinical experience with Hemopure// ISBT Science Series. – 2006. – № 1. – P. 167–173.
17. Lu C. Procoagulant activity of long-term stored red blood cells due to phosphatidylserine exposure / Lu C., Shi J., Yu H. et al. // Transfusion Medicine. – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 150–157.
18. Mackenzie C.F. When blood is not an option: factors affecting survival after the use of a hemoglobin-based oxygen carrier in 54 patients with life-threatening anemia/ Mackenzie C.F., Moon-Massat P.F., Shander A. et al. // Anesth Analg. – 2010. – Vol. 110, № 3. – P. 685–693.
19. Manning L.E. Bovine hemoglobin-based oxygen carrier (HBOC-201) for resuscitation of uncontrolled, exsanguinating liver injury in swine. Carolina Resuscitation Research Group / Manning L.E., Katz L.M., Brownstein M.R. et al. // Shock. – 2000. – Vol. 13, № 2. – P. 152–159.
20. Meliga E. Proof-of-concept trial to evaluate haemoglobin based oxygen therapeutics in elective percutaneous coronary revascularisation. Rationale, protocol design and haemodynamic results/ Meliga E., Vranckx P., Regar E. et al. // EuroIntervention. – 2008. – Vol. 4, № 1. – P. 99–107.
21. Mongan P.D. Regional blood flow following serial normovolemic exchange transfusion with HBOC-201 (Hemopure) in anesthetized swine / Mongan P.D., Moon-Massat P.F., Rentko V. et al. // J Trauma. – 2009. – Vol. 67, № 1. – P. 51–60.
22. Natanson C. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis / Natanson C., Kern S.J., Lurie P. et al. // JAMA. – 2008. – Vol. 299, № 19. – P. 2304–2312.
23. Page T.C. Prediction of microcirculatory oxygen transport by erythrocyte/hemoglobin solution mixtures / Page T.C., Light W.R., Hellums J.D. // Microvasc Res. – 1998. – Vol. 56, № 2. – P. 113–126.
24. Patel M.B. Prehospital HBOC-201 after traumatic brain injury and hemorrhagic shock in swine / Patel M.B., Feinstein A.J., Saenz A.D. et al. // J Trauma. – 2006. – Vol. 61, № 1. – P. 46–56.
25. Reffellmann T. The no-reflow phenomenon: basic science and clinical correlates / Reffellmann T., Kloner R.A. // Heart. – 2002. – Vol. 87, № 2. – P. 162–168.
26. Rentko V.T. Hemopure (HBOC-201, Hemoglobin Glutamer-250 (Bovine)): Preclinical studies / Rentko V.T., Pearce L.B., Moon-Massat P.F., Gawryl M.S. // R.M. Winslow, Editor. – London: Academic Press, 2006. – P. 424–436.
27. Rice J. Bovine polymerized hemoglobin versus Hextend resuscitation in a swine model of severe controlled hemorrhagic shock with delay to definitive care / Rice J., Philbin N., McGwin G. et al. // Shock. – 2006. – Vol. 26, № 3. – P. 302–310.
28. Serruys P.W. Haemodynamic effects, safety, and tolerability of haemoglobin-based oxygen carrier-201 in patients undergoing PCI for CAD/ Serruys P.W., Vranckx P., Slagboom T. et al. // EuroIntervention. – 2008. – Vol. 3, № 5. – P. 600–609.
29. Te Lintel Hekkert M. Preoxygenated hemoglobin-based oxygen carrier HBOC-201 annihilates myocardial ischemia during brief coronary artery occlusion in pigs / Te Lintel Hekkert M., Dubé G.P., Regar E. et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2010. – Vol. 298, № 3. – P. 1103–1113.
30. Vlahakes G.J. Hemodynamic effects and oxygen transport properties of a new blood substitute in a model of massive blood replacement / Vlahakes G.J., Lee R., Jacobs E.E. et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1990. – Vol. 100, № 3. – P. 379–388.
31. Weiskopf R.B. Hemoglobin-based oxygen carriers: compassionate use and compassionate clinical trials // Anesth Analg. – 2010. – Vol. 110, № 3. – P. 659–662.

Контактная информация

Жибурт Евгений Борисович
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
Тел.: +7 (499) 464-57-54, секретарь/факс: +7 (499) 464-03-54
www.transfusion.ru, e-mail: ezhiburt@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Зеленина Т.А.¹, Горлинская Е.Е.¹, Ворохобина Н.В.¹, Земляной А.Б.²

УДК: 616-002.3/.4:616.379-008.64

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

² Пироговский Центр, Москва

Резюме

Целью данного исследования стало выявить варианты инфекционного процесса и его исходы у больных с СДС, определить предпосылки для выбора эмпирической антибиотикотерапии. Проанализированы истории болезни и результаты микробиологических посевов раневого отделяемого 152 пациентов, госпитализированных на отделение гнойной хирургии впервые, и 49 больных, имевших оперативные вмешательства на стопе в анамнезе. Основным возбудителем инфекционного процесса оказался *St. aureus*, резистентные к метициллину штаммы встречались в 13,5% случаев в первой группе и в 39,3% случаев во второй группе больных. У первичных пациентов *Acinetobacter baumannii* выявлен в 20,5% штаммов, *Enterococcus faecalis* в 16%, *Pseudomonas aeruginosa* в 13,6% посевов, у больных с оперативными вмешательствами на стопе в анамнезе в 1,5–2 раза чаще.

Таким образом, в качестве эмпирической антибиотикотерапии впервые госпитализированным в стационар пациентам подходят антибактериальные препараты широкого спектра, активные по отношению к Грам-положительным коккам. Для больных, уже имевших оперативные вмешательства и госпитализации в анамнезе, следует выбирать препараты, действующие на MRSA и Грам-отрицательные палочки.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, возбудители инфекционного процесса, эмпирическая антибиотикотерапия.

PECULIARITIES OF VIRULENT PATHOGENS IN DIABETIC FOOT INFECTIONS

Zelenina T.A., Gorlinskaya E.E., Vorokhobina N.V., Zemlyanoy A.B.

The aim of this study deals with investigation of virulent pathogens peculiarities in diabetic foot infections and choice of empirical antibiotic regimens. We have analyzed wound culture and sensitivity results of 152 inpatients who had required surgery for the first time (group 1) and results of 49 inpatients who have been previously hospitalized and operated for diabetic foot infection (group 2). *Staphylococcus aureus* was the most frequently isolated and virulent pathogen. MRSA was isolated from 13,5% specimen of *St. aureus* in group 1 patients and 39,9% in group 2 patients. *Acinetobacter baumannii* was isolated in 20,5% cases, *Enterococcus faecalis* in 16%, *Pseudomonas aeruginosa* in 13,6% specimens of patients without previous history of diabetic foot infection, and more frequently isolated from patients who have been previously hospitalized. Initial regimens for inpatients who had been operated for the first time should be broader spectrum and cover the most common pathogens (Gram-positive cocci). Consider adding an agent active against MRSA and Gram-negative bacilli if the patient had been hospitalized and operated previously.

Keywords: diabetic foot infection, empirical antibiotic regimen.

Введение

Сахарный диабет (СД) одна из самых распространенных и инвалидизирующих эндокринных патологий (1). Ежегодно во всем мире умирает более 1 млн. больных СД, теряет зрение более 0,5 млн человек, нуждается в гемодиализе более 0,7 млн людей, страдающих СД. СД – основная причина нетравматических ампутаций нижних конечностей. Число поздних осложнений все растет, вместе с повсеместным ростом заболеваемости СД [2].

Синдром диабетической стопы (СДС) – наиболее инвалидизирующее позднее осложнение СД [3]. В патогенезе СДС принято выделять три этапа. Первый этап (до самого СДС) – это наличие таких осложнений СД, как диабетическая полинейропатия и макроангиопатия нижних конечностей. Второй этап (непосредственно сам СДС) – наличие дефекта кожи, подкожных тканей и/или глубоких структур стопы, – появляется после травматического повреждения. С присоединением инфекции начинается третий этап – гнойно-некротические осложнения СДС, зачастую приводящие к ампутации стопы, или конечности [4,5].

Возбудителями инфекционного процесса у больных с СДС являются преимущественно грам-положительные кокки (*St. aureus*, *Streptococci*), однако зачастую выделяются и грам-отрицательные палочки (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и проч.) [6, 7]. Все чаще встречаются штаммы резистентные к традиционной

антибиотикотерапии, предпосылкой чему служат предшествующие прием антибактериальных препаратов, госпитализации в стационары и оперативные вмешательства, на фоне общего иммунодефицита, поздних осложнений СД, таких как микро и макроангиопатии [8, 9]. Анаэробные микроорганизмы следует ожидать у больных с инфекционным процессом на фоне тяжелой ишемии нижних конечностей, а также до хирургической обработки гнойного очага [10].

Антибактериальные препараты системного действия назначают больным с умеренной и тяжелой инфекцией. Выбор препаратов в начале, до получения результатов микробиологического исследования, эмпирический.

В настоящее время нет какой-либо одной рекомендуемой схемы и режима антибиотикотерапии, однако от правильно выбранной начальной терапии может зависеть и дальнейший успех лечения. Поэтому назначать терапию следует, учитывая возможные особенности возбудителей инфекционного процесса, опираясь на данные анамнеза больного, тяжесть его состояния, сопутствующие заболевания и особенности возбудителей в данном регионе [11].

Целью настоящего исследования стало выявить варианты инфекционного процесса и его исходы у больных с СДС впервые госпитализированных для оперативного лечения, и уже имевших в анамнезе операции на стопе, определить предпосылки для выбора эмпирической антибиотикотерапии.

Пациенты (материалы) и методы

Проанализированы истории болезни и результаты микробиологических посевов раневого отделяемого 201 пациента, прооперированных по поводу гнойно-некротических осложнений СДС (хирургическое отделение СПб ГУЗ городская больница № 14) за период с сентября 2010 года по март 2011 года.

Первую группу составили 152 пациента (152/201; 75,6%; ДИ), которым выполнена в ранние сроки госпитализации первичная хирургическая обработка. Вторую группу составили 49 пациентов (49/201; 24,4%; ДИ) с гнойно-некротическим поражением стопы, у которых в анамнезе уже выполнялось это оперативное вмешательство.

Возраст больных составил $61,8 \pm 1,24$ лет, соотношение мужчин и женщин 103/98, длительность сахарного диабета 2 типа $11,6 \pm 2,78$ лет.

Больные поступали на отделение по экстренным показаниям с диагнозом флегмона или гангрены стопы, операции выполнялись в первые 2–3 дня госпитализации.

В стационаре проводилось комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включающее: определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), УЗИ сосудов нижних конечностей. В случаях нарушений сосудистого кровотока (ЛПИ < 0,9, магистрально измененный или коллатеральный тип кровотока по данным УЗИ) диагностировали нейроишемическую форму СДС.

Материал для микробиологического исследования брали мазком на тупфер либо аспирацией раневого отделяемого на следующий день после операции. Определяли микробную обсемененность материала. Диагностически значимым считали обильный рост микроорганизмов более 10^6 КОЕ.

Результаты исследования и их обсуждение

Нейропатическая форма СДС диагностирована у 92 пациентов (92/152; 60,5% ДИ) из первой группы, и у 27 больных (27/49; 55% ДИ) из второй. Нейроишемическая форма СДС у 60 (60/152; 39,5% ДИ) и 22 (22/49; 45% ДИ) пациентов, соответственно, достоверно чаще во второй группе ($p < 0,05$).

Хирургическая обработка гнойного очага первично проведена всем больным, ампутации нижних конечностей на разных уровнях выполнены 126 пациентам (126/201; 62,7% ДИ). Доля высоких ампутаций на уровне голени и бедра составила 27,7% (35/126; 27,7% ДИ).

Частота выполнения ампутаций была одинаковой как среди первой (96/152; 63%), так во второй группе больных (30/49; 61,2%). Однако разной была доля высоких ампутаций. Так среди больных второй группы высокие ампутации на уровне голени и бедра выполнялись в 1,25 раз чаще, чем в первой группе (10/30; 33,3% и 25/96; 26,6%, соответственно, $p < 0,05$).

Различной была частота ампутаций и среди больных с нейропатической и нейроишемической формами СДС.

В случае нейропатической формы ампутации проведены 56,5% (52/92) и 48,1% (13/27) больных из первой и второй групп, соответственно. А в случаях нейроишемической формы СДС – 73,3 % и 77,3%, соответственно, т.е. в 1,3–1,6 раз чаще.

Высокие ампутации в первой группе больных выполнялись преимущественно в случаях поражения магистрального кровотока (72% 18/25), и только у 7 пациентов с нейропатической формой СДС (28%; 7/25). Высокие ампутации во второй группе проводились только у больных с нейроишемической формой СДС.

Таким образом, определяющим фактором высоких ампутаций у больных с СДС была макроангиопатия. Ампутации выполнялись одинаково часто как в первой, так и во второй группе пациентов, однако доля высоких ампутаций была достоверно больше среди второй группы пациентов, что, очевидно, связано с преобладанием нейроишемической формы СДС.

Повторные операции также выполнялись в два раза чаще у больных с нейроишемической формой СДС, чем с неропатической, как в первой группе (40%; 24/60 и 28,3% (26/92), соответственно), так и во второй (27,3% (6/22) и 14,8% (4/27), соответственно).

Летальность в стационаре среди больных первой и второй групп достоверно не отличалась и составила 2,6% (4/152; ДИ) и 4% (2/49), соответственно.

Результаты микробиологического исследования

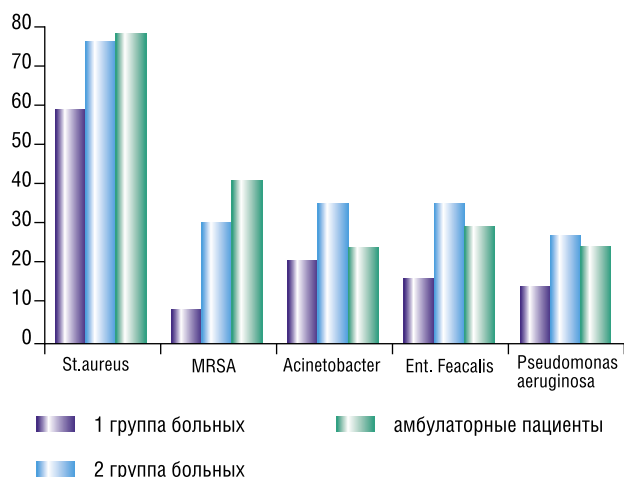
В первой группе исследование раневого отделяемого проведено у 88 пациентов (88/152; 57,8%). В большинстве случаев выделены ассоциации из 2–4 микроорганизмов.

Наиболее часто возбудителем гнойно-некротического процесса являлся *S. aureus*, выделенный в 59% посевов (52/88; ДИ). В том числе MRSA обнаружен у 7 больных (7/52; 13,5%; ДИ). Зачастую встречались Гр – палочки: *Acinetobacter baumannii* в 18 посевах (18/88; 20,5%; ДИ), *Enterococcus faecalis* в 16% случаев (14/88%; ДИ), *Pseudomonas aeruginosa* в 13,6% (12/88; %; ДИ), *Morganella morganii* в 5,6% (5/88). Таким образом, основным возбудителем гнойно-некротического процесса у больных с СДС без операций на стопе в анамнезе был *St. aureus*, в 13,5% случаев резистентный к метициллину. Отмечена значительная частота встречаемости Гр- палочек у первичных больных.

Во второй группе больных с операциями на стопе в анамнезе, исследование раневого отделяемого проведено в 37 случаях (37/49; 75,5%). Результаты представлены на рисунке.

У этой группы больных ведущим возбудителем инфекционного процесса также был *S. aureus*, выделенный в 75,7% (28/37; 75,7%; ДИ) посевов.

Доля MRSA была значительно больше – 39,3% случаев (11/28; 39,3%; ДИ), по сравнению с первой группой больных. Также гораздо чаще определялись Гр- палочки: *Pseudomonas aeruginosa* выделялся уже у каждого третьего больного (10/37; 27%; ДИ), *Acinetobacter baumannii* и *Enterococcus faecalis* в 35% (13/37) и 24% (9/37) посевов соответственно.



Результаты микробиологического исследования возбудителей инфекционного процесса у больных с СДС

Таким образом, и во второй группе больных ведущим возбудителем был *S. aureus*, как и в первой группе. А вот доля MRSA была значительно больше (39,3% по сравнению с 13,5% в первой группе). Также в 1,5–2 раза чаще выявлялись *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Enterococcus faecalis*, по сравнению с первичными больными.

Мы сравнили полученные результаты с нашими предыдущими данными об особенностях возбудителей инфекционного процесса у амбулаторных больных, уже выписанных из стационара с открытыми послеоперационными ранами и вторично инфицированными (12). В этой группе больных ведущее значение также имели Гр+ кокки. *S. aureus* был определен в 78% посевов, из них в 17 (53,1%) случаях штаммы были не чувствительны к метицилину (MRSA). Часто встречались Гр- палочки (*Enterococcus faecalis* (29,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (24,4%), *Acinetobacter baumani* (24,4%), *Proteus mirabilis* (17,0%).

Таким образом, микробиологическая картина второй группы больных (имевших операции в анамнезе) оказалась схожа с результатами посевов биопсийного материала инфицированных ран амбулаторных пациентов (т. е. более высокий процент MRSA и *Pseudomonas aeruginosa*). Возможно, из этой группы больных с инфицированными ранами и формируется подгруппа (по крайней мере, ее весомая часть) для повторных госпитализаций и ампутаций. А наличие инфекционного процесса, вызванного MRSA и *Pseudomonas aeruginosa*, возможно, определяет риск повторных госпитализаций.

Выводы

1. У больных с гнойно-некротическими формами СДС, как впервые госпитализированных в стационар, так и имевших оперативные вмешательства в анамнезе, основной причиной высоких ампутаций является поражение магистрального кровотока нижних конечностей. Нейроишемическая форма СДС также обу-

славливает необходимость дополнительных операций в стационаре и повторных госпитализаций.

2. Основным возбудителем гнойно-некротического процесса у больных с СДС является *St. aureus*, резистентные к метицилину штаммы встречаются в 13,5% случаев у первичных пациентов и в 39,3% случаев у больных, имеющих операции на стопе в анамнезе. Грам-отрицательные палочки нередко встречаются в первой группе больных (*Acinetobacter baumannii* в 20,5%, *Enterococcus faecalis* в 16%, *Pseudomonas aeruginosa* в 13,6% посевов) и в 1,5–2 раза чаще во второй группе пациентов (*Pseudomonas aeruginosa* в 27%, *Acinetobacter baumannii* и *Enterococcus faecalis* в 35% случаев).
3. При выборе эмпирической антибиотикотерапии следует учитывать анамнез больного и особенности возбудителей в данном регионе. Пациентам, госпитализированным в стационар СПб ГУЗ ГБ № 14 впервые, подойдут антибактериальные препараты широкого спектра, активные по отношению к Грам-положительным коккам. Для больных, уже имевших оперативные вмешательства и госпитализации в анамнезе, следует выбирать препараты, действующие на MRSA и Грам-отрицательные палочки.

Литература

1. Boulton A.J., Vileikyte L. The diabetic foot: the scope of the problem // J Fam Pract. 2000. Vol. 49. P. 3–8.
2. Young M.J., Boulton A.L.M. et al. A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // Diabetologia. 1993. Vol. 36. P. 150–154.
3. Ziegler-Graham K., MacKenzie E.J. et al. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050 // Arch Phys Med Rehabil. 2008. Vol. 89. P. 422–429.
4. Boulton A. J., Vinik A. I., Arezzo J. C. et al. Diabetic Neuropathies // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. P. 956–962.
5. Prompers L, Huijberts M. et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study // Diabetologia. 2007. Vol. 50. P. 18–25.
6. Bansal E., Garg A. et al. Spectrum of microbial flora in diabetic foot ulcers // Indian J Pathol Microbiol. 2008. Vol. 51(2). P. 204–208.
7. Ворохобина Н.В., Зеленина Т.А., Петрова Т.М. Влияние метода оперативного лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы на частоту рецидивирования, риск повторных ампутаций и выживаемость // Инфекции в хирургии. 2009. Т. 7. № 4. С. 39–44.
8. Светухин А.М., Земляной А.Б., Блатун Л.М. Особенности инфекционного процесса и тактика антибактериальной терапии в комплексном хирургическом лечении больных с синдромом диабетической стопы. Сборник лекций для врачей // Под ред. М.Б. Анциферова «Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения поражения нижних конечностей у больных с сахарным диабетом». М., 2003.
9. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации. М., 2009. 90 с.
10. Gerding D.N. Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes // Clin Infect Dis. 1995. Vol. 20 Suppl 2. P. 283–288.
11. Cunha B.A. Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review // J Foot Ankle Surg. 2000. Vol. 39(4). P. 253–257.
12. Зеленина Т.А., Ворохобина Н.В. и др. Сроки заживления послеоперационных ран у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы в амбулаторной практике // Амбулаторная хирургия. 2012. № 1 (в печати).

Контактная информация

Татьяна Александровна Зеленина
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная д. 41
Тел.: +7 (812) 786-36-78, e-mail: TZelenina@mail.ru

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РОЖИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Линькова Н.И., Савченков Д.К., Липин А.Н., Кабанов М.Ю., Соловьев И.А.

УДК: 616-002.365-08:616.14-008.64-036.12

Военно-медицинская Академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Резюме

Проведено ретроспективное исследование 100 историй болезни пациентов, страдающих рожистым воспалением на фоне хронической венозной недостаточности. На основании полученных данных установлены закономерности клинического течения рожистого воспаления на фоне хронической венозной недостаточности. Выявлены признаки вторичной иммунной недостаточности у данной категории больных. В основной группе из 25 пациентов проводилось комплексное лечение, включающее применение иммуномодулятора глюкозааминилмурамилдипептида. Критерием для выбора препарата послужили особенности клинического течения заболевания.

Ключевые слова: рожистое воспаление, хроническая венозная недостаточность, вторичная иммунная недостаточность, комплексное лечение, глюкозааминилмурамилдипептид.

USING OF GLUCOSAAMINYLMURAMYLDIPEPTIDE IN THE INTEGRATED TREATMENT OF ERYSIPELATION INFLAMMATION ON THE BACK OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

Linkova N.I., Savchenkov D.K., Lipin A.N., Kabanov M.Yu., Soloviev I.A.

There was undertaken a retrospective study of 100 case histories of patients suffering from erysipelous inflammation on the back of chronic venous insufficiency. Based on those data there were determined consistent patterns of clinical progression of erysipelous inflammation on the back of chronic venous insufficiency. The signs of secondary immunodeficiency were identified at those category of patients. An integrated treatment that included the use of glucosaaminylmuramyl dipeptide immunomodulator was carried out in the main group of 25 patients. The criteria for selecting a drug were specific features of the clinical progression of the disease.

Keywords: erysipelous inflammation, chronic venous insufficiency, secondary immunodeficiency, integrated treatment, glucosaaminylmuramyl dipeptide.

Введение

Рожистое воспаление (РВ) часто поражает кожу и подкожную клетчатку нижних конечностей. Особенно часто встречается РВ нижних конечностей на фоне лимфостаза, элевантизма, варикозного расширения вен и посттромбофлебитического синдрома. Инфекция проникает через трофические нарушения кожи – входящие ворота [5]. Несмотря на достаточно изученные вопросы этиопатогенеза и лечения РВ, данное заболевание по-прежнему имеет тенденцию к росту среди населения [4]. В структуре заболеваний гнойно-септических отделений РВ занимает одно из ведущих мест, составляя, по данным различных авторов, от 8,2 до 20% [7]. В развитии патологического процесса большую роль играет стрептококковая инфекция в сочетании с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек (микротравмы, трещины, опрелости) [12]. В ходе многочисленных экспериментальных и клинических исследований нашла подтверждение концепция, в которой главными этиологическими факторами трофических нарушений кожи при ХВН являются накопление и фиксация (trapping) лейкоцитов в микроциркуляторном русле с последующей их пенетрацией в параваскулярные ткани и активацией [13]. С повреждения эндотелия капилляров (кровеносных и лимфатических) начинается воспалительная реакция, а так же инфекция.

Механизм этого процесса может быть представлен следующим образом. В условиях венозного стаза и флебогипертензии находящиеся на поверхности эндотелиальных клеток специфические адгезивные молекулы выборочно связываются с лейкоцитами определенного типа (Т-лимфоциты и макрофаги). Такое взаимодействие замедляет их движение, они перекачиваются по поверх-

ности эндотелия, затем прочно прикрепляются к стенке микрососудов за счет реакции интегринов лейкоцитов с иммуноглобулинами.

Грубое нарушение лимфатического оттока приводит к еще большему усилению отеков, депонированию в тканях денатурированных белков и продуктов метаболизма, обладающих антигенными свойствами. В результате этих нарушений запускается реакция антиген-антитело, образуются иммунные комплексы, блокирующие систему Т- и В-лимфоцитов, развивается дефицит Ig-G [8].

Уменьшение количества Т- и В-лимфоцитов в периферической крови, а также их функции, проявляется снижением выработки фактора ингибиции макрофагов и дисиммуноглобулинемией с дефицитом Ig-G. У больных с ХВН НК формируется вторичный иммунодефицит, клиническими проявлениями которого служат часто имеющиеся у них осложнения в виде рожистого воспаления, инфицированных язв, гнойных флебитов, тромбофлебитов, экзем [6, 7, 11].

Пролонгированное действие большого количества слабых раздражителей, в том числе микробной и тканевой интоксикации, обычно предопределяет хроническое, торпидное течение воспалительной реакции. Местная микробная и тканевая алергизация и аутоагрессия способствуют поддержанию регионарных сосудисто-метаболических расстройств, а последние являются каузальным фактором нарушения жизнедеятельности ткани и новой аутоагрессии [2].

В цитоплазме стрептококка обнаружен белковый компонент, усиливающий проявление гиперчувствительности замедленного типа при одновременном подавлении функции В-лимфоцитов [14].

Обнаружено, что в патогенезе рожистого воспаления существенное место принадлежит нарушениям в системе клеточного иммунитета, которые можно охарактеризовать как вторичный иммунодефицит Т-клеточной системы [9].

Отдельный интерес вызывает лечение РВ, развивающегося на фоне ХВН, поскольку данное острое воспаление дермы часто становится причиной развития тяжелых осложнений в остром периоде заболевания. При этом изменение иммунного статуса у больных с ХВН способствует хронизации инфекционного процесса и появлению рецидивирующих форм заболевания, что увеличивает сроки лечения и способствует длительной нетрудоспособности пациентов. Несмотря на то, что терапия таких больных остается комплексной, приоритетным направлением является применение средств, корригирующих иммунный статус. Главной мишенью иммуномодулирующих препаратов остаются вторичные иммунодефициты, которые проявляются частыми рецидивирующими, трудно поддающимися лечению инфекционно-воспалительными заболеваниями всех локализаций и любой этиологии. Исследование параметров иммунной системы не всегда может выявить эти изменения. Поэтому при наличии хронического инфекционно-воспалительного процесса иммуномодулирующие препараты можно назначать даже в том случае, если иммунодиагностическое исследование не выявит существенных отклонений в иммунном статусе [10].

Как известно, развитие рецидивов РВ связано с особенностями патогенеза этого заболевания: формированием гиперчувствительности замедленного типа на фоне снижения иммуногенеза и естественной антиинфекционной резистентности [3].

Многие вопросы иммунопатогенеза рожистой инфекции до настоящего времени изучены недостаточно, предлагаемые принципы лечения, в том числе с использованием иммуномодуляторов, не всегда позволяют предупредить рецидивы. Сходные изменения иммунитета у больных с изолированным течением РВ и у больных с ХВН позволили выбрать один препарат из группы экзогенных иммуномодуляторов, действующий на все звенья иммунного ответа в центростремительном направлении, а именно, с клеточного ответа на гуморальный.

Отечественный иммуномодулирующий препарат глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) представляет собой основную структурную единицу клеточной стенки бактерий и является естественным стимулятором иммунной системы человека, обладает способностью воздействовать на основные популяции клеток иммунной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты) [1].

Материалы и методы

Основная группа состояла из 25 пациентов с РВ на фоне ХВН. Проведено ретроспективное исследование 100 историй болезней пациентов (контрольная группа) с различными формами ХВН нижних конечностей и РВ,

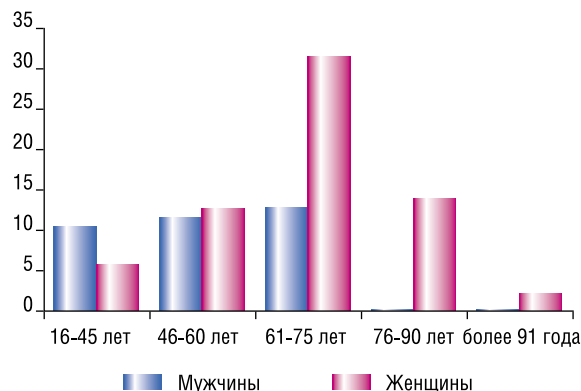
находившихся на лечении в городской больнице № 14 г. Санкт-Петербурга и в клинике Военно-Морской и госпитальной хирургии ВМедА в период с 2008 по 2009 гг. Пациенты разной половой принадлежности и возрастной категории от 16 до 90 лет (рисунок).

Из них с ХВН – I стадии – 14, II ст. – 48%, и III ст. – 38%. Наиболее часто встречались эритематозные (75%) и эритематозно-буллезные (14%) формы РВ, буллезно-геморрагическая форма – 10% случаев, а эритематозно-геморрагическая – 1%. По клиническому течению преобладали легкие формы заболевания – 82% и среднетяжелое течение – 11%, тяжелое течение в 7% случаев. У больных с ХВН – II, III стадий встречались среднетяжелые и тяжелые формы РВ, в группе у больных с ХВН – I стадии встречалась только легкая форма заболевания (табл. 1).

Наиболее часто встречались следующие предрасполагающие факторы: варикозная болезнь нижних конечностей – 29%, флеботромбоз – 26%, лимфостаз – 14%, трофические язвы – 38%.

У всех обследованных больных наблюдались клинические признаки вторичной иммунной недостаточности: изменение лейкоцитарной формулы на фоне острого заболевания, субфебрильный характер температурной реакции, вялое проявление местных реакций (преимущественно эритематозные формы заболевания), медленный ответ на проводимую базисную терапию.

Все больные получали комплексное медикаментозное лечение: антибиотик пенициллинового ряда;



Распределение больных с РВ на фоне ХВН по полу и возрасту (в %)

Табл. 1. Распределение больных по тяжести течения РВ и стадиям ХВН (в %)

Стадии ХВН	РВ по тяжести течения (%)		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
ХВН – 0	–	–	–
ХВН – I	14	–	–
ХВН – II	33	9	6
ХВН – III	35	2	1
Итого	82	11	7

антигистаминные препараты; прямые антикоагулянты; местное лечение.

Клиническое выздоровление наступало в среднем на 7-е сутки в группе с легким течением РВ, на 10-е сутки в группе среднетяжелого течения и на 16-е сутки в группе с тяжелым течением.

В основной группе с третьего дня лечения в стандартную схему терапии был добавлен ГМДП в дозировке 10 мг в сутки перорально. Назначение ГМДП на 3-е сутки заболевания, обусловлено снижением температуры тела до 37,5° С и ниже на фоне базисной терапии.

Клиническими критериями оценки эффективности проводимой терапии служили сроки исчезновения интоксикации, болевого синдрома, местных проявлений, а также учитывались лабораторные данные и, в первую очередь, данные лейкоцитарной формулы. Определяли абсолютное и относительное количество всех форм лейкоцитов в периферической крови, делая акцент, на индекс ядерного сдвига (ИЯС), индексе иммунореактивности (ИИР), лимфоцитарный индекс (ЛИ), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ).

Клинический скрининг проводился ежедневно и оценивался по визуально-аналоговой шкале по 5-балльной системе, где 0 – нет симптома, 1 – слабо выраженный, 2 – умеренно выраженный, 3 – значительно выраженный и 4 – сильно выраженный симптом.

Полученные результаты статистически обрабатывались с последующим сравнительным анализом динамики (по времени и степени выраженности) клинических симптомов и лабораторных данных опытной и контрольной групп с определением достоверности. Достоверность отличий оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Табл. 2. Средняя продолжительность клинических симптомов РВ

Симптом	Контрольная группа, n=100	Основная группа, n=25	P
Лихорадка	6,0 ± 0,07	3,2 ± 0,2	0,05
Боли в очаге воспаления	4,0 ± 0,16	3,0 ± 0,16	0,05
Выраженность местных проявлений воспаления	6,5 ± 0,06	5,5 ± 0,12	0,05
Сроки пребывания в стационаре	11,0 ± 0,07	7,6 ± 0,28	0,05

Табл. 3. Изменение показателей крови у больных с ХВН и РВ при различных схемах лечения: $\bar{X} \pm \sigma$

Показатель	Базисная терапия (n=100)			Базисная терапия+ГМДП (n=25)		
	1-3 сутки	7-8 сутки	средняя разность	1-3 сутки	7-8 сутки	средняя разность
Лейкоцитытыс/мм ³	11,0 ± 1,8	7,6 ± 1,5	3,3 ± 1,6	10,9 ± 1,9	6,4 ± 1,6	4,4 ± 1,6
ПЯ %	8,5 ± 2,4	5,0 ± 1,5	3,5 ± 2,8	7,8 ± 1,7	4,08 ± 1,22	3,8 ± 1,7
СЯ %	69,3 ± 9,7	64,2 ± 7,9	5,0 ± 11,3	66,8 ± 9,0	53,8 ± 4,9	13,0 ± 10,2
Лимфоциты %	14,4 ± 6,1	19,5 ± 5,8	-5,1 ± 5,2	16,8 ± 8,2	32,8 ± 3,5	-16,0 ± 8,0
ИНС у.е.	0,12 ± 0,04	0,07 ± 0,02	0,04 ± 0,04	0,11 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,04 ± 0,02
ЛИИ у.е.	3,2 ± 2,6	0,9 ± 0,8	2,2 ± 2,8	2,1 ± 1,4	0,5 ± 0,3	1,6 ± 1,4
ЛИ у.е.	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	-0,08 ± 0,14	0,2 ± 0,1	0,6 ± 0,1	-0,33 ± 0,17
ИИР у.е.	4,2 ± 2,3	3,9 ± 1,7	0,4 ± 2,9	3,3 ± 1,6	7,0 ± 3,0	-3,77 ± 3,04

Результаты и их обсуждение

В результате ежедневного мониторинга было установлено, что у больных основной группы средняя продолжительность некоторых симптомов была достоверно ниже, чем у группы сравнения (табл. 2). Из таблицы видно, что у пациентов, получавших ГМДП, длительность гипертермии составила 3,2 ± 0,2 дня, уменьшение болей в очаге воспаления наступало на 3,0 ± 0,2 день, выраженность местных проявлений на 5,5 ± 0,03 день, а срок пребывания в стационаре составил 7,6 ± 0,09 дней.

Необходимо отметить, что осложнения в остром периоде заболевания (восходящий тромбофлебит) в основной группе отмечено в одном случае – 4% случаев, тогда как в контрольной группе осложнения встречались в четырнадцати случаях: 8 случаев восходящего тромбофлебита, 2 – флегмоны нижней конечности, 2 – обширный некроз мягких тканей нижней конечности, 2 – лимфаденит – 14% случаев. Анализ результатов, полученных с помощью оценки ведущих симптомов по степени их выраженности по визуально-аналоговой шкале, выявил отсутствие достоверных различий на протяжении первых четырех дней пребывания в стационаре, но у пациентов основной группы выраженность этих проявлений уменьшалась на 5–6-й день, в то время как в контрольной группе – на 8–10-й день.

По результатам сравнения показателей периферической крови у двух групп больных достоверно выявлено положительное влияние ГМДП на показатели периферической крови. Достаточную динамику прироста иммунных клеток (лимфоцитов) на фоне проводимой терапии и ЛИ, а также более выраженную положительную динамику в картине крови – снижение общего количества лейкоцитов, увеличение значений ИИР (табл. 3).

Выводы

1. Применение ГМДП в комплексной терапии РВ у пациентов с ХВН является целесообразным в связи с положительным терапевтическим эффектом.
2. Использование ГМДП способствует более быстрой положительной динамике клинических проявлений РВ и снижает частоту осложнений в остром периоде заболевания.

Линькова Н.И., Савченков Д.К., Липин А.Н., Кабанов М.Ю., Соловьев И.А.
 ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
 РОЖИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

3. Назначение ГМДП в остром периоде заболевания положительно влияет на клеточный иммунитет, достоверно снижает количество лейкоцитов, повышает ЛИ и ИИР что свидетельствует о повышении неспецифической резистентности организма.
4. Положительное действие ГМДП на течение заболевания в целом характеризуется сокращением срока стационарного лечения.

Литература

1. Андропова Т.М. Липид — современный отечественный высокоэффективный иммуномодулятор / Т.М. Андропова, Б.В. Пинегин. — Россия, 2005. — 9 с.
2. Ботровков С.А. Посттромбофлебитический синдром нижних конечностей / С.А. Боровков. — Киев.: «Здоровья», 1978. — 144 с.
3. Бречка В.Г. Синдром интоксикации и способ его коррекции при роже / В.Г. Бречка, А.П. Иванова, П.В. Калущий // Курский научно — практический вестник «Человек и его здоровье». — 1999. — № 3. — С. 9–11.
4. Бубнова Н.А. Современный взгляд на проблему патогенеза и лечения рожистого воспаления / Н.А. Бубнова [и др.] // Учёные записки СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова. — Т. XVI, № 3 — 2009. — С. 102–105.
5. Даудярис Й.П. Болезни вен и лимфатической системы конечностей / Й.П. Даудярис. — Библиотека лечащего врача, 1984. — 17 с.
6. Захаров Н. Иммунные механизмы в развитии хронической венозной недостаточности нижних конечностей / Н. Захаров, Е. О. Масалимов // Хирургия. — 1984. — № 10. — С. 40–42.
7. Петров С.В. Вторичный иммунодефицит при хронической лимфовеенозной недостаточности нижних конечностей и его коррекция / С.В. Петров [и др.] // Амбулаторная хирургия. — СПб. — 2003. — № 1. — С. 35–38.
8. Флебология / В.С. Савельев [и др.]. — М.: Медицина, 2001. — С. 422–423.
9. Фролов В.М. Патогенез и диагностика рожистой инфекции / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев. — Воронеж: Издательство Воронежского университета, 1986. — 158 с.
10. Хаитов Р.М. Иммунодефициты: диагностика и иммунотерапия / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Лечащий врач. — 1999. — № 2–3. — С. 63–69.
11. Чернышов О.Б. Особенности иммунного статуса у больных лимфедемой нижних конечностей на фоне рецидивирующего рожистого воспаления / Чернышов О.Б., Фионик О.В., Семёнов А.Ю. // Сборник материалов 2 Съезда лимфологов России. — СПб. — 2005. — 323 с.
12. Konopik J. Erysipel a jeho recidivy etiopatogeneze terapie a prevence / J. Konopik // Praha, Avicenum. — 1972. — 94 p.
13. Maffat C. Leg ulcers / C. Maffat, P. Horpez. — Churchill Livingstone, 1997. — 94 p.
14. Malakian A. A potent antimitogenic factor from group A streptococci / A. Malakian, S. Kaloustian // Immunology. — 1975. — January. — № 28 (1). — P. 103–112.

Контактная информация

Линькова Наталья Игоревна
 Тел.: +7 (911) 788-47-57
 e-mail: Linkoff1977@list.ru

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПЕРИТОНИТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ

Пучков К.В., Аккиев М.И.

Рязанский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ГУЗ «Рязанская областная клиническая больница»

Центр клинической и экспериментальной хирургии, г. Москва

УДК: 616.381-002:615.849.19

Резюме

Проведен сравнительный анализ результатов лечения больных с острым перитонитом с использованием внутрисосудистого лазерного облучения крови. Установлено, что облучение крови в воротной вене гелий-неоновым лазером позволяет снизить выраженность альтерации гепатоцитов и нормализовать печеночный и воротный кровотоки.

Ключевые слова: перитонит, печеночная недостаточность, портальный кровоток, лазерное облучение.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПЕРИТОНИТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ

Пучков К.В., Аккиев М.И.

Проведен сравнительный анализ результатов лечения больных с острым перитонитом с использованием внутрисосудистого лазерного облучения крови. Установлено, что облучение крови в воротной вене гелий-неоновым лазером позволяет снизить выраженность альтерации гепатоцитов и нормализовать печеночный и воротный кровотоки.

Ключевые слова: перитонит, печеночная недостаточность, портальный кровоток, лазерное облучение.

Несмотря на большой прогресс в лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, осложненных перитонитом, летальность при данной патологии остается высокой, что связано с наличием многих еще нерешенных вопросов [1, 4]. В частности, одной из причин является печеночная недостаточность, возникающая на фоне массивного поступления бактерий, токсинов и биологически активных веществ в воротную систему [2, 3, 5].

Поликомпонентность патогенеза развития печеночной недостаточности при перитоните (эндогенной интоксикации) с одной стороны и множественность эффектов лазеротерапии – с другой, дает возможность предположить, что наиболее перспективным из физических методов является лазеротерапия. В то же время механизм эффекта лазерного воздействия на портальную кровь до настоящего времени в полной мере не изучен [1]. В этой связи нами было выполнено исследование, направленное на определение эффективности клинического применения лазерного облучения портальной крови в лечении эндотоксикоза при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости.

Показанием для проведения внутрибрюшинного экстравазального облучения портальной крови являлись острые воспалительные заболевания брюшной полости, осложненные перитонитом. Больному выполнялось оперативное вмешательство по поводу острого хирургического заболевания органов брюшной полости (острая кишечная непроходимость, деструктивные формы острого калькулезного холецистита, прободная язва желудка или двенадцатиперстной кишки).

Для проведения сеансов облучения крови был использован серийный лазерный аппарат «АЗОР-2К» со сменными выносными лазерными излучателями, являющийся универсальным инструментом для применения во всех областях медицины.

В соответствии с методикой лазерного облучения крови процедура выполнялась следующим образом:

- 1) подключение к аппарату лазерного излучателя;
- 2) установка время воздействия;
- 3) обработка локтевой ямки антисептиком и введение в локтевую вену иглы со световолокном.

При этом режим облучения был непрерывным, выходная мощность излучения на торце световода составляла 2 мВт, время облучения – от 15 до 30 минут. Процедур проводились ежедневно, курс лечения включал от 6 до 10 процедур.

Взаимодействие лазерного излучения с кровью имеет сложный механизм, поэтому строгих количественных оценок по дозировке лазерного излучения на сегодняшний день не выработано.

Исходя из экспериментальных данных и практического опыта нами был определен следующий терапевтический «коридор» параметров лазерного излучения: длина волны лазерного излучения: 0,63–0,64 мкм; мощность излучения в вене: 1–5 мВт; время процедуры: 20–40 минут; длительность курса: 5–10 процедур; повторный курс: через 2–3 месяца.

Определение дозы лазерного облучения проводилось исходя из расчета примерно 1 Дж на 10 кг массы тела пациента. Например, для пациента массой 70 кг, используя аппарат с мощностью излучения 2 мВт (в вене), время

облучения составит примерно один час. Таким образом, соотношение 1 Дж на 10 кг массы тела пациента следует рассматривать как терапевтический «коридор».

В качестве источника низкоинтенсивного лазерного излучения нами используется гелий-неоновый лазер или полупроводниковый лазер с выходной мощностью не менее 10 мВт/см², так как для того, чтобы получить в просвете воротной вены плотность мощности 3 мВт/см², необходимо подать к стенке печеночно-двенадцатиперстной связки лазерное излучение плотностью мощности $7,0 \pm 0,4$ мВт/см² ($p \leq 0,05$), при длине волны 633 нм. (данные получены путем прямых измерений).

В послеоперационном периоде больному раз в сутки проводилось облучение портальной крови низкоинтенсивным гелий-неоновым или полупроводниковым лазерным излучением по 30 минут в течение 10 дней. После окончания воздействия устройство, как обычный дренаж извлекался из брюшной полости.

Мы считаем что экстравазальное лазерное облучение портальной крови имеет преимущество перед облучением периферической крови, которое основано на том, что в ургентной хирургии источником токсимии, бактеремии и «энзиматического удара» является брюшная полость и желудочно-кишечный тракт, венозным коллектором которых служит воротная вена. При острых хирургических заболеваниях брюшной полости всегда нарушается как портальный, так и печеночный кровоток, что сопровождается значительным ухудшением функции печени и почек. Поэтому воздействие именно на кровь воротной вены является на наш взгляд весьма эффективным методом. Однако доступ в воротную вену сопровождается большим количеством осложнений и технически весьма сложен. Наша экстравазальная методика облучения позволяет выполнять процедуру среднему медицинскому персоналу, в любое время, без наличия специальных технических средств.

Нами проведено сравнительное изучение эффективности внутрибрюшинного экстравазального облучения портальной крови низкоинтенсивным лазерным излучением над внутрисосудистым лазерным облучением крови (ВЛОК) при комплексном лечении острого перитонита. У больных основной группы ($n = 135$) в послеоперационном периоде выполнялась внутрибрюшинное экстравазальное облучение портальной крови низкоинтенсивным лазерным, больные входящие в состав контрольной группы ($n = 60$) получали ВЛОК.

Все больным основной группы проводилось низкоинтенсивное лазерное излучение портальной крови с использованием гелий-неонового лазерного аппарата ЛГ-75 (длина волны 637 нм, плотность мощности в зоне воздействия 7 мВт/см²), а также лазерного терапевтического аппарата «АЗОР-2М», продолжительность процедуры составила 30 минут, количество сеансов от 8 до 10. Всем больным контрольной группы проводили ВЛОК с использованием лазерного аппарата «АЗОР-2М», мощность на конце световода составляла 2 мВт/см². Стерильные

световодные полимерные насадки вводили в лотктовую вену на протяжении 1–2 см. Продолжительность сеанса 30 минут, количество сеансов 8–10.

Эффективность комбинированного лечения, включающего интенсивную терапию и сеансы внутрибрюшинного экстравазального облучения портальной крови низкоинтенсивным лазерным излучением, оценивали по общему состоянию больных, лабораторным анализам, данным рентгенологического исследования и ЭЭГ. В обеих группах больных после проведения сеансов лазеротерапии также исследовали показатели эндотоксикоза – средние молекулярные массы (СММ), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), цитобioхимический индекс регрессирования эндотоксикоза (ЦБИРЭТ), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК).

В основной группе больных, которым в послеоперационном периоде проводили сеансы внутрибрюшинного экстравазального облучения портальной крови низкоинтенсивным лазерным излучением (ВЭОПКНЛИ), наблюдалась более благоприятное течение послеоперационного периода: на 1–2 дня раньше нормализовалась температура, быстрее разрешался послеоперационный парез, что проявлялось уменьшением вздутия живота, появлением кишечных шумов, уменьшением содержимого выделяемого по назогастральному зонду.

Эти клинические данные подтверждались данными рентгенологических исследований. При рентгенографии органов брюшной полости на 2–3 сутки отмечалось уменьшение количества или исчезновение чаш Клойбера, снижался уровень стояния диафрагмы, уменьшалось вздутие петель тонкой кишки. На 5–е сутки по данным рентгеноконтрастного исследования желудочно-кишечного тракта пассаж контрастного вещества по кишечнику, как правило, нормализовывался.

Положительные изменения, наблюдались и в группе с использованием ВЛОК, но, позже, как правило к концу вторых суток, а в отдельных случаях и на 3–4 сутки.

Кроме того, с целью изучения восстановления моторной и эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде проводилась оценка клинических признаков и данных биоэлектрической активности желудочно-кишечного тракта с помощью электрогастрографа ЭГС-4М. Положительный электрод аппарата устанавливали в правой подвздошной области на середине расстояния между пупком и передней верхней сетью подвздошной кости. Биоэлектрическая активность желудочно-кишечного тракта регистрировалась на 1, 3 и 5 сутки.

Из клинических признаков изучалось время появления перистальтики и ее устойчивость, начало «отхождения газов» и появление стула.

У всех больных до операции были выявлены диспротеинемия и гипоальбуминемия. Через 5 дней после операции отмечалась тенденция к нормализации фракций белкового спектра крови, что свидетельствовало о нормализации соотношений белковых фракций и

активизации защитно-приспособительных процессов после адекватного хирургического вмешательства и интенсивной терапии.

К пятым суткам в послеоперационном периоде, у больных, в лечение которых применяли ВЭОПНКЛИ, отмечалось нормализация показателей мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, амилазы крови. Во второй группе больных, где применялось ВЛОК так же отмечалось восстановление и стабилизация биохимических показателей крови, которое, при положительной динамике процесса, происходило к 6–7 суткам.

Одним из важных моментов, определяющих степень эффективности лазеротерапии, являются показатели интоксикации.

Уровень СММ в контрольной группе колебался с $0,584 \pm 0,021$ в начале лечения и до $0,290 \pm 0,032$ к 8–10 суткам комплексной терапии. В основной группе больных этот показатель снижался на 8–10 сутки с $0,55 \pm 0,015$ до $0,288 \pm 0,017$. ЛИИ в основной группе снизился на 8–10 сутки с $5,6 \pm 0,4$ до $1,2 \pm 0,1$, тогда как этот показатель в контрольной группе снизился за тот же промежуток времени с $5,7 \pm 0,3$ до $1,9 \pm 0,1$. Уровень активности КФ в основной группе с $140,7 \pm 7,6$ к 5–6 суткам поднялся до $254,2 \pm 6,3$ и снизился к 8–10 суткам до $175,1 \pm 6,1$. В контрольной группе уровень КФ поднялся к 5–6 суткам с $136,87 \pm 8,24$ до $246,04 \pm 7,32$ и снизился к 8–10 суткам до $180,34 \pm 7,4$.

Активность ЦИК на 8–10 сутки снизилась в основной группе с $0,070 \pm 0,003$ до $0,019 \pm 0,001$, в контрольной группе с $0,071 \pm 0,003$ до $0,02 \pm 0,001$. ЦБИРЭТ в обеих группах увеличился: в контрольной группе с $0,35 \pm 0,01$ до $0,83 \pm 0,05$, а в основной – с $0,36 \pm 0,02$ до $0,91 \pm 0,03$. Температура тела во всех случаях в основной группе больных снизилась с $39,1 \pm 1,0^\circ \text{C}$ до $37,0 \pm 1,1^\circ \text{C}$ к исходу 4–5 суток и до $36,5 \pm 0,4^\circ \text{C}$ к 8–10 суткам послеоперационного периода. Частота дыхания уменьшилась с $31,0 \pm 4,0$ в 1 мин. при поступлении до $17,6 \pm 1,5$ к 8–10 суткам. Отмечено также уменьшение болей в животе, урежение пульса с $125,7 \pm 14,6$ ударов в минуту до $78,0 \pm 5,8$ ударов в минуту на 8–10 сутки.

В контрольной группе (использование ВЛОК) также уменьшались проявления интоксикационного синдрома, однако изменения были менее выражены. Температура тела сохранялась высокой: при поступлении $39,3 \pm 1,0^\circ \text{C}$, к исходу 6–7 суток $37,3 \pm 0,4^\circ \text{C}$, а к 8–10 суткам $36,8 \pm 0,4^\circ \text{C}$.

Частота дыхания снижалась с $30,2 \pm 3,8$ в минуту при поступлении до $18,4 \pm 1,9$ к 8–10 суткам после операции; пульс – с $124,4 \pm 15,1$ при поступлении, до $81,5 \pm 7,7$ ударов в минуту на 8–10 сутки послеоперационного периода.

В основной группе больных длительность койко-дней составила $12,5 \pm 2,5$, тогда как в контрольной группе – $16,5 \pm 2,0$ дня.

Таким образом, при комплексном лечении гнойного перитонита с использованием внутрибрюшинного экстравазального облучения портальной крови низкоинтен-

сивным лазерным излучением (основная группа), приводит к более быстрому улучшению общего состояния, чем при использовании внутрисосудистого лазерного облучения крови. Полученные нами результаты позволяют сделать вывод об эффективности обоих методов лазеротерапии, при этом облучение низкоинтенсивным лазером портальной крови наиболее эффективно.

Литература

1. Алиев И.М., Брискин Б.С., Полонский А.К., Ступкин И.В., Радионов И.Е., Маглакелидзе Н.Ш., Белоусов Г.Г. Эффективность применения низкоинтенсивного ИК-лазерного излучения в комплексном лечении больных с гнойной инфекцией брюшной полости // Новые достижения лазерной медицины. – М. – 1993. – С. 16–17.
2. Дибиров М.Д., Костюченко М.В. Коррекция белково-энергетического метаболизма при гепаторенальной дисфункции у хирургических больных // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 6. – С. 77–81.
3. Мишнев О.Д., Щеголев А.И., Трусов О.А. Перитонит: клинко-патолого-анатомические сопоставления, вопросы классификации, патогенеза и танатогенеза // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 40–44.
4. Фастова И.А., Смирнов А.В., Кириченко Л.Н., Поройская А.В. Морфологические изменения в печени при острой обтурационной кишечной непроходимости // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2008. – № 4. – С. 26–29.
5. Malenstein H, Wauters J, Mesotten D, Langouche L, De Vos R, Wilmer A, van Pelt J. Molecular analysis of sepsis-induced changes in the liver: microarray study in a porcine model of acute fecal peritonitis with fluid resuscitation // Shock. – 2010. – Oct. – Vol. 34. – № 4. – P. 427–36.

Контактная информация

&&&&&&&&&????????

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ИНФЛИКСИМАБА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Тюрин В.П.¹, Мезенова Т.В.¹, Давидьян С.Ю.¹, Елонаков А.В.²

¹ Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова

² МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

УДК: 616.711-002:615.36

Резюме

Представлены результаты изучения эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, лечение.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ИНФЛИКСИМАБА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Тюрин В.П., Мезенова Т.В., Давидьян С.Ю., Елонаков А.В.

Представлены результаты изучения эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, лечение.

Анкилозирующий спондилит (АС) относится к группе хронических воспалительных ревматических заболеваний, объединенных по патофизиологическим, клиническим и рентгенологическим чертам. В 1963 году Американская Ассоциация Ревматологов официально одобрила термин анкилозирующий спондилит [1].

Боль в спине воспалительного характера с возможным воспалением периферических суставов и определенные внескелетные проявления являются характерными признаками этих заболеваний [2]. Распространенность АС составляет в настоящее время от 0,2% до 1,1% [3], а ежегодная заболеваемость АС – 0,5–8,2 случаев на 100 000 населения. Мужчины заболевают в 3–4 раза чаще женщин [4].

Высокая степень риска развития заболевания ассоциирована с геном главного комплекса гистосовместимости (HLA)-B27 [5, 6, 7, 8]. Корреляция была доказана для различных рас и этнических групп [6]. Укрепилась концепция семейного характера АС и его связь с определенным генетическим маркером [7]. В первую очередь это позволило разделить АС и ревматоидный артрит (РА) на две разные группы заболеваний, что дало начало новой классификации. В отличие от РА, воспалительный процесс при АС поражает так называемое твердое вещество кости и хряща, и в меньшей степени синовиальную ткань. Воспалительный процесс имеет тенденцию к затуханию с образованием новой костной ткани и формированием фиброзного рубца, и, как следствие, ведет к анкилозу или необратимой оссификации аксиальных и периферических суставов [9, 10, 11].

Принципы лечения АС в настоящий момент претерпевают значительные изменения, в связи с получением более детальной информации о процессе болезни

и ее исходах, совершенствованием диагностической техники, уточнением классификационных критериев и более глубоким пониманием молекулярных механизмов хронического воспаления. У пациентов АС выявлены поврежденные цитокиновые функции, особенно в отношении фактора некроза опухоли ФНО [12]. Многочисленные исследования в Шотландии и Германии имели своей целью изучение влияния полиморфизма ФНО-308 [13, 14, 15]. ФНО-α прямо или косвенно влияет на образование воспалительного инфильтрата и процессы деструкции хряща и костной ткани. В эндотелии ФНО-α вызывает повышение экспрессии молекул адгезии и увеличение проницаемости, сопровождающееся массивной инфильтрацией воспаленных тканей лейкоцитами. Вследствие увеличения выработки сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) ФНО-α усиливает ангиогенез, стимулирует выброс матриксных металлопротеиназ – ферментов, которые вызывают разрушение тканей и приводят к необратимым изменениям.

С 2001 г. накопленный клинический опыт длительного применения ингибиторов ФНО-α в лечении РА свидетельствовал о высокой эффективности, хорошей переносимости и способности индуцировать развитие ремиссии заболевания. Близость иммунных механизмов в патогенезе РА и АС позволило применить генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и при АС. В настоящее время для лечения АС в России зарегистрировано три ингибитора ФНО-α – инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт. Инфликсимаб (ИФ) – химерное моноклональное антитело к ФНО-α изотипа IgG1 используется с 2004 г. Адалимумаб (АДА) – первое моноклональное антитело к ФНО-α, структурно и функционально полностью идентичное человеческому иммуноглобулину G1 (IgG1),

применяется для лечения АС с 2006 г. Этанерцепт является растворимым рецептором ФНО- α , зарегистрирован для лечения АС в 2009 г. Высокая эффективность, хорошая переносимость препаратов были доказаны в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях у больных АС и подтверждены при многолетних (более 8 лет) наблюдениях [16, 17, 18, 19].

В 2010 г. опубликованы результаты первого многоцентрового открытого 54-недельного исследования в России по применению ИФ у 42 больных АС. Результаты исследования свидетельствовали о высокой эффективности ИФ у большинства больных АС [20].

Целью нашего исследования является оценка эффективности ИФ у пациентов АС, уделяя особое внимание на клинические проявления болезни, лабораторные маркеры воспаления, а также уточнение частоты и спектра нежелательных явлений.

Материал и методы исследования

Обследовано 53 пациента с АС, у которых на протяжении последних 3-х месяцев установлена неэффективность (непереносимость) НПВП в максимально переносимых дозах, сульфасалазина, метотрексата, ГКС и сохранялась активная фаза заболевания в течение 4-х недель (индекс активности BASDAI > 4). ИФ вводили внутривенно в дозе 3–5 мг/кг массы тела с интервалом введения 0, 2, 6 недель и далее каждые 8 недель. Характеристика больных АС до начала генно-инженерной терапии ИФ представлена в таблице 1.

Эффективность терапии оценивали по индексам активности заболевания BASDAI, ASDAS; индексам повседневной функциональной активности суставов и позвоночника BASFI, BASMI; критериям ремиссии по Международной ассоциации по изучению АС (ASAS).

Индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) позволяет оценить выраженность основных клинических проявлений заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 за последнюю неделю. Он включает утомляемость, боль в шее, спине, тазобедренных суставах, боль и припухание в других суставах, локальную болезненность, общий уровень утренней скованности, длительность и интенсивность утренней скованности.

Табл. 1. Общая характеристика больных АС

Мужчины / женщины, п	42 / 11
Возраст, лет	35 $\pm$ 9
Длительность заболевания, лет	13,9 $\pm$ 7,5
Периферический артрит, %	36 (67%)
Системные проявления, %	37 (69%)
Сульфасалазин/метотрексат	27 / 18
ГКС внутрь	13
Активность по ASDAS. Умеренная/Высокая	23 / 34
Индекс BASDAI (0–10)	8,3 $\pm$ 3,7
Индекс BASFI (0–10)	6,2 $\pm$ 2,5
Индекс BASMI	19,4 $\pm$ 8,1

Индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), включает: боль в шее, спине или тазобедренных суставах за последнюю неделю; боль/припухлость периферических суставов; продолжительность утренней скованности; общую оценку активности заболевания пациентом и уровень СРБ. Высокой активности заболевания соответствовали значения ASDAS более 4,5; умеренной активности – менее 4,5 и более 1,9; низкой активности – менее 1,9 [21].

Индекс BASFI (Bath AS Functional Index) оценивает физическую функцию, способность больных АС справляться с повседневными делами по ВАШ (от 0 до 10).

Оценка динамики позвоночных индексов основана на изучении объема движений в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, а также тазобедренных суставов, мягких тканей таза.

Индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) определяет изменения двигательной функции локомоторного аппарата, включающих 5 клинических измерений: ротация в шейном отделе позвоночника – измерение угла поворота головы вправо и влево (от 0 до 90 градусов), расстояние от затылка до стены, боковое сгибание позвоночника, модифицированный тест Шобера, расстояние между лодыжками (оценка функции тазобедренных суставов) по 10-бальной шкале. Чем выше индекс BASMI, тем более ограничены движения пациента.

Критерии ремиссии по ASAS при АС, включали глобальную оценку самочувствия пациента по ВАШ (0–10), боль – оценка по ВАШ за последние 2 дня (0–10), функцию локомоторного аппарата по BASFI (0–10), выраженность и продолжительность утренней скованности (2 последних вопроса индекса BASDAI) [22].

Лабораторные параметры представлены клиническими анализами крови и мочи, биохимическими исследованиями крови, СРБ, типированием HLA-B27.

На основании клинко-лабораторной динамики регистрировали нежелательные явления терапии ИФ.

Оценку эффективности терапии проводили через 12, 24 и 48 недель.

Результаты собственных исследований

Через 12 недель терапии ИФ отмечена выраженная клинко-лабораторная динамика: снижение СОЭ, СРБ более чем в 2 раза, повышение уровня гемоглобина. На протяжении 24 и 48 недель терапии более существенная лабораторная динамика достигнута в группе ИФ и к концу 48 недель лечения в этой группе достигнуто снижение СОЭ более чем в 3 раза, СРБ – в 6 раз.

Исходно высокая активность АС по индексу ASDAS установлена у 34 (62%) пациентов. Спустя 12 недель от начала терапии существенно уменьшилась активность АС у 69% (37 из 53) и стала минимальной – у 49% (18 из 37) пациентов. Через 24 недели высокая активность воспалительного процесса сохранялась у 2 (4%) пациентов, умеренная – у 21 (50%) и низкая – у 19 (45%) пациентов.

К концу 48 недели наблюдения показатели индекса ASDAS оставались стабильными (рис. 1).

Анализ эффективности терапии по индексу болезни BASDAI спустя 12 недель от начала лечения и на протяжении 24 и 48 недель терапии также показал значительное снижение клинической активности АС. Среднее значение к концу 12 недели лечения составило $5,5 \pm 2,5$ балла, через 24 недели – $4,3 \pm 2,0$ и 48 недель – $3,8 \pm 2,0$ баллов. Спустя 48 недель терапии частичная ремиссия ($\text{BASDAI} < 4$ баллов) достигнута у 24 (64%) пациентов (рис. 2).

Функциональное состояние опорно-двигательного аппарата, оцениваемое с помощью индекса BASFI (рис. 2) показало, что существенные изменения произошли уже через 12 недель лечения. Среднее значение индекса уменьшилось более чем в 2 раза и составило $4,2 \pm 2,2$ балла. Через 24 и 48 недель лечения было стабильное улучшение функциональной способности по сравнению с исходными значениями. Низкий уровень BASFI констатирован у 25 (67%) пациентов, у 9 (24%) – функциональные нарушения отсутствовали.

Результаты исследования двигательной функции локомоторного аппарата, определяемые по индексу BASMI, показали снижение ограничения объема движений у пациентов. На терапии ИФ через 12 недель лечения индекс BASMI уменьшился до $16,1 \pm 7,3$ балла, через 24 и 48 недель – до $14,1 \pm 5,3$ и $13,6 \pm 4,8$ балла соответственно (рис. 2).

Клинически и статистически значимая положительная динамика констатирована в отношении большинства анализировавшихся позвоночных индексов.

На фоне терапии ИФ установлено достоверное увеличение объема движений в позвоночнике уже в ранние сроки лечения. Статистически достоверно улучшились ротация шейного отдела (на 6 градусов), экскурсия грудной клетки (на 1 см), боковое сгибание в позвоночнике (на 5 см), снизился симптом Томайера (более 20 см). Такая положительная динамика подтверждает, что ограничение функции позвоночника у данных пациентов были вследствие активного воспаления, а не из-за структурных изменений в нем.

Суммарный эффект лечения ИФ в нашем исследовании оценивался с помощью критериев ремиссии ASAS. Уже к концу 24 недели терапии констатирована положительная динамика (клиническое улучшение на 20% или

Табл. 2. Динамика лабораторных показателей больных АС при терапии ИФ

Показатели	До лечения n=53	12 недель n=53	24 недели n=42	48 недель n=37
СО ₂ , мм/час	$37,7 \pm 18,9$	$19,6 \pm 13,4$ $p < 0,001$	$17,9 \pm 14,7$ $p < 0,001$	$19,0 \pm 16,8$ $p < 0,001$
СРБ, мг/л	$39,8 \pm 37,2$	$10,5 \pm 15,5$ $p < 0,001$	$9,4 \pm 28,8$ $p < 0,001$	$7,8 \pm 24,0$ $p < 0,001$
Гемоглобин г/л	$125,9 \pm 18,8$	$133,2 \pm 17,0$ $p < 0,001$	$134,7 \pm 18,4$ $p < 0,001$	$137,5 \pm 20,4$ $p < 0,001$

Примечание: n – число больных, p – стандартное отклонение по сравнению с исходными данными.

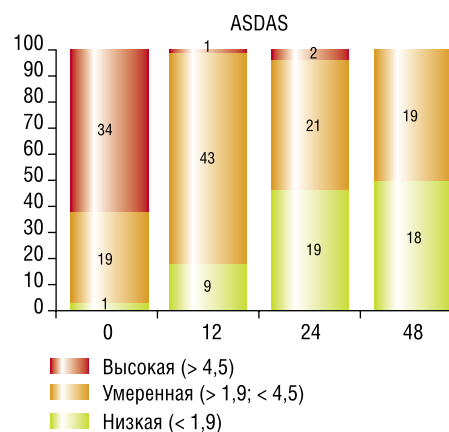


Рис. 1. Динамика индекса ASDAS на фоне терапии ИФ

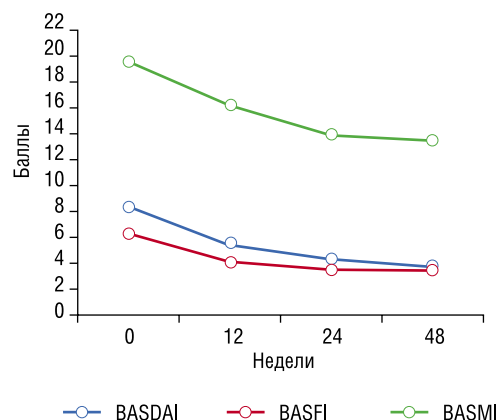


Рис. 2. Динамика индексов BASDAI, BASFI, BASMI больных АС при терапии ИФ

Табл. 3. Динамика позвоночных индексов больных АС при терапии ИФ

Показатели	До лечения n=53	12 недель n=53	24 недели n=42	48 недель n=37
Ротация шейного отдела позвоночника, °	$36,3 \pm 14,9$	$42,5 \pm 14,8$ $p < 0,001$	$41,0 \pm 12,4$ $p < 0,001$	$37,5 \pm 20,1$ $p > 0,07$
Симптом подбородок-грудина, см	$1,4 \pm 2,0$	$1,0 \pm 1,8$ $p < 0,02$	$1,1 \pm 1,7$ $p < 0,01$	$1,0 \pm 1,5$ $p < 0,01$
Симптом Томайера, см	$33,6 \pm 38,9$	$18,9 \pm 34,0$ $p < 0,01$	$10,8 \pm 18,5$ $p < 0,002$	$10,5 \pm 18,7$ $p < 0,01$
Экскурсия грудной клетки, см	$4,1 \pm 2,1$	$4,9 \pm 1,8$ $p < 0,001$	$4,6 \pm 1,6$ $p < 0,002$	$4,8 \pm 1,5$ $p < 0,003$
Расстояние затылок-стена, см	$3,7 \pm 5,3$	$2,9 \pm 4,9$ $p < 0,01$	$3,5 \pm 5,2$ $p < 0,001$	$3,5 \pm 5,3$ $p < 0,001$
Боковое сгибание позвоночника, см	$12,2 \pm 6,8$	$15,3 \pm 7,3$ $p < 0,001$	$15,1 \pm 7,9$ $p < 0,001$	$16,8 \pm 7,2$ $p < 0,001$
Тест Шобера, см	$2,8 \pm 1,4$	$3,6 \pm 1,3$ $p < 0,001$	$3,8 \pm 1,5$ $p < 0,001$	$4,0 \pm 1,2$ $p < 0,001$

Примечание: n – число больных, p – стандартное отклонение по сравнению с исходными данными.

на >10 единиц, как минимум 3 из 4 показателей). Среднее значение снизилось с $33,1 \pm 9,5$ до $19,4 \pm 9,0$ единиц у 69% (37 из 53) пациентов (рис. 3).

Оценка переносимости и безопасности инфликсимаба

Переносимость ИФ была удовлетворительной. Серьезные нежелательные явления (НЯ) были отмечены только у 2-х пациентов. На 12-й неделе лечения развилась аллергическая реакция в виде припухлости левого века, першения в горле, в связи с чем препарат был отменен. После 24 недель терапии у 1-го больного развился периодонтит, что послужило поводом для временной отмены ИФ до полного выздоровления (табл. 4).

После 12 и 24 недель терапии у 2 пациентов отмечено умеренное повышение лейкоцитов, тромбоцитов в клиническом анализе крови. У 6 пациентов констатировано транзиторное повышение печеночных ферментов более 2-х норм, нормализовавшиеся после курса лечения «гепатопротекторами». Терапия блокаторами ФНО- α была продолжена. У 2-х больных через 24 недели терапии ИФ установлено нарастание клинико-лабораторной активности, в связи с чем ИФ был заменен на АДА. У 6-х пациентов после 24-х недель и 48-ми недель отмечено транзиторное нарастание уровня креатинина до 153 мкмоль/л (норма до 120). Терапия ИФ временно прекращена только у 1-го больного в связи с госпитализацией в стационар и проводимым оперативным вмешательством: биопсией почки. Таким образом, частота НЯ установлена у 37% (20) пациентов. Случаев смерти, злокачественных опухолей или туберкулеза в нашем исследовании зарегистрировано не было.

Обсуждение результатов

Результаты исследования показали, что ИФ высоко эффективны у большинства больных АС. К концу 12 недели лечения ИФ достигнута нормализация СОЭ у 69% пациентов. Через 24 недели и 48 недель уровень СОЭ оставался стабильно низким у 67% пациента. Уровень СРБ после 12 недель терапии нормализовался у 64%, после 24-х и 48 недель – у 78% и 72% больных соответственно. Через 12 недель лечения ИФ снижение индекса активности болезни BASDAI на 50% было достигнуто у 47% больных ($p < 0,05$), а после 24-х недель – у 66% пациентов ($p < 0,05$). Положительный эффект терапии сохранялся и через 48 недель у 70%. После 12-недельной терапии существенно уменьшилась активность АС, определяемая по индексу ASDAS, у 69% и стала минимальной у 49% больных к окончанию исследования. Улучшение физической функции (индекс BASFI) на 2 балла констатировано у 56% больных ($p < 0,05$) после 12 недель лечения, у 64% пациентов через 24 недели лечения.

У пациентов на терапии ИФ установлена положительная динамика в отношении анализируемых позвоночных индексов. Отмечено увеличение ротации шейного отдела позвоночника (с $36,3 \pm 14,9$ до $42,5 \pm 14,8$ и $41,0 \pm 12,4$ соответственно через 12 и 24 недели, $p < 0,001$);

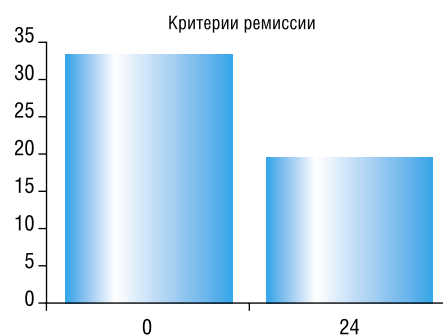


Рис. 3. Динамика критериев ремиссии по ASAS при терапии ИФ

Табл. 4. НЯ, зарегистрированные у пациентов на фоне терапии ИФ

Нежелательные явления	12 недель	24 недели	48 недель
Гепатотоксические: повышение АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ	3	3	–
Гематологические: лейкоцитоз	1	–	1
Повышение креатинина	1	3	3
Инфекционные осложнения: периодонтит	–	1	–
мочевая инфекция	–	2	–
Аллергические: крапивница	–	2	–

дыхательной экскурсии грудной клетки (с $4,1 \pm 2,1$ до $4,9 \pm 1,8$ и $4,8 \pm 1,5$ соответственно через 24, 48 недель, $p < 0,003$); сгибания в поясничном отделе позвоночника (с $12,2 \pm 6,8$ до $15,3 \pm 7,3$ и $16,8 \pm 7,2$ соответственно, $p < 0,001$).

Переносимость ИФ была, в целом, удовлетворительной. Частота развития серьезных НЯ в нашем исследовании меньше по сравнению с данными регистра BIOBADASER (Испания), где НЯ выявлены у 5,8% (102 из 1915) больных различными спондилоартропатиями, в том числе АС [23]. Общая частота НЯ установлена нами у 38% (20 из 53) пациентов была меньше, чем в сообщениях других авторов. М. Breban и соавт. (2002) выявили НЯ у 80% (40 из 50), а Schiff M. и соавт. (2008) – у 52,1% (86 из 165) больных [24, 25]. Наиболее частыми НЯ было повышение печеночных ферментов у 11% пациентов. Серьезные НЯ, послужившие причиной отмены ИФ, наблюдали у 1-го пациента – это развитие аллергической реакции по типу крапивницы. Уменьшение эффективности терапии ИФ установлена у 2 (3%) из 53 больных потребовавшее замены ИФ на адалимумаб.

Выводы

1. На ранних сроках лечения достигнуты нормализация острофазовых показателей воспаления и достоверное улучшение по индексам BASDAI, ASDAS и BASFI.
2. Эффективность ИФ констатирована уже в течение первых 12 недель лечения. 50% улучшение отмечали

у 47% пациентов, сохранявшееся на протяжении всего периода терапии.

3. Нежелательные явления, связывавшиеся с применением ИФ, выявлены у 38% пациентов. Для предотвращения НЯ, побочных эффектов необходимо предварительное исключение сопутствующих инфекций, постоянное повышенное внимание к возможному развитию инфекций в процессе лечения, динамический контроль лабораторных показателей.

Литература

1. Russel AS. History. In: Hochberg M, et al., eds. Rheumatology. Section 9: Spondyloarthropathies. Spain: Elsevier 2003; 1145.
2. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, et al., eds. Rheumatology. Section 9: Spondyloarthropathies. Spain: Elsevier 2003; 1161–1181.
3. Cruysen B.V., Ribbens C., Boonen A. et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1072–1077.
4. Lee W., Reveille J.D., Weisman M.H. Women With Ankylosing spondylitis: A Review. *Arthr & Rheum.* March 15, 2008; 59: N.3. 449–454.
5. Brown M, Wordworth B, Reveille J. Genetics of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl. 28): 43–49.
6. David CS. The mystery of HLA-B27 and disease. *Immunogenetics.* 1997; 46: 73–77.
7. Bluestone R. Identification of associations with HLA-B27. *Milestones Rheumatol Patient Care* 1988; 31: 15–24.
8. Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: S6–S10.
9. Vernon-Roberts B, Hochberg M, et al. Ankylosing spondylitis: pathology. *Rheumatology. Section 9: Spondyloarthropathies.* Spain: Elsevier 2003; 1205.
10. Koehler L, Hochberg M, Kuipers J, et al. Enthesopathy. *Rheumatology. Section 9: Spondyloarthropathies.* Spain: Elsevier 2003; 1275–1281.
11. Morris R, Metzger A, Bluestone R. HLA B27—a useful discriminator in the arthropathies of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1974; 290: 1117–1119.
12. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, et al. Low T cell production of TNF α and IFN α in ankylosing spondylitis: its relation to HLA B27 and influences of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 36–42.
13. Milicic A, Lindheimer F, Laval S, et al. Interethnic studies of the TNF polymorphism confirm the likely presence of a second MHC susceptibility locus in ankylosing spondylitis. *Genes Immun* 2000; 1: 418–422.
14. McGarry F, Walker R, Sturrock R, Field M. The-308.1 polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor gene is associated with ankylosing spondylitis independent of HLA B27. *J Rheumatol* 1999; 26: 1110–1116.
15. Hohler T, Schaper T, Schneider PM, Meyer zum Buschenfelde KH, Marker-Hermann E. Association of different tumor necrosis factor α promoter allele frequencies with ankylosing spondylitis in HLA B27 positive individuals. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1489–1492.
16. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentric trial *Lancet.* 2002; Vol. 359: 1187–1193.
17. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (infliximab) in spondylarthropathies: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; Vol. 59: 428–433.
18. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Therapy* 2005; Vol. 7: 439–444.
19. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Persistent clinical response to the anti TNF- α antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatol.* 2005. Vol. 44: 670–676.
20. Бунчук Н.В., Румянцева О.А., Логинова Е.Ю., и др. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом: результаты открытого многоцентрового исследования. *Терапевтический архив* 2010; №10: С. 41–46.
21. Pedersen S.J. Responsiveness of the Ankylosing spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor α inhibitors / S. J. Pedersen, I.J. Sorensen, O.R. Madsen // *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1065–1071.
22. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1876–86.
23. Loreto Carmona, Juan J Gomez-Reino and on behalf of the BIOBADASER Group Survival of TNF antagonists in spondyloarthritis is better than in rheumatoid arthritis Data from the Spanish registry BIOBADASER *Arthritis Research & Therapy.* 2006; R:72 (doi:10.1186/ar1941).
24. Breban M. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis results of a six-month open-label study. *Rheumatology* 2002; 41: 1280–1285.
25. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1096–1103.

Контактная информация

Мезенова Татьяна Валентиновна
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА (ПО ДАННЫМ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА) НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОПОСТАВЛЕНИИ С КЛИНИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ

Гришаев С.Л., Дмитриев Г.В.¹, Елисеев Д.Н.¹, Исмаилов А.А., Сухов В.Ю.

УДК: 616.12-005.4-08.-073.756.8

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

¹ Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

Резюме

В исследовании выявлены некоторые факты влияния различных групп препаратов на перфузию миокарда, способствующие расширению представлений по подбору оптимальной терапии ИБС.

У пациентов при применении базисных препаратов лечения ИБС, а также статинов, при помощи ОФЭКТ определяется коронарный кровоток, области наибольшей гипоперфузии и влияние их на динамику изменения и перераспределения коронарного кровотока. Выявлены некоторые закономерности изменения коронарного кровотока в зависимости от применяемой группы препаратов базисной терапии ИБС, а также выявлены особенности влияния перфузии миокарда через определенный временной промежуток. Из многочисленных частных параметров комплексного обследования выделены показатели, обладающие прогностической значимостью в ожидаемой индивидуальной эффективности антиишемических препаратов. При этом наряду с традиционным нозологическим подходом к выбору оптимальных препаратов базисной терапии ИБС применен новый подход, основанный на выборе антиишемической терапии в зависимости от величины влияния на перфузию миокарда, а также индивидуальных клинических и функциональных особенностей пациентов.

Ключевые слова: перфузия миокарда, сцинтиграфия миокарда, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ишемическая болезнь сердца.

ASSESSMENT OF CHANGES OF MYOCARDIAL PERAUSION (BY SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTERED TOMOGRAPHY) AFTER BASIC TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE COMPARED CLINICAL DATA

Grishaev S.L., Dmitriev G.V., Eliseev D.N., Ismailov A.A., Sukhov V.Yu.

The study revealed some facts of influence on myocardial perfusion by different groups of drugs that would help to build conception of optimal CHD treatment.

Myocardial perfusion SPECT in patients under basic treatment of CHD, as well as under statins, demonstrated the influence of such kind of therapy on the changes in hemodynamics and restoration of coronary blood flow in previously hypoperfused areas. Some regularities of changes in coronary blood flow depending on the applied drug groups of basic CHD therapy, as well as the peculiarities of the influence on myocardial perfusion after certain period of time were revealed. Of many different parameters of comprehensive patient study some prognostically significant indicators of individual anti-ischemic efficacy of drugs were selected. This, along with the traditional nosological approach to the selection of optimal basic drug therapy, we used new approach based on the choice of anti-ischemic therapy that is subject to the magnitude of effect on myocardial perfusion, as well as on individual clinical and functional characteristics of the patients.

Keywords: myocardial perfusion, myocardial scintigraphy, single photon emission computed tomography, coronary artery disease.

Введение

К началу XX века смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляла менее 10% от всех заболеваний в мире. К концу прошлого столетия века она составляет почти половину всех летальных исходов в развитых странах. За данный период времени произошло беспрецедентное перераспределение профиля доминирующих заболеваний, ответственных за большую часть смертельных исходов. Большая распространенность, высокая смертность, стойкая утрата трудоспособности пациентов и ухудшение качества жизни определяют важность проблемы лечения ишемической болезни сердца (ИБС) (Чазов Е.И., 2002, Оганов Р.Е., 2003).

Для объективной верификации стенокардии напряжения и ишемии миокарда, признано целесообразным проведение нижеследующих методов обследования.

Электрокардиографические методики применяются с целью выявления специфических ишемических изменений сегмента ST. Учитывая, что при стенокардии напряжения эти изменения возникают в условиях фи-

зической нагрузки, используются нагрузочные пробы, либо проводится суточное мониторирование ЭКГ с физиологическими нагрузками.

Наряду с регистрацией ишемических изменений с помощью ЭКГ диагностика ИБС возможна путём выявления нарушения локальной сократимости ишемизированного миокарда.

В отличие от нагрузочных проб и ХМ, регистрирующих ЭКГ проявления ишемии на конечном этапе её развития, радиоизотопные методы диагностики обнаруживают нарушения перфузии миокарда, лежащие в изначальной основе гипоксии миокарда. В настоящее время для диагностики ИБС наибольшее распространение получили методы планарной перфузионной сцинтиграфии (ППС) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Исследования выполняются в покое и в сочетании с нагрузочными пробами, когда радиофармпрепарат (РФП) вводится на пике нагрузки, во время предполагаемой или явной ишемии (Баумгартль А.В., 1983; Ботнар В.И., 1983; Поллок М.Л., Шмидт Д.Х., 2000).

В современной литературе сцинтиграфии миокарда обозначается как ОФЭКТ. Её основная цель – оценка перфузии миокарда и функции желудочков.

Основными классами лечения ИБС, применяемыми при лечении стенокардии, являются нитраты, бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (БМК) (Метелица В.И., 2002; АСА/АНА/АСР-АСИМ Guidelines for the Management of Patient with Chronic Stable Angina, 1999). В последнее время широкое распространение получила группа препаратов, влияющих на концентрацию в крови холестерина и различных фракций липопротеидов, – статины.

В данном исследовании рассматриваются только некоторые группы препаратов, используемые при лечении ИБС: БАБ (метопролол), БМК (амлодипин) и отдельная группа препаратов, опосредовано влияющих на состояние коронарного кровотока – статины (флувастатин). Современные мировые принципы терапии ИБС предполагают назначение препаратов первого выбора – БАБ, БМК, нитратов, что отражено в американских, европейских, российских рекомендациях по лечению стенокардии (АСА/АНА/АСР-АСИМ Guidelines for the Management of Patient with Chronic Stable Angina, 1999). Сформулированы лишь отдельные принципы, касающиеся избранных ситуаций. Так, применение БАБ считается первоочередным у больных, перенесших инфаркт миокарда. При сочетании ИБС и АГ целесообразно использование БАБ и БМК (Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2001; АСА/АНА/АСР-АСИМ Guidelines for the Management of Patient with Chronic Stable Angina, 1999; JNC 7 Express, 2003; Chobanian A.V. et al., 2003).

Таким образом, подбор оптимального варианта антиишемической терапии зачастую имеет эмпирический характер, растянут во времени, неэкономичен и во многом субъективен.

Предпринятое исследование является попыткой выработки критерия индивидуального оптимального выбора антиишемической терапии на основе оценки влияния препарата на перфузию миокарда у больных ИБС, на основании данных ОФЭКТ. Влияние препарата на перфузию миокарда, при комплексном подходе в терапии больных ИБС, может стать одним из критериев определяющих оптимальный подбор терапии.

Цель исследования – изучение влияния терапии БАБ, БМК и статинами на особенности течения ИБС и перфузию миокарда.

Материалы и методы

Обследовано 137 больных ИБС, стенокардией напряжения II и III функционального класса (ФК) по шкале Канадской ассоциации кардиологов. Наличие ИБС подтверждалось документированным перенесенным инфарктом миокарда и/или данными коронарографии. Длительность заболевания составляла не менее $6,2 \pm 0,5$ лет. В исследование включались пациенты с отчётливыми

специфическими признаками нарушения коронарного кровообращения – наличием дефектов перфузии по данным ОФЭКТ, также условием включения являлось выявление при нагрузочных пробах и/или при ХМ ишемической депрессии сегмента ST.

Обследуемые слепым методом были разделены на 4 группы в зависимости от назначаемой антиишемической терапии. Все группы больных находились на базисной антиангинальной терапии – монотерапии по стандартной схеме. Первая группа (N = 36) получала метопролол в дозе 50 мг 2 раза в день. Больные второй группы (N = 33) принимали амлодипин в дозе 10 мг на один приём. Пациенты третьей группы (N = 32) получали флувастатин 20 мг по стандартной схеме. Контрольная, четвёртая группа (N = 26) проходили обследование без специфического лечения, кроме базисной антиангинальной терапии.

Различия между группами по возрасту и давности ИБС оценивались по t-критерию Стьюдента. Уровень значимости p составлял $< 0,05$.

Сопоставимость групп по ФК стенокардии, встречаемости перенесенного ИМ, АКШ, степени АГ и ХСН определяли по достоверности различий частот наблюдений. Так как альтернативный признак имел два значения – есть (1) – нет (0), использовали метод четырёхпольной таблицы и χ^2 -критерий Пирсона. Его значения во всех случаях уровня достоверности не достигали.

Протокол исследования

1. Первая точка – первичная. Опрос жалоб, сбор данных анамнеза, нагрузочная проба. При удовлетворении критериям отбора (клинически отчётливые приступы стенокардии, подтверждённая ИБС в анамнезе, положительная нагрузочная проба и/или выявление ишемических изменений при ХМ, обязательным условием включения пациента в ту или иную группу являлся тот факт, что до проведения исследования пациент не принимал исследуемый препарат) – включение в исследование. Приём нитроглицерина при приступах стенокардии в течение недели с ведением дневника самонаблюдения и регистрации приступов стенокардии;
2. Вторая точка – исходная. Комплексное обследование в вышеуказанном объёме. Подтверждение воспроизводимости нагрузочной пробы. Назначение исследуемого препарата. Особое внимание на данном этапе уделялось исследованию перфузии миокарда методом ОФЭКТ сердца в покое и при нагрузочных пробах для всесторонней оценки дефектов перфузии. Следует отметить, что наряду с исследуемыми препаратами больные продолжали приём ранее используемых антиагрегантов (аспирин, тромбо-асс) в общепринятых дозах. Пациенты, которым ранее проводилось АКШ, принимали непрямые антикоагулянты (фенилин, варфарин) в индивидуально подобранных на основании показателей свёртываемости крови дозах. При наличии ХСН все больные использовали

ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл) в общепринятых терапевтических дозировках.

- Третья точка – конечная, по завершению курса назначенной терапии. Вновь выполнялось комплексное обследование в вышеуказанном объеме на фоне приема исследуемых препаратов.

Результаты исследования

Оценка эффективности терапии метопрололом, амлодипином, флувастатином проводилась на основании сравнения всего комплекса клинических и инструментальных данных, а также отдельных его составляющих при первоначальном обследовании и через 3 месяца лечения. Использовались общепринятые способы оценки эффективности антиангинальной терапии на основании клинических и функциональных критериев.

В таблице 1 представлены данные по клинической эффективности исследуемых препаратов.

При этом между группами принимавшими амлодипин и метопролол значение не достигло уровня значимости. Наряду с этим группы метопролола и амлодипина по частоте клинического эффекта значимо различались по сравнению с группой флувастатина.

В таблице 2 представлены данные эффективности исследуемых препаратов по данным ХМ.

Частота эффекта при ХМ в группе амлодипина была наибольшей – 68,8 %, а наименьшей – 57,1% в группе флувастатина. Встречаемость эффекта при ХМ, у пациентов, принимавших метопролол составил 67,7 случаев.

Достоверных различий частоты выявления эффекта при ХМ, препаратов между группами амлодипина и метопролола по χ^2 -критерию Пирсона не получено.

В таблице 3 представлены данные эффективности исследуемых препаратов по результатам нагрузочных проб.

Достоверных различий частоты выявления эффекта при ВЭМ препаратов, между группами амлодипина и метопролола по χ^2 -критерию Пирсона не получено. Достоверное различие получено между группами амлодипина и метопролола с группой принимавших флувастатин.

Таким образом, амлодипин и метопролол были сопоставимы по частоте выявления клинического эффекта, а также эффекта при ВЭМ и ХМ. Значительно более низкие показатели положительного влияния на клинические показатели, ВЭМ и ХМ – эффект были отмечены у группы принимавших флувастатин. Выраженность действия препаратов на указанные критерии эффективности была различной, для каждого из них отмечалось преобладающее влияние на критерии ВЭМ, ХМ или клинические показатели (рисунок).

Так метопролол показал наибольшую в сравнении с другими препаратами ВЭМ-эффективность и «средние» показатели клинической и ХМ-эффективности.

Амлодипин был наиболее эффективен по критерию клинического эффекта, эффективности при ХМ, при «средних» показателях ВЭМ-эффективности.

Табл. 1. Частота выявленного клинического эффекта препаратов

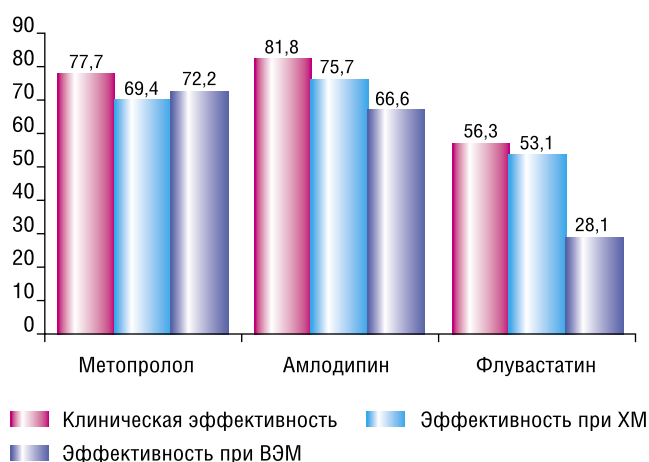
	Группы обследуемых (1–3)		
	Метопролол	Амлодипин	Флувастатин
Количество больных с наличием клинического эффекта	28 77,7%	27 81,8%	18 56,3%
Количество больных с отсутствием клинического эффекта	8 22,3%	6 27,3%	14 43,7%
Достоверность различий частоты эффекта между группами	p 1–2 > 0,05; p 1–3 < 0,05; p 2–3 < 0,05		

Табл. 2. Частота выявленного эффекта препаратов при ХМ

	Группы обследуемых (1–3)		
	Метопролол	Амлодипин	Флувастатин
Количество больных с наличием ХМ-эффекта	25 69,4%	25 75,7%	17 53,1%
Количество больных с отсутствием ХМ-эффекта	11 30,6%	8 24,3%	15 46,9%
Достоверность различий частоты эффекта между группами	p 1–2 > 0,05; p 1–3 < 0,05; p 2–3 < 0,05		

Табл. 3. Частота выявленного эффекта препаратов при ВЭМ

	Группы обследуемых (1–3)		
	Метопролол	Амлодипин	Флувастатин
Количество больных с наличием эффекта при ВЭМ	26 72,2%	22 66,6%	9 28,1%
Количество больных с отсутствием эффекта при ВЭМ	10 27,8%	9 33,4%	23 71,9%
Достоверность различий частоты эффекта между группами	p 1–2 > 0,05; p 1–3 < 0,05; p 2–3 < 0,05		



Количество больных с эффективной терапией по клиническому, ХМ- и ВЭМ-критериям, %

Гришаев С.Л., Дмитриев Г.В., Елисеев Д.Н., Исмаилов А.А., Сухов В.Ю.
ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА (ПО ДАННЫМ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА)
НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОПОСТАВЛЕНИИ С КЛИНИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ

Комплексная эффективность терапии исследуемыми препаратами отражена в таблице 4.

Для определения достоверности различий частоты выявления антиишемического эффекта препаратов между группами использовали метод четырёхпольной таблицы и χ^2 -критерий Пирсона. При этом между группами принимавшими амлодипин и метопролол значение не достигло уровня значимости. Наряду с этим группы метопролола и амлодипина по частоте антиишемического эффекта значимо различались по сравнению с группой флувастатина.

Анализ влияния исследуемых препаратов на различные параметры перфузии миокарда.

Оценка изменения перфузии миокарда на фоне терапии метопрололом, амлодипином, флувастатином проводилась на основании сравнения данных ОФЭКТ в покое и при нагрузке, при первоначальном обследовании и через 3 месяца лечения. Распространённость зон гипоперфузии оценивали по количеству гипоперфузируемых сегментов и величине дефектов перфузии (ВДП).

В таблице 5 представлены данные изменения перфузии миокарда по количеству гипоперфузируемых сегментов в покое.

Достоверных различий частоты уменьшения количества гипоперфузируемых сегментов в покое препаратов между группами амлодипина и метопролола по χ^2 -критерию Пирсона не получено. Достоверное различие получено между группами амлодипина и метопролола с группой принимавших флувастатин.

В таблице 6 представлены данные изменения перфузии миокарда по количеству гипоперфузируемых сегментов при нагрузке.

Достоверных различий частоты уменьшения количества гипоперфузируемых сегментов при нагрузке между группами амлодипина и метопролола по χ^2 -критерию Пирсона не получено. Достоверное различие получено между группами амлодипина и метопролола с группой принимавших флувастатин.

В таблице 7 представлены данные величин дефектов перфузии в покое. Частота уменьшения величины дефектов перфузии в покое в группе амлодипина была наибольшей – 78,7%, а наименьшей – 40,6% в группе флувастатина. Встречаемость у пациентов, принимавших метопролол составил 69,4% случаев.

Достоверных различий частоты уменьшения величины дефектов перфузии в покое, препаратов, между группами амлодипина и метопролола по χ^2 -критерию Пирсона не получено. Достоверное различие получено между группами амлодипина и метопролола с группой принимавших флувастатин.

В таблице 8 представлены данные изменения величин дефектов перфузии при нагрузке в ходе терапии.

Достоверных различий частоты уменьшения величины дефектов перфузии при нагрузке препаратов между группами амлодипина и метопролола по χ^2 -критерию Пирсона не получено. Достоверное различие получено

Табл. 4. Частота выявленного антиишемического эффекта препаратов

	Группы обследуемых (1-3)		
	Метопролол	Амлодипин	Флувастатин
Количество больных с наличием антиишемического эффекта	26 72,2%	24 72,7%	14 43,7%
Количество больных с отсутствием антиишемического эффекта	10 27,8%	9 27,3%	18 56,3%
Достоверность различий частоты эффекта между группами	p 1-2 > 0,05; p 1-3 < 0,05; p 2-3 < 0,05		

Табл. 5. Частота уменьшения количества гипоперфузируемых сегментов в покое

	Группы обследуемых (1-3)		
	Метопролол	Амлодипин	Флувастатин
Количество больных с наличием эффекта уменьшения количества гипоперфузируемых сегментов в покое	26 72,2%	27 81,8%	14 43,7%
Количество больных с отсутствием эффекта	10 27,8%	6 28,2%	18 56,3%
Достоверность различий частоты эффекта между группами	p 1-2 > 0,05; p 1-3 < 0,05; p 2-3 < 0,05		

Табл. 6. Частота уменьшения количества гипоперфузируемых сегментов при нагрузке

	Группы обследуемых (1-3)		
	Метопролол	Амлодипин	Флувастатин
Количество больных с наличием эффекта уменьшения количества гипоперфузируемых сегментов при нагрузке	27 75,0%	23 69,6%	10 31,2%
Количество больных с отсутствием эффекта	9 25,0%	10 30,4%	22 68,8%
Достоверность различий частоты эффекта между группами	p 1-2 > 0,05; p 1-3 < 0,05; p 2-3 < 0,05		

Табл. 7. Частота уменьшения величины дефектов перфузии в покое

	Группы обследуемых (1-3)		
	Метопролол	Амлодипин	Флувастатин
Количество больных с наличием эффекта уменьшения величин переходящих дефектов перфузии в покое	25 69,4%	26 78,7%	13 40,6%
Количество больных с отсутствием эффекта	11 30,6%	7 21,3%	19 59,4%
Достоверность различий частоты эффекта между группами	p 1-2 > 0,05; p 1-3 < 0,05; p 2-3 < 0,05		

между группами амлодипина и метопролола с группой принимавших флувастатин.

Табл. 8. Частота уменьшения величины дефектов перфузии при нагрузке

	Группы обследуемых (1-3)		
	Метопролол	Амлодипин	Флувастатин
Количество больных с наличием эффекта уменьшения величин преходящих дефектов перфузии при нагрузке	26 72,2%	21 63,6%	9 28,1%
Количество больных с отсутствием эффекта	10 27,8%	12 36,4%	22 71,9%
Достоверность различий частоты эффекта между группами	p 1-2 > 0,05; p 1-3 < 0,05; p 2-3 < 0,05		

Обсуждение полученных результатов

Полученные результаты представляется возможным интерпретировать по основным вопросам, изучаемым в ходе исследования – влияние терапии метопрололом, амлодипином, флувастатином на исследуемые показатели, их комплексное влияние на течение коронарной недостаточности, непосредственно на перфузию миокарда, и анализ критериев подбора препаратов на основании результатов клинического обследования, данных функциональных методов исследования и результатов ОФЭКТ.

Предлагаемый нами подход к выбору антиишемической терапии с учетом влияния препарата на распространенность и глубину дефекта перфузии миокарда, а также клинко-функциональные особенности пациентов, включает клинические данные и частные параметры ВЭМ, ХМ, ЭхоКГ, ОФЭКТ. Он основан на следующих наиболее существенных критериях, имеющих значение для подбора оптимальной терапии, и обладающих предсказующим значением для ожидаемого антиишемического эффекта:

- количество гипоперфузируемых сегментов. При превышении значения более 4,8 достоверно более эффективным препаратом оказался метопролол и амлодипин по сравнению с флувастатином. Эффект метопролола был наиболее выражен при проведении нагрузочной пробы. Данное явление может быть связано с общим улучшением переносимости функциональных нагрузок вследствие снижения средней ЧСС. Амлодипин был наиболее эффективным у пациентов в покое. Флувастатин не оказывал какого-либо значимого эффекта на количество гипоперфузируемых сегментов;
- ВДП в покое. На величину дефекта перфузии в покое, как интегральный показатель, по которому оценивали распространенность зон гипоперфузии, в наибольшей степени влиял препарат амлодипин по сравнению с метопрололом и флувастатином. Наименьшее влияние на величину дефекта перфузии оказывал флувастатин. Причем у 21% пациентов, с величиной дефекта перфузии от 36,2% до 38,2%, принимавших флувастатин наблюдалась отрицательная динамика;
- ВДП при нагрузке. ВДП при нагрузке была меньше ВДП в покое. Данный факт можно объяснить включением

в процесс кровоснабжения резервных артериол, которые активизировались при функциональной нагрузке, вследствие высвобождения различных депрессорных факторов. На этом фоне наибольшим эффектом на ВДП при нагрузке обладал метопролол по сравнению с амлодипином и флувастатином. Амлодипин оказывал значимое положительное влияние на ВДП при нагрузке. Флувастатин не оказывал значимого положительного влияния на ВДП при нагрузке, при этом у большинства пациентов с ВДП более 34,5% наблюдалась выраженная отрицательная динамика;

- средняя ЧСС при ХМ. При её превышении более 75 уд/мин. достоверно более эффективными препаратами оказались метопролол в сравнении с амлодипином и флувастатином, при средней ЧСС менее 75 уд/мин. амлодипин превосходил флувастатин. Выявленная закономерность, как представляется, может быть объяснена различной направленностью воздействия препаратов на ЧСС – выраженный брадикардитический эффект метопролола, незначительное тахикардитическое действие амлодипина и индифферентное влияние флувастатина. Логично предположить, что у больных с тенденцией к тахикардии существенным патогенетическим механизмом развития транзиторной ишемии являлся небольшой разрыв между ЧСС в покое и пороговой ЧСС ишемии при нагрузке. По-видимому, у таких пациентов эффективность препаратов брадикардитического действия – метопролола была больше, чем у амлодипина и флувастатина за счёт увеличения этого разрыва путём снижения исходной, преднагрузочной ЧСС и, соответственно, увеличения времени достижения пороговой ЧСС;
- пороговая ЧСС при ВЭМ. При её значении менее 105 уд/мин. метопролол в сравнении с амлодипином и флувастатином показали большую антиишемическую эффективность, при пороговой ЧСС более 105 уд/мин. амлодипин превосходил флувастатин. Существенно, что низкая пороговая ЧСС и пороговая мощность нагрузки косвенно отражает тяжесть коронарной недостаточности, свидетельствует о низком коронарном резерве, является прогностически неблагоприятным признаком (Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2002; Николаева Н.И., 2003). Таким образом, можно говорить о превосходстве антиишемического эффекта метопролола у больных с низкой пороговой ЧСС и, вероятно, по косвенным заключениям при более выраженной коронарной недостаточности;
- пороговая мощность нагрузки. В случае выполнения последней ступени нагрузки при ВЭМ на уровне 90 Ватт и ниже существенно большую антиангинальную эффективность продемонстрировал амлодипин в сравнении с флувастатином. Учитывая вышесказанное о значении пороговой ЧСС и сходные выводы, полученные относительно пороговой мощности нагрузки, представляется возможным обобщить и сформулировать полученные данные в заключение: при-

менение метопролола более эффективно у больных с тяжёлой коронарной недостаточностью, а амлодипин более эффективен при высоком коронарном резерве; флувастатин менее эффективен у больных с высокой пороговой ЧСС и низкой мощностью нагрузки, достигаемой при ВЭМ;

- максимальное САД на пике нагрузки при ВЭМ. При значении САД более 200 мм рт.ст. эффективность метопролола и амлодипина была достоверно больше, чем у флувастатина. Объяснением данного факта является разнонаправленность влияния препаратов на уровень САД, который во многом определяет величину постнагрузки и может иметь большое значение в индивидуальных патогенетических механизмах развития ишемии у конкретного больного.

Представляется возможным рассматривать указанные параметры, для которых выявлены достоверные взаимосвязи с эффективностью антиишемического эффекта исследуемых препаратов, как подтверждённые критерии выбора дифференцированной антиангинальной терапии. Особое внимание заслуживают критерии выбора антиишемической терапии на основании данных исследования перфузии миокарда. Критерии оптимального выбора антиишемической терапии основанные на оценке перфузии миокарда учитывают влияние препаратов на основу ИБС – нарушение коронарного кровообращения.

Выводы

- При трёхмесячной терапии метопролол оказывает достоверное антиишемическое действие у больных со стенокардией напряжения II и III функционального класса. Наибольший положительный эффект метопролол оказывает на распространенность дефекта перфузии.
- При трёхмесячной терапии амлодипин оказывает достоверное антиишемическое действие у больных со стенокардией напряжения II и III функционального класса. Наибольший положительный эффект амлодипин оказывает на глубину и выраженность дефекта перфузии.
- При трёхмесячной терапии флувастатин оказывает не достоверное положительное влияние на выраженность дефекта перфузии в покое, у больных со стенокардией напряжения II и III функционального класса. При этом флувастатин с успехом может использоваться, как дополнительное средство при лечении ИБС с учетом некоторого положительного влияния на перфузию миокарда.
- Комплексная оценка результатов инструментальных методов исследования – велоэргометрии, ХМ, эхокардиографии, ОФЭКТ позволяет выявить клинические и функциональные особенности больных, а также индивидуальные особенности перфузии миокарда, которые определяют индивидуальную эффективность антиишемических препаратов.

- Количество гипоперфузируемых сегментов в покое и при нагрузке, ВДП в покое и при нагрузке, могут служить дополнительными критериями эффективности проводимой антиишемической терапии.

Литература

1. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии. / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 295 с.
2. Баумгартль А.В. Применение мобильной гамма – камеры Тс-пирофосфата в диагностике острых проявлений ишемической болезни сердца: Автор. дис. ... кандидата мед. наук. / А.В. Баумгартль. – М., 1983. – 21 с.
3. Кривоногов Н.Г. Сцинтиграфия миокарда в выявлении его преходящей ишемии: Автор. дис. ... кандидата мед. наук. / Н.Г. Кривоногов. – Томск., 1989. – 23с.
4. Ламбич И.С. Стенокардия. Перевод с сербско-хорватского. / И.С. Ламбич, С.П. Стожичич. – М.: Медицина, 1990. – 432с.
5. Лишманов Ю.Б. Сцинтиграфия миокарда в ядерной кардиологии / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов. – Томск., 1997. – 275 с.
6. Метелица В.И. Фармакотерапия стабильной стенокардии (обоснование для стандартного лечения). / В.И. Метелица. // Кардиология. – 1997. – № 11. – С. 70–75.
7. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. / В.И. Метелица. – М.: Бином., 2002. – 925 с.
8. Оганов Р.Г. Проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиология СНГ. – 2003. – №1. – С. 12–19.
9. Терапевтический справочник Вашингтонского университета: Пер. с англ. / Под ред. Вудли М.и Узлан.А. – М.: Практика, 1995. – 832 с.
10. Фрид М. Кардиология в таблицах и схемах. / М. Фрид, С. Грайнс. – М.: «Практика», 1996. – 728 с.
11. Чернов В.И. Томосцинтиграфия миокарда: комплексная оценка величины дефектов перфузии и степени их выраженности. / В.И. Чернов, Ю.Б. Лишманов. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 1998. – № 5. – С. 62–66.
12. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – 2-е изд., доп. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
13. Kahn J.K. Quantitative rotational tomography with 201Tl and 99mTc-2-methoxy-isobutyl-isonitrile. A direct comparison in normal individuals and patients with coronary artery disease. / J.K. Kahn, Mc-Ghielain. // Circulation. – 1989. – Vol. 79, № 6. – P. 1282–1293.
14. Ko D.T. b-Blocker therapy and symptoms of depression, fatigue and sexual dysfunction. / D.T. Ko, P.R. Hebert, C.S. Coffey et al. // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 351–357.
15. Shaw L.J. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. / L.J. Shaw, E.D. Peterson, L.K. Shaw et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 1622–1630.

Контактная информация

Гришаев С.Л.
Военно-медицинская академии им. С.М. Кирова МО РФ
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ДАННЫЕ 6-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Дмитриев Г.В.¹, Гришаев С.Л.², Елисеев Д.Н.¹, Середа В.П.²

УДК: 616.248-036.65-08-053.82

¹ Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Резюме

Проведен анализ поддерживающей терапии у 504 больных бронхиальной астмой (БА), госпитализированных в пульмонологическое отделение больницы № 32 г. Санкт-Петербурга в связи с обострением заболевания в период с 2001 по 2007 гг. Тяжелое обострение диагностировано у 256 (51%) больных БА, обострение средней тяжести – у 200 (40%) пациентов и у 48 (9%) – легкое.

Установлено, что 78% пациентов имели предписания по приему средств базисной терапии и были проинформированы о дозах препаратов и длительности лечения. Однако адекватную тяжесть заболевания базисную противовоспалительную терапию получали лишь 13%, а правильную технику ингаляций препаратов через дозированные аэрозольные ингаляторы демонстрировали только 32% из всех больных БА. Выявлена связь ($p < 0,05$) этих факторов с неконтролируемым течением БА ($R \text{ Spearman} = -0,71$) и тяжестью обострений ($R = -0,41$). Среди больных БА, госпитализированных с тяжелым обострением заболевания, 77% пациентов либо не получали ингаляционные стероиды, либо принимали их нерегулярно и только 8% получали адекватную тяжесть БА поддерживающую терапию. Главными причинами недостаточного базисного лечения были низкий комплаинс (46%) и плохая информированность пациентов (22%), а на недоступность лекарств указали лишь 29% больных. Главной причиной низкого комплаинса была стероидофобия, а наиболее частым вариантом невыполнения врачебных рекомендаций – преждевременное прекращение приема ингаляционных стероидов.

Рациональным путем оптимизации поддерживающего лечения является подбор базисной терапии, адекватных средств доставки лекарственных веществ, обучение больных и преодоление проблемы низкого комплаинса уже на этапе стационарного лечения. Это наиболее актуально для часто госпитализируемых пациентов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, обострение, госпитализация, ингаляционные глюкокортикостероиды, комплаинс, ингаляционная техника.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ДАННЫЕ 6-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Dmitriev G.V., Grishaev S.L., Eliseev D.N., Sereda V.P.

Analysis of the maintenance therapy was performed in 504 patients with bronchial asthma exacerbations, who were hospitalized in Saint Petersburg Hospital № 32, during 2001–2007. Severe exacerbations were diagnosed in 256 (51%) patients, moderate in 200 (40%) and mild in 48 (9%) patients.

It was established that 78% of all patients had instructions about their preventive anti-inflammatory therapy and were informed about doses of medications and duration of the therapy. However, only 13% of patients received anti-inflammatory therapy, which was adequate to the severity of illness, and only 32% of all patients demonstrated correct technique of using metered-dose inhalers. Correlations ($p < 0,05$) were established between these factors and poorer asthma control ($R \text{ Spearman} = -0,71$) and severity of the exacerbations ($R = -0,41$). Among patients with severe bronchial asthma exacerbations 77% either did not receive inhaled steroids or received them irregularly and only 8% of patients received adequate anti-inflammatory therapy. Main causes of therapy failure were low compliance (46%) and poor level of patients' knowledge (22%). Unavailability of medications was found only in 29% of patients. The main cause of poor compliance was fear of corticosteroids side effects. The most common scenario of not following physician's recommendations was premature discontinuation of the therapy with inhaled steroids.

In conclusion, rational way of optimization of the maintenance therapy is correct choice of preventive anti-inflammatory medications and adequate inhalation delivery systems, patients' education and overcoming of poor compliance at stage of hospital treatment. This is particularly important for frequently hospitalized patients with bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma; exacerbations, hospitalization, inhaled corticosteroids, compliance, inhaler technique, misuse.

Введение

Внедрение ступенчатой схемы базисной терапии БА в клиническую практику позволило улучшить контроль заболевания у многих пациентов, снизить частоту обострений заболевания и связанных с ними госпитализаций [1, 16]. В последние годы наблюдается неуклонный рост частоты назначений ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [2], что свидетельствует об улучшении информированности врачей. В тоже время в клинической практике нередки случаи неконтролируемого течения БА, что сопровождается частым развитием обострений, требующих госпитализации. К числу ведущих причин этого многие эксперты относят отсутствие комплаинса – приверженности больных следовать предписанной терапии [3, 4, 6, 7]. Еще одной причиной неэффективности базисной терапии у больных БА может быть неправильное применение дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ).

Проблемы неправильной ингаляционной техники, как и невыполнение врачебных рекомендаций, в значительной степени недооцениваются в клинической практике [5, 7, 8, 10, 17], а частота и значимость этих факторов в отношении неконтролируемого течения БА, риска и тяжести обострений требует дальнейших исследований.

Цель исследования – проанализировать характер поддерживающей медикаментозной терапии, причины недостаточного базисного лечения и его низкой эффективности у больных, госпитализированных с обострением БА.

Материал и методы

В анализ включены 504 больных БА (возраст от 16 до 20 лет, средний – $18 \pm 1,9$ года), поступивших на стационарное лечение в пульмонологическое отделение больницы № 32 г. Санкт-Петербурга в связи с обострением

ем заболевания в период с ноября 2001 по декабрь 2007 гг. В исследование включены случаи обоснованных с точки зрения тяжести состояния пациентов госпитализаций с «некупирующимся приступом удушья». На основании анализа клинико-функциональных параметров и их ответа на терапию I линии в течение первых 1–2 ч (β_2 -агонисты через небулайзер, системные стероиды в/в и кислородотерапия) тяжелое обострение заболевания диагностировано у 256 (51%) больных БА. Критериями тяжелого обострения [1] считали снижение ПСВ/ОФВ₁ < 60% от должных или лучших индивидуальных значений, сохраняющиеся респираторные симптомы и отсутствие нормализации SpO₂ после проведения терапевтических мероприятий I линии. Обострение средней тяжести выявлено у 200 (40%) пациентов, а у 48 (9%) тяжесть обострения была расценена как легкая (группы сравнения).

Наиболее частым триггером обострений БА, потребовавших госпитализации, была респираторная инфекция, причем она чаще приводила к развитию тяжелых обострений заболевания (65% случаев). Кроме этого, в числе триггеров тяжелых обострений выявлялись отмена (снижение дозировки) таблетированных ГКС у стероидозависимых больных БА (13%), контакт с аллергеном (7%) и прием медикаментов (аспирин, β -блокаторы) (2%). У больных БА, поступивших с обострением средней тяжести, помимо респираторной инфекции (43%) в качестве ведущих триггерных факторов чаще выявляли контакт с аллергеном (18%), переохлаждение (9%), стресс (5%) и необоснованную отмену иГКС (7%). В большинстве случаев имелось сочетание причин с недостаточным лечением иГКС.

Исходно (до развития обострения) легкое персистирующее течение БА отмечено у 49 (10%) больных, среднетяжелое – у 290 (57%) и тяжелое – у 165 (33%) [1]. Тяжелые обострения БА чаще ($n = 104$, 41%) развивались у больных с исходно тяжелым течением заболевания. Отсутствие значимой взаимосвязи характера течения БА до развития обострения с его тяжестью, отчасти, связано с тем, что в анализ были включены только пациенты, госпитализированные по поводу обострения заболевания, а случаи стабильного течения БА у пациентов, получающих амбулаторное лечение, не анализировались.

Полученные при опросе больных и анализе медицинской документации данные заносили в формализованную историю болезни. Анализировали частоту и выраженность респираторных симптомов до начала обострения, частоту обращений за неотложной помощью, а также характер базисной противовоспалительной терапии, ее адекватность установленной тяжести течения заболевания [1] и частоту применения бронхолитиков короткого действия для купирования симптомов БА. Оценивали объем предписанной терапии и информированность пациентов о дозах препаратов и длительности лечения и соотносили эти данные с выполнением этих рекомендаций, а также анализировали причины низкого комплайенса. Оценивали правильность использования

ДАИ пациентами и способность освоить правильную ингаляционную технику для подбора адекватных средств доставки лекарственных веществ.

Для статистической обработки использовали параметрические и непараметрические методы анализа. Данные представлены как Mean $\pm$ 95%-ный доверительный интервал для среднего (Mean). Взаимосвязи между признаками оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (R).

Результаты исследования и обсуждение

При анализе характера проводимой терапии у больных БА до госпитализации обращало внимание частое бесконтрольное применение пациентами бронхолитиков в ущерб средствам базисной терапии. Недостаточное лечение средствами базисной терапии явилось значимым фактором, объясняющим персистирующий характер течения заболевания и высокую потребность в ингаляторах «неотложной помощи». β_2 -агонисты, в том числе их фиксированные комбинации с М-холинолитиками, применяли 463 (92%) пациента, только теофиллин применяли 27 (5%) и не использовали бронхолитики до госпитализации 14 (3%) больных. В последнем случае практически всем госпитализированным пациентам диагноз БА был установлен впервые.

При анализе частоты применения короткодействующих β_2 -агонистов в период стабильного течения БА выявлена достаточно высокая потребность в этих препаратах. Среднее число доз β_2 -агонистов, применяемых в режиме «по требованию», по всей группе обследованных составило $2,3 \pm 0,14$ в сутки. При этом в группе пациентов, поступивших с тяжелым обострением БА, частота применения β_2 -агонистов была значимо ($p < 0,01$) выше (табл. 1). Эти данные свидетельствуют о недостаточном контроле БА в период, предшествующий развитию обострения заболевания. У пациентов, госпитализированных с тяжелым обострением БА, общая доза ингаляционных β_2 -агонистов в течение суток до госпитализации была значимо ($p < 0,001$) выше в сравнении с группой больных, поступивших с обострением средней тяжести и легким. При поступлении снижение эффективности либо резистентность к бронхолитическому действию β_2 -агонистов применяемых через ДАИ отмечали у всех

Табл. 1. Дозировки β_2 -агонистов, применяемых больными БА ($n=504$) на догоспитальном этапе

Дозировки β_2 -агонистов	Тяжесть обострения БА		
	легкое ($n=48$)	средней тяжести ($n=200$)	тяжелое ($n=256$)
До начала обострения, инг.доз / сут (среднее за нед)	$1,7 \pm 0,35$	$1,6 \pm 0,21$	$2,9 \pm 0,19^{**}$
В течение 24 ч до госпитализации, инг.доз / сутки	$6,5 \pm 0,72$	$7,4 \pm 0,57$	$17,2 \pm 0,75^{***}$

Примечание: различия средних значений как в независимых выборках значимы: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

больных с тяжелым обострением БА, применявших эти препараты на догоспитальном этапе.

Почти половина больных БА, поступивших с тяжелым обострением, в течение последнего месяца до госпитализации использовали более одного баллончика β_2 -агонистов. Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев ($n = 462$; 92%) в период нарастания респираторной симптоматики и увеличения потребности в приеме бронхолитиков пациенты не усиливали противовоспалительную терапию (подключение или увеличение дозировок ингаляционных и/или системных ГКС).

На основании анализа медицинской документации и опроса больных было установлено, что 392 (78%) пациента имели предписания по приему средств базисной терапии и были проинформированы о дозах препаратов и длительности лечения. Однако до развития обострения из всех включенных в исследование адекватную тяжесть заболевания базисную противовоспалительную терапию получали лишь 67 (13%) больных БА. При этом выявлена значимая корреляционная зависимость между характером поддерживающей противовоспалительной терапии с одной стороны и выраженностью персистирующих симптомов БА и потребностью в ингаляторах «скорой помощи» с другой стороны: $R = -0,71$ и $R = -0,80$ ($p < 0,05$).

Анализируя причины развития тяжелых обострений БА, мы отметили, что до госпитализации только 20 (8%) пациентов получали адекватную тяжесть БА поддерживающую терапию (табл. 2). Тяжелые обострения БА достоверно чаще развивались у пациентов либо не

получающих иГКС, либо принимавших их нерегулярно (77% больных БА). Развитие обострений средней степени тяжести чаще ассоциировалось с нерегулярной базисной терапией, либо приемом иГКС в недостаточных дозах (64% больных БА). Регулярный прием средств базисной терапии, даже в недостаточных дозах, определял меньшую тяжесть обострений БА. Такой характер поддерживающей терапии выявлен у 67% пациентов, госпитализированных с легким обострением, либо нестабильным течением БА. Между характером базисной терапии и тяжестью обострений БА выявлена значимая ($p < 0,001$) корреляционная зависимость: $R = -0,37$.

Главными причинами недостаточного базисного лечения (табл. 3) были плохая информированность пациентов (22%), низкий комплаинс (46%), обусловленный преимущественно стероидофобией, и социально-экономические проблемы (29%). В остальных случаях отсутствия базисной терапии (3%) диагноз БА у пациентов был установлен впервые.

Наиболее частым (42%) вариантом невыполнения соответствующих врачебных рекомендаций была «нерегулярная терапия» – преждевременное прекращение лечения иГКС. В большинстве случаев поводом для этого были «улучшение самочувствия» и стероидофобия, реже – недоступность лекарств. Отсутствие базисной терапии иГКС наиболее часто было связано с плохой информированностью больных БА и недоступностью медикаментов. Наиболее частой причиной приема иГКС в недостаточных дозах был сложный терапевтический режим: назначение низкодозовых (50 мкг в дозе) препаратов бекламетазона

Табл. 2. Характеристика базисной терапии, получаемой больными БА ($n=504$) на догоспитальном этапе, число больных

Тяжесть обострения БА	Адекватная терапия *	Неадекватная терапия		
		Недостаточная доза иГКС**	Нерегулярная терапия	Отсутствие базисной терапии иГКС ***
Легкое ($n=48$)	11 (23%)	21 (44%)	16 (33%)	–
Средней тяжести ($n=200$)	36 (18%)	48 (24%)	80 (40%)	36 (18%)
Тяжелое ($n=256$)	20 (8%)	39 (15%)	89 (35%)	108 (42%)

Примечание: здесь и в табл. 3: * – регулярный прием средств базисной терапии в дозах адекватных тяжести течения БА, обеспечивающий удовлетворительный или эффективный контроль заболевания; ** – в подгруппу также отнесены больные БА, регулярно принимающие кромоны без достаточного контроля БА; *** – в подгруппу отнесены больные БА никогда не применявшие иГКС вне зависимости от приема таблетированных ГКС.

Табл. 3. Причины недостаточного базисного лечения БА на догоспитальном этапе у госпитализированных пациентов ($n=437$), число больных

Причины *	Отсутствие базисной терапии иГКС ($n=144$)	Нерегулярная терапия ($n=185$)	Недостаточная доза иГКС ($n=108$)	Всего ($n=437$)
Плохая информированность ¹	56 (39%)	42 (23%)	–	98 (22%)
Недоступность медикаментов	48 (33%)	57 (31%)	22 (21%)	127 (29%)
Низкий комплаинс ² , в т.ч.:				198 (46%)
– стероидофобия	23 (16%)	50 (27%)	37 (34%)	
– лекарства «вызывают нежелательные эффекты»	–	16 (8%)	48 (44%)	
– лекарства «не помогают»	–	20 (11%)	1 (1%)	
– отрицание заболевания	3 (2%)	–	–	
Диагноз БА не был установлен	14 (10%)	–	–	14 (3%)

Примечание: * – пациентов, указавших несколько причин, просили выделить главную, на основании которой и производили распределение;

¹ – лекарства не назначались, либо не доведена цель их назначения и информация о длительности лечения; ² – пациенты имели предписания по приему иГКС и были проинформированы о дозах препаратов и длительности лечения, но не выполняли рекомендации.

4 раза в сут. на регулярной основе. Пропуск ингаляций и уменьшение числа доз иГКС пациенты объясняли забывчивостью и стероидофобией.

При анализе таких причин, как «лекарства вызывают нежелательные эффекты» или «не помогают» ($n = 85$; 19%) выявлено, что в подавляющем большинстве этих случаев пациенты демонстрировали неправильную технику ингаляции и не были проинформированы о необходимости всполаскивания рта после ингаляции. При этом 20 (24%) больных даже после обучения не могли правильно использовать ДАИ, что требовало подбора других средств доставки иГКС.

Мы проанализировали частоту госпитализаций и обращений за медицинской помощью в течение года, предшествующего данному обострению БА. Пациентов, поступивших с тяжелым обострением БА, в большинстве случаев ($n = 208$, 81%) госпитализировали в течение последнего года по поводу основного заболевания. При этом 76 (30%) больных БА имели две и более госпитализации за этот период. У больных БА, поступивших с обострением средней тяжести, данная госпитализация была повторной в течение последнего года в 74 (37%) случаев. При этом были госпитализированы два и более раз за этот период лишь 20 (10%) пациентов. Тяжелые и жизнеугрожающие обострения БА в анамнезе отмечались преимущественно у пациентов, поступивших с тяжелым обострением заболевания. Обострения БА, потребовавшие перевода на ИВЛ, в анамнезе отмечались у 11 (4%) больных БА, поступивших с тяжелым обострением и не наблюдались у пациентов с обострением БА средней тяжести и легким. Отсутствие контроля БА явилось причиной частых вызовов бригад неотложной помощи в связи ухудшением течения БА. При этом у больных, госпитализированных с тяжелым обострением БА, в течение последнего года отмечалось $5 \pm 0,6$, а у пациентов, поступивших с обострением средней тяжести – $2 \pm 0,3$ обращений ($p < 0,05$).

Особого внимания заслуживают результаты анализа правильности использования ДАИ пациентами. Неправильную технику ингаляции препаратов через ДАИ демонстрировали 343 (68%) пациента. Наиболее часто выявляемыми ошибками были нечеткая координация старта ингаляции с началом вдоха, слишком быстрый и короткий вдох и отсутствие задержки дыхания на высоте вдоха. Только 5 (1%) больных применяли ДАИ со спейсером в период нарастания респираторной симптоматики. Среди больных с тяжелым обострением БА при поступлении неправильную ингаляционную технику демонстрировали 83%, а среди пациентов с обострением БА средней тяжести и легким – только 47% и 33%, соответственно. Неправильная техника ингаляций средств базисной терапии и бронхолитиков через ДАИ достоверно ассоциировалась с развитием тяжелых обострений: $R = -0,41$ ($p < 0,001$). Выявлены значимые ($p < 0,001$) корреляционные зависимости между ингаляционной техникой и числом доз β_2 -агонистов применяемых в течение суток до госпитализации ($R = -0,65$), снижением

эффективности/резистентностью к бронхолитическому действию этих препаратов ($R = -0,64$) и развитием внелегочных побочных эффектов, свидетельствующих об их передозировке ($R = -0,39$).

Несмотря на кажущуюся очевидность затрагиваемых вопросов, наши данные подтверждают наличие множества нерешенных проблем, связанных с применением базисной терапии БА в реальной клинической практике. Установлено, что терапия иГКС на регулярной основе во многих случаях обеспечивает эффективный контроль БА и достоверно снижает риск обострений и госпитализаций [1, 16]. В этой связи многие современные научные исследования по лечению БА направлены на совершенствование существующих препаратов и поиск новых терапевтических подходов у больных с «трудноурабельной», «резистентной к терапии» БА [1, 4, 6, 11]. Ступенчатая схема базисной терапии БА активно внедряется в клиническую практику отечественного здравоохранения с 90-х годов прошлого века. Широкое распространение получили астма-школы. Однако наши данные свидетельствуют в целом о крайне низком (13%) уровне приема иГКС в адекватных дозах у больных, госпитализированных с обострением БА в течение последних 6 лет.

Недостаточное базисное лечение ассоциировалось с неконтролируемым течением БА до развития обострения БА и тяжестью обострения, потребовавшего госпитализации. Так, среди больных БА, госпитализированных с тяжелым обострением заболевания, 77% пациентов либо не получали иГКС, либо принимали их нерегулярно и только 8% больных получали адекватную тяжести БА поддерживающую терапию. В исследовании S. Suissa et al. (2002), подтвердившем снижение риска обострений и госпитализаций у больных БА под влиянием регулярного приема иГКС, авторы вынуждены были признать, что среди госпитализированных с тяжелым обострением БА пациентов лишь 7,5% применяли иГКС регулярно. Безусловно, полученные нами данные нельзя экстраполировать на всю популяцию больных БА, поскольку мы не охватили вниманием большое число пациентов, получающих эффективное лечение амбулаторно. Однако наши данные отражают реальную ситуацию у категории пациентов, неоднократно госпитализирующихся с обострением БА в стационар.

Плохая информированность пациентов (лекарства не назначались, либо не доведена цель их назначения) была причиной неприменения иГКС больными с установленным диагнозом БА в 22% случаев. Все остальные больные (75%), за исключением пациентов с впервые установленным диагнозом БА (3%), имели предписания по приему средств базисной терапии и были проинформированы о дозах препаратов и длительности лечения. В целом это свидетельствует о хорошем уровне осведомленности врачей о поддерживающем лечении БА, однако не отражает реальную ситуацию с выполнением предписанных рекомендаций пациентами. Анализ при-

чин невыполнения врачебных рекомендаций по приему средств базисной терапии подтвердил ведущую роль низкого комплайенса (46%). Безусловно, успех лечения БА и возможность достижения контроля заболевания зависит и от ряда других компонентов, отражающих степень кооперации пациента: соблюдение условий гипоаллергенного быта, выполнение пикфлоуметрии и ведение дневников самонаблюдений, полноту обследования (в частности аллергологического) и пр. Однако выявленный нами крайне низкий уровень выполнения предписанных рекомендаций по применению ИГКС больными БА явился причиной того, что при оценке комплайенса наше внимание было акцентировано на этом аспекте.

Отсутствие комплайенса многие эксперты относят к числу ведущих причин неконтролируемого течения БА [3, 4, 6, 7]. Одной из причин частого выявления этой проблемы у наших пациентов является то, что часто госпитализирующиеся больные БА в целом наименее склонны к обучению и соблюдению планов лечения [3]. При назначении лекарств на регулярной основе приверженность к терапии уменьшается с течением времени, чем объясняется наиболее часто встречающийся вариант невыполнения врачебных рекомендаций – «нерегулярная терапия» – преждевременное прекращение приема ИГКС по мере улучшения самочувствия. Следует также учитывать, что для ингаляционной терапии вообще характерна крайне низкая комплаентность [12].

Мы полагаем, что во многих случаях невыполнение предписанных рекомендаций было следствием недостаточной индивидуальной работы врачей с пациентами. При подборе базисной терапии следует учитывать индивидуальные особенности больного, его согласие и желание следовать указаниям врача, психосоциальные факторы [6, 11]. Выявленные нами у подавляющего большинства пациентов плохая информированность по вопросам усиления противовоспалительной терапии в период ухудшения состояния и высокая потребность в ингаляторах «неотложной помощи» в период, предшествующий обострению БА, также отражают низкий уровень осведомленности пациентов о лечении БА.

По нашим данным главной причиной низкой комплаентности больных БА была стероидофобия, что согласуется с литературными данными [6, 7, 15]. Это также отражает низкий уровень информированности пациентов и подтверждает актуальность образовательных программ [3, 9, 14]. Сложные терапевтические режимы также были нередкой причиной невыполнения предписанных рекомендаций, что также является потенциально корригируемым фактором при подборе базисной терапии. Следует подчеркнуть, что на недоступность медикаментов, как главную причину невыполнения врачебных рекомендаций, указали менее трети пациентов. Таким образом, в нашем исследовании показан высокий удельный вес таких потенциально корригируемых в процессе обучения факторов, как плохая информированность пациентов и низкий комплайнс.

Мы выявили высокую частоту (68%) неправильного использования ДАИ больными БА, госпитализированными с обострением заболевания. При этом неправильная техника ингаляций средств базисной терапии и бронхолитиков через ДАИ достоверно ассоциировалась с тяжестью обострений, а также числом доз β_2 -агонистов применяемых в течение суток до госпитализации и развитием резистентности к их бронхолитическому действию. Среди больных БА, госпитализированных с тяжелым обострением заболевания, 83% демонстрировали неправильную ингаляционную технику. По данным различных исследований неправильная ингаляционная техника является немаловажной причиной неэффективности терапии [5, 8, 10]. Значимость этого фактора, как и низкого комплайенса, в значительной степени недооценивается в клинической практике [7, 8, 10, 17]. Выявленная нами взаимосвязь с тяжестью обострений БА также была продемонстрирована в исследовании V. Giraud, N. Roche (2002). Видимо, одной из главных причин рефрактерности к бронхолитической терапии на догоспитальном этапе является существенное снижение доставленной дозы лекарственного вещества при неправильном применении ДАИ [13].

Обучение больных и преодоление проблем низкого комплайенса рекомендуют рассматривать в качестве первого шага при неэффективности базисной терапии БА [6, 8]. Мы считаем, что уже на этапе стационарного лечения целесообразно осуществлять подбор базисной терапии, адекватных средств доставки, а также обучать больных БА, в том числе правильной ингаляционной технике. Это обусловлено тем, что госпитализированные с обострением БА больные наиболее восприимчивы к информации и рекомендациям в отношении своего заболевания [1, 4]. По данным L.M. Osman et al. (2002) составление письменных планов лечения и обучение пациентов в стационаре более эффективно, в сравнении с обучающими программами в амбулаторном режиме после выписки. В условиях происходящего в последние годы сокращения предельных сроков пребывания больного в стационаре мы считаем необходимым акцентировать внимание на этом вопросе.

Заключение

У госпитализированных с обострением БА больных выявлена высокая частота неправильной ингаляционной техники и недостаточного поддерживающего лечения на догоспитальном этапе и связь этих факторов с неконтролируемым течением БА и тяжестью обострений. Так, среди больных БА, госпитализированных с тяжелым обострением заболевания, 77% пациентов либо не получали ИГКС, либо принимали их нерегулярно и только 8% больных получали адекватную тяжести БА поддерживающую терапию. Неправильную технику ингаляции препаратов через ДАИ демонстрировали 83% этих больных БА. Ведущими причинами недостаточного лечения ИГКС являются плохая информированность пациентов и низкий комплайнс. В этой связи рациональным путем оптимизации

поддерживающего лечения является подбор базисной терапии, адекватных средств доставки лекарственных веществ и обучение больных уже на этапе стационарного лечения. Оптимизация обучающих программ и преодоление проблемы низкого комплайенса наиболее актуально для часто госпитализируемых пациентов.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. М. : Атмосфера, 2002 : 160 с.
2. Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной терапии бронхиальной астмы у взрослых и подростков в Москве в 2003 г. *Consilium medicum*. 2004; 6 (4) : 248–254.
3. Adams R.J., Smith B.J., Ruffin R.E. Factors associated with hospital admissions and repeat emergency department visits for adults with asthma. *Thorax*. 2000; 55 (7) : 566–573.
4. Barnes P.J., Woolcock A.J. Difficult asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (5) : 1209–1218.
5. Chinot T., Huchon G. Misuse of pressurized metered-dose aerosols in the treatment of bronchial diseases. Incidence and clinical consequences. *Ann. Med. Interne*. 1994; 145 (2) : 119–124.
6. Chung K.F., Godard P., Adelroth E. et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (5) : 1198–1208.
7. Cochrane M.G., Bala M.V., Downs K.E. et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy. Patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest*. 2000; 117 (2) : 542–550.
8. Everard M.L. Role of inhaler competence and contrivance in «difficult asthma». *Paediatr. Respir. Rev.* 2003; 4 (2) : 135–142.
9. Gibson P.G., Powell H., Coughlan J. et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; Issue 1 : CD001117.
10. Giraud V., Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2) : 246–251.
11. Harrison B.D.W. Difficult asthma. *Thorax*. 2003; 58 (7) : 555–556.
12. Kelloway J.S., Wyatt R.A., Adlis S.A. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154 (12) : 1349–1352.
13. Newman S.P., Weisz A.W., Talaee N., Clarke S.W. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax*. 1991; 46 (10) : 712–716.
14. Osman L.M., Calder C., Godden D.J. et al. A randomised trial of self-management planning for adult patients admitted to hospital with acute asthma. *Thorax*. 2002; 57 (10) : 869–874.
15. Simon R.A. Update on inhaled corticosteroids: safety, compliance, and new delivery systems. *Allergy Asthma Proc.* 1999; 20 (3) : 161–165.
16. Suissa S., Ernst P., Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax*. 2002; 57 (10) : 880–884.
17. Yeung M., O'Connor S.A., Parry D.T., Cochrane G.M. Compliance with prescribed drug therapy in asthma. *Respir. Med.* 1994; 88 (1) : 31–35.

Контактная информация

Дмитриев Георгий Виликович, Елисеев Дмитрий Николаевич
 344022 Россия, г.Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер. 29
e-mail: gdrost@mail.ru, eliseev_dn@mail.ru

Гришаев Сергей Леонидович, Середа Виталий Петрович
 Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург
 198013 Россия, г.Санкт-Петербург, Загородный пр. 47
e-mail: grishaev_med@mail.ru, seredavitaly@bk.ru

КОРРЕКЦИЯ ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОГО
ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИСухарев А.В.¹, Назаров Р.Н.², Савченко Е.С.¹, Елисеев Г.Д.³

УДК: 616.5-002:616.839-008.6-08

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург² Санкт-Петербургский филиал Пироговского Центра³ Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

Резюме

В работе рассмотрены вопросы комплексного лечения больных хроническими дерматозами, связанными со стрессом, такими как экзема, псориаз, атопический дерматит. Применение психотерапии, направленной на устранение психологических и вегетативных расстройств, при комплексном лечении больных хроническими дерматозами достоверно сокращает сроки лечения и количество рецидивов в течение года.

Ключевые слова: хронические дерматозы, стресс, психотерапия, транскраниальная электростимуляция.

IN WORK QUESTIONS OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS
CHRONIC DERMATOSES, CONNECTED WITH STRESS, SUCH AS
ECZEMA, PSORIASIS, ATOPIC DERMATITIS ARE CONSIDERED

Suharev A.V., Nazarov R.N., Savchenko E.S., Eliseev G.D.

Application of psychotherapy, directed on elimination of psychological and autonomic disorders, at complex treatment of data chronic dermatoses authentically reduces terms of treatment and quantity of relapses within a year.

Keywords: chronic dermatoses, stress, psychotherapy, transcranial electrostimulation.

Более чем у 80 % больных, страдающих хроническими дерматозами, заболевание развивается после стрессорных воздействий, а в клинической картине наблюдаются различные психовегетативные расстройства. Так, при обследовании 149 больных хроническими дерматозами (58 – атопическим дерматитом (АД), 39 – экземой, 52 – псориазом) методиками спектрального анализа сердечного ритма и вызванного кожного потенциала (ВКВП) нами выявлены вегетативные расстройства, проявляющиеся повышенной эрготропной и трофотропной активностью вегетативных центров в состоянии покоя с избыточным вегетативным обеспечением деятельности и нарушением вегетативных рефлексов. Данные расстройства носят неспецифический характер и очевидно отражают нарушение процесса адаптации с истощением функциональных резервов организма [5].

Лечение таких пациентов требует комплексного подхода, поэтому нами разработана модель лечения больных хроническими дерматозами, связанными со стрессом, включающая коррекцию психовегетативных расстройств.

Основными направлениями применяемой нами коррекции являются психофармакотерапия, психологическая коррекция и транскраниальная электростимуляция.

Все больные хроническими дерматозами получают традиционную терапию в соответствии с клинической формой заболевания [4], кроме этого возникает необходимость применения медикаментозных средств для ускорения компенсаторно-адаптационных процессов и нормализации состояния нервной системы. Для этого применяются транквилизаторы, нейролептики, антидепрессанты, психостимуляторы, ноотропы, пси-

хоэнергизаторы, актопротекторы, антигипоксанта, витамины.

Применение препаратов этих фармакологических групп позволяет получить следующие эффекты: нормализация психоэмоциональной сферы, устранение астено-невротической или астено-депрессивной симптоматики; ускорение процессов адаптации к новым условиям труда, внешней среды; ускорение процессов реабилитации после воздействий, вызывающих развитие хронической усталости и экстремальных факторов [1].

Психофармакологическая коррекция осуществляется по трем основным направлениям в зависимости от механизма регулирующего воздействия.

Первое направление связано с использованием психофармакологических средств для снижения вызванной стрессом чрезмерной возбудимости подкорковых структур, уменьшения активности ЦНС и нормализации нейромедиаторного обмена. Это достигается применением транквилизирующих препаратов различного действия (грандаксин, фенибут, пирроксан, атаракс), нейролептиков (эглонил, соннапакс), антидепрессантов (тримитикон, иксел, леривон) [3].

Второе направление преследует цель повышения возбудимости ЦНС, находящейся в угнетенном состоянии вследствие утомления, связанного нагрузками и заболеванием. В этих случаях назначаются психостимуляторы и тонизирующие препараты (этимизол, энерион, ацефен, бромантан, кордиамин, экстракт элеутерококка, китайский лимонник) [3].

Третье направление – использование препаратов, действующих преимущественно через метаболические звенья, обеспечивая экономичность их функциониро-

вания. Этой задаче в наибольшей мере отвечают актопротекторы, ноотропы, антигипоксанта, адаптогены, витамины, мелатонин (бемитил, пираретам, глиатилин, церебролизин, яктон, олифен, элеутерококк, женьшень, мильгамма, мелатонин) и психоэнергизаторы (меклофеноксат, тонибрал, мефексамид, деанол, адеметионин) [3].

Препараты метаболического действия не имеют выраженного прямого психотропного эффекта, требуют достаточно продолжительного применения, однако действие их более устойчиво, продолжительно и сопровождается комплексом благоприятных сдвигов в физиологических, биохимических, иммунных системах. Это способствует повышению резистентности организма к широкому спектру неблагоприятных условий, коррекции утомления, повышения адаптационных резервов у дерматологических пациентов.

В комплексном лечении больных такими наиболее распространенными хроническими дерматозами как атопический дерматит, экзема, псориаз, гипергидроз, хроническая крапивница мы применяем грандаксин, фенибут, пирроксан, атаракс, афобазол – «дневные» транквилизаторы, оказывающие выраженное стресспротекторное, вегетотонизирующее действие, противотревожный и антидепрессивный эффекты. Эглонил, соннапакс – атипичные нейролептики, оказывающие «регулирующее» влияние на ЦНС, антидепрессивный и стимулирующий эффекты. Антидепрессанты: тритико – ингибитор обратного захвата серотонина, оказывающий антидепрессивное действие и нормализующий сон эффект; иксел – антидепрессант самого широкого действия, с минимальными побочными эффектами, устраняющий дефицит нейрональной пластичности [5].

Вторым направлением психотерапии является психокоррекция. Целью применения психологической коррекции является оптимизация психических функций, функционального состояния человека, отклонений от оптимального уровня его индивидуально-психологических особенностей. Наиболее известными психокоррекционными методиками, являются рациональная психотерапия, логотерапия, психология самореализации, позитивная психотерапия, когнитивная терапия, рационально-эмотивная психотерапия, психотерапия «здоровым смыслом», патогенетическая психотерапия, основанная на теории отношений личности В.Н. Мясищева, ауто-тренинг, поведенческая терапия, нейролингвистическое программирование, психодрама, трансактный анализ, биологическая обратная связь, суггестивные, психоаналитические, поведенческие, феноменологически-гуманистические методики, используемые в индивидуальной и групповой формах [5].

Выбор конкретной методики зависит от характера и уровня психологических нарушений, индивидуально-психологических особенностей пациента и врача. Мы в комплексном лечении больных хроническими дерматозами, связанными со стрессом, применяем курс

занятий по системной поведенческой психотерапии, разработанной в городском психотерапевтическом центре на базе клиники неврозов имени И.П. Павлова и органично включающей в себя наиболее эффективные элементы большинства основных психокоррекционных методик. Психотерапевтические техники направлены на изменение основных пяти аспектов поведения, рассмотренных в трудах И.М. Сеченова, И.П. Павлова, А.А. Ухтомского и Л.С. Выготского. Устранение хронического мышечного напряжения, спонтанность и естественность дыхательных актов, торможение перцепции времени и пространства, торможение дезадаптивных динамических стереотипов и формирования, благодаря этому, других, способствующих адаптации человека, дезактуализация прогнозов, требований, объяснений, инаковость поведения субъекта, идентичность субъекта своей социальной роли, иерархичность ролевых отношений [2].

Третьим направлением психотерапии у дерматологических пациентов является – транскраниальная электростимуляция (ТЭС). Последним поколением аппаратов ТЭС является «Трансаир», где стимуляция проводится прямоугольными электрическими импульсами тока частотой 77 Гц и длительностью $3,75 \pm 0,25$ мс в сочетании с постоянной составляющей тока 2 мА. При транскраниальной электростимуляции происходит воздействие на антиноцицептивные структуры головного мозга. Помимо опиоидэргического, активируются также серотонинэргический и холинэргический механизмы регуляции функций головного мозга. В результате формируются антистрессовый, анальгетический, вегетотонизирующий, иммуномодулирующий, антиаллергический, противозудный и репаративно-регенеративный лечебные эффекты ТЭС [6].

Психотерапия проводится нами в специально оборудованном кабинете клиники кожных и венерических болезней ВМедА специалистами дерматологами, прошедшими переподготовку по психиатрии и психотерапии, что позволяет дифференцировать патологию психотического уровня, требующую лечения совместно с психоневрологами.

Нами проведена оценка эффективности комплексного лечения военнослужащих больных хроническими дерматозами, связанными со стрессом, с применением психотерапии в сравнении с традиционной терапией.

Анализ динамики психологического состояния, состояния вегетативной нервной системы, индексов тяжести течения атопического дерматита (SCORAD), псориаза (PASI), дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) больных атопическим дерматитом, истинной экземой, псориазом в процессе лечения свидетельствует о достоверно большей эффективности комплексного лечения, что позволяет сократить сроки лечения на 5–7 дней.

Табл. 1. Динамика ДИКЖ и SCORAD индекса больных АД в процессе лечения

Индекс	Гр.	До лечения	7 день	14 день	21 день	28 день
SCORAD	1	41,7 ± 2,3	32,1 ± 2,4*	20,1 ± 2,2**	7,2 ± 2,3**	5,1 ± 2,1
	2	41,5 ± 2,3	40,1 ± 2,4	38,7 ± 2,3	19,7 ± 2,2	8,3 ± 2,3
ДИКЖ	1	19,4 ± 0,5	12,4 ± 0,4*	9,3 ± 0,5**	7,4 ± 0,4*	1,8 ± 0,4
	2	19,8 ± 0,5	19,5 ± 0,5	17,6 ± 0,4	9,7 ± 0,5	3,9 ± 0,4

Примечание: достоверное различие между группами: * – $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Табл. 3. Динамика PASI и ДИКЖ больных псориазом в процессе лечения

Индекс	Гр.	До лечения	7 день	14 день	21 день	28 день
PASI	5	32,0 ± 8,0	29,6 ± 7,7	20,1 ± 7,2*	7,9 ± 4,3**	5,2 ± 1,1
	6	33,0 ± 8,0	32,1 ± 7,4	27,2 ± 7,0	19,7 ± 6,2	8,6 ± 3,2
ДИКЖ	5	23,6 ± 0,7	13,3 ± 0,4*	9,6 ± 0,5**	7,4 ± 0,5*	1,8 ± 0,3
	6	22,4 ± 0,8	18,1 ± 0,5	16,2 ± 0,4	9,5 ± 0,4	3,7 ± 0,3

Примечание: достоверное различие между группами: * – $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

При анализе отдаленных результатов в течение года частота обострений в группах комплексного лечения в 1,5–2 раза ниже, чем в группах традиционной терапии.

Таким образом, психотерапия является основой современной стратегии комплексного лечения больных хроническими дерматозами, связанными со стрессом, а разработанная нами модель комплексного лечения больных данной категории демонстрирует свою эффективность и может быть предложена для внедрения в стационарах дерматологического профиля.

Табл. 2. Динамика ДИКЖ и ДИШС больных экземой в процессе лечения

Индекс	Гр.	До лечения	7 день	14 день	21 день	28 день
ДИШС	3	21,6 ± 0,8	15,3 ± 2,2*	10,8 ± 2,4**	4,2 ± 1,3**	2,1 ± 1,1*
	4	20,3 ± 0,7	18,5 ± 2,2	15,7 ± 2,4	9,5 ± 2,3	5,3 ± 2,1
ДИКЖ	3	19,7 ± 0,8	13,2 ± 0,4*	9,5 ± 0,5**	7,6 ± 0,5*	1,7 ± 0,3*
	4	18,3 ± 0,8	17,2 ± 0,5	16,1 ± 0,4	9,4 ± 0,4	3,8 ± 0,3

Примечание: достоверное различие между группами: * – $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Литература

1. Коваленко А.П. Реабилитация больных с заболеваниями и травмами нервной системы. – М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2006. – 303 с.
2. Курпатов А.В., Аверьянов Г.Г. Руководство по системной поведенческой психотерапии. – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2006. – 576 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т.2. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2002. – 608 с.
4. Самцов А.В., Барбинов В.В. Кожные и венерические болезни. – СПб.: ЭЛБИ, 2002. – 314 с.
5. Сухарев А.В., Назаров Р.Н., Стаценко А.В., Бондарь О.И. Введение в психосоматическую дерматологию: Учебно-методические рекомендации. – СПб., 2006. – 39 с.
6. Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования / Под ред. проф. В.П. Лебедева. – СПб., 2001. – 528 с.

Контактная информация

Назаров Роман Николаевич
Тел.: +7 (812) 982-89-17
nazarov-roman@yandex.ru

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

УДК: 616.1-005:314.144(470.316)

Бараева А.Н.¹, Бараев О.В.², Зотов А.С.², Ильин М.В.¹

¹ Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

² Ярославская областная клиническая больница, г. Ярославль

Резюме

Представлены результаты анализа заболеваемости и смертности в Ярославской области в сравнении с данными официальной статистики по РФ и ЦФО. Выявлены региональные особенности заболеваемости взрослого населения болезнями системы кровообращения.

Ключевые слова: Болезни системы кровообращения, заболеваемость, смертность, Ярославская область.

THE ANALYSIS OF BLOOD CIRCULATION SYSTEM DISEASES MORBIDITY AND MORTALITY IN ADULT POPULATION OF YAROSLAVL REGION

Baraeva A.N., Baraev O.V., Zotov A.S., Ilyin M.V.

The results of statistical analysis of morbidity and mortality in Yaroslavl region in comparison with the data of official statistics of morbidity and mortality in Russian Federation and Central Federal District are presented in the paper. Regional features of blood circulation system diseases morbidity in adult population are discovered.

Keywords: Blood circulation system diseases, morbidity, mortality, Yaroslavl region.

Актуальность

Болезни системы кровообращения (БСК) являются важнейшей социально-гигиенической проблемой во всем мире. Распространенность этих заболеваний, инвалидность, смертность, временная утрата трудоспособности, необходимость организации специализированной медицинской помощи обуславливают медицинскую и социальную значимость данной патологии, из-за которой общество несет значительные человеческие и экономические потери. ИБС остаётся одной из основных причин инвалидизации и смертности (36% в структуре смертности) взрослого населения большинства стран [1]. В целях изменения существующей ситуации необходим анализ эпидемиологических данных о заболеваемости и смертности населения, выявления территориальных особенностей для принятия управленческих решений на региональном уровне. Одной из особенностей Ярославской области (ЯО) является высокая доля лиц старше трудоспособного (ТС) возраста в структуре населения. Так, по данным 2010 года, удельный вес лиц старше ТС возраста составил 25,2% от общей численности населения региона [2]. В то же время данный показатель в РФ составляет 21,6%. Уровень смертности населения старше ТС возраста обычно существенно превышает уровни смертности в других, более молодых возрастных группах. Это естественное явление, обусловленное биологическим фактором. Стареющий организм предрасположен к болезням, слабо сопротивляется неблагоприятному воздействию внешней среды. В соответствии с указанной закономерностью, на возраст старше 60 лет приходится наибольшая доля общего числа умерших [3].

Материалы и методы

Проведён анализ динамики заболеваемости и смертности взрослого населения по классу БСК в целом и по наиболее распространенным нозологическим формам. Для анализа использованы официальные статистические материалы заболеваемости и смертности населения за 2005–2010 гг. [4].

Результаты исследования

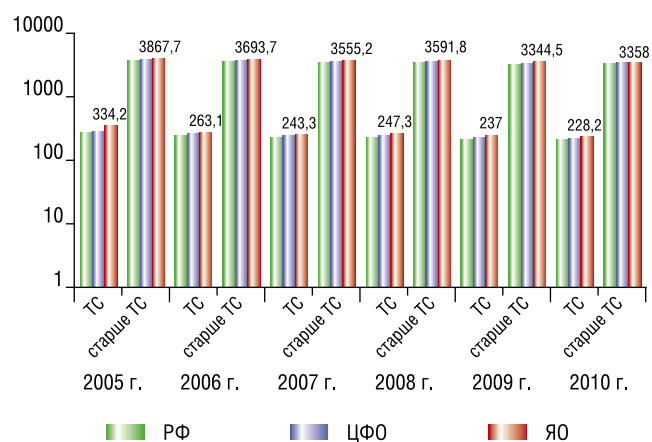
Анализ заболеваемости взрослого населения БСК за период 2005–2010 гг. показал, что наблюдается увеличение данного показателя на 16,1% в РФ в целом, и на 12,3% в ЦФО. В ЯО наметилась тенденция к снижению данного показателя с 2008 года. Несмотря на это, среднегодовое значение показателя превышает аналогичное по РФ и ЦФО на 13,1% и 6,7%, соответственно (табл. 1). Высокий уровень заболеваемости населения ЯО обусловлен, прежде всего, значительной долей населения старших возрастных групп, у которых данная патология регистрируется значительно чаще, чем у населения ТС возраста. Превышение наблюдается по всем изучаемым группам показателей. Так, уровни заболеваемости взрослого населения ЯО артериальной гипертензией, ИБС, цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) выше аналогичных по РФ на 14,4%; 3,0%; 40,0%, соответственно.

Для населения ЯО характерна высокая заболеваемость инфарктом миокарда (ИМ). Несмотря на снижение данного показателя в течение 2005–2010 гг. на 12,3%, распространённость ИМ (острым и повторным) в области составила в 2010 году 239,9 случаев на 100 тыс.

взрослого населения, что превысило показатели по РФ и ЦФО в 1,5 раза.

Смертность от БСК занимает первое место в структуре смертности населения большинства стран. Показатели смертности от БСК в РФ в 3,5 раза превышают таковые в странах Европейского сообщества [4]. В ЯО данный показатель на 21,2% выше среднероссийского (табл. 2).

В течение последних лет, начиная с 2005 года, отмечается тенденция к снижению смертности от БСК. Уровень смертности в целом по классу БСК за период 2005–2010 гг. снизился в РФ на 10,6%, в ЦФО на 8,2%, в ЯО на 13,8%. Смертность от ИБС уменьшилась на 3,6%, 4,2%, 13,1%, соответственно, от ЦВЗ на 19,3%, 40,3%, 39,9%, соответственно. Наиболее выраженное снижение показателей смертности от БСК отмечено среди ТС возраста. За изучаемый период смертность населения данного возраста в целом по классу БСК уменьшилась на 23,5% в РФ, на 21,6% в ЦФО, 31,7% в ЯО, в том числе от ИБС снизилась на 23,1%, 24,3%, 30,7%, соответственно, от ЦВЗ на 24,3%, 24,2%, 29,1%, соответственно (рисунок).



Динамика смертности от БСК в 2005–2010 гг. (на 100 000 взрослого населения)

Табл. 1. Заболеваемость населения БСК в 2005–2010 гг. (на 100000 взрослого населения)

Территория		2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	Среднее
Болезни системы кровообращения	РФ	23571,9	25282,2	25822,9	26415,7	26889,8	27355,3	25889,6
	ЦФО	25513	26581,3	26863,6	27473,7	28162,8	28655,1	27208,3
	ЯО	30272,4	30519,9	31055,3	29988,4	29087,4	24785,7	29284,9
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	РФ	7788,5	8792,9	9308,8	9810,8	9871,3	10126,3	9283,1
	ЦФО	7939	8640	9090,3	9639,4	9818,9	10073,2	9200,1
	ЯО	10121,3	10372,8	11163,1	11794,2	11089,1	9174,5	10619,2
Ишемическая болезнь сердца	РФ	5944,6	6158,8	6200,2	6189,7	6244	6360,3	6182,9
	ЦФО	7242	7315,1	7290,1	7284,2	7400,7	7442,7	7329,1
	ЯО	7413,8	7069,9	6865,5	6283,5	5704,5	4882,5	6370,0
Острый и повторный инфаркт миокарда	РФ	164,2	161,8	160,5	160,1	161,4	159,6	161,3
	ЦФО	167,2	161,7	163	159,8	162,8	159,6	162,4
	ЯО	273,4	261,5	258,8	260	244,4	239,9	256,3
Цереброваску-лярные болезни	РФ	5766,8	5932,1	5892,9	5904,4	5947,1	6058,9	5917,0
	ЦФО	6446,3	6492,5	6411,7	6397,7	6437,5	6507,6	6448,9
	ЯО	9180,3	8762,1	8635,3	7859,6	8141,4	7131,6	8285,1

Табл. 2. Коэффициенты смертности населения от БСК в 2005–2010 гг. (на 100000 взрослого населения)

Территория		2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Болезни системы кровообращения	РФ	908	864,8	834	835,5	801	811,7
	ЦФО	1035,9	999,5	967,3	974,8	926,3	950,8
	ЯО	1141,2	1057,9	1019,7	1037,2	979,6	984,1
Ишемическая болезнь сердца	РФ	437,1	426,5	418,1	422,4	412,4	421,3
	ЦФО	540,1	538,6	522,7	529,7	502,9	517,5
	ЯО	584,2	540,4	532,9	540,8	505,4	507,8
Острый и повторный инфаркт миокарда	РФ	44,7	45,4	46,7	46,6	48	47,5
	ЦФО	48,7	49,6	51,1	51,9	51,7	50
	ЯО	57,3	56,5	56,2	57,2	59,6	56
Цереброваску-лярные болезни	РФ	325	305,3	288,4	283,1	262,5	262,3
	ЦФО	350,3	327,4	314,6	309,4	286,7	209
	ЯО	467,3	440	419,6	428,2	400,7	280,8

Табл. 3. Возрастные коэффициенты смертности населения от БСК в 2005–2010 гг. (на 100000 взрослого населения)

Годы		2005 г.		2006 г.		2007 г.		2008 г.		2009 г.		2010 г.	
Возраст		ТС	Старше ТС	ТС	Старше ТС	ТС	Старше ТС	ТС	Старше ТС	ТС	Старше ТС	ТС	Старше ТС
БСК	РФ	261,3	3634,3	234,1	3479,5	215,0	3345,7	216,3	3307,6	200,7	3145,8	200,0	3169,1
	ЦФО	271,2	3685,9	247,4	3575,6	232,5	3444,8	234,9	3441,2	216,9	3252,5	212,7	3340,8
	ЯО	334,2	3867,7	263,1	3693,7	243,3	3555,2	247,3	3591,8	237	3344,5	228,2	3358,0
ИБС	РФ	126,6	1746,8	113,0	1723,9	104,6	104,6	105,7	1683,8	98,1	1635,8	97,3	1664,9
	ЦФО	133,9	1942,1	121,5	1959,8	113,8	113,8	116,0	1901,2	105,2	1798,7	101,4	1855,6
	ЯО	184,8	1945,9	142,7	1867,2	140	1824,9	140,9	1843,9	128,5	1710,6	128,1	1709,7
ИМ	РФ	16,3	168,8	16,3	170,9	15,8	176,4	15,8	173,6	15,9	177,2	15,3	175,2
	ЦФО	13,6	171,7	13,8	174,2	13,6	179,1	13,9	180,0	13,6	178,2	13,2	170,8
	ЯО	19,2	188,6	15,6	193,6	15,4	191,7	14,6	196,0	15,7	200,9	14,4	188,1
ЦВЗ	РФ	50,9	1437,4	46,5	1343,2	42,9	1255	42,5	1215,0	39,6	1109,1	39,0	1099,7
	ЦФО	52,0	1356,3	46,9	1265,2	44,2	1206,1	43,2	1176,0	39,7	1077,0	39,4	1113,1
	ЯО	63,6	1780,4	56,6	1675,1	51,2	1590,8	52,2	1609,2	52,7	1479,0	45,1	1483

В старших возрастных группах показатели смертности также имеют тенденцию к снижению как в целом по РФ (на 12,8%), так и в ЦФО (на 9,4%). В ЯО смертность населения старше трудоспособного возраста от данной причины снизилась на 13,2%. Значительно снизилась смертность населения данного возраста от ЦВЗ (23,5%, 17,9% и 16,7%, соответственно) и от ИБС (на 4,7%, 4,5% и 12,1%, соответственно).

Наибольшую тревогу вызывает ситуация в отношении смертности населения от ИМ. Несмотря на то, что показатель заболеваемости населения ИМ уменьшился с 2005г. по 2010 г. в РФ на 2,8%, в ЦФО на 4,5%, в ЯО на 12,3%, снижения коэффициента смертности от данной патологии не наблюдается. Так, смертность от ИМ в РФ за указанный период возросла на 6,3%, в ЦФО на 2,7%. В ЯО показатель смертности населения от ИМ за период 2005-2010г.г. снизился на 2,3%, однако он на 17,9% выше по сравнению с данными РФ, и на 12,0% – ЦФО. Следует отметить, что коэффициент смертности населения ТС возраста имеет тенденцию к снижению (в РФ на 6,1%, в ЦФО на 2,3%, в ЯО на 25,0%). Аналогичные показатели среди населения старше ТС возраста положительной динамики не имеют. Данная тенденция связана с созданием регионального сосудистого центра, оказывающего помощь больным с острым коронарным синдромом всему населению области. На базе кардиохирургического, сосудистого отделений и отделения неотложной кардиологии проводится коронарография, по результатам которой осуществляется реваскуляризация миокарда различными методами в соответствии с показаниями.

Заключение

Таким образом, анализ официальных статистических данных заболеваемости и смертности населения ЯО за период 2005–2010 гг. выявил следующие региональные особенности:

1. Показатели заболеваемости взрослого населения ЯО значительно превышают аналогичные показатели РФ

и ЦФО как в целом по классу БСК, так и по отдельным нозологическим формам (ИБС, ЦВЗ и ИМ), что связано со старением населения области.

2. В отличие от роста показателей заболеваемости РФ и ЦФО за изучаемый период, аналогичные показатели в ЯО имеют тенденцию к снижению, что свидетельствует о недостаточной работе с больными кардиологического профиля и их неудовлетворённостью медицинской помощью.
3. Несмотря на положительную динамику показателей смертности в ЯО, особенно населения ТС возраста, значения показателей существенно превышают средние по РФ и ЦФО, что требует дальнейшего совершенствования медицинской помощи данной категории больных и более широкому внедрению профилактических мероприятий.
4. В результате проведённых мероприятий и реализации региональных сосудистых программ наметилась некоторая положительная тенденция к снижению показателей смертности от ИМ и ЦВЗ.

Литература

1. Бокерия Л.А. Современные тенденции и перспективы развития коронарной хирургии / Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Сигаев И.Ю. // Анналы хирургии. – 1997. – № 4. – С. 31–45.
2. Бараева А.Н. О влиянии государства на развитие демографических процессов / Бараева А.Н., Старцева О.Н. // Сборник докладов и тезисов участников конференции. – Ярославль: ЯФПАТ и СО, 2011. – С. 147–150.
3. Денисенко М.Б. Смертность населения: тенденции, методы изучения, прогноз / Денисенко М.Б., Бахметова Г.Ш. и соавт. / Смертность населения: тенденции, методы изучения, прогноз. – М: МАКС Пресс, 2007. – С. 256–271.
4. Медико-демографические показатели Российской Федерации: Статистические материалы 2005–2010 гг. – www.mednet.ru.
5. Ощепкова Е.В., Евстифеева С.Е., Ким С.К. // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2010. – № 6. – С. 30–33.

Контактная информация

Бараев Олег Валерьевич
 г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7
 Тел.: +7 (905) 630-31-53, e-mail: oleg.baraev@mail.ru

СТРЕССОВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Соколова О.В.

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 616-008.615:616.33/.34

СТРЕССОВЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Sokolova O.V.

При критических состояниях система пищеварения и, прежде всего, ЖКТ под действием ряда первичных и вторичных патологических факторов становится точкой приложения агрессивной реакции [6]. Наиболее опасным ее проявлением является желудочно-кишечное кровотечение из острых стрессовых язв, частота которого в зависимости от уровня профилактики составляет 2–13% [4, 12]. Термин «стресс-язвы» предложил Ганс Селье в 1936 г. для обозначения связи между психосоматическими заболеваниями и пептической язвой (желудка и двенадцатиперстной кишки). По сравнению с последней стресс-язвы имеют меньшую глубину, обычно это поверхностные эрозии слизистой оболочки [38, 60] с большой вероятностью серьезного кровотечения.

Среди причинных факторов образования стресс-язв Б.Р. Гельфанд и соавт. (2006) выделяют, прежде всего, централизацию кровообращения, которая на уровне ЖКТ приводит к циркуляторной гипоксии с развитием дефицита свободной энергии [20, 14]. Среди других причин указывают на интенсификацию симпатических влияний, которая неблагоприятно действует на кишечную перистальтику, извращает эндокринную и паракринную функции эпителия ЖКТ; вызывает парез кишечника различной степени выраженности. Эти факторы усугубляют электролитные расстройства, бактериемию и эндогенную микробную интоксикацию вследствие потери кишечной стенкой своих барьерных свойств. Наступает повышенное выделение в кровь клетками пищеварительной системы биологически активных аминов и цитокинов, которые становятся дополнительными факторами развития посттравматического эндотоксикоза [5, 6, 33, 54].

В работах отечественных и зарубежных исследователей [5, 12, 32] указывается, что наиболее выраженные

нарушения микроциркуляции наступают в проксимальных отделах ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка) вследствие наибольшего содержания в них сосудистых α -адренорецепторов. Это отражается на структурных изменениях и функционировании этих органов. Типичными моторно-эвакуационными расстройствами являются гастродуоденальная дискинезия, недостаточность пилорического сфинктера и дуоденогастральный рефлюкс, играющий важную роль в патогенезе эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при критических состояниях.

Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки выявляют у 75% больных в первые часы пребывания в ОИТ [23]. Кровотечения из стресс-язв обнаруживают у 20% больных, длительно находящихся в отделении интенсивной терапии, но значительные кровотечения встречаются лишь у 5% пациентов [52, 61]. Этиологическая взаимосвязь и последовательность развития нарушений начинается с повреждения целостности слизистой оболочки (стресс-гастрит $\rightarrow$ стресс-язвы), затем наступает нарушение моторики и отек слизистой (гипоальбуминемия). Все это объединяется в синдром острого повреждения желудка (СОПЖ) [11].

Патогенез СОПЖ подробно изучен и описан в многочисленных публикациях [1, 9, 12, 21, 27, 32, 33, 51]. Слизистая оболочка желудка уникальна, ее железы вырабатывают 2–3 литра желудочного сока в сутки. Важнейшими компонентами желудочного сока являются пепсиноген, вырабатываемый главными клетками, и HCL, секретлируемая обкладочными (париетальными) клетками тела и дна желудка. Экзокринным секретом кардиального и пилорического отделов желудка является слизь (муцин). Желудочный сок, выделение которого стимулируется пищей, изотоничен крови. Он обладает

сильнокислотной реакцией (рН 0,8–1,5), содержит, как уже было сказано выше, внутренний фактор, а также гастрин, ацетилхолин, гистамин, простагландины, липазу, катионы натрия, калия, магния и анионы HPO_4 и SO_4 . Реакция внутренней среды обкладочных клеток такая же, как и в других клетках, – рН = 7,2, тогда как реакция в их секреторных канальцах резко кислая – рН = 1. Содержание в желудочном соке ионов водорода и хлора составляет 150 ммоль/л, в плазме же уровень ионов водорода равен 0,00004 ммоль/л, а хлора – 105 ммоль/л. Таким образом, по обе стороны обкладочных клеток создается градиент концентрации водорода, составляющий примерно 1:1000000. В создании градиента концентрации ионов водорода принимает активное участие K^+ -зависимая АТ-Фаза (протонная помпа). Из неактивного предшественника пепсиногена HCl «запускает» образование пепсина, обладающего высокой пищеварительной активностью. Можно представить, что было бы, если бы желудок не имел защитных механизмов от повреждающего воздействия пепсина и HCl . К этим механизмам относят продукцию слизи и бикарбоната, адекватный кровоток и высокий регенераторный потенциал эпителиальных клеток. Желудочная слизь, вырабатываемая добавочными клетками слизистой оболочки желудка, представляет собой сложную динамичную систему коллоидных растворов, состоящую из низкомолекулярных органических компонентов (протеинов, липидов), минеральных веществ, лейкоцитов и слущенных эпителиальных клеток. В состав желудочной слизи входят две группы веществ – гликозаминогликаны и гликопротеиды. Гликопротеиды могут быть нейтральными и кислыми, к последним относят сульфогликопротеиды и сиаломуцины. Из сиаловых наиболее важна N-ацетилнейроминовая кислота, обеспечивающая возможность желудочной слизи образовывать водонерастворимое вязкое покрытие слизистой оболочки желудка. Эта гелеобразная прослойка способствует формированию бикарбонатной выстилки между слизистым слоем и нижележащими клетками. Нарушение целостности этого барьера вследствие уменьшения синтеза простагландинов, характерного для стресса, действие нестероидных противовоспалительных средств создают условия для диффузии HCl в слизистую оболочку и воздействия на субмукозную микроциркуляцию, что способствует образованию стресс-язв. Следует отметить, что при неблагоприятных условиях слизисто-бикарбонатный барьер разрушается в течение нескольких минут: происходит гибель клеток эпителия, возникают отек и кровоизлияния в собственном слое слизистой оболочки желудка. При постоянном физическом и химическом повреждении клеток их высокий регенераторный потенциал является самым важным механизмом защиты. Небольшие повреждения слизистой заживают в сроки, не превышающие 30 мин., а полное обновление всех клеток поверхностного эпителия гастродуоденальной зоны происходит в течение 2–6 дней. Нарушение этого механизма ведет к повреждению слизистой даже при со-

хранении других защитных факторов: слизиобразования и кровотока. Адекватный кровоток в слизистой оболочке желудка наряду с экскрецией бикарбоната и высоким регенераторным потенциалом эпителия является важным механизмом защиты желудка от повреждения, так как обеспечивает быстрое вымывание избытка водородных ионов, диффундирующих в клетки слизистой. Следует отметить, что кровоток в слизистой оболочке желудка нарушается у всех больных, находящихся в критическом состоянии, в то время как общий желудочный кровоток может не страдать [20, 29, 31, 35, 36].

Б.Р. Гельфанд и соавт. (2006) называют повреждение желудка, возникающее при нарушении механизма защиты у больных, находящихся в критическом состоянии (по аналогии с синдромом острого повреждения легких), СОПЖ, который включает: отек и повреждение целостности слизистой оболочки, нарушение моторики (опорожнение) желудка. Установлено, что 75% больных, находящихся в критическом состоянии, имеют эти нарушения, выраженные в той или иной степени [6]. Основными причинами нарушения целостности слизистой оболочки желудка является: локальная ишемия/реперфузия, сопровождающаяся избыточным/аномальным синтезом защитных простагландинов, гибелью эпителиальных клеток и угнетением процесса их регенерации [14, 20]. К факторам риска стресс-поражения желудка относят: ИВЛ, коагулопатию, острую почечную недостаточность, выраженную артериальную гипотензию и шок, сепсис, хроническую почечную недостаточность, алкоголизм, лечение глюкокортикоидами, длительную назогастральную интубацию; тяжелую черепно-мозговую травму; ожоги > 30% площади поверхности тела [36, 54].

Стресс-повреждения слизистой оболочки желудка проявляются двумя вариантами [45, 53]:

1. Поверхностные диффузные эрозии с низким риском развития кровотечения.
2. Глубокие локальные язвы с высоким риском геморрагических осложнений, частота которых у больных, находящихся в ОИТ, достигает 14%, а летальность при них – 64%.

Желудочно-кишечные кровотечения чаще возникают в течение восьми суток пребывания больных в ОИТ, в среднем на четвертые сутки. По степени выраженности выделяют:

1. Скрытое кровотечение (скрытая кровь в желудочном содержимом или кале).
2. Явное кровотечение (цельная кровь или «кофейная гуща» в желудочном содержимом, кал с кровью или мелена).
3. Клинически значимое кровотечение (явное кровотечение, осложненное в течение 24 час. нарушением гемодинамики, требующее проведения гемотрансфузии и нередко хирургического вмешательства). Следует отметить, что HCl и пепсин при развившемся кровотечении ингибируют тромбообразование и вызывают лизис уже образовавшихся тромбов. Агрегация

тромбоцитов происходит только при значениях $pH > 6$ [18, 27].

Проблема профилактики стресс-повреждений ЖКТ обсуждалась на 31-м конгрессе Общества критической медицины (Сан-Диего, 2002), Всероссийском конгрессе анестезиологов-реаниматологов (Омск, 2002) и других форумах, что свидетельствует о ее актуальности. Согласно доказательным исследованиям абсолютными показаниями для начала профилактики стрессовых язв (эрозий) являются проведение ИВЛ (ОДН), развитие гипотензии, обусловленной септическим шоком, и коагулопатия (ДВС-синдром). Этими исследованиями установлено, что профилактика стресс-язв ЖКТ снижает риск развития желудочно-кишечных кровотечений и не увеличивает частоту нозокомиальных пневмоний [5]. Возможное развитие пневмоний связывают с образованием бактериальных колоний в желудке и рефлюксом желудочного содержимого в верхние дыхательные пути. Такой обратный заброс бактерий часто отмечается у больных, находящихся в критических состояниях, и это означает, что подавляющее кислотность лечение создаёт реальный риск развития аспирационной пневмонии. Госпитальные пневмонии чаще наблюдают у больных, находящихся на ИВЛ и получающих кислотосупрессивную терапию, чем у пациентов, которых лечат с помощью гастропротектора сукральфата [40].

Cook D.J. и соавт. (1994) выделяют несколько факторов риска кровотечения из острых эрозий и язв. Авторы полагают, что основными факторами риска кровотечения являются острая дыхательная недостаточность и ДВС-синдром. В.П. Хохоля и соавт. (1987) считают, что сочетание нескольких факторов (обширное оперативное вмешательство, печеночная недостаточность, дыхательная недостаточность, острый панкреатит, гиповолемия, сердечно-сосудистая недостаточность, перитонит, поражение центральной нервной системы, шок, прием ulcerогенных препаратов) способствует появлению острых изъязвлений, а наличие 5 этих факторов значительно повышает риск возникновения кровотечения. Ниже представлены данные Гельфанд Б.Р. и соавт. (2003), отражающие прогностическую значимость различных факторов риска развития желудочно-кишечных кровотечений у больных, находящихся в критическом состоянии (табл. 1).

Табл. 1. Факторы риска развития желудочно-кишечных кровотечений (Гельфанд Б.Р. и соавт. (2003))

Фактор	Отношение риска (RR)
ОДН	15,6
Коагулопатия	4,3
Гипотензия	3,7
Сепсис	2,0
Печеночная недостаточность	1,6
Почечная недостаточность	1,6
Энтеральное питание	1,0
Лечение глюкокортикоидами	1,5

Кроме перечисленного, стресс-повреждению желудка способствует наличие хронического алкоголизма. Высокий риск стресс-повреждений при тяжелой черепно-мозговой травме и ожогах более 30% поверхности тела.

В 1910 году К. Schwarz выдвинул тезис: «Без кислоты не бывает язвы». Этот тезис и сегодня считается постулатом, в связи с чем основными направлениями профилактики и лечения являются: антацидная, антисекреторная и гастропротекторная терапия, направленные на поддержание pH выше 3,5 (до 6,0), нормализация моторики желудка, повышение устойчивости слизистого барьера. Исходя из физиологического соотношения моторно-эвакуаторной функции желудка и секреции HCL для профилактики и лечения стресс-язв используют: антацидные средства и гастропротекторы, антагонисты H_2 -рецепторов, ингибиторы протонной помпы [13, 28, 47, 48, 49, 50].

По нейтрализующей HCL активности антациды располагаются следующим образом: магния оксид > алюминия гидроксид > кальция карбонат > магния трисиликат > натрия гидрокарбонат. Однако все антацидные средства не обладают антипепсиновой активностью и не эффективны при кровотечении из стресс-язв и эрозий.

Гастропротекторы включают группу средств, действующих непосредственно на слизистую оболочку желудка и снижающих повреждающее воздействие на нее химических или физических факторов или препятствующих ему. Наиболее изученным препаратом этой группы, применяемым для профилактики стресс-язв, является сукральфат. При pH ниже 4,0, т.е. в кислой среде, происходит полимеризация препарата, образуется клейкое вещество, которое интенсивно покрывает язвенную поверхность. С нормальной слизистой оболочкой препарат взаимодействует в значительно меньшей степени. Кроме того, препарат стимулирует эндогенный синтез простагландинов, что повышает устойчивость слизистой оболочки желудка к действию HCL [56].

Блокаторы H_2 -рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. В России применяют три препарата: циметидин, ранитидин, фамотидин. Наиболее выраженный эффект проявляется в виде угнетения секреции HCL париетальными клетками желудка. К сожалению, у 7% больных отмечаются побочные реакции. Наиболее значимыми из них являются отрицательные действия на функцию ЦНС, способные вызывать отрицательные хроно- и инотропные эффекты, вплоть до атриовентрикулярной блокады. Кроме того, при применении H_2 -блокаторов развивается феномен усталости рецепторов, что сопровождается быстрой потерей ими антисекреторной активности [8, 27, 51].

В конце 1987 года был синтезирован омепразол – первый ингибитор протонного насоса. В кислой среде канальцев париетальных клеток омепразол превращается в активный метаболит сульфенамид, который необратимо ингибирует мембранную H^+-K^+ -АТФазу. Превращение происходит быстро (через 2–4 мин.), он эффективно

подавляет секрецию HCL, снижает общий объем желудочной секреции и угнетает выделение пепсина [10, 32, 37, 49, 50, 58]. В.И. Черний и соавт. (2009) провели клиническое исследование с целью изучения эффективности применения ингибиторов протонной помпы (применяли препарат пантопразол) в послеоперационном периоде у нейрохирургического контингента больных для профилактики развития стресс-язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Тридцать восемь пациентов были разделены на 2 группы: в группе 1 вводилось плацебо, в группе 2 – пантопразол. В результате исследования не было получено данных о влиянии препарата пантопразола (Контролока) на гуморальный статус пациентов. Состояние слизистой ЖКТ было значительно лучше в группе Контролока, чем в группе плацебо, по данным ЭГДС [25].

Стресс-язвы возникают почти сразу после начала тяжёлого заболевания, поэтому целесообразно проводить профилактику не их появления, а возможного кровотечения из них. Б.Р. Гельфанд и соавт. (2003) считают наиболее эффективными следующие профилактические мероприятия.

1. Оценка факторов риска и их значимости. Для больных, находящихся в ОИТ, особое значение в развитии острого повреждения верхнего отдела ЖКТ имеют следующие этиопатогенетические факторы: острая дыхательная недостаточность, коагулопатия, артериальная гипотезия любого генеза, сепсис. При ведении больных с ожоговой травмой особое значение имеет площадь ожога более 30%. Наличие этих нарушений является категорическим показанием для немедленного назначения средств профилактики стресс-повреждений.
2. Возраст больного. С учетом возрастных изменений сердечно-сосудистой системы возраст старше 65 лет может служить противопоказанием для применения блокаторов H_2 -рецепторов, которые обладают отрицательным инотропным и хронотропным действием.
3. Наличие сопутствующих заболеваний и органических расстройств, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику применяемых лекарственных средств. Энцефалопатия любого генеза также является относительным противопоказанием для применения блокаторов H_2 -рецепторов. Сопутствующая почечная и печеночная недостаточность является дополнительным фактором развития стресс-повреждений ЖКТ и, следовательно, определяет показания к применению фармакологической профилактики стресс-повреждений. Оптимальным фармакологическим средством является применение ингибитора протонной помпы [32].

В.Д. Cash (2002) основными принципами профилактики кровотечений из острых эрозий и язв считает:

1. Поддержание желудочного pH более 4 (при этом происходит снижение протеолитической активности желудочного сока вследствие ингибирования превращения неактивного пепсиногена в активный пепсин;

кроме того, агрегация тромбоцитов осуществляется при $pH > 5,9$).

2. Нормализация кровоснабжения и оксигенации слизистой.
3. Поддержка систем защиты слизистой. Антациды широко применялись для профилактики острых эрозий и язв в 70-е годы XX столетия. Нейтрализация свободной HCL в желудке достигалась частым (каждые 1–2 часа) введением препарата. Необходим мониторинг pH желудка и индивидуальная титрация антацидов для поддержания pH в желудке более.
4. Значительные побочные эффекты (системный алкалоз) и недостаточное подавление кислотопродукции по сравнению с другими антисекреторными препаратами ограничивают использование антацидов с профилактической целью. При кровотечении из острых эрозий и язв антацидные средства неэффективны. Антагонисты H_2 -рецепторов гистамина (циметидин, ранитидин, фамотидин): в многочисленных контролируемых исследованиях доказано преимущество антагонистов H_2 -рецепторов гистамина над антацидами и сукральфатом при профилактике массивных кровотечений из острых эрозий и язв [29, 34]. Считается, что наиболее эффективным является болюсное и пролонгированное внутривенное введение препаратов.

Оптимальная стратегия профилактики поверхностных эрозий – поддержание адекватного кровотока во внутренних органах, но этот подход редко упоминают как метод выбора профилактики стресс-язв [8]. Мониторинг кровотока во внутренних органах в настоящее время невозможен, и всё же появление стресс-язв требует тщательного контроля за показателями гемодинамики, включая при необходимости катетеризацию лёгочной артерии. Следует помнить, что при состояниях, сопровождающихся нарушением кровотока, в первую очередь страдает именно кровообращение внутренних органов. Терапевтический подход при состояниях низкого кровотока включает нагрузку объёмом для оптимизации давления наполнения желудочков и введения добутамина, оказывающего выраженное положительное инотропное действие, для улучшения сердечного выброса. Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, по-видимому, оправданно, так как в регуляции регионарного кровообращения установлена роль ренин-ангиотензиновой системы, по крайней мере, у животных [19]. Однако, пока не появятся клинические возможности мониторинга, в частности кровоснабжения внутренних органов, этот метод профилактики остаётся трудным для применения.

Среди многих причин возникновения стрессовых эрозий и язв отдельной группой выделяют обширные оперативные вмешательства, выполняемые в плановом порядке. Полноценная предоперационная подготовка обязательно включает исследование верхних отделов ЖКТ и проведение курса терапии при выявлении повреждений слизистой до их заживления (подтвержденного

эндоскопически). Подобный подход особенно важен у кардиохирургических больных. По данным Л.А. Бокерия и соавт. [2], применение искусственного кровообращения при оперативных вмешательствах на сердце и сосудах более чем в 6 раз увеличивает число гастродуоденальных кровотечений в послеоперационном периоде. Основой профилактики стрессовых повреждений ЖКТ у больных в критическом состоянии является адекватная коррекция гомеостаза и устранение (по возможности) факторов риска кровотечения. Абсолютными показаниями для проведения профилактики развития стрессовых язв (эрозий) являются: ИВЛ, ОДН, гипотензия при септическом шоке и коагулопатия (ДВС-синдром) [5].

Современный протокол лечения кровотечений представляется следующим образом. Защита дыхательных путей: мониторинг дыхания; обеспечение проходимости дыхательных путей, при необходимости – интубация трахеи. Поддержание гемодинамики: адекватный венозный доступ; инфузионная терапия; гемотрансфузия; препараты плазмы, тромбоциты (по показаниям). ИПП внутривенно. (Блокаторы H_2 -рецепторов неэффективны). Назогастральная интубация и лаваж желудка. Клинико-лабораторный мониторинг. Эндоскопическое обследование/лечение [4, 5, 17, 40].

Наиболее эффективными препаратами для подавления кислотопродукции в настоящее время являются блокаторы протонной помпы – омепразол и эзомепразол (особенно внутривенные формы). С профилактической целью применяют внутривенное болюсное введение 40 мг омепразола 2 раза в сутки не менее 3 суток [2, 5, 6]. Доказано уменьшение частоты кровотечений из острых эрозий и язв при применении блокаторов протонной помпы (омепразол, эзомепразол) по сравнению с антагонистами H_2 -рецепторов гистамина. Побочные эффекты встречаются относительно редко и проявляются головной болью, тошнотой, рвотой. В настоящее время блокаторы протонной помпы являются основными препаратами, применяемыми при развившемся кровотечении из острых эрозий и язв верхнего отдела ЖКТ [5, 6, 57]. Одним из наиболее эффективных блокаторов протонной помпы, применяющихся для остановки и профилактики кровотечения при стресс-индуцированных язвах, является эзомепразол («Нексиум», АстраЗенека). Нексиум – S-изомер омепразола – является слабым основанием и активизируется в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка, где тормозит активность Н-К-АТФ-азы и блокирует тем самым заключительную стадию секреции HCL. В 2006 г. на фармацевтический рынок России выпущена новая форма препарата эзомепразола – Нексиум для внутривенного введения. В проведенных на добровольцах исследованиях показано, что в контроле синтеза HCL в/в форма препарата не уступает пероральному приему препарата, кроме того, препарат эффективен как в виде инъекции, так и в инфузионной форме. Особо необходимо отметить, что при в/в 40 мг эзомепразола (Нексиум) обеспечивается

более высокая концентрация препарата в плазме крови, чем при в/в введении 40 мг омепразола, что обеспечивает высокую эффективность эзомепразола (Нексиума) по сравнению с омепразолом. Таким образом, можно заключить, что в/в введение Нексиума не уступает по эффективности контролю уровня HCL пероральной форме препарата, в/в эзомепразол (Нексиум) обеспечивает более быстрый и эффективный контроль pH желудка по сравнению с в/в омепразолом, что обеспечивает высокую эффективность препарата. Сукральфат является гастропротекторным препаратом и с целью профилактики кровотечения вводится по 1 г в желудок каждые 4-6 часов. В кислой среде происходит полимеризация препарата, образуется клейкое вещество, которое покрывает язвенную поверхность и защищает пораженные участки слизистой оболочки от влияния агрессивных факторов в течение нескольких часов. Учитывая то, что HCL является активатором полимеризации сукральфата, нельзя комбинировать последний с антисекреторными препаратами. Из побочных эффектов возможно развитие запора и сухость во рту. Мизопростол является аналогом простагландинов, но обладает значительными побочными эффектами, поэтому в настоящее время не рекомендуется для профилактики острых эрозий и язв. Энтеральное питание препятствует транслокации бактерий через атрофичную слизистую тонкой кишки, улучшает моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ [7, 13]. Несмотря на то, что в настоящее время отсутствуют контролируемые исследования, доказывающие эффективность энтерального питания для профилактики и лечения кровотечений из стрессовых эрозий и язв, многие авторы считают энтеральное питание важным компонентом профилактики развития острых поражений слизистой ЖКТ.

Лечение кровоточащих острых эрозий и язв верхнего отдела ЖКТ остается трудной клинической проблемой. Развившееся кровотечение (отсутствие профилактики или ее неэффективность) является показанием к выполнению эзофагогастродуоденоскопии, возможности которой для остановки кровотечения из множественных распространенных эрозий ограничены. Однако при выявлении одиночных кровоточащих эрозий и язв эндоскопический гемостаз достигается в 90% наблюдений. При неэффективности или невозможности эндоскопического гемостаза некоторые авторы рекомендуют выполнять ангиографию [41]. При стрессовых эрозиях и язвах источники кровотечения в 95% наблюдений расположены в проксимальных отделах желудка, которые на 85% получают кровоснабжение из левой желудочной артерии. Поэтому применяется селективная ангиография с введением сосудосуживающих препаратов в левую желудочную артерию или ее эмболизация. Большинство авторов [62] считают, что хирургическое вмешательство при кровотечении из острых эрозий и язв показано лишь при неэффективности других методов лечения. L.Y. Cheung (2006) на основании анализа литературы показал,

что в группе больных с кровотечением из острых эрозий после субтотальной резекции желудка рецидив его возникает в 53% наблюдений, летальность составляет 38%; после ваготомии с антрумэктомией рецидив кровотечения возникает у 29%, летальность достигает 23%. После стволовой ваготомии с дренирующей желудок операцией и прошиванием кровоточащих эрозий рецидив кровотечения развивается у 9,5% больных, летальность составляет 24%.

Таким образом, повреждения желудка при критических состояниях включают каскад патологических реакций, объединяющихся в СОПЖ, конечным результатом которого является возникновение стресс-язв и кровотечений. Профилактика и лечение осложнений раннего послеоперационного периода – актуальная задача клинической медицины. Совершенно очевидно, что выявление группы риска и проведение эффективной профилактической антисекреторной терапии – обязательная часть лечения этой тяжелой категории больных. Вместе с тем в проблеме профилактики и лечения СОПЖ остаются неясные и нерешенные вопросы. Прежде всего, необходимо с доказательной позиции определить эффективность тщательного сбора анамнеза у больных рассматриваемой группы, а также проведение профилактического исследования желудка всем больным в период подготовки к сложному хирургическому лечению. В настоящее время отсутствуют контролируемые исследования, доказывающие эффективность профилактического предоперационного и интраоперационного введения ингибиторов протонной помпы больным, имеющим мелкие эрозий, при отсутствии абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению. Требуется уточнения эффективности назначения энтерального питания для профилактики и лечения кровотечений из стрессовых эрозий и язв.

Литература

- Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. В 2 т. Пер с англ. М.; С-Пб.: Бином – Невский Диалект, 1998 Т. 2.
- Бокерия ПА., Ярустовский М.С., Шилова Е.А. Острые гастродуоденальные кровотечения в сердечно-сосудистой хирургии. М., 2004 – 186 с.
- Васильев Ю.В. Ингибиторы протонной помпы в терапии язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциируемых с нестероидными противовоспалительными препаратами // Фарматека. – 2005. – Vol. 102, № 7. – С. 1–4.
- Восканян С.Э., Тимашков Д.А., Снигур П.В. и соавт. Эффективность пантопразола в профилактике острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта и острого панкреатита после обширных внутрибрюшных операций // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 18. – С. 1135–1140.
- Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А. и соавт. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях // Consilium medicum. Прил.2, хирургия. – 2003. – С. 1135–1140.
- Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А. и соавт. Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критическом состоянии // В кн: Сепсис в начале XXI века. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М. Из-во «Литтерра», 2006. – С. 124–138.
- Гостящев В.К., Евсеев М.А. Острые гастродуоденальные язвенные кровотечения: от стратегических концепций к лечебной тактике. – М., 2005 – 352 с.
- Евсеев М.А. Профилактика стрессового эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны у пациентов в критических состояниях // Русский медицинский журнал. – 2006. – Том 14, № 20. – С. 10.
- Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М. Академкнига, 2001.
- Исаков В.А. Терапия кислотозависимых заболеваний ингибитором протонного насоса в вопросах и ответах // Consilium medicum. – 2006. – № 7. – С. 2–5.
- Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Топорков А.С. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: алгоритм диагностики и лечения // Фарматека. – 2010. – Т. 196, № 2. – С. 78–82.
- Кубышкин В.А., Шишин К.В. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде // Consilium medicum. – 2002. – Прил. 2, хирургия. – С. 33–39.
- Кубышкин В.А., Шишин К.В. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде // Consilium medicum. Хирургия. – 2004. – № 1. – С. 17–20.
- Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения // М. Медицина. – 2003. – 136 с.
- Литвицкий П.Ф. Патофизиология. / М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – Т. 2.
- Маев И.В. Место и значение ингибиторов протонной помпы в современном лечении язвенной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 3. – С. 12–13.
- Минушкин О.Н. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: некоторые вопросы тактики и стратегии ведения больных // Consilium medicum. – 2001, приложение. – № 1. – С. 15–17.
- Обзор методов диагностики и лечения желудочно-кишечных кровотечений неясной этиологии, Институт Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 132–151.
- Патологическая физиология. Под ред. А.Д. Адо. М.:Триада X, 2000.
- Покровский А.В., Казанчян П.О., Гринберг А.А. и соавт. Функционально-морфологическое состояние желудочно-кишечного тракта в условиях хронических циркулярных расстройств // Тер. Архив. – 1983. – № 3. – С. 93–96.
- Руководство по общей патологии человека. Под ред. Н.К. Хитрова. М.: Медицина, 1999.
- Ткач С.М. Эффективность контролола при функциональной диспепсии // Сучасна гастроентерологія.-2005. – № 1. – С. 21.
- Харкевич Д.А. Фармакология. М.: Медицина, 1999.
- Хохля В.П., Тарасов АА., Кононенко И.Н. О факторах риска образования острых эрозий и язв органов пищеварения у хирургических больных. Клиническая хирургия, 1987, Л. № 8. – С. 29–32.
- Черный В.И., Городник Г.А., Андропова И.А., Куглер С.Е. Эффективность применения ингибиторов протонной помпы // Медицина неотложных состояний. – 2009. – Т. 21, № 2. – С. 18–24.
- Bailey RW, Bulkley GB, Hamilton SR, et al. The fundamental hemodynamic mechanism underlying gastric "stress ulceration" in cardiogenic shock // Ann Surg 1987. – Vol. 205. – P. 597–612.
- Ben-Menachem T, Fogel R. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit: a randomized, controlled, single-blind study // Ann Intern Med. – 1994. – Vol. 121. – P. 568–575.
- Brunner G.H., Thiesemann C. The potential clinical role of intravenous omeprazole. Digestion 1992. – Vol. 51. – № 1. – P. 17–20.
- Cash B.D. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient. Crit. Care Med. 2002. – Vol.30. – № 6. – P. 373–378.
- Cheung L.Y. Treatment of established stress ulcers. World J-Surg. – BI, 2006.Vol. 5, P. 235–240.
- Conrad S.A. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Causes and treatment modalities. // Crit. Care Med. 2002. – Vol. 30. – № 6. – P. 365–368.
- Constantin V.D., Paun S., Ciofoaia W. et al. Multimodal management of upper gastrointestinal bleeding caused by stress gastropathy // J Gastrointest Liver Dis. – 2009. – Vol. 18, № 3. – P. 279–284.
- Cook D.J., Fuller H.D., Guyatt G.H. et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Canadian Crit. Care Trials Groups. // N. Engl. J Med. 1994. –Vol. 330. – P. 377–381.
- Cook D.J., Guyatt G.H., Marshall J. et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation: Canadian Crit. Care Trials Groups.// N. Engl. J Med. 1998. – Vol. 338. – P. 791–797.
- Cook D.J., Reeve B.K., Guyatt G.H. et al. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses // JAMA 1996. – Vol. 275. – P. 308–314.
- Cook D.J., Witt L.G., Cook R.J. et al. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: A meta-analysis // Am. J Med. – 1991. – Vol. 91. – P. 519–527.

37. Devault K.R. Pantoprazole: a proton pump inhibitor with oral and intravenous formulations // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. Dec. – № 1. – P. 197–205.
38. Del Guercio L.R.M. Factors for stress ulceration: Sepsis, shock, hepatic failure // *J Crit Illness.* – 1989, (Suppl.). – P. 26–30.
39. Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patients: Rationale for therapeutic benefits of acid suppression // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, № 6. – P. 351–355.
40. Finney J., Kinnersley N., Hughes M. et al. Meta-analysis of antisecretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 26. – P. 312–320.
41. Eckstein M.R., Kelemouridis V., Athanasoulis C.A., et al. Gastric bleeding: Therapy with intraarterial vasopressin and transcatheter embolization // *Radiology.* – 1984. – Vol. 152. – P. 643–646.
42. Geus W.P. Are there indications for intravenous acid-inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? *Scand. J Gastroenterol.* 2000. – Vol. 232. – P. 10–20.
43. Geus W.P., Lamers C.B. Intravenous gastric acid inhibition for stress ulcers and bleeding peptic ulcers // *Ned Tijdschr Geneesk.* – 1999. – Vol. 143, № 50. – P. 2514–2518.
44. Grigoris I., Leontiadis et al. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding // *BMJ.* – 2005 Mar. – № 12. – P. 330–368.
45. Heyland D., Griffith L., Cook D.J. et al. The clinical and economic consequences of clinically impotent gastrointestinal bleeding in the critically ill. // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 108.
46. Lanas A., Artal A., Bias J. et al. Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer. *J Clin. Gastroenterol.* 1995. – Vol. 21, № 2. – P. 103–106.
47. Lasky M.R., Metzler M.H., Phillips J.O. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients // *J Trauma.* – 1998. – Vol. 44, № 3. – P. 527–533.
48. Laterre P.F., Horsmans Y. Intravenous omeprazole in critically ill patients: a randomized, crossover study comparing 40 with 80 mg plus 8 mg/hour on intragastric pH // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29. – № 10. – P. 1931–1935.
49. Levy M.J., Seelig C.B., Robinson N.J. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – Vol. 42. – № 6. – P. 1255–1259.
50. Merki H.S., Wilder-Smith C.H. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 106. – № 1. – P. 60–64.
51. Noble D.W. Proton pump inhibitors and stress ulcer prophylaxis: pause for thought? // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 27. – P. 1175–1176.
52. Pingleton SK, Hadzima S. Enteral alimentation and gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients // *Crit Care Med.* – 1983. – № 11. – P. 13–15.
53. Raynard B., Nitenberg G. Is prevention of upper digestive system hemorrhage in intensive care necessary? // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1999. – Vol. 129, № 43. – P. 1605–1612.
54. Schuster D.R., Rowley H., Feinstein S. et al. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit // *Amer. J Med.* – 1984. – Vol. 76, № 4. – P. 623–630.
55. Simoons M., Gevers A.M., Rutgeerts P. Endoscopic therapy for upper gastrointestinal hemorrhage: A state of the art. // *Hepatogastroenterology.* – 1999. – Vol. 46. – P. 737–745.
56. Tryba M. Sucralfate versus antacids or H2 antagonists for stress ulcer prophylaxis: A meta-analysis on efficacy and pneumonia rate // *Crit. Care Med.* – 1991. – Vol. 19. – P. 942–949.
57. Vakil N., Fenerty M.B. Systematic review Direct comparative trials of the efficacy on proton pump inhibitors in the management of gastro esophageal reflux disease and peptic ulcer // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 18. – P. 556–558.
58. Van Rensburg C., Barkun A.N., Racz I. et al. Intravenous pantoprazole versus ranitidine for the prevention of PEPTIC ulcer rebleeding: a multicenter, multinational, randomized trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008 Nov. – Vol. 26. – P. 1222–1230.
59. Warzecha Z., Dembinski A., Brzozowski T. Histamine in stress ulcer prophylaxis in rats // *J Physiol. Pharma.* – 2008. – Vol. 32. – P. 1112–1118.
60. Zuckerman GR, Cort D, Shuman RB. Stress ulcer syndrome // *Intensive Care Med.* – 1988. – № 3. – P. 21–31.
61. Zuckerman G, Welch R, Douglas A, et al. Controlled trial of medical therapy for active upper gastrointestinal bleeding and prevention of rebleeding // *Am J Med* – 1984. – Vol. 76. – P. 361–366.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Дорофеев Е.В., Тюрин В.П.

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 616.9:616.126-079.4

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ
ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Dorofeev E.V., Tjurin V.P.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной клинической медицины. За последние годы отмечен значительный рост числа больных ИЭ как в нашей стране, так и за рубежом. Анализ патоморфоза ИЭ свидетельствует о неуклонном росте числа первичных его форм, увеличении числа больных ИЭ пожилого и старческого возраста. По мнению большинства исследователей, рост заболеваемости связан, прежде всего, с увеличением числа факторов риска развития этого заболевания, в том числе нозокомиальных причин. ИЭ во все времена был трудным для распознавания заболеванием в связи с многообразием клинических проявлений. Трудности ранней диагностики к запоздалому началу этиопатогенетической терапии, когда развились значительные морфологические изменения, оказывающие существенное влияние на прогноз.

Диагностика

История диагностики ИЭ берет свое начало с 1646 года, когда Lazare Reviere впервые привел его описание [11, 12, 16]. С того времени и до второй половины XIX века ИЭ в подавляющем большинстве случаев выявлялся патологоанатомами. Конец XIX и середина следующего веков были периодом расцвета физикальной диагностики болезни. В этот период были описаны практически все известные клинические симптомы ИЭ, сохранившие свое значение в настоящее время. Однако полиморфизм клинической картины и особенности течения ИЭ вызвали необходимость разработки диагностических критериев, позволяющих проводить раннюю диагностику и дифференциальный диагноз заболевания [16].

Диагностика ИЭ продолжает оставаться трудной задачей для практикующих врачей. Особенно сложно установить диагноз на начальных этапах развития болезни [9], что во многом обусловлено атипичным течением ИЭ под различными «масками», снижением количества положительных результатов бактериологического ис-

следования крови, частым выявлением ложноположительных эхокардиографических признаков. Переоценка классических признаков болезни (повышение температуры тела, сердечные шумы и др.) нередко приводит к диагностическим ошибкам в случаях ревматизма, ревматоидного артрита, системной красной волчанки и др. Если бы врачи ориентировались только на классические критерии ИЭ, то в 90% случаев его было бы невозможно распознать.

При верификации заболевания врачи испытывают большие затруднения. Только в 36–40% случаев диагноз ИЭ устанавливается при первичном обследовании пациента [10]. Средний срок установления диагноза составляет 50–90 суток, а диагностика ИЭ с преимущественным поражением правых камер сердца превышает эти сроки. В 32% случаев ИЭ даже не учитывается при проведении дифференциального диагноза, а частота первичной диагностики заболевания на операции и/или патологоанатомическом исследовании достигает 25–35%.

В 1994 году Durack D.T. и соавторы, предложили критерии ИЭ, которые получили признание во всем мире как наиболее эффективные.

Они включают «большие» и «малые» DUKE-критерии ИЭ. Большими критериями являются:

1. Положительная гемокультура из двух отдельных проб крови типичных микроорганизмов (*streptococcus viridans*, *streptococcus bovis*, НАСЕК-группа, *haemophilus* spp., *actinobacillus actinomycetemcomitans*, *cardiobacterium hominis*, *eikenella* spp., *kingella kingae*), а так же: внебольничные штаммы *staphylococcus aureus* и энтерококка (при отсутствии гнойного очага),
2. характерные эхокардиографические признаки поражения эндокарда (вегетаций на клапанах, др. структурах сердца, имплантированных материалах в отсутствии др. анатомических изменений, абсцесс или дисфункция искусственного клапана, признаки вновь возникшей недостаточности клапана и др.).

К малым DUKE-критериям относят:

1. предшествующие заболевания сердца и внутривенную наркоманию,
2. лихорадку свыше 38°C ,
3. сосудистые (артериальные эмболии, инфаркты легких, микотические аневризмы, внутрисерпные кровоизлияния, геморрагии в конъюнктиву, симптом Лукина).
4. иммунологические проявления (гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, положительная проба на ревматоидный фактор),
5. Положительный результат посева крови с выделением микрофлоры, не соответствующей большим критериям (или серологическое подтверждение активности инфекции в отсутствии микроорганизма, вызывающего ИЭ),
6. эхокардиографические признаки поражения эндокарда, не соответствующие основным диагностическим критериям (разрыв хорд клапанов, утолщение створок и др.).

Для достоверного ИЭ необходимо определение двух больших критериев, одного большого и трех малых, либо пяти малых критериев. Высока вероятность ИЭ при выявлении признаков, которые не соответствуют ни наличию, ни отсутствию заболевания. Диагноз не доказан в случае альтернативного объяснения признаков заболевания, разрешения клинических проявлений на фоне кратковременной (менее 4 дней) АБТ, отсутствии типичных морфологических изменений.

Исследования, проведенные с целью определения эффективности этих критериев, позволили верифицировать ИЭ в 62–81% случаев при наличии положительной гемокультуры. В случае отрицательных результатов посевов крови чувствительность и специфичность DUKE-критериев уменьшилась до 20–21% [11, Lamas C.C., Eukyn S.J. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years // Heart. – 2003. – Vol. 89. – P. 258–262]. Для верификации ИЭ с неустановленным возбудителем разработаны усовершенствованные DUKE-критерии. В состав усовершенствованных больших DUKE-критериев вошли:

1. Положительная гемокультура из 2-х отдельных проб крови (не зависимо от вида возбудителя), взятых с интервалом в 12 ч; или во всех 3-х; или в большинстве проб из 4-х и более посевов крови, взятых с интервалом в один и более часов;
2. Эхокардиографические признаки (МВ, абсцесс или дисфункция протеза клапана, появление новой регургитации).

К малым усовершенствованным DUKE-критериям отнесены:

1. Предшествующее поражение клапанов и (или) внутривенная наркомания,
2. Лихорадка свыше 38°C ,
3. Сосудистые симптомы (артериальные эмболии, инфаркты легких, микотические аневризмы, интракраниальные кровоизлияния, симптом Лукина и др.),

4. Иммунологические проявления (гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор и др.),
5. Увеличение размеров селезенки,
6. Анемия (снижение гемоглобина менее 120 г/л).

Диагноз ИЭ является достоверным при наличии 2-х больших критериев, 1-го большого и 3-х малых, либо – 5-ти малых критериев. В усовершенствованных критериях первым большим признаком является многократное выделение возбудителя независимо от его вида (объединен первый большой с пятым малым DUKE-критерием). Введен дополнительный малый критерий – спленомегалия. Шестой малый диагностический признак (эхокардиографические признаки, не соответствующие большим DUKE-критериям), встречается в 4–5% и большого значения не имеет, поэтому был заменен на анемию. Использование этих критериев позволяет установить достоверный диагноз у 53,2% больных с отрицательными результатами бактериологического исследования крови. Все модификации DUKE – критериев ведут к повышению чувствительности и снижению их специфичности.

Для подтверждения ИЭ, осложнившего течение врожденного порока сердца, учитывают лихорадку неясной этиологии, изменение аускультативной характеристики шумов или тонов сердца в динамике, изменение окраски кожи (бледность, иктеричность, петехии и др.), увеличение размеров сердца и селезенки, нарастающую тахикардию и одышку, признаки СН, не купирующиеся приемом сердечных гликозидов, нарушение ритма и проводимости, изменение функции печени и почек, положительные дефиниламиновую, сулемовую, тимоловую, сиаловую пробы; гипергаммаглобулинемию [11, 12, 17].

В последние десятилетия получили распространение особые клинические формы заболевания: ИЭ у наркоманов, ИЭ протезированного клапана, ИЭ у пациентов с имплантированным электро-кардиостимулятором, ИЭ у пациентов с программным гемодиализом, ИЭ у реципиентов с трансплантированными органами и др. [8, 11, 17].

Для ИЭ у внутривенных наркоманов характерно поражение интактного трикуспидального клапана с формированием его недостаточности (98,5%) и вегетациями на створках (100%); острое течение на фоне сепсиса (90%), полисиндромность клинических проявлений [7]. Возможно поражение и клапанов левых камер сердца. Визитной карточкой ИЭ трикуспидального клапана у внутривенного наркомана является тяжелая полисегментарная пневмония со множественными инфильтративными очагами, часть из которых с деструкцией легочной ткани (абсцессами). Ведущими синдромами являются: инфекционно-токсический (92%), тромбоэмболический (76%), ДВС-синдром (75%), острая сердечная и полиорганная недостаточность (45%) [2, 6, 8, 12, 17].

При ИЭПК характерны частое (66%) поражение протеза АК с формированием парапротезной фистулы и тромбоза (96%), частичный отрыв клапана (45%). В 80–100% случаев формируются абсцессы миокарда и/или

фиброзного кольца, множественные эмболии, инфаркты и абсцессы органов и др. Для раннего ИЭПК свойственно острое течение и яркая клиническая картина сепсиса. В начале заболевания шумы над областью сердца отсутствуют. У части больных они отсутствуют в течение всего заболевания. Появление систолического (фистула митрального клапана), или протодиастолического шума (парапротезная фистула аортального клапана) свидетельствует о далеко зашедшем процессе, о позднем проявлении заболевания. Фистула образуется в результате вскрытия парапротезного абсцесса в разные полости сердца. Абсцессы фиброзного кольца, наиболее свойственные этой форме заболевания, могут вскрываться в разные полости, приводя к развитию дефекта МЖП. Для позднего ИЭПК свойственны подострое течение и «стертая» клиника свойственная подострому ИЭ естественного клапана, длительная компенсация СН [12].

Диагностика ИЭ у пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором весьма затруднительна, так как заболевание имеет подострое течение. Основным симптомом является лихорадка. Решающее значение имеет выявление вегетаций (82–90%), прикрепленных к зонду-электроду [11]. Большой разрешающей способностью в выявлении вегетаций на электроде является черзпищеводная ЭхоКг. У части больных поражается трикуспидальный и другие клапаны сердца. Для ИЭ у пациентов на программном гемодиализе (1,7–5,1%) характерны «стертая» клиническая картина, проявления ХПН (уремический перикардит, миокардит и др.). Для диагностики этой формы заболевания важно определение МВ (микробная вегетация), положительной гемокультуры, признаков септического поражения печени, селезенки и др. [11].

При подозрении на эндокардит у больных после трансплантации органа следует учитывать, что в первые 30 суток чаще развивается первичный грибковый ИЭ (после трансплантации сердца – в 8%, почек – в 6%, печени – в 2%). Ему присуще острое течение, яркая клиническая картина сепсиса, развитие острой сердечной и полиорганной недостаточности, множественных ТЭО. Ведущее значение имеет определение признаков поражения клапанов (МВ, регургитация, отрыв хорд, перфорация и разрыв створок клапанов и др.), септических изменений селезенки, печени, почек и др.

Дифференциальный диагноз

Перечень заболеваний, с которыми приходится дифференцировать ИЭ на ранних стадиях заболевания, чрезвычайно широк. Дифференциальный диагноз приходится проводить с многими заболеваниями. Наиболее важными из них являются: инфекционные заболевания, сопровождающиеся лихорадкой с ознобами, спленомегалией (сальмонеллез и бруцеллез), ревматоидный артрит с системными проявлениями, острая ревматическая лихорадка, системная красная волчанка, узелковый полиартериит, неспецифический аортоартериит, антифосфо-

липидный синдром, злокачественные новообразования (неходжкинские лимфомы, лимфогранулематоз), сепсис и многие др. [3, 5, 10, 12].

Инфекционный эндокардит нередко оказывается одной из инфекционных причин лихорадки неясного генеза (повышение температуры более 38,3°С) в течение трех недель. Поэтому во всех случаях лихорадки неясного генеза необходимо проводить диагностический поиск ИЭ.

Сохраняются трудности в дифференциальной диагностике между ИЭ и острой ревматической лихорадкой, которая протекает с поражением суставов и формированием порока сердца. Проблема ранней диагностики ОРЛ в последние десятилетия связана с малосимптомностью заболевания. Признаки этих заболеваний, такие как лихорадка, патологии суставов и формирующийся порок сердца, при отсутствии проявлений ТЭО и вегетаций на клапанах сердца, определяют актуальность проведения дифференциальной диагностики с ИЭ [15]. Отличительным признаком является срок формирования порока, повторная ревматическая лихорадка в сочетании с пороком сердца.

Среди заболеваний соединительной ткани, с которыми необходимо проводить дифференциальный диагноз, важное место занимает системная красная волчанка с системными проявлениями – болезнь Стилла у взрослых. Для подострого ИЭ также свойственны иммунокомплексная патология и поражение опорно-двигательного аппарата (23–60%), проявляющееся артралгиями, артритом, тендинитами, энтезопатиями, дисцитом поясничного отдела позвоночника [4]. В 40–50% случаев клиническое течение РА проявляется гектической лихорадкой, повреждением клапанов, нарушением ритма и проводимости сердца. Однако у большинства больных РА с недостаточностью АК и МК заболевание имеет бессимптомное и относительно благоприятное клиническое течение. Для системных проявлений РА специфичны фиброзирующий альвеолит, лимфаденопатия, аутоиммунный тиреоидит, синдром Рейно, ревматоидные узлы, синдром Шегрена, которые не встречаются при ИЭ [11]. Тем не менее, проведение дифференциального диагноза между РА и ИЭ остается достаточно трудной задачей.

Сходство клинических и лабораторных проявлений ИЭ и СКВ значительно затрудняет проведение дифференциальной диагностики. С одинаковой частотой встречаются лихорадка, полисерозит, миокардит, васкулиты, гломерулонефрит и др. В случае формирования (30–45%) тромботического неинфекционного эндокардита возникают затруднения при трактовке ультразвуковой картины поражения клапанов. В клинической практике могут быть полезны диагностические критерии СКВ, разработанные Американской ревматологической ассоциацией. В состав критериев СКВ вошли: LE-клетки, антинуклеарные антитела, эритема на лице (в виде бабочки), дискоидная волчанка, фотосенсибилизация, язвы в полости рта, артрит, серозит, поражение почек с протеинурией до

0,5 г/сут, неврологические нарушения (судороги или психоз), изменения крови (гемолитическая анемия, уменьшение количества лейкоцитов до 4×10^9 /л, тромбоцитов – до 100×10^3 /л, лимфопения в двух и более пробах крови). Наличие любых 4-х критериев подтверждает диагноз заболевания. Верификация затруднена в случае атипичного течения (сочетанного или пограничного с др. системными заболеваниями соединительной ткани), а также на ранней стадии развития СКВ. Отсутствие выраженной деструкции клапанов, наличие отрицательной гемокультуры, положительные иммунологические пробы, эффект от применения преднизолона и цитостатиков подтверждает СКВ [11].

Определенные проблемы могут возникать при дифференциальной диагностике ИЭ и неспецифического аортоартериита (болезни Такаясу), протекающего с формированием недостаточности АК, обусловленной дилатацией аорты. Последнему чаще свойственны переходящие парестезии, перемежающаяся хромота у молодых женщин, сосудистые шумы, асимметрия или отсутствие пульса (чаще в зоне локтевой, лучевой и сонной артерии), различия АД на конечностях. Важное значение для верификации диагноза аортоартериита имеют данные ультразвукового сканирования сосудов и контрастной ангиографии.

Достаточно сложен дифференциальный диагноз ИЭ со злокачественными новообразованиями, особенно у людей пожилого возраста [11, 14]. Высокая лихорадка часто отмечается при гипернефроме, опухолях толстой кишки, поджелудочной железы и др. У пациентов пожилого возраста нередко имеется грубый систолический шум на верхушке как следствие хронической ишемической болезни сердца или протодиастолический шум аортальной регургитации атеросклеротического генеза. Анемия и ускоренное СОЭ свойственны обоим заболеваниям. В подобных ситуациях, прежде чем остановиться на диагнозе ИЭ, необходимо исключить опухоль, применяя все современные диагностические методы. Следует иметь в виду, что у больных пожилого и старческого возраста возможно сочетание ИЭ и опухоли в 2,5–6,1% случаев [11, Thuny F., Avierenos J.F., Tribouilloy C. Et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome

during infective endocarditis: a prospective multicentre study // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1155–1166.].

Наличие гектической лихорадки до $39-40^\circ\text{C}$ с ознобами и ночными проливными потами требует иногда исключения острого или обострение хронического пиелонефрита. Симптом Пастернацкого в сочетании с лейкоцитурией позволяет склониться в пользу пиелонефрита. Наличие симптома Ортнера и клинико-лабораторные проявления холестаза, способствуют диагностике поражения печени.

С другой стороны, у больных пиелонефритом возможно развитие ИЭ, вызванного микрофлорой, наиболее часто встречающейся при инфекциях мочевыводящих путей (кишечная палочка, протей, энтерококки и др.).

Нередко приходится проводить дифференциальный диагноз между ИЭ с НТЭ при первичном АФЛС и вторичным у больных СКВ. Первичный АФЛС, развивается в результате аутоиммунных реакций к фосфолипидам эндотелия, мембраны эритроцитов и нервных клеток. Для АФЛС характерно наличие сетчатого ливедо, тромбофлебита поверхностных и (или) глубоких вен, артериальные тромбозы и тромбоэмболии легочной артерии, церебральных сосудов и коронарных артерий; невынашивание беременности в анамнезе. Лабораторные показатели АФЛС: тромбоцитопения, Кумбс-положительная гемолитическая анемия, нарушение липидного обмена, антитела к кардиолипину и др. фосфолипидам, волчаночный антикоагулянт, антинуклеарный фактор [3]. К критериям определенного АФЛС относят: рецидивирующие спонтанные аборт у женщин молодого возраста, множественные и рецидивирующие венозные тромбозы, артериальные окклюзии, язвы ног, сетчатое ливедо, гемолитическую анемию, тромбоцитопению, увеличение концентрации антител к фосфолипидам иммуноглобулинов G или M более чем на 5 стандартных отклонений от нормы [3]. В практике врача приходится проводить дифференциальный диагноз ИЭ с НТЭ при злокачественных опухолях. Разработаны дифференциально-диагностические признаки ИЭ и заболеваний с формированием НТЭ (таблица) [10, 11].

При проведении дифференциального диагноза ИЭ с инфекционными заболеваниями, протекающими с

Дифференциально-диагностические признаки ИЭ и НТЭ

Признаки	Инфекционный эндокардит	НТЭ
Поражение сосудов	Артериальные эмболии	Венозный и артериальный тромбозы
Сетчатое ливедо	Нет	Да
Наличие неоплазмы	Нет	Да
Гемокультура	Положительная	Отрицательная
Тромбоцитопения	Нет	Да
Волчаночный антиген	Нет	Да
Антядерные антитела	Редко	Часто
Антитела к кардиолипинам	Да/Нет	Да
Данные эхокардиографического исследования	1. Множественные МВ 2. Выраженная регургитация на поражённых клапанах 3. Абсцессы миокарда, фиброзного кольца 4. Отрывы, разрывы, перфорации створок клапанов	1. Наложения на створках клапанов 2. Незначительная регургитация 3. Дополнительные Эхо-тени от створок клапанов 4. Уплотнение, утолщение створок клапанов

лихорадкой, сыпью и спленомегалией, необходимо верифицировать сальмонеллез и бруцеллез. Септическая форма сальмонеллеза является наиболее тяжелой формой заболевания. Характеризуется острым течением, лихорадкой с большими суточными размахами, повторными ознобами и обильным потоотделением, иногда образованием метастатических гнойных очагов (чаще в желчном пузыре, шейных лимфоузлах, головном мозге и др.). Диагноз устанавливают при выделении сальмонелл из крови, отсутствии поражения эндокарда.

Инфекционное заболевание бруцеллез относится к группе зоонозов с хроническим течением. Характерно хорошее самочувствие на фоне высокой лихорадки (до 38–39° С), генерализованной лимфаденопатии, спленомегалии, выраженной лейкопении, нормальной СОЭ. Главным отличием заболевания является отсутствие метастатических очагов воспаления в органах.

Лимфома, лимфогранулематоз проявляются септической лихорадкой, с ознобами, обильным потоотделением, похуданием. Для клиники неходжкинских лимфом свойственно одинаково частое поражение как всех лимфатических узлов, так и отдельных их групп, лимфоидного кольца Вальдейера и желудочно-кишечного тракта. Первыми симптомами являются увеличение одной (50%) или двух (15%) групп лимфатических узлов, генерализованная аденопатия (12%), признаки интоксикации (86–94%). В анализах крови – лейкоцитоз (7,5–11%) или лейкопения (12–20%), лимфоцитоз (18–22%), увеличение СОЭ (13,5–32%) [3]. Диагноз подтверждается на основании данных гистологического исследования лимфоузлов.

К специфичным клиническим признакам лимфогранулематоза относят: наличие в пунктате лимфатических узлов клеток Березовского-Штейнберга (100%), первоначальное увеличение лимфатических узлов шеи, средостения и подмышечных ямок (80–90%), лихорадку волнообразного характера (60–72%), кожный зуд (33%), нейтрофилез с абсолютной лимфоцитопенией (25%), умеренную нормохромную анемию (8–15%) [3].

Сепсис характеризуется тяжелым ациклическим течением, нарастающей гипохромной анемией, неправильной лихорадкой с повторными ознобами и обильным потоотделением, частым развитием септического шока и тромбогеморрагического синдрома (синдрома Мачабели), формированием метастатических (вторичных) очагов воспаления в почках, печени, селезенки, легких. При проведении эхокардиографии МВ и другие признаки поражения эндокарда не выявляются [3, 11, 12, 15].

Таким образом, для диагностики ИЭ целесообразно использовать DUKE-критерии, проводить дифференциальный диагноз с инфекционными заболеваниями, неинфекционным тромбоэндокардитом, антифосфолипидным синдромом, системными заболеваниями соединительной ткани и костно-мышечной системы, васкулитами, злокачественными новообразованиями. Использование дифференциально-диагностических

признаков и диагностических критериев, проведение лабораторных исследований, ультразвукового исследования сердца и органов брюшной полости в динамике позволяет своевременно верифицировать ИЭ. Схожесть клинической симптоматики ИЭ со многими инфекционными и неинфекционными заболеваниями требует в каждом случае длительной лихорадки проводить дифференциальную диагностику с инфекционным эндокардитом.

Литература

1. Белобородов В.Б. Лихорадка неясной этиологии // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2000. – Т. 17., № 2. – С. 34–39.
2. Иванов А.С., Мишаевский А.Л., Погромов А.П. Особенности клиники, диагностики и лечения инфекционного эндокардита трикуспидального клапана // Клини. мед. – 2001. – № 1 – С. 22–25.
3. Инзель Т.Н. Трудные вопросы в клинической практике (Лекции по клин. диф. диагностике). – Томск: Карина, 2001. – 337 с.
4. Комаров В.Т., Татарченко И.П., Савченко Р.П. Суставной синдром при инфекционном эндокардите // Научно-практическая ревматология. – 2000. – № 4. – С. 58–60.
5. Корытников К.И. Дифференциальная диагностика инфекционного эндокардита и лихорадочных состояний другого генеза // Клини. мед. – 2001. – № 5. – С. 27–29.
6. Кузьев А.И., Соболева Л.Г., Ласкин Г.М., Соболева Л.Р. Септическое поражение легких у наркоманов // Клини. мед. – 2000. – № 5. – С. 50–52.
7. Мазуров В.И., Уланова В.И. Течение инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов и лиц с предрасполагающими заболеваниями // Клини. мед. – 2001. – № 8. – С. 23–28.
8. Мишаевский А.Л. Инфекционный эндокардит трикуспидального клапана // Клини. мед. – 2001. – № 2. – С. 21–25.
9. Ребров А.П., Пономарева Е.Ю., Белова А.А. Инфекционный эндокардит: качество диагностики и клинические особенности // Тер. архив. – 2000. – № 9. – С. 50–53.
10. Татарченко И.П., Комаров В.Т. Дифференциальная диагностика // Инфекционный эндокардит: современное течение, диагностика и лечение. – Пенза: ПГИУВ, 2001. – С. 145–178.
11. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство / Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 368 с.
12. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита. – СПб.: Наука, 1995. – 230 с.
13. Шлоссберг Д., Шульман И.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. – СПб.: Невский диалект, 2000. – С. 122, 132–133, 153–157.
14. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V et al. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24, № 17. – P. 1576–1583.
15. Ferreiros E., Nacinovich F., Casabe J.H. et al. Epidemiologic, clinical, and microbiologic profile of infective endocarditis in Argentina: a national survey. // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 151, № 2. – P. 545–552.
16. Millar BC, Moore JE. Emerging issues in infective endocarditis. // Emerg. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 10, № 6. – P. 1110–1116.
17. Prendergast B.D. The changing face of infective endocarditis // Heart, 2006. – Vol. 92, № 4. – P. 879–885.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ И СТРУКТУРЫ ПЕЧЕНИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Соколова О.В.

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 616.36-008.64

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ И СТРУКТУРЫ ПЕЧЕНИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Sokolova O.V.

Синдром полиорганной недостаточности (ПОН) представляет наиболее тяжелое патологическое состояние, развивающееся как терминальная стадия практически всех острых заболеваний и травм. Особый интерес это состояние стало привлекать с 80-х годов прошлого века, когда одновременно рядом авторов убедительно было показано, что выпадение функций трех и более органов и систем пациента практически однозначно ассоциировано с неблагоприятным исходом «расе-макер» синдрома ПОН и кишечника как его мотора [18, 23, 30, 46]. Впервые определение «полиорганная недостаточность» использовали В. Eiseman и соавт. в 1977 г. и связывали данное определение с инфекционным процессом [39]. Вначале в синдром включали недостаточность легких, сердца, печени, ЖКТ и почек. Затем было предложено включить в синдром патологию других систем: систему коагуляции, метаболизма, ЦНС, поджелудочной железы. В настоящее время синдром ПОН объединяет:

- 1) острую сердечно-сосудистую недостаточность;
- 2) острую легочную недостаточность;
- 3) острую недостаточность печени;
- 4) острую недостаточность почек;
- 5) недостаточность системы крови;
- 6) недостаточность ЦНС (Ю.Л. Шевченко и соавт., 2009).

Множество аналогий местных признаков воспаления и проявлений прогрессирующей ПОН очевидны и описаны многими авторами [1, 8, 16, 17, 44]. У больных с тяжелой травмой или сепсисом происходит раннее генерализованное повышение проницаемости капилляров с потерей воды и белков, снижение онкотического давления с исходом в генерализованный отек. Клинически этот процесс в первую очередь проявляется как легочный отек с типичными явлениями раннего острого респираторного дистресс синдрома (ARDS). Впоследствии наблюдается

клеточная инфильтрация полиморфнуклеарами (ПМН), а затем моноцитами. Указанная последовательность повреждений может наблюдаться не только в легких, а также в печени, почках, сердце, селезенке и головном мозге.

Развитие органосистемных повреждений наиболее подробно изучено при сепсисе [3, 8, 12, 20, 21, 28, 35], при котором наблюдается неконтролируемое распространение из первичного инфекционного очага воспаления противовоспалительных медиаторов эндогенного происхождения. Под их влиянием происходит активация макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и ряда других клеток в органах и тканях, с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода [48]. Диссеминация микроорганизмов может вообще отсутствовать или быть трудноуловимой. Однако и этот проскок способен запускать выброс провоспалительных цитокинов на дистанции от очага [4]. Экзо- и эндотоксины бактерий также могут активировать гиперпродукцию провоспалительных цитокинов из макрофагов, лимфоцитов, эндотелия. Таким образом, суммарные эффекты, оказываемые медиаторами, формируют синдром системной воспалительной реакции (СВР). В его развитии выделяют три основных этапа. На первом этапе наблюдается локальная продукция цитокинов в ответ на действие микроорганизмов. Особое место среди медиаторов воспаления занимает цитокиновая сеть, которая контролирует процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности. Основными продуктами цитокинов являются Т-клетки и активированные макрофаги, а также другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты, стромальные клетки. На втором этапе происходит выброс малого количества цитокинов в системный кровоток. Малое количество медиаторов способно активировать

макрофаги, тромбоциты, выброс из эндотелия молекул адгезии, продукцию гормона роста. Развивается остро-фазовая реакция, которая контролируется провоспалительными медиаторами и их эндогенными антагонистами. За счет поддержания баланса и контролируемых взаимоотношений между про- и противовоспалительными медиаторами в нормальных условиях создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гемопоза. К системным адаптационным изменениям можно отнести стрессовую реактивность нейроэндокринной системы, лихорадку, выход нейтрофилов в кровяное русло, гиперпродукцию белков острой фазы в печени. На третьем этапе наступает генерализация воспалительной реакции. При выраженном воспалении некоторые цитокины могут проникать в системную циркуляцию и накапливаться в количестве, достаточном для реализации своих эффектов. В случае неспособности регулирующих систем к поддержанию гомеостаза деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску ARDS, развитию моно- и полиорганной дисфункции. На этой стадии синдрома СВР с позиции взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов первый, начальный период гипервоспаления характеризуется выбросом сверхвысоких концентраций провоспалительных цитокинов, окиси азота, что сопровождается развитием шока и ранним формированием синдрома полиорганной недостаточности. Однако уже в данный момент происходит выделение противовоспалительных цитокинов, развивается компенсаторный противовоспалительный ответ, сочетающийся со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток, – период иммунного паралича [4, 2].

Работы отечественных и зарубежных ученых убедительно показали, что около 50% больных с ПОН не имели инфекционного процесса [1, 5, 6, 14, 26, 31]. В этой связи была высказана идея, что ПОН начинается с СВР и развивается как дисрегулируемый гипервоспалительный системный ответ, а не является непосредственным продолжением сепсиса и инфекции. Одним общим фактором, который может приводить к развитию вышеупомянутых процессов, является ишемически-реперфузионная травма. В настоящее время признано, что и локальная недостаточность, и ПОН являются результатом СВР и запускаются в результате реперфузии ишемических тканей оксигенированной кровью. D.L. Carden и соавт. (2000) описывают две основные проблемы, связанные с реперфузией ишемизированных тканей. Первая – это «no-reperfusion» феномен – заключается в том, что при восстановлении кровотока некоторый процент капилляров и даже артериол остаются окклюзированными тромбами и по-прежнему поддерживают ишемию тканей. Вторая проблема заключается в генерализованном повреждении эндотелия вследствие воздействия оксидантов, фактора активации тромбоцитов (PAF), взаи-

модействия полиморфноядерных (ПМН) с эндотелием. Последние факторы ведут к транскапиллярной потере плазмы, отеку и продолжению повреждения тканей вследствие активации ПМН. Для уменьшения последствий инфузионно-реперфузионной травмы была предложена и с успехом использовалась фильтрация и инактивация лейкоцитов [22].

J.W. Salter и соавт. (2001) провели рандомизированное исследование последствий реперфузии у больных после пересадки сердца. Авторы использовали комбинацию уменьшения количества лейкоцитов с насыщением плазмы аспаратом и глутаматом. Данные исследований миокарда у 16 больных с проведенной фильтрацией лейкоцитов показали значительно меньшие ультраструктурные повреждения по сравнению с контрольной группой. Важен и другой вывод, сделанный в данном исследовании: в контрольной группе симптомы реперфузионной травмы начинались уже спустя 10 минут, в исследуемой (после фильтрации лейкоцитов) – эти симптомы не наблюдались [42]. Таким образом, в развитии ишемически-реперфузионной травмы активную роль играют эндотелиальные лейкоцитарные адгезивные молекулы (ELAM), вызывающие адгезию лейкоцитов к клеткам эндотелия. Их уровень повышается в ответ на действие цитокинов и ведет к лейкоцитарно-эндотелиальному клеточному взаимодействию и нейтрофильной инфильтрации пораженных тканей. В эксперименте было показано, что при ишемии одной доли печени в течение 45 минут уровень ELAM был повышен не только в ишемизированной доле, но и во второй доле, а также в сердце, почках, кишечнике и поджелудочной железе. В легких повышение было незначительным. Следовательно, при ишемически-реперфузионной травме ELAM активирует эндотелий в отдаленных органах и, возможно, медирует в них гипервоспалительный ответ. С этой точки зрения было бы целесообразно ограничить попадание в системный кровоток медиаторов при реперфузии ишемизированных тканей. Используя данную стратегию, J.W. Salter и соавт. (2001) был достигнут определенный прогресс путем назначения дозы коллоидов (оксиэтилкрахмала) перед реперфузией. Видеомикроскопией *in vivo* была показана значительно меньшая адгезия ПМН к эндотелию [42]. Таким образом, ПОН после ишемически-реперфузионной травмы может возникнуть вследствие нарушенного баланса про-/противовоспалительных цитокинов как в одну, так и в другую сторону. Противовоспалительные цитокины могут как защищать ткани от дальнейших эпизодов ишемии-реперфузии, так и напрямую стимулировать развитие ПОН.

Как было отмечено выше, для больных с ПОН характерно нарушение функции печени (ишемический гепатит) с высокой летальностью (58,6%), которая определяется не повреждением печени, а вызвавшей его причиной [9]. Печеночная дисфункция обычно возникает после сердечно-сосудистой, легочной и почечной недостаточности. Выявляются снижение печеночной перфузии,

гипоксия, лактат-ацидоз, повышение уровней сывороточных АЛТ и АСТ. Как следствие, возникают прогрессивная холестатическая желтуха, гипогликемия, энцефалопатия, расстройства коагуляции, прекращение окислительного фосфорилирования в митохондриях в условиях дефицита кислорода, нарушение функции мембран и синтеза белка, ионного баланса гепатоцитов [22]. При сепсисе резкий рост числа бактерий в кишечнике, транслокация бактерий и токсинов через кишечную стенку в портальный кровоток вызывают активацию купферовских клеток с выбросом цитокина, воздействующего на РНК, группы провоспалительных цитокинов. Купферовские клетки, увеличиваясь в размерах, ведут к частичной обструкции синусоидов. Повышаются циркулирующие уровни эндотелина, эндотелинзависимого фактора вазоконстрикции, вызывая сокращение постсинусоидальных сфинктеров. В результате возрастает синусоидальное сопротивление и возрастает давление в портальной системе. В норме NO оказывает малое влияние на портальный кровоток, однако это влияние, по-видимому, резко возрастает в условиях эндотоксемии и ответа эндотелия портальной системы, когда NO играет центральную роль в поддержании печеночной синусоидальной микроциркуляции. В условиях сепсиса резко уменьшается сопротивление в системе печеночной артерии и в то же время повышается в венозной системе. Происходит перераспределение регионального объема кровотока с доминированием венозной его части. Главным проявлением этого является увеличение объема крови во внутренних органах, отек и возрастающие потери в третьем пространстве, что в немаловажной степени способствует возникновению септической гиповолемии. Несмотря на максимальное компенсаторное расширение печеночной артерии вследствие эндотоксемии, потеря механизмов активного контроля ведет к неполной компенсации уменьшенного портального и системного кровотока. Таким образом, при сепсисе, несмотря на компенсаторные механизмы сосудистой печеночной системы, возникает относительная ишемия печени в условиях повышенного печеночного метаболизма [9, 41].

При гистологическом исследовании печени обнаруживают неспецифический гепатит, сопровождающийся среднезональным и периферическим некрозом. Может наблюдаться выраженный холестаз, в тяжёлых случаях со сгущением жёлчи внутри расширенных и пролиферирующих портальных и перипортальных жёлчных протоков [11]. Основной причиной повреждения печени является гипоксия (в эксперименте на животных установлено, что ишемия печени ведет к гепатоцеллюлярному апоптозу, нарушению функции, уменьшению синтеза желчи), хотя в развитии поражения печени играют роль многие факторы. Холангиолярные повреждения могут быть связаны также с нарушением обмена воды и электролитов в каналах, с эндотоксемией, действием стафилококкового эндотоксина. Реперфузия существенно усугубляет возникшие изменения, приводя к появлению в тканях

большого количества свободных радикалов кислорода. Они играют большую роль в окислении липидов с нарушением целостности клеточных мембран. В эксперименте показано, что образующийся при реперфузии супероксидный ион способен связываться с оксидом азота (NO) и вызывать повреждение гепатоцитов.

При лабораторных исследованиях отмечается значительное повышение активности трансаминаз сыворотки и увеличение протромбинового времени. Выраженность патологических изменений может определяться продолжительностью шока. Так, если шок продолжается более 24 часов, то некрозы развиваются почти у 100% больных. Насыщение крови кислородом при этом снижено. Парциальное давление кислорода в центральной зоне ниже, чем на периферии печёночной дольки. Этим объясняется большая уязвимость центральных гепатоцитов по отношению к гипоксии, часто приводящей к некрозу. Впоследствии во внутренних органах развивается выраженная вазоконстрикция, возможно, обусловленная эндогенным выбросом ангиотензина II [13]. Посевы ткани печени стерильны. Желтуха, связанная с внепечёночными инфекционными заболеваниями, носит функциональный характер и проходит при эффективном лечении инфекции.

На повышение уровня билирубина и аминотрансфераз сыворотки у небольшого числа пациентов после открытых операций на сердце уже обращалось внимание в самых первых исследованиях. Однако ретроспективные исследования последних лет обнаружили, что послеоперационная желтуха развивается в гораздо большем числе случаев, и ее частота достигает более 20%. В то же время остается невыясненной причина наблюдаемых биохимических сдвигов и их роль в развитии послеоперационных осложнений. Отмечено, что развитие послеоперационной гипербилирубинемии сопряжено с тяжелыми последствиями, а смертность при ней достигает 25% [25, 40]. Вместе с тем, в некоторых работах, напротив, отвергается связь между повышением уровня конъюгированного билирубина и смертностью [23]. Ретроспективные исследования обнаруживают много возможных факторов риска, лежащих в основе развития желтухи, среди которых различают: вид хирургического вмешательства, возраст пациента, время ИК, время пережатия аорты, объем перелитой крови и плазмы, дисфункция печени и сердечная недостаточность перед операцией, развитие гипоксемии во время операции [49]. А. Mastoraki и соавт. (2007) провели проспективное исследование, целью которого явилось изучение частоты и причины возникновения послеоперационной желтухи у больных, перенесших операцию на сердце, анализ детерминант и клинической значимости этого осложнения с учетом тяжести заболевания [36]. В него вошли 128 пациентов старше 18 лет, перенесшие операцию на сердце с использованием ИК. В зависимости от вида операции пациенты были разделены на 3 группы. В группу А вошли 50 больных, перенесших АКШ, в группу В вошли 31 пациент с

комбинированным вмешательством – протезирование аортального клапана (ПАК) + АКШ, и группу С составили 47 пациентов с протезированием митрального клапана (ПМК) + АКШ. Большинству пациентов устанавливался механический клапан. Из исследования исключались пациенты с дисфункцией печени и гипербилирубинемией в предоперационном периоде. Под дисфункцией печени подразумевалось удлинение протромбинового времени (ПТ), снижение белка сыворотки и повышение гамма-глобулина вместе с повышением печеночных ферментов. Забор крови для оценки функции печени осуществлялся за 2 дня до операции. Уровень креатинина, мочевины, глобулина, альбумина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, γ -ГТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, неконъюгированный и конъюгированный билирубин исследовался в день поступления и через 24 ч после операции. Желтухой считалось повышение уровня билирубина более 3 мг/дл.

Гипербилирубинемия развилась только у 34 пациентов. Общая частота послеоперационной желтухи составила 26,5% и была выше в группе С. Обнаружена корреляция между уровнем билирубина сыворотки и временем ИК, временем пережатия аорты, использованием интрааортального ретроградного кровотока, введением инотропов, объемом перелитой крови и плазмы. Послеоперационная желтуха развивается, главным образом, за счет повышения уровня конъюгированного (прямого) билирубина и связана с высокой смертностью, особенно при повышении его уровня в поздние сроки после операции. В первый день после операции уровень общего и неконъюгированного билирубина повышается даже у тех больных, у которых был нормальный уровень до операции. У большинства больных уровень билирубина нормализовывался в течение 7–21 дней после операции. Между тремя группами отмечалась статистически значимая разница в уровне билирубина ($p = 0,003$). Разница между группами А и С была более достоверна ($p = 0,002$). У 5 пациентов развилась дисфункция печени во время сепсиса, полиорганная недостаточность, и уровень билирубина на момент смерти составил более 21 мг/дл. У троих из них при посеве крови был выделен эпидермальный стафилококк.

Представленное проспективное исследование показало, что, несмотря на усовершенствование всех аспектов хирургического и нехирургического лечения больных за последние десятилетия, дисфункция печени остается серьезным послеоперационным осложнением с неизвестным патогенезом. Частота послеоперационной гипербилирубинемии составляет 26,5%, что согласуется с данными других исследований [25, 23, 49]. Она встречается чаще, чем предполагалось по данным ретроспективных исследований [43]. Успешный исход зависит от быстрой диагностики и лечения.

В развитии желтухи после открытых операций на сердце участвуют многие факторы. Перед операцией наиболее важным способствующим фактором является повышение давления в правом предсердии, отражаю-

щее степень печеночного полнокровия. Очевидно, что именно наличие тяжелой сердечной недостаточности предрасполагает к развитию желтухи после ИК. С.М. Chu и соавт. (1984) подтверждают, что среди пациентов с полнокровием печени вследствие сердечной недостаточности или недостаточности трехстворчатого клапана, частота послеоперационной желтухи существенно выше. M.J. Wang с соавт. (1994) выдвигают идею, что у больных с тяжелой сердечной недостаточностью в предоперационном периоде повышается давление в правом предсердии, и способность полнокровной печени выводить билирубин может снижаться. Эту же точку зрения разделяют и другие авторы [45, 33].

Анализ степени интраоперационной гипотензии и гипоксии подтверждает существующую гипотезу, что в отдельности или вместе взятые, эти факторы имеют большое значение в развитии послеоперационной желтухи. С.М. Chu и соавт. (1984) предполагают, что гипотензия в раннем послеоперационном периоде сказывается на перфузии печени, а гипоксемия уменьшает поступление в нее кислорода. Хотя патогенез поражения печени сложный и мультифакториальный, все же основным фактором в кардиохирургии является снижение системного кровотока, которое ведет к кислородному голоданию и энергетическому дефициту [47].

D'Ancona и соавт. (2003) установили, что гипоперфузию во время операции провоцируют такие факторы как: гиповолемия, удлинение времени ИК и пережатия аорты, введение инотропов. Гипоксия кишечного эпителия способствует активации печеночных макрофагов (клеток Купфера) с последующим высвобождением медиаторов. Находящиеся в состоянии острой ишемии хирургические больные могут страдать от реперфузионных повреждений тех органов, в которых в максимальной степени наблюдался перфузионный дефицит во время шока, а именно в кишечнике [29]. Снижение концентрации АТФ вследствие ишемии ведет к нарушению барьерной функции кишечного эпителия. Нарушение эпителиального и эндотелиального слоев слизистой стенки тонкой кишки способствует попаданию бактерий и токсинов в воротную вену. Печеночные макрофаги и моноциты активируются и высвобождают медиаторы воспаления, которые ведут к развитию желтухи и полиорганной недостаточности. В большинстве случаев эта желтуха обратима и не вызывает серьезных последствий. Однако, чем дольше остается гипербилирубинемия, тем выше смертность. Поэтому A. Michalopoulos и соавт. (1997) считают, что дисфункция печени наступает в результате других интраоперационных осложнений, таких как синдром низкого сердечного выброса, вынуждающий прибегать к назначению инотропов и IABP, а также интраоперационный шок или остановка сердца.

Другой фактор, ответственный за развитие дисфункции печени – количество перелитой крови. Послеоперационная желтуха развивается вследствие того, что печень, пережившая артериальную гипотензию (шок), гипоксию,

гипотермию или хроническое венозное полнокровие, неспособна связать и вывести из организма билирубин, поступающий извне при обильной гемотрансфузии.

С другой стороны, злоупотребление алкоголем или присутствие в крови HBsAg не предрасполагают к развитию гипербилирубинемии, хотя могут усиливать уже существующую печеночную дисфункцию. R.T. Mathie (1993) предполагает, что микроэмболия, свободные радикалы и расстройство печеночного кровообращения способствуют повреждению печени. Тысячи воздушных микроэмболов попадают в пациента из насоса во время ИК. Также формированию микроэмболов способствует агрегация тромбоцитов.

В возникновении послеоперационной желтухи участвует, в основном, конъюгированный билирубин. Только у небольшого числа желтушных пациентов наблюдается повышение печеночных ферментов. Снижение способности печени контролировать уровень билирубина, наряду с повышением уровня непрямого билирубина вследствие гемолиза эритроцитов, объясняет высокую частоту гипербилирубинемии после операции [34, 43]. Более того, существует четкая взаимосвязь между развитием желтухи и видом операции, поскольку тяжелая дисфункция печени наступала гораздо чаще после протезирования митрального клапана или протезирования нескольких клапанов, что, разумеется, требовало больше времени и объема гемотрансфузии, чем при АКШ [19]. К тому же, у этих пациентов чаще развиваются послеоперационные инфекционные осложнения, и гипербилирубинемии способствуют длительная ИВЛ и пребывание в реанимации.

Таким образом, эти данные подтверждают, что частота послеоперационной гипербилирубинемии за счет, главным образом, прямого билирубина, составляет примерно 26,5%, и ее патогенез остается мультифакторным. Смертность достигает 5,5%. Вид хирургического вмешательства, включающий специфические манипуляции при выполнении протезирования митрального клапана (канюляция обеих полых вен), наличие сердечной недостаточности 2-3 класса и снижение печеночного кровотока во время операции могут обуславливать развитие желтухи в послеоперационном периоде.

Общее обезболивание, интенсивная терапия синдрома полиорганной недостаточности вызывают другую проблему – лекарственное поражение печени, которое может имитировать поражение при синдроме ПОН. К настоящему времени зарегистрировано около 1000 препаратов, обладающих способностью вызывать поражение печени, причем 40 из них могут провоцировать острую печеночную недостаточность. Прием одновременно двух средств и более существенно повышает риск развития лекарственного гепатита. При этом их совместный гепатотоксический эффект может носить характер аддитивного (сумма повреждающего действия каждого из препаратов), синергического (взаимное усиление повреждающего действия) и потенцирующего (усиление

влияния токсического вещества под влиянием нетоксического) [14]. Частота госпитализаций по поводу тех или иных проявлений лекарственной болезни достигает 1,9–6,2%. Частота фатальных исходов при лекарственном поражении достигает 11,9% [14]. Гепатотоксическим потенциалом обладают препараты, молекулы которых подвергаются реакциям биотрансформации в печени, это реакции окисления, восстановления и гидролиза, а также реакции связывания лекарственных веществ или их метаболитов с различными кислотными остатками. К препаратам, обладающим наиболее высоким индексом печеночной экстракции, относят Верапамил, Лабеталол, Лидокаин, Морфин, Пентозацин, Пропранолол, Этмозин [7, 15]. Механизм действия прямых гепатотоксинов заключается в непосредственном повреждении клеточных структур, денатурации белков, активации перекисного окисления липидов. Следствием этих повреждений является некроз гепатоцитов и/или жировая дистрофия печени. Как правило, гибель гепатоцитов развивается по типу коагуляционного некроза (апоптоза) вокруг центральных вен. Некрозы захватывают секторы печеночных долек или даже всю дольку. Гибель 65-80% паренхимы считается критической [24].

Лекарственные поражения печени не имеют характерной клинической картины. Тяжесть течения варьирует от бессимптомного до тяжелого, с развитием печеночной недостаточности. Лекарственная гепатопатия может протекать остро или хронически. При поражении гепатоцитов повышаются АЛТ-А, АСТ-А при коэффициенте де Ритиса (АЛТ-А / АСТ-А) меньше 1 выявляется воспалительный тип ответа, больше 1 – некротический тип. Повышение щелочной фосфатазы указывает на холестатический тип поражения. Выявленные антитела (ANA, ASMA, AMA, анти-LKM 1, анти-LKM 2, как правило, в низком титре) косвенно указывают на иммуноаллергический патогенез повреждения. Отмена препарата и наступающее после этого лабораторное улучшение представляет собой важный критерий лекарственной гепатопатии (проба с элиминацией) [7].

Таким образом, поражение печени при синдроме ПОН остается не до конца понятным. В частности, вызывают дискуссию причины СВР и патологического перераспределения кровотока в микроциркуляторном русле. Требуется уточнения роль и значение лекарственной гепатопатии в развитии дисфункции печени. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения вопросов профилактики и коррекции воспалительного ответа.

Литература

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения. – М., Медицина, 1989. – 367 с.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. Ивашкина В. Т. – М.: М-Вести, 2002. – 416 с.
3. Войно-Ясенецкий В.Ф. Очерки гнойной хирургии. СПб.; М.: Невский диалект, 2000.
4. Гельфанд Б.Р., Руднов В.А., Проценко Д.Н. и соавт. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия. В кн: Сепсис в

- начале XXI века. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. — М. Из-во «Литтерра», 2006. — С. 16–48.
5. Гельфанд Б.Р., Еременко А.А., Проценко Д.Н. и соавт. Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке // *Consilium medicum*. — 2007. — Том 8, № 7. — С. 48–54.
 6. Губергриц Н.Б., Голуб Е.Ю. Хронічна абдомінальна ішемія // *Сучасні медичні технології*. — 2010. — № 2. — С. 81–90.
 7. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Издат. Дом «М-Вести». — 2005. — 536 с.
 8. Интенсивная терапия. Под. Ред. В.Д. Малышева. М. Медицина, 2002.
 9. Козлов В.К. Ишемический септический гепатит. В кн: Сепсис. Этиология, иммуннопатогенез, концепция современной иммунотерапии // [http://www. Fam-poland.com/](http://www.Fam-poland.com/) — 2007. — 296 с.
 10. Лобачева Г.В. Факторы риска развития ранних осложнений и их коррекция у больных после операций на открытом сердце. Автореф. дис. д-ра мед. наук. — М., 2000. — 46 с.
 11. Мишнев О.Д., Щеголев А.Н., Трусов О.А. Патологоанатомический диагностика сепсиса. В кн: Сепсис в начале XXI века. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. — М. Из-во «Литтерра», 2006. — С.139–172.
 12. Руководство по хирургическим инфекциям. Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. М.: Трида Х, 2004.
 13. Шевченко Ю.Л., Гороховатский Ю.И., Азизова О.А., Замятин М.Н. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии // Издание РАЕН. — 2009, 273 с.
 14. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени // *Гастроэнтерология Приложение к журналу Consilium medicum*. — 2007. — № 1. — С. 16–22.
 15. Abdelmalek M.F., Angulo P., Jorgensen R.A. et al. Betaine, apromisin new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis results of a pilot study // *Am J Gastroenterol*. — 2001. — Vol. 96. — P. 2711–2717.
 16. Asimakopoulou G. Mechanisms of the systemic inflammatory response // *Perfusion*. — 1999. — Vol. 14, № 4. — P. 269–277.
 17. Bendszus M., Reents W., Franke D, et al. Brain damage after coronary artery bypass grafting // *Arch. Neurol*. — 2002. — Vol. 59, № 5. — P. 1090.
 18. Boekhorst T, Urlus M, Doesburg W, et al. Etiologic factors of jaundice in severely ill patients. A retrospective study in patients admitted to an intensive care unit with severe trauma or with septic intra-abdominal complications following surgery and without evidence of bile duct obstruction // *J Hepatol* 1988;7:111–117.
 19. Bohmer T, Kjekshus E, Nitter-Hauge S. Studies on the elimination of bilirubin pre-operatively in patients with mitral valve disease. *Eur Heart J* 1994;15:10–16.
 20. Bon R.C. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plain forcomparable definitions // *Ann Intern Med*. — 1991. — Vol. 114. — P. 332–333.
 21. Bon R.C. Pathogenesis of sepsis // *Ann Intern Med*. — 1991. — Vol. 115. — P. 457–469.
 22. Carden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ischaemia-perfusion injury // *J Pathol*. — 2000. — Vol. 190, № 3. — P. 255–266.
 23. Chu CM, Chang CH, Liaw YF, Hsieh MJ. Jaundice after open heart surgery: a prospective study // *Thorax*. — 1984. Vol. 39. — P. 52–56.
 24. Clemmesen J.O., Hoy C.E., Jeppesen P.B. et al. Plasma phospholipid fatty acid pattern in severe liver disease // *J Hepatol*. — 2000. — Vol. 32, № 3. — P. 481–487.
 25. Collins JD, Bassendine MF, Ferner R, Blesovsky A, Murray A, Pearson DT, et al. Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery // *Lancet*. — 1983. — № 1. — P. 1119–1123.
 26. Cooper D., Chitman K.D., Williams M.C. et al. Time-dependent platelet-vessel wall interactions induced by intestinal ischemia-reperfusion // *Amer. J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. — 2003. — Vol. 284, № 6. — P. G1027–G1033.
 27. D'Ancona G, Baillot R, Poirier B, Dagenais F, de Ibarra JI, Bauset R, et al. Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery // *Tex Heart Inst J*. — 2003. — Vol. 30. — P. 280–205.
 28. Dellinger R.P. Cardiovascular management of septic shock // *Crit. Care Med*. — 2003. — Vol. 31. — P. 946–955.
 29. Desai JB, Ohri SK. Gastrointestinal damage following cardiopulmonary bypass // *Perfusion*. — 1990. — № 5. — P. 161–168.
 30. Gipson PR, Dudley FJ. Ischemic hepatitis: clinical features, diagnosis and prognosis // *Aust NZ J Med*. — 1984. — Vol. 14. — P. 822–27.
 31. Golubović G., Tomašević R., Begić-Janeva A. Acute ischaemic hepatitis caused by progressive dissecting aortic aneurysm. A case report // *Arch gastrohepatol*. 2001. — Vol. 20, № 1–2. — P. 118–122.
 32. Harbrecht BG, Zenati MS, Doyle HR, et al. Hepatic dysfunction increases length of stay and risk of death after injury // *J Trauma*. — 2002. — Vol. 53. — P. 517–523.
 33. Hayashida N, Shoujima T, Teshima H, Yokokura Y, Takagi K, Tomoeda H, et al. Clinical outcome after cardiac operations in patients with cirrhosis // *Ann Thorac Surg*. — 2004. — Vol. 77. — P. 500–505.
 34. Klepetko W, Miholic J. Jaundice after open heart surgery: a prospective study // *Thorax*. — 1985. — Vol. 40. — P. 80–85.
 35. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J. International Sepsis Definitions Conference // *Crit. Care Med*. — 2003. — Vol. 30. — P. 1250–1256.
 36. Mastoraki A., Karatzis E., Mastoraki S. et al. Postoperative jaundice after cardiac surgery // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. — 2007. — Vol. 6, N 4. — P. 383–387.
 37. Mathie RT. Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass // *Crit Care Med* — 1993. — Vol. 21. — P. 72–76.
 38. Michalopoulos A, Alivizatos P, Geroulanos S. Hepatic dysfunction following cardiac surgery: determinants and consequences // *Hepatogastroenterology*. — 1997. — Vol. 44. — P. 779–783.
 39. Nunes G, Blaisdell FW, Margaretten W Mechanism of hepatic dysfunction following shock and trauma // *Arch Surg*. — 1970. Vol. 100. — P. 546–556.
 40. Olsson R, Hermodsson S., Roberts D., Waldenstrom J. Hepatic dysfunction after open-heart surgery // *Scand. J Thorac Cardiovasc Surg*. — 1984. — Vol. 18. — P. 217–222.
 41. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock // *N Engl J Med*. 2001. — Vol. 345. — P. 1368–1377.
 42. Salter J.W., Krieglsten C.F., Issekutz A.C. et al. Platelets modulate ischemia / reperfusion — induced leukocyte recruitment in the mesenteric circulation // *Amer. J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. — 2001. — Vol. 281, № 6. — P. 1432–1439.
 43. Sanderson RG, Ellison JH, Benson JA Jr, Starr A. Jaundice following open-heart surgery. // *Ann Surg*. — 1967. — Vol. 165. — P. 217–224.
 44. Soultati A., Dourakis S.P. Liver dysfunction in the intensive care unit // *Annals of Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 18, № 1. — P. 35–45.
 45. Suman A, Barnes DS, Zein NN, Levinthal GN, Connor JT, Carey WD. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD scores. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. — 2004. — № 2. — P. 719–723.
 46. Van der Poll T., van Deventer S.J., ten Cate H. Tumor necrosis factor is involved in the appearance of interleukin-1 receptor antagonist in endotoxemia // *J Infect. Dis*. — 1994. — Vol. 169. — P. 359–366.
 47. Vazquez P, Lopez-Herce J, Carrillo A, Sancho L, Bustinza A, Diaz A. Hepatic dysfunction after cardiac surgery in children. // *Pediatr Crit Care Med*. — 2001. — № 2. — P. 44–50.
 48. Vincent J.L. Hemodynamic support in sepsis shock // *Intens. Care Med*. — 2001. — Vol. 27 (suppl.). — P. 80–89.
 49. Wang MJ, Chao A, Huang CH, Tsai CH, Lin FY, Wang SS, et al. Hyperbilirubinemia after cardiac operation. Incidence, risk factors, and clinical significance // *J Thorac Cardiovasc Surg*. — 1994. — Vol. 10. — P. 429–436.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ КАРЦИНОМАТОЗА БРЮШИНЫ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Соловьёв И.А., Балюра О.В.

Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург

УДК: 616.381-006.6-06-08

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ КАРЦИНОМАТОЗА БРЮШИНЫ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Soloviev I.A., Baljura O.V.

В последние годы регистрируется неуклонный рост онкологической заболеваемости, в том числе злокачественными опухолями органов брюшной полости [6]. Прогрессивное увеличение числа онкологических больных происходит главным образом за счёт пациентов с поздними стадиями заболевания [1, 8]. Причинами этого являются несвоевременное обращение пациентов за медицинской помощью, отсутствие онкологической настороженности у врачей поликлинического звена, недостаточная медицинская информированность населения [11]. Рост числа больных с запущенными опухолями неизбежно сопровождается увеличением количества осложнений. В то же время необходимо отметить, что осложнения зачастую возникают на достаточно ранних стадиях заболевания, когда ещё остаются перспективы эффективного воздействия на онкологический процесс.

Подавляющее число больных осложнёнными формами онкологических заболеваний органов брюшной полости поступают не в специализированные лечебные учреждения, а в многопрофильные стационары неотложной помощи [5]. Тяжесть состояния пациентов, характер основного заболевания и его осложнений обуславливают необходимость проведения интенсивной терапии и экстренного хирургического лечения.

В связи с этим диагностика и лечение больных осложнёнными формами онкологических заболеваний является важной и актуальной клинической задачей.

Одним из наиболее частых путей метастазирования злокачественных новообразований, в первую очередь органов брюшной полости, является диссеминация опухолевых клеток по брюшине [43–48, 50–52, 57].

Перитонеальный карциноматоз – это особая форма метастазирования рака, результат местного распространения злокачественной опухоли с вовлечением брюшины и появлением свободных опухолевых имплантатов в брюшной полости [2].

По данным различных авторов частота выявления

карциноматоза брюшины во время впервые выполненного оперативного лечения по поводу рака толстой кишки составляет в среднем 7%. Прогрессирование заболевания в виде карциноматоза брюшины после радикальных операций встречается у 4–19% пациентов. В случае рецидива колоректального рака перитонеальный карциноматоз выявляют более чем в 44% наблюдений [28, 34, 37].

По данным Р.Н. Sugarbaker (2007) в 10–20% случаев при выполнении радикального вмешательства по поводу рака желудка ещё до основного этапа операции на поверхности брюшины определяются единичные опухолевые клетки. На сегодняшний день наиболее часто источником перитонеального карциноматоза является рак яичников. Частота его обнаружения у пациенток с раком яичников составляет 50–60% [4, 7, 53].

Продолжительность жизни таких больных составляет в среднем 1,2–5,0 месяцев [24, 41, 58]. Карциноматоз брюшины определяет летальный исход заболевания 20–40% больных раком желудка [59, 60].

Считается, что диссеминация по брюшине может развиваться лишь после того, как опухоль прорастет все слои стенки полого органа, и в этот процесс вовлекается его серозный покров. На поражённой брюшине образуются опухолевые конгломераты (имплантаты). С этого момента опухолевые клетки способны отделяться и распространяться по брюшине, сначала охватывая прилежащие участки, а затем и весь брюшинный покров [22, 29]. Таким образом, формирование карциноматоза брюшины начинается с появления свободных опухолевых клеток в брюшной полости, выявить которые позволяет методика проведения смывов с поверхности брюшины [16, 19, 27, 32, 36].

В настоящее время нет стандартных общепринятых способов оценки распространенности карциноматоза брюшины. Для оценки распространенности перитонеального карциноматоза наиболее часто используют классификацию, представленную, в таблице 1. Её ключ-

чевыми классификационными параметрами являются: распространённость и размер опухолевых очагов [41].

Доказано, что выживаемость пациентов с карциноматозом брюшины напрямую зависит от степени его распространённости [41], а значит от стадии перитонеального карциноматоза (табл. 2).

Наличие перитонеального карциноматоза, независимо от первичного его источника, определяет весь спектр патологических процессов в брюшине и в кишечной трубке. В результате их прогрессирования у больных с карциноматозом брюшины могут развиваться такие жизнеугрожающие осложнения, как напряженный асцит и острая кишечная непроходимость (ОКН).

Злокачественный асцит представляет собой патологическое накопление жидкости в брюшной полости, развивающееся вследствие опухолевого поражения брюшины – карциноматоза брюшины [40].

В основе образования злокачественного асцита лежат несколько патофизиологических механизмов [42]. Одним из них является неоваскуляризация париетальной брюшины. В настоящее время установлено, что рост опухоли и величина продукции асцитической жидкости пропорциональны скорости неоангиогенеза.

Определенную роль в стимуляции неоангиогенеза играют продуцируемые опухолевыми клетками цитоплазматические металлопротеиназы. Последние способствуют ремоделированию межклеточного вещества ткани и процессу метастатического распространения [15, 35, 56].

Другим фактором образования злокачественного асцита является повышенная проницаемость сосудов опухоли [39]. Исследования последних лет выявили увеличение образования асцитической жидкости при раке яичников в области участков брюшины, не вовлеченных в опухолевый процесс, предположив, что причиной этого явилось повышение проницаемости интактных сосудов.

Так же важным фактором формирования малигнизированного асцита является лимфатическая обструкция, препятствующая всасыванию брюшиной жидкости и белка [12, 14, 21].

Лечение напряженного злокачественного асцита представляет собой трудную клиническую проблему. Основным направлением в терапии данного состояния является эвакуация асцитической жидкости либо при помощи катетеризации брюшной полости, либо при помощи перитонеального порта под контролем состояния пациента с последующей коррекцией объема циркулирующей крови, гипоальбуминемии и ликвидацией постэвакуаторного синдрома, а так же проведение паллиативной внутрибрюшинной химиотерапии [3].

ОКН является синдромом, характерным для целого ряда заболеваний. Причины нарушения пассажа по пищеварительной трубке различны, и, соответственно, исходя из этих причин и механизмов, наблюдаются характерные особенности ОКН в той или иной ситуации. А,

Табл. 1. Классификация перитонеального карциноматоза по распространённости

Стадия	Макроскопическое описание карциноматоза
0	Отсутствует видимая макроскопически диссеминация опухоли
1	Опухолевые очаги по брюшине менее 5 мм (в самом большом измерении), занимают один отдел брюшной полости
2	Опухолевые очаги по брюшине менее 5 мм, но располагаются диффузно по брюшине во всех отделах живота
3	Опухолевые очаги по всей брюшине размерами от 5 мм до 20 мм в наибольшем размере
4	Большие злокачественные пласты опухоли более 20 мм в диаметре

Табл. 2. Зависимость продолжительности жизни больных от стадии карциноматоза брюшины

Стадия карциноматоза брюшины	Медиана выживаемости, мес.
I стадия (опухолевые очаги по брюшине менее 5 мм (в самом большом измерении), занимают один отдел брюшной полости)	12,5
II стадия (опухолевые очаги по брюшине менее 5 мм, но располагаются диффузно по брюшине во всех отделах живота)	8,3
III стадия (опухолевые очаги по всей брюшине размерами от 5 мм до 20 мм в наибольшем размере)	4,4
IV стадия (большие злокачественные пласты опухоли более 20 мм в диаметре)	2,7

следовательно, и существуют особенности в диагностике и лечении таких пациентов.

Острая кишечная непроходимость, которая развивается у пациентов вследствие прогрессирования злокачественной опухоли и развития перитонеального карциноматоза так же имеет свои особенности, которые вытекают из патогенеза данного вида ОКН.

Большинству пациентов с данной патологией оказывается медицинская помощь не в специализированных стационарах, а в многопрофильных стационарах скорой медицинской помощи. В связи с этим в диагностике и лечении данной категории пациентов имеется целый ряд определенных трудностей.

Все начинается с того, что большинство из этих больных поступают с диагнозом «Спаечная кишечная непроходимость» и диагностические мероприятия в отношении данных пациентов проходят по стандартам, предназначенным для данной патологии. При этом не учитывается, что при ОКН карциноматозного генеза субстрат нарушения пассажа по кишечной трубке иной. В связи с этим существуют определенные особенности в клинической картине и трактовке результатов инструментальных методов исследования.

Первое упоминание в литературе, рассматривающее эту проблему, было сделано в 1973 году L. Robert в статье «Small intestinal obstruction from peritoneal carcinomatosis». Этот факт подтверждает, что данная проблема неотложной онкологии и хирургии является относительно моло-

дой. В данной статье авторами представлен опыт лечения 111 больных ОКН карциноматозного генеза в период с 1939 по 1970 год. Данное исследование было ретроспективным и основывалось на изучении историй болезней пациентов и оценки результатов их лечения. В данном исследовании все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по половому и возрастному составу. В первую группу вошли 38 больных с диагнозом: «Острая тонкокишечная непроходимость при перитонеальном карциноматозе». Пациенты данной группы получали терапию в следующем объеме: проведение внутривенных инфузий и декомпрессия проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта при помощи назогастрального зонда. В этой группе консервативными мероприятиями явления непроходимости были устранены у одиннадцати пациентов на 13-е сутки после госпитализации и позже. У шести пациентов этой группы повторного возникновения ОКН не отмечалось. У пяти пациентов отмечались рецидивы, причём у двоих они купировались медикаментозно проведением консервативных мероприятий, а для лечения других трёх больных потребовалось выполнение хирургического вмешательства. Во вторую группу вошло 72 больных с диагнозом: «Острая тонкокишечная непроходимость при перитонеальном карциноматозе». Всем пациентам данной группы выполнялось хирургическое вмешательство после проведения предварительной короткой предоперационной подготовки. Оперативное вмешательство, чаще всего, у этих больных включало выполнение резекции поражённого участка тонкой кишки или наложение обходного анастомоза, а иногда приходилось выполнять формирование энтеростомы. Купирование явлений ОКН на 13-й день от момента госпитализации отмечалось во второй группе у 40 больных. Смертность на 13-е сутки после госпитализации в первой группе составила 13% (5 человек), а во второй – 24% (17 человек). Пятилетняя выживаемость в данном исследовании составила 5% [38].

В большинстве других работ, посвящённых данной проблеме, также приводятся результаты лечения таких больных с использованием как хирургических (паллиативные операции), так и консервативных методов. Предпочтение в выборе лечебной тактики в отношении пациентов с ОКН карциноматозного генеза в большинстве случаев отдается оперативным методам.

По всей видимости, такая агрессивная хирургическая тактика в отношении больных ОКН карциноматозного генеза связана с плохим пониманием причин развития моторно-эвакуаторных нарушений в желудочно-кишечном тракте на фоне прогрессирования перитонеального карциноматоза.

Одним из первых клиницистов, который занимался лечением таких пациентов был S. Lop. Он отмечал, что лечение таких больных должно включать паллиативную хирургическую операцию малого объёма, выполняемую исключительно по жизненным показаниям с целью устранения непроходимости. Автор описывал 34 случая

хирургического лечения ОКН у больных с карциноматозом брюшины. У всех пациентов в анамнезе присутствовало онкологическое заболевание («первичный рак»): у 31 пациента оно локализовалось в брюшной полости (рак яичника, прямой кишки, поджелудочной железы, желудка и других органов), у 3 – внебрюшной локализации (рак лёгких, мезотелиома). Автором были выделены следующие клинические признаки ОКН карциноматозного генеза: боли в животе, симптомы желудочной и кишечной диспепсии. Для хирургического лечения данных больных применялись следующие оперативные вмешательства: формирование обходных межкишечных анастомозов – 22 случая, формирование энтеростомы – 6 случаев, резекции – 4 случая, в 7 случаях больные признаны неоперабельными в ходе выполнения лапаротомии. Послеоперационная летальность в данном исследовании составила 18%. У 44% пациентов имелись послеоперационные осложнения в виде нагноения послеоперационной раны. Повторные эпизоды обструкции развивались у 17% больных. Средняя выживаемость в послеоперационном периоде составила 4 месяца. Полученные авторами результаты говорят о крайне низкой эффективности оперативного лечения больных ОКН карциноматозного генеза [30].

Другие авторы проводят сравнение результатов хирургического и симптоматического лечения больных ОКН, имеющих в анамнезе операцию по поводу «первичного рака». В данном исследовании все больные были разделены на две группы. В первую входили 33 человека, они получали хирургическое пособие; во вторую – 26 человек, получавших симптоматическую терапию. Смертность в первой группе составила 39,3% (13 человек), во второй – 64% (14 человек). Случаи рецидива ОКН встречались у 2 больных из первой группы, и 2 больных из второй. Средняя продолжительность жизни у прооперированных больных первой группы составила 147 дней, во второй группе – 65 дней [55].

В последующие годы существенного прогресса в лечении данной категории больных достигнуто не было, несмотря на то, что многие врачи продолжали заниматься данным вопросом [17, 18, 20, 54]. Случаи ОКН вследствие перитонеального карциноматоза регистрируются у лиц женского пола в два раза чаще, чем у лиц мужского пола. Возраст больных часто варьирует от 40 до 90 лет. Количество больных, у которых в анамнезе было произведено хирургическое вмешательство по поводу «первичного рака», составило 70–90%. В качестве помощи таким больным чаще всего выполняются паллиативные оперативные вмешательства в виде формирования энтеростомы или наложения обходных межкишечных анастомозов. Средняя выживаемость таких больных, по данным различных авторов, составляет 147–175 дней. Основным прогностическим фактором большинство авторов считает способность усваивать твёрдую пищу. При её наличии у больного прогноз был более благоприятным, а если способность больного с данной патологией усваивать твёрдую пищу отсутствовала, прогноз чаще всего был

неблагоприятный [52].

Учитывая низкую эффективность оперативного лечения данной категории больных, некоторые авторы отдают приоритет в лечении ОКН карциноматозного генеза консервативным мероприятиям.

Разрабатывались все новые и новые способы декомпрессии желудочно-кишечного тракта без выполнения оперативного вмешательства под наркозом.

М. Gauderet и соавт. предложили методику наложения гастростомы без выполнения лапаротомии таким больным. Наложение гастростомы выполнялось чрескожно с помощью фиброгастроскопа. Данная методика оказалась проста в исполнении и не требует специальных навыков. Но при выполнении данной манипуляции необходимо присутствие как минимум двух специалистов: врача-эндоскописта и хирурга [23].

После апробации этой методики и подтверждения её эффективности многие авторы стали использовать её при лечении острой кишечной непроходимости карциноматозного генеза [13, 18, 26, 31, 33]. Наложение эндоскопической подкожной гастроэнтеростомы или еюностомы (PEG/PEY) – это простой и эффективный метод достижения стабильной декомпрессии проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта без выполнения лапаротомии и без использования обычной назогастроинтестинальной интубации. PEG может использоваться также для энтерального питания больного. При использовании данной методики у больных ОКН карциноматозного генеза осложнений, связанных с наложением подкожной гастроэнтеростомы или еюностомы, авторы не отмечают.

Другие авторы наиболее адекватной тактикой лечения больных ОКН вследствие перитонеального карциноматоза считают проведение срочной предоперационной подготовки и выполнение циторедуктивной операции с внутрибрюшной гипертермической химиотерапией. Данное направление терапии таких пациентов направлено на одномоментное устранение причины нарушенного пассажа по кишечной трубке и максимально радикальное выполнение оперативного вмешательства ввиду наличия злокачественного онкологического процесса в брюшной полости. Кумулятивный показатель 5-летней выживаемости у таких больных составляет 4–6% [9, 10, 52].

На сегодняшний день нет единого мнения по поводу патогенетических механизмов развития ОКН у больных с перитонеальным карциноматозом. По мнению отдельных авторов, основную роль в патогенезе ОКН карциноматозного генеза играет, так называемая, «адреналовая недостаточность» [20]. Они же отмечают возможность использования кортикостероидов, как вариант консервативной терапии у больных ОКН при диссеминированных формах рака.

В 2006 году была предложена схема срочного лечения больных ОКН карциноматозного генеза, признанных неоперабельными [25]. Данная схема состоит из нескольких этапов оказания помощи данным больным. Оценка

результатов эффективности лечения проводится после завершения каждого этапа. Основными компонентами консервативной терапии ОКН карциноматозного генеза являются: применение назогастроинтестинальной интубации для декомпрессии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, инфузионной терапии, антиэметиков, стероидных гормонов, а так же антисекреторных препаратов. Средняя выживаемость при таком лечении составила 150–175 дней.

Сходные результаты лечения таких пациентов с использованием аналогичной схемы были получены и другими авторами [33]. Средняя выживаемость у больных ОКН обычно составляет 135–165 дней. Достоверно значимых различий данного показателя не наблюдается между пациентами, лечение которых включало оперативное вмешательство, и пациентами, которым проводилось симптоматическая терапия.

Таким образом, из анализа современной отечественной и зарубежной литературы следует, что в настоящий момент проблему диагностики и лечения больных ОКН карциноматозного генеза нельзя считать окончательно решённой. Оптимизация лечебно-диагностической тактики в отношении данной категории больных напрямую зависит от понимания патогенетических механизмов формирования синдрома ОКН при карциноматозе брюшины.

Литература

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований: Россия, 2000 год // Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000. – М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. – С. 85–106.
2. Беляев А.М., Багненко С.Ф., Рухляда Н.В. Внутрибрюшная химиотерапия злокачественных опухолей брюшной полости. Монография. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2007. – 254 с.
3. Беляев А.М., Захаренко А.А., Кошелев Т.Е. Патогенез карциноматозного асцита // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. Т. 29, №1. – С. 205–209.
4. Беришвили А.И., Кузнецов В.В., Горбунова В.А., Блюменберг А.Г. Хирургическое лечение рака яичников III–IV стадии // Вестн. хирургии. 2002. – Том 161, № 1. – С. 48–50.
5. Гринев М.В., Беляев А.М., Карачун Р.В. Алгоритм лечения запущенных и осложненных форм колоректального рака. – СПб НИИ им. И.И.Джанелидзе, 2003. – 12 с.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 году // Вестн. Рос. онкол. науч. центра РАМН. – 2009. – Т. 20, № 3. – С. 52–90.
7. Жордания К.И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников // Практик. онкол. – 2000. – №4. – С. 19–24.
8. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге, в районах города в 2007 году // Ежегодник Популяционного ракового регистра. – СПб., 2008. – 256 с.
9. Симонов Н.Н., Аксенов А.В., Рыбин Е.П., Олейник В.В. Кишечная непроходимость при распространенных злокачественных опухолях женских половых органов: хирургическая тактика и комбинированные операции // Вестник хирургии. – 1999. – Т. 158, № 2. – С. 55–59.
10. Тарасов В.А., Побегалов Е.С., Виноградова М.В., Шаров Ю.К. Хирургическое лечение больных метастатическим раком // Практическая онкология. – СПб., 2005. – Т. 6, № 2. – С. 92–102.
11. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи стран СНГ. – М., 2000. – С. 48–51.
12. Appleqvist P., Silva J., Salmeda L., Kostianien S. On the treatment and prognosis of malignant ascites; is survival time determined when the abdominal paracentesis

- is needed? // J. Surg. Oncol. – 1982. – Vol. 20. – P. 238.
13. Bhavana P. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with malignant bowel obstruction due to ovarian carcinoma // Gynecologic Oncology. – 2005. – Vol. 96. – P. 330–334.
 14. Bronskill M.J., Bush R.S., Eye G.N. A quantitative management of peritoneal drainage in malignant ascites // Cancer. – 1977. – Vol. 40. – P. 2375.
 15. Brown P.D. Matrix metalloproteinase inhibitors // Breast Cancer Res. Treat. – 1998. – Vol. 52. – P. 125–136.
 16. Brundell S.M., Tucker K., Chatterton B., et al. The effect of lavage on intraabdominal cell burden // Surg. Endosc. – 2002. – Vol. 16, № 7. – P. 1064–1067.
 17. B. van Ooijen, M.E.L. van der Burg. Surgical treatment or gastric drainage only for intestinal obstruction in patients with carcinoma of the ovary or peritoneal carcinomatosis of other origin // Surgery. – 1993. – Vol. 176, № 5. – P. 469–474.
 18. Cannizzaro R. et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy as a decompressive technique in bowel obstruction due to abdominal carcinomatosis // Endoscopy. – 1995. – Vol. 27, № 4. – P. 317–320.
 19. Doglietto G.B., Pacelli F., Caprino P. Surgery: independent prognostic factor in curable and far advanced gastric cancer // World J. Surg. – 2000. – Vol. 24, № 4. – P. 459–463.
 20. Donald P., Yin-Bun C., Wong N.S. Adrenal insufficiency in intestinal obstruction from carcinomatosis peritonei – a factor of potential importance in symptom palliation // Journal of Pain and Symptom Management. – 2005. – Vol. 29, № 4. – P. 411–418.
 21. Feldman G.B., Knapp R.C. Lymphatic drainage of the peritoneal cavity and its significance in ovarian cancer // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1974. – Vol. 119. – P. 991–994.
 22. Fujimoto S., Zhang B., Minami S. et al. Evaluation of intraoperative intraperitoneal cytology for advanced gastric carcinoma // Oncology. – 2002. – Vol. 62, № 3. – P. 201–208.
 23. Gauderer M.V. et al. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique // J. Pediatr. Surg. – 1980. – Vol. 15, № 6. – P. 872–875.
 24. Glockzin G., Schlitt H., Piso P. Review. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // World J. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 7, № 5. – P. 1–8.
 25. Guillemette L., Catherine A., Laetitia S. Protocol for the Treatment of Malignant Inoperable Bowel Obstruction: A Prospective Study of 80 Cases at Grenoble University Hospital Center // Journal of Pain and Symptom Management. – 2006. – Vol. 31, № 6. – P. 502–512.
 26. Herman L.L. et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy for decompression of the stomach and small bowel // Gastrointest. Endosc. – 1992. – Vol. 38, № 3. – P. 314–318.
 27. Kaibara N., Litsuka Y., Kimura A. et al. Relationship between area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric cancer. // Cancer. – 1989. – Vol. 60. – P. 136–139.
 28. Koppe M.J., Boerman O.C., Wim J.G. et al. Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. Incidence and Current Treatment Strategies // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 243, № 2. – P. 212–222.
 29. Litsuka Y., Matsui T. Prognosis of gastric cancer in relation to the square of serosal invasion // Jpn. J. Cancer Clin. – 1987. – Vol. 33, № 3. – P. 223–225.
 30. Lon S., Annest M.D., Philip C., Jolly M.D. The results of surgical treatment of bowel obstruction caused by peritoneal carcinomatosis // The American Surgeon. – 1979. – № 11. – P. 718–721.
 31. Malone J.J. et al. Palliation of small bowel obstruction by percutaneous gastrostomy in patients with progressive ovarian carcinoma // Obstet. Gynecol. – 1986. – Vol. 68, № 3. – P. 431–433.
 32. Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T., Okajima K. Effectiveness of systemic lymph node dissection in gastric cancer surgery // Gastric Cancer. Tokyo: Springer. – 1993. – P. 293–305.
 33. Mercadante S. et al. Medical Treatment for inoperable malignant bowel obstruction: a qualitative systematic review // Journal of Pain and Symptom Management. – 2007. – Vol. 33, № 2. – P. 217–223.
 34. Newland R., Chapuis P., Smyth E. The prognostic value of substaging colorectal carcinoma: A prognostic study of 1117 cases with standardized pathology // Cancer. – 1987. – Vol. 60. – P. 852–857.
 35. Parsons S.L., Watson S.A., Steele R.J. Phase I/II trial of batimastat, a matrix metalloproteinase inhibitor, in patients with malignant ascites // Eur. J. Surg. Oncol. – 1997. – Vol. 23. – P. 526–531.
 36. Ribeiro U., Gama-Rodrigues J., Safatle-Ribeiro A. Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells obtained by laparoscopic peritoneal lavage in patients with gastric cancer // J. Gastrointest. Surg. – 1998. – Vol. 2, № 3. – P. 244–249.
 37. Ripley R.T., Davis J.L., Kemp C.D. Prospective randomized trial evaluating mandatory second look surgery with HIPEC and CRS vs. standard of care in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases // Trials Journal. – 2010. – Vol. 11, № 62. – P. 1–8.
 38. Robert L., Glass M.D. Small intestinal obstruction from Peritoneal carcinomatosis // The American Journal of Surgery. – 1973. – Vol. 125, № 3. – P. 316–317.
 39. Rony A., Yehuda G. Malignant ascites: past, present, and future // J. Am. Coll. Surg. – 2004. – Vol. 198. – № 6. – P. 999–1011.
 40. Runyon B.A. Care of patients with ascites // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 337–342.
 41. Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O., Beaujard A.C., Rivoire M. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study // Cancer. – 2000. – Vol. 88. – P. 358–363.
 42. Smith E.M., Jayson G.C. The current and future management of malignant ascites // Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 15. – P. 59–72.
 43. Sugarbaker P. H. Management of Peritoneal Carcinomatosis // AMA. – 1989. – Vol. 16. – P. 57–60.
 44. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures // Ann. Surg. – 1995. – Vol. 221. – P. 29–42.
 45. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery: Manual for Physicians and Nurses \ Washington Cancer Institute. Washington: The Ludann Company Grand Rapids. – 1998. – 40 p.
 46. Sugarbaker P.H. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis // Semin. Surg. Oncol. – 1998. – Vol. 14. – P. 254–261.
 47. Sugarbaker P.H. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1999. – Vol. 43. – P. 15–25.
 48. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role // Langenbecks Arch. Surg. – 1999. – Vol. 384. – P. 576–587.
 49. Sugarbaker P.H., Yonemura Y. Clinical pathway for the management of respectable gastric cancer with peritoneal seedings: best palliation with a ray of hope for cure // Oncology. – 2000. – Vol. 58. – P. 96–107.
 50. Sugarbaker P.H. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome // Tumori. – 2001. – Vol. 87, № 4. – P. 3–5.
 51. Sugarbaker P.H. Cytoreduction including total gastrectomy for pseudomyxoma peritonei // Brit. J. Surg. – 2002. – Vol. 89, № 2. – P. 208–212.
 52. Sugarbaker P.H. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis // Journal of Surgical Oncology. – 2007. – Vol. 95. – P. 93–96.
 53. Toun R.C. Management of ovarian cancer // Sem. Oncol. – 1998. – Vol. 25. – P. 335–338.
 54. Turnbull D.M., Guerra J., Fletcher H.S. Results of surgery for obstructing carcinomatosis of gastrointestinal, pancreatic, biliary origin // Journal of Clinical Oncology. – 1989. – Vol. 7, № 3. – P. 381–386.
 55. Vimal M.D., Anangug P., Samarjit S.G. Intestinal obstruction in carcinomatosis // The American Surgeon. – 1980. – № 12. – P. 691–693.
 56. Watson S.A., Morris T.M., Robinson G., et al. Inhibition of organ invasion by the matrix metalloproteinase inhibitor batimastat (BB-94) in two human colon carcinoma metastasis models // Cancer Res. – 1995. – Vol. 55. – P. 3629–3633.
 57. Wisbeck W.M., Becher E.M., Russel A.H. Adenocarcinoma of the stomach: autopsy observations with therapeutic implications for the radiation oncologist // Radiother. Oncol. – 1986. – Vol. 7, № 1. – P. 13–18.
 58. Yonemura Y., Fujimura T., Fushida S. Hyperthermochemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination // World J. Surg. – 1991. – Vol. 15, № 4. – P. 530–536.
 59. Yonemura Y., Endou Y., Fujita H. et al. Role of MMP-7 in the formation of peritoneal dissemination in gastric cancer // Gastric Cancer. – 2000. – Vol. 3, № 2. – P. 63–70.
 60. Yonemura Y., Bandou E., Kinoshita K. et al. Effective therapy for peritoneal dissemination in gastric cancer // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2003. – Vol. 12, № 3. – P. 635–648.

Контактная информация

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ • CLINICAL OBSERVATIONS

УДАЛЕНИЕ МИКСОМЫ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ БЕЗ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Шевченко Ю.Л., Попов Л.В.,
Кучеренко В.С., Борщев Г.Г.

УДК: 616.12-006.325.03-089.878

УДАЛЕНИЕ МИКСОМЫ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ БЕЗ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Shevchenko Ju.L., Popov L.V.,
Kucherenko V.S., Borsev G.G.

Объемные образования сердца — это редкая группа заболеваний и состояний, ранняя диагностика которых затруднена, «естественный» прогноз в большинстве наблюдений плохой, а врачебная тактика неоднозначна. Среди образований сердца наиболее часто встречаются тромбы, опухоли и инородные предметы. Что касается опухолей сердца, необходимо отметить, что по статистике заболеваемость первичными опухолями сердца в популяции составляет менее 0,2%. При этом миксома — наиболее распространенная опухоль сердца. Типичным местом локализации миксомы является левое предсердие. Частота встречаемости миксом правого предсердия была показана исследованием клиники Мейо. В серии аутопсий (1954–1979), включавшей 23673 пациентов, у 41 была выявлена опухоль сердца (0,17%). Миксома была обнаружена у 28 пациентов, причем расположение ее в правом предсердии встретилось, только в 4 случаях (14%).

Являясь доброкачественной по морфологии, миксома в сердце имеет злокачественное течение: существует вероятность обтурации, в том числе внезапной, клапанов сердца и магистральных сосудов, присутствует возможность

ее фрагментации с развитием материальной эмболии, а при ее инфицировании развивается клиническая картина инфекционного эндокардита с угрозой развития сепсиса.

Представляем клиническую демонстрацию пациентки П., 75 лет, поступившей в НМХЦ им Н.И. Пирогова 31 августа 2011 года с жалобами на боли давящего характера за грудиной, возникающие при незначительной физической нагрузке, купирующиеся самостоятельно в покое; одышку, общую слабость и утомляемость при физической нагрузке; перебои в работе сердца, а также повышение артериального давления, максимально до 180/100 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что в апреле 2011 года появился кашель. Тогда же стала отмечать повышение температуры тела до 38°С. Лечилась в стационаре по месту жительства по поводу пневмонии. Была выписана с кратковременным положительным эффектом.

25 июля 2011 года отметила резкое ухудшение состояния в виде возникновения болей в подреберьях, эпигастриальной области, появилась пастозность голеней. Госпитализирована в стационар по месту жительства. Лечилась в пульмонологическом отделении, где в процессе обследования была выявлена ТЭЛА, инфаркт-пневмония. При ЭхоКГ исследовании было обнаружено образование в правом предсердии. Для дообследования и определения тактики дальнейшего лечения была переведена в Пироговский Центр.

Следует подчеркнуть, что период между установлением диагноза и госпитализацией в специализированный стационар составил более месяца.

При поступлении общее состояние больной средней степени тяжести. При ЧПЭхоКГ в полости правого предсердия лоцируется образование, занимающее практически весь его объем. Образование создает гемодинамически значимое сопротивление кровотоку, а также повышение давления в легочной артерии до 60 мм рт. ст. (рис. 1).

Предварительный клинический диагноз: объемное образование правого предсердия неясной этиологии

Осложнение основного заболевания: ТЭЛА, инфаркт-пневмония (от июля 2011 года). Легочная гипертензия. НК 2 А ст.

Сложность оперативного вмешательства у больной заключалась в том, что операция является не только единственным методом лечения, но и должна выполняться в условиях искусственного кровообращения. С другой стороны, подключение аппарата искусственного кровообращения сопряжено с высоким риском эмболических осложнений, вследствие повреждения образования во время канюляции полых вен и невозможность полного его удаления.

Следовательно, необходимо выполнение операции без искусственного кровообращения.

Пироговский Центр имеет уникальный опыт выполнения подобных операций: удаление пули и осколков при огнестрельных ранениях сердца или инфицированных электродов ЭКС из правого предсердия. Было принято решение о выполнении вмешательства на работающем сердце. Пятого сентября 2011 года была выполнена операция — удаление миксомы из правого предсердия на

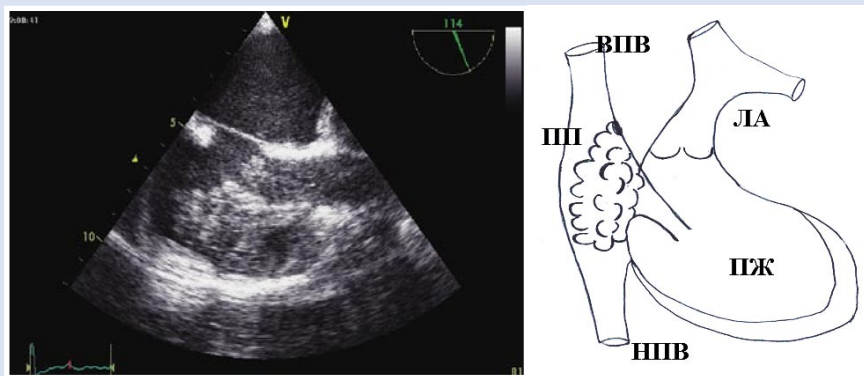


Рис. 1. ЧПЭхоКГ пациентки П., схематическое изображение

работающем сердце без искусственного кровообращения.

Интраоперационно: выполнена срединная продольная стернотомия. Вскрыт перикард. При ревизии полости перикарда определяются увеличенные правые отделы сердца. Полые вены, аорта и легочный ствол обойдены турникетами (Рис. 2).

Последовательно произведено пережатие сначала нижней поллой вены, затем через несколько сердечных циклов верхней поллой вены, а еще через несколько сердечных сокращений - аорты и легочного ствола (Рис. 3).

С этого момента с целью предупреждения развития жизнеугрожающих осложнений на внутрисердечный этап отводили не более 2–2,5 минут. После доступа в правое предсердие было выявлено объемное новообразование – миксома - желеобразной консистенции, прозрачно-желтого цвета, объемом около 50 мл (Рис. 4).

Используя пинцеты, ложку, а также отсосы произведено удаление опухоли единым блоком. С целью исключения рецидива миксомы, выполнено иссечение ее ножки, располагающейся в месте перехода верхней поллой вены в межпредсердную перегородку с учетом близости проводящей системы сердца.

Далее проводили профилактику воздушной эмболии. Последовательно были отпущены турникет с нижней поллой вены с затягиванием кисетного шва вокруг правого предсердия, затем с верхней поллой вены, аорты и легочного ствола.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. На вторые сутки после операции пациентка была переведена в общее отделение. На девятые сутки - выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства.

Таким образом, на основании большого клинического и многолетнего опыта проведения операций на бьющемся сердце при удалении новообразований из его камер академик Ю.Л. Шевченко впервые в мире выполнил успешное оперативное вмешательство: удаление миксомы из правого предсердия без использования искусственного кровообращения.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

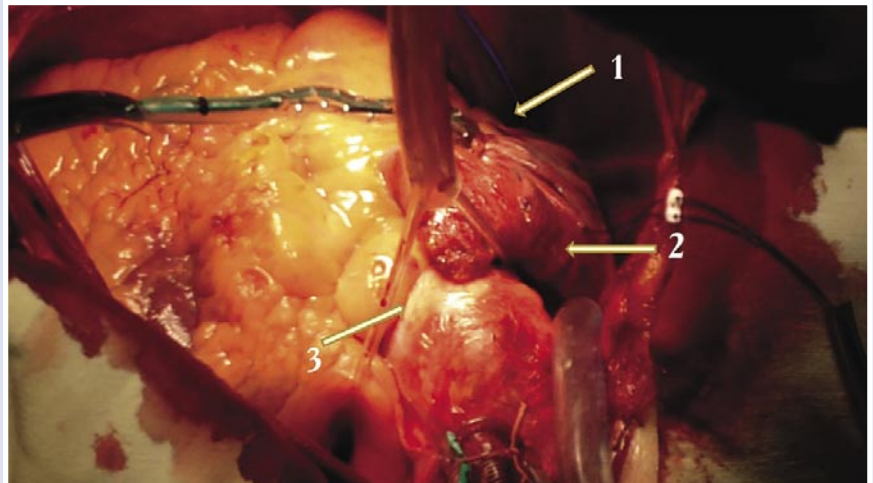


Рис. 2. Вид сердца с наложенными турникетами. Стрелками обозначены: 1 – турникет на нижней поллой вене, 2 – турникет на верхней поллой вене, 3 – турникет на аорте и легочном стволе

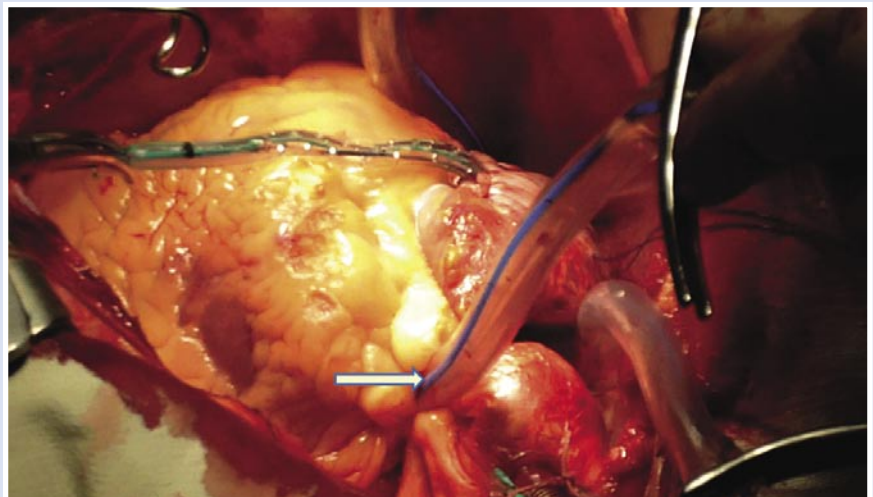


Рис. 3. Вид сердца с пережатыми турникетами. Стрелкой обозначен пережатый турникет аорты и легочной артерии

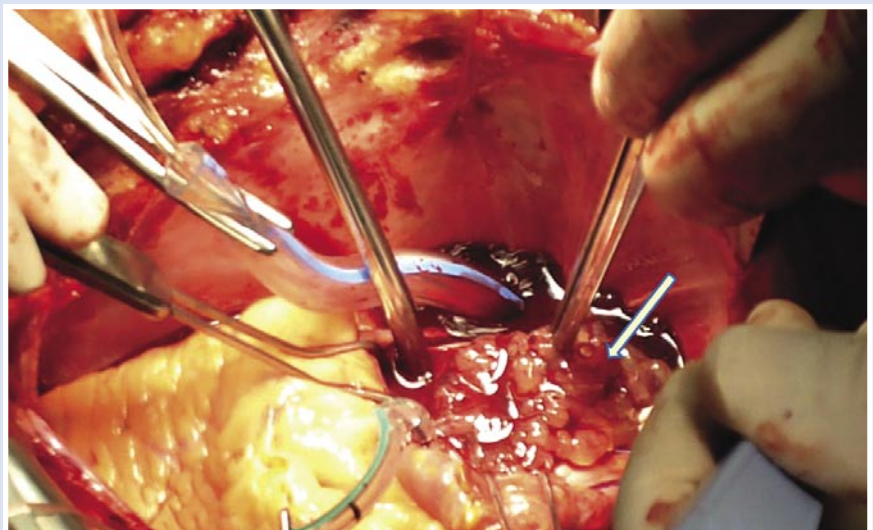


Рис. 4. Вскрыто правое предсердие. Стрелкой обозначена миксома

УСПЕШНЫЕ РОДЫ ПОСЛЕ ФОКУСИРОВАННОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АБЛЯЦИИ МИОМЫ МАТКИ

Бруслик С.В., Политова А.К.,
Демкина И.В., Свиридова Т.И.,
Слабожанкина Е.А.

УДК: 618.4:618.14-006.36:615.837.3

УСПЕШНЫЕ РОДЫ ПОСЛЕ ФОКУСИРОВАННОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АБЛЯЦИИ МИОМЫ МАТКИ

Bruslik S.V., Politova A.K., Demkina I.V.,
Sviridova T.I., Slabozhankina E.A.

Миома матки – доброкачественная опухоль, развивающаяся из гладкомышечной клетки под действием различных факторов. Данная патология представляет собой большую медицинскую и социально-экономическую проблему во всем мире; достаточно сказать, что наблюдается рост заболеваемости у женщин в возрасте до 30 лет; частота первичного и вторичного бесплодия у больных миомой матки – от 15% до 35%. При наступлении беременности у пациенток с миомой матки, осложненное ее течение возникает у каждой второй женщины.

Методы лечения миомы матки претерпели несколько этапов развития – от операций, направленных на удаление органа-мишени, выполняемых на про-

тяжение более чем 150 лет, до органосберегающих, эндоваскулярных, и неинвазивных вмешательств. Пожалуй, самым современным способом лечения миомы является ультразвуковая абляция (так называемая HIFU-абляция¹), принцип действия которой основан на возможности фокусирования энергии ультразвуковых волн в определенной точке. В результате происходит локальный нагрев тканей с их деструкцией и формированием очага некроза. При этом окружающие ткани остаются неповрежденными. Благодаря применению такой технологии удается сохранить матку и прекратить рост миомы или даже подвергнуть ее обратному развитию. Подобные вмешательства пока немногочисленны, поэтому продолжают исследования возможностей клинического применения метода.

Приводим описание редкого клинического наблюдения.

Пациентка Л., 29 лет, обратилась в Пироговский Центр в мае 2009 года для консультации по поводу миомы матки.

Из анамнеза: срочные роды без осложнений через естественные родовые пути в 2000 году. Миома матки впервые выявлена в декабре 2008 года при профилактическом осмотре. От оперативного лечения, не исключающего удаление матки, предложенного в лечебном учреждении по месту жительства, отказалась, т.к. планировала продолжение репродуктивной функции.

Обследована. Раздельное диагностическое выскабливание – фрагменты эндометрия фазы секреции; в лабораторных анализах – без патологических изменений.

При трансабдоминальном и трансвагинальном ультразвуковом исследовании: в толще передней стенки матки выявлен миоматозный узел размерами 53×54×58 мм, объемом 120 см³.

При магнитно-резонансной томографии с контрастированием (Рис. 1) – типичная картина миомы матки, с интенсивностью накопления контрастного вещества, сопоставимой с интенсивностью накопления миометрием, что косвенно свидетельствует о возможности дальнейшего роста миомы.

На консилиуме специалистов лучевой диагностики совместно с гинекологами, при обсуждении возможных вариантов лечения, учитывая размеры и характер расположения миомы, а также желание женщины сохранить матку и иметь ребенка, принято решение о выполнении ультразвуковой абляции миомы матки.

20.06.2009 г. выполнена HIFU-абляция. Суммарное количество импульсов составило 836; усредненная мощность импульса – 247 Вт. Продолжительность воздействия – 130 мин. (Рис. 2, 3а, б).

При динамическом наблюдении через 6 месяцев после HIFU-абляции: на УЗ-сканогамме (Рис. 4) – повышение эхоплотности ткани миоматозного узла, на МР-томограмме (Рис. 5) – определяется граница узла, внутри которого отчетливо видна область, не накапливающая контрастное вещество, а именно, зона некроза, сформировавшаяся в результате термического воздействия и составляющая 50% от первоначального объема узла. При этом объем узла уменьшился на 30%.

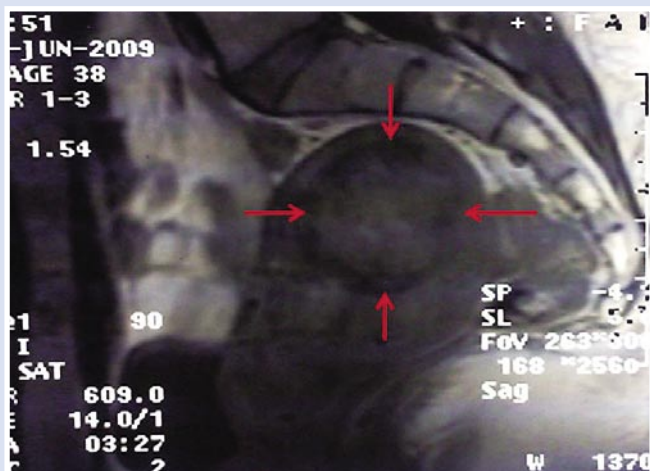


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма миомы матки до ультразвуковой абляции. Стрелками обозначены границы миомы

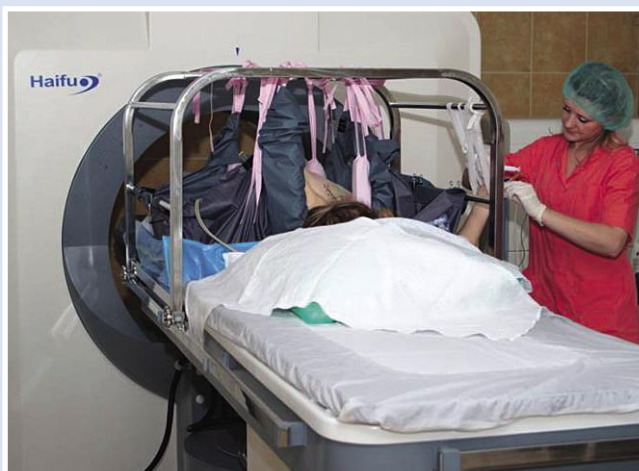


Рис. 2. Общий вид установки HIFU и положение пациентки во время HIFU-абляции

¹ HIFU – от англ. High Intensive Focused Ultrasound – высокоинтенсивный фокусированный ультразвук

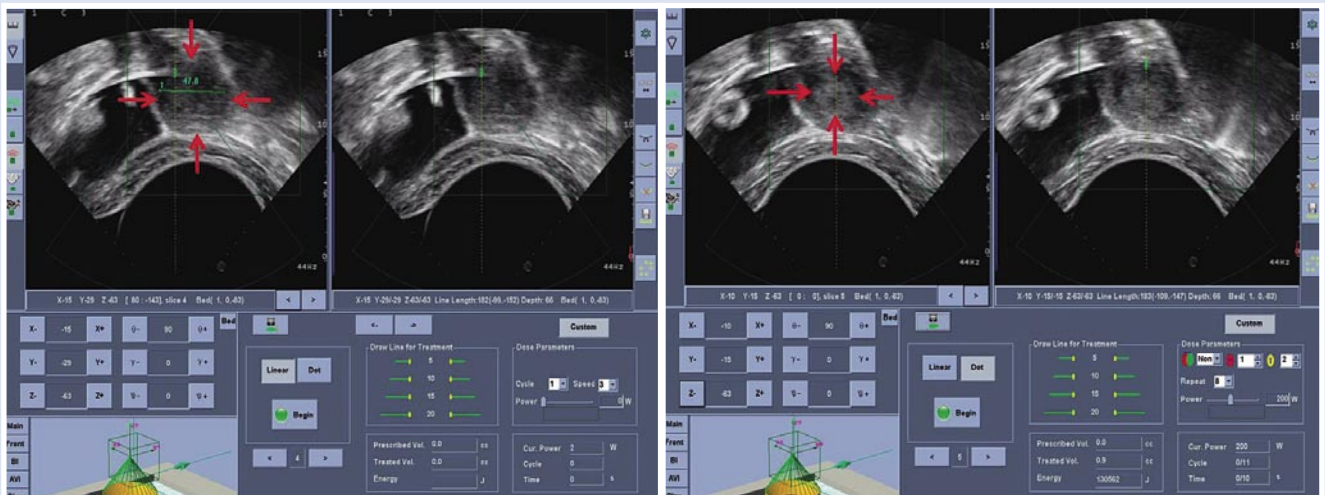


Рис. 3. Интраоперационная ультразвуковая сканограмма. А – до воздействия. Б – в процессе воздействия (эхоплотность узла повысилась – указано стрелками)

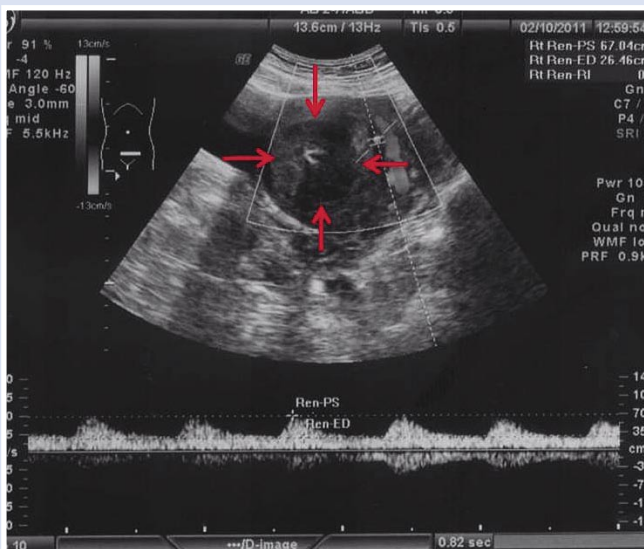


Рис. 4. Ультразвуковая сканограмма миомы матки после УЗ-абляции (эхоплотность миоматозного узла повышена – указано стрелками)



Рис. 5. Магнитно-резонансная томограмма миомы матки после УЗ-абляции (границы некроза указаны стрелками)

Через 1 год после HIFU-абляции наступила беременность, закончившаяся срочными родами через естественные родовые пути.

С разрешения пациентки мы демонстрируем фотографию счастливого материнства.

При динамическом наблюдении через 2 года: при контрольных УЗИ и МРТ отмечено уменьшение миомы на 55%, при этом зона отсутствия накопления контрастного вещества составляет 25% оставшегося объема. Сохраняется тенденция к уменьшению узла. Новых миоматозных узлов не выявлено.



Таким образом, мы подтверждаем, пока еще немногочисленные, данные мировой литературы об эффективности, безопасности и хорошей переносимости пациентками этого нового метода.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru

15 МАРТА 2012 ГОДА В НАЦИОНАЛЬНОМ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА СОСТОЯЛСЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ СЕМИНАР «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ТЕРМООБЛИТЕРАЦИИ В ПРАКТИКЕ ФЛЕБОЛОГА»

Стойко Ю.М., Матвеев С.А., Мазайшвили К.В.,
 Куликова С.Е., Хлевцова Т.В., Суворов К.С.

УДК: &&&&&&&&????????????

15 МАРТА 2012 ГОДА В НАЦИОНАЛЬНОМ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА СОСТОЯЛСЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ СЕМИНАР «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ТЕРМООБЛИТЕРАЦИИ В ПРАКТИКЕ ФЛЕБОЛОГА»

Stojko Ju.M., Matveev S.A., Mazajshvili K.V., Kulikova S.E., Hlevtova T.V., Suvorov K.S.

В семинаре приняли участие более 200 специалистов из разных регионов России и Ближнего Зарубежья. Это был первый семинар такого высокого уровня, проводимый в новом актовом зале Пироговского центра.

Открывал семинар Президент Пироговского центра академик РАМН Юрий Леонидович Шевченко.

Первый доклад «Эндовенозная термооблитерация в современной флебологии» сделал доцент кафедры хирургии института усовершенствования врачей Национального Медико-Хирургического центра им. Н.И. Пирогова Мазайшвили Константин Витальевич. В нем он осветил исторические вехи в развитии методов эндовенозной термооблитерации от момента их появления по сегодняшний день. Впервые о лечении варикозного расширения вен при помощи их радиочастотной облитерации (РЧО) было сообщено в Берне еще в 1998 году. В те времена РЧО проводилась под общей анестезией в сочетании с кроссектомией. Через год, в 1999 году появилось первое упоминание о эндовенозной лазерной облитерации (ЭВЛО). В 2002 году Т. Proebstle et al., используя диодный лазер с длиной волны 940 нм создали гипотезу, объясняющую механизм ЭВЛО. Основную роль в механизме ЭВЛО они отводили поглощению излучения гемоглобином. При этом, по мнению авторов, выделялись пузырьки пара, вызывающие ожог интимы вены. В последующем возникала её тромботическая окклюзия с последующим рубцовым перерождением. Через год, в 2003 г., технология РЧО обогатилась электродом ClosurePlus, обратная связь в



котором осуществлялась по импедансу и температуре. Новая технология, по сравнению с ЭВЛО, показала меньше побочных явлений после операции. Однако, уже через два года, в 2005 г., появились публикации об использовании «водопоглощаемого» спектра лазерного излучения (с длинами волн порядка 1300–1600 нм). Было убедительно показано, что увеличение длины волны лазерного излучения сопровождается меньшими побочными эффектами во время и после

ЭВЛО. Это вызвало всплеск интереса к новой технологии ЭВЛО, именно с этого периода началось триумфальное шествие эндовенозной термооблитерации по всем пяти континентам. В 2006 году компания VNUS, которой принадлежат права на технологию РЧО, представила новый электрод ClosureFast. Технология ClosureFast основана на разогреве 7 см рабочей части электрода, которая передает венозную тепло путем прямой теплопередачи. В отличие от предыдущей технологии

ClosurePlus, при которой ткань, прилегающая к электроду, а не сам электрод, являлся источником теплоты, технология ClosureFast работает как простой «утюг», равномерно передавая стенке вены свое тепло. При достижении температуры в 120 градусов микропроцессор в генераторе поддерживает эту температуру в течение 20 секунд (1 цикл). При этом достигается достаточно высокая равномерность прогрева стенки вены. Метод показал высокую клиническую эффективность, при меньшем количестве побочных эффектов (по сравнению с ЭВЛО). В 2009 г. были представлены первые данные по использованию радиальных световодов для ЭВЛО. Они показали меньшую карбонизацию и температуру нагрева рабочей части, а так же низкий уровень болевого синдрома после операции, сравнимого с РЧО. Высказывалось мнение, что объединение в едином комплексе «водопоглощающего» лазерного излучения и радиального световода позволит выполнять ЭВЛО без анестезии. Затем были приведены результаты рандомизированных клинических исследований сравнивающих ClosurePlus & ЭВЛО (4 исследования) и ClosureFast & ЭВЛО (6 исследований). Далее были представлены уникальные экспериментальные данные о биофизических процессах во время ЭВЛО и РЧО, полученные в совместных исследованиях НМХЦ им. Н.И. Пирогова, Института общей физики РАН и МГУ им. М. Ломоносова. В заключении докладчик добавил, что оба метода по-прежнему не доведены до совершенства, ввести тонкий РЧ-электрод или лазерный световод под ультразвуковым контролем не представляет на сегодняшний день каких-либо технических сложностей, но хирургическая целесообразность воздействия может быть оценена только после глубокого анализа результатов многочисленных исследований.

Доклад о возможностях радиочастотной облитерации в устранении вертикального рефлюкса по магистральным подкожным венам представил д.м.н., профессор Ларин Сергей Иванович (г.Волгоград). Докладчик привел свои данные о наличии сохраняющегося рефлюкса в культе большой подкожной вены через 6 месяцев после проведенной РЧО и наличии сохраняющегося рефлюкса в латеральной притоке через год после РЧО. Рассуждая о причинах реканализации приустьегового отдела после РЧО профессор С.И. Ларин сослался на работу академика РАМН и РАН В.С. Савельева «Болезни магистральных вен» 1967 г., в которой

упоминается о влиянии на процесс восстановления проходимости тромбированной вены колебаний венозного давления в ближайших свободных от тромбов участках поверхностных вен. Благодаря этому возникает своего рода гидравлический «таран», который действуя на стенку вены в области периферического синуса, способствует увеличению последнего в размерах, что в конечном итоге приводит к восстановлению проходимости тромбированной вены.

Хлевтова Татьяна Валерьевна, ассистент кафедры хирургии института усовершенствования врачей Пироговского центра, свой доклад посвятила актуальному для практической флебологии вопросу: болевому синдрому после эндовенозной термооблитерации и путях его минимизации. Среди причин послеоперационной боли, Татьяна Валерьевна важное место отводит возникновению перфораций венозной стенки. Были приведены результаты серий экспериментов на удалённых отрезках вен. В выводах докладчик сообщила, что венозная стенка для «гемоглобинпоглощающего» излучения более прозрачна, чем для «водопоглощающего». Попадание крови в перивенозное пространство при создании анестезии приводит к мгновенному её разогреву под действием лазерного излучения. Выделение при этом газа и резкое повышение давления (эффект микро-взрыва) – важная причина образования сквозных повреждений стенки вены и как следствие болевого синдрома. В докладе были представлены экспериментальные данные по оптической плотности сред венозного комплекса, от свойств которых зависит распространение лазерной энергии и возникновение болевого синдрома. Эти уникальные данные были получены в совместном исследовании НМХЦ им. Н.И. Пирогова и НИИ биохимии РАН. Они позволяют математически рассчитать вероятность возникновения дистантных повреждений перивенозных тканей при ЭВЛО с любыми длинами волн. Для минимизации болевого синдрома предложены технический и клинический пути. Лучшие результаты показало использование лазерных аппаратов с длиной волны 1470 нм. Не следует забывать и о качественном выполнении тумесцентной анестезии, а так же ограничение по диаметру вены при отборе больных на эндовенозную термооблитерацию. Клинический путь минимизации должен включать в себя использование оптимальной длительности ношения компрессионного трикотажа 2 класса;

назначении противовоспалительных препаратов; назначении флебопротекторов в предоперационном и послеоперационном периоде. Приведены данные собственного клинического исследования, которое показало, что уменьшение срока круглосуточной непрерывной компрессии статистически значимо снижает выраженность болевого синдрома; при этом частота реканализаций вены не увеличивается.

По завершении доклада теоретическую часть продолжили дискуссионные прения, в которых следует выделить соображения Корчагиной Валентины Юрьевны, заведующей отделением сосудистой хирургии Дрезненской городской больницы Орехово-Зуевского района Московской области. Она представила слушателям патент на способ лечения варикозной болезни методом надфасциального пересечения перфорантных вен. Далее последовала демонстрация результатов проведенного лечения, в которой нельзя не отметить положительный эффект выбранной тактики.

Практическая часть семинара была представлена трансляцией из операционной, в которой выполнялись эндовенозная лазерная и радиочастотная облитерация большой подкожной вены (хирургическая бригада: Мазайшвили К.В., Хлевтова Т.В.). Данные вмешательства были выполнены у 2 пациентов с варикозной болезнью клинического класса С2 по классификации CEAP. Непосредственно перед трансляцией больных обследовали с применением дуплексного ангиосканирования. У обоих пациентов имелась несостоятельность сафено-фemorального соустья с рефлюксом по большой подкожной вене до верхней трети голени. Диаметр ствола в положении стоя не превышал 8 мм. По завершении основного этапа вмешательства Мазайшвили К.В. и Хлевтова Т.В. провели микропенную склерооблитерацию варикозно измененных притоков большой подкожной вены и сформировали бандаж, используя валики для эксцентрической компрессии и трикотаж второго класса компрессии.

В заключение следует отметить, что научно-практический семинар прошел в режиме активной дискуссии и показал, что темпы развития отечественной флебологии не снижаются, а интерес к различным проблемам этой отрасли хирургической науки значителен.



**ИНСТИТУТ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ
ВРАЧЕЙ**

НАЦИОНАЛЬНОГО
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЦЕНТРА им. Н.И. ПИРОГОВА

КОНКУРС НА ЗАМЕЩЕНИЕ ВАКАНТНЫХ ДОЛЖНОСТЕЙ ПРОФЕССОРСКО-ПРЕПОДАВАТЕЛЬСКОГО СОСТАВА

Кафедра «Неврологии с курсом нейрохирургии»	Доцент кафедры, к.м.н. – 0,25 ставки
Кафедра «Оториноларингологии»	Доцент кафедры, к.м.н. – 0,25 ставки
Кафедра «Сестринского дела»	Ассистент кафедры, к.м.н. (б/уч.ст.) – 0,5 ставки
Кафедра «Челюстно-лицевой хирургии и стоматологии»	Ассистент кафедры, к.м.н. (б/уч.ст.) – 0,25 ставки